

**Biológiai, kognitív és pszichopatológiai jellemzők
szkizofréniában, hangulatzavarokban és egyes
gyermekpszichiátriai kórképekben**

MTA Doktori Értekezés

Dr. Tényi Tamás



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Központ
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

2017

1 Tartalomjegyzék

1	Tartalomjegyzék	2
2	Rövidítések jegyzéke	4
3	Genetikai, idegfejlődési és környezeti tényezők a szkizofrénia, a hangulatzavarok és egyes gyermekpszichiátriai betegségek hátterében	7
3.1	Tünettan, nozológia és diagnosztikus stabilitás.....	7
3.2	Az idegfejlődési deficitről a pszichózisok és egyes gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásának hátterében	10
3.3	A környezeti tényezők és a stressz szerepe az idegfejlődési zavarok kialakulása során ..	22
4	Célkitűzések	27
5	Biológiai markerek vizsgálata szkizofréniában	29
5.1	Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofréniában szenvedő és alkoholdependens betegek körében	29
5.2	A minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás vizsgálata szkizofréniában.....	41
5.3	Időelőtti centroméra szétválás szkizofréniában	48
5.4	Minor fizikális anomáliák szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban	53
5.5	Minor fizikális anomáliák erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében	59
5.6	Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett minor fizikális anomália vizsgálatok.....	66
6	A szociális kogníció vizsgálata szkizofréniában	74
6.1	Bevezetés	74
6.2	Mentalizációs deficit remissziós fázisban	76
6.3	Nyelvpragmatikai deficit szkizofréniában	82
6.4	Szürkeállomány csökkenés és mentalizációs deficit szkizofrénia korai fázisában: voxel-alapú morfometriás vizsgálat.....	89
6.5	A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegeknél.....	95
6.6	Szkizofrén betegek ironia értelmezésének és kontextus feldolgozásának vizsgálata funkcionális MRI-vel	104
6.7	Jó általános kognitív készségek hatása az ironia megértésére szkizofréniában.....	115
7	Ritka pszichiátriai tünetek pszichopatológiai és pszichodinamikus vonatkozásai szkizofrén pszichózisokban.....	124
7.1	Bevezetés	124
7.2	A megfertőzöttségi téveszme (Ekblom-tünet) és a sajátzág téveszme társulása szkizofréniában – az első szakirodalmi közlés.....	125

7.3	A szelf klonális pluralizációja – a kóros identifikációk egy általunk leírt formája	133
7.4	Korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme – az első szakirodalmi közlés	141
7.5	Terhességi téveszme és megfertőzöttségi téveszme megjelenése férfi betegben – az első szakirodalmi közlés	152
7.6	Folie communiquée és folie simultanée együttes megjelenése – az első szakirodalmi közlés	157
8	Minor fizikális anomáliák és szteroid-profilok vizsgálata hangulatzavarokban	162
8.1	Minor fizikális anomáliák nem-familiáris unipoláris major depresszióban	162
8.2	Minor fizikális anomáliák bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban	169
8.3	Vizeletszteroid-profilok vizsgálata unipoláris rekurrens major depresszióban	177
9	A minor fizikális anomáliák és a szociális kogníció vizsgálata gyermekpszichiátriai kórképekben	185
9.1	Minor fizikális anomáliák vizsgálata Tourette-szindrómában	185
9.2	Minor fizikális anomáliák vizsgálata autizmusban	192
9.3	Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél	197
10	Új eredmények összefoglalása	202
11	Irodalom	208
12	A szerző értekezéshez kapcsolódó könyveinek, tudományos közleményeinek és könyvfejezeteinek listája.....	241
13	A szerző értekezéshez nem kapcsolódó könyveinek, tankönyveinek, tankönyvfejezeteinek, tudományos közleményeinek, könyvfejezeteinek és konferenciakötetben megjelent fejezeteinek listája	249
14	Köszönetnyilvánítás.....	264
15	Függelékek	265
16	MTMT adatok – A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvostudományi Osztály előírásai szerint	278

2 Rövidítések jegyzéke

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome

ANK3 – Ankyrin3

ANOVA – Analysis of variance

aTHB – Allo-tetrahidrokortikoszteron

BA – Brodmann area

BOLD – Blood oxygen level dependent

CACNA1C – Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1C

CACNB2 - Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2

CI – Confidence interval

β -CL – β -kortolon

CNV – Copy Number Variation

CT – Computed Tomography

DHEA – Dehidroepiandroszteron

DHEAS – Dehidroepiandroszteron-szulfát

DLPFC – Dorsolateralis prefrontalis cortex

DMPFC – Dorsomedialis prefrontalis cortex

DMN – Default mode network

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition

DSM-IV-TR - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition Text Revision

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition

EEG – Elektroencefalográfia

E – Etiokolanolon

EPI – Echo Planar Imaging

FEAT – fMRI Expert Analysis Tool

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging

FSL – FMRIB's Software Library

FV – Fenogenetikai variáns

GLM – Generalized Linear Model

HAMD – Hamilton Depression Rating Scale

11 β -HSD - 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz

HPA – Hypothalamic-pituitary-adrenal

IMEI – Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet

IQ – Intelligence quotient

I – Irónia

IPL – inferior parietalis lobulus

IS – Irónia segítségével

ISI – Interstimulus interval

ITI – Inter-trial interval

ITIH3-ITIH4 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4

LSD – Lizergsav-dietilamid

MAWI – Magyar Wechsler Intelligencia teszt

MFA – Minor fizikális anomália

MFG – Medialis frontalis gyrus

MM – Minor malformáció

MMSE – Mini Mental State Examination

MNI – Montreal Neurological Institute

MPRAGE – Magnetization prepared rapid gradient echo

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MTG – Gyrus temporalis medialis

NADPH-d – Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase

NS – Non significant

OR – Odds ratio

PANNS – Positive and Negative Syndrome Scale

PCD – Premature Centromere Division

PET – Positron Emission Tomography

RLS – Restless Legs Syndrome

SD – Standard Deviation

SE – Standard Error

SFG – Gyrus frontalis superior

SPECT – Single-photon emission computed tomography

STS – Sulcus temporalis superior

STG – Gyrus temporalis superior

THB - Tetrahydrokortikoszteron

VBM – Voxel-based morphometry

ZNF804A - Zinc finger protein

3 Genetikai, idegfejlődési és környezeti tényezők a szkizofrénia, a hangulatzavarok és egyes gyermekpszichiátriai betegségek hátterében

3.1 Tünettan, nozológia és diagnosztikus stabilitás

A szkizofrénia súlyos mentális betegség, amelynek a prevalenciája 1% körüli (Kendler és mtsai,1996). A betegséggel élők a pozitív, negatív, kognitív és affektív tünetek individuális társulását mutatják, a tünetek súlyossága a prodromális szakaszban és a betegség különböző stádiumaiban igen nagy változatosságot mutat (Schmitt és mtsai,2014). A prodromális időszakot nem-specifikus negatív és kognitív szimptómák jellemzik, majd az első epizóddal jelennek meg a betegség pozitív tünetei (Falkai és mtsai,2011). Gyakran a remisszió sem teljes, a negatív tünetek ekkor is észlelhetők, s a betegek 30%-ában enyhe intenzitással pozitív tünetek is perzisztálnak (Hasan és mtsai, 2012, Schmitt és mtsai, 2014). A pozitív tünettant a hallucinációk, téveszmék, inkohereus gondolkodás és a dezorganizált magatartás jellemzik, a negatív tünetek közül többek között az affektív sivárság, a szociális visszahúzódás, az anhedonia és az alogia említhető (Crow,1980, Andreasen és mtsai,1995). Az affektív tünetek (szorongás, depresszív tünetek, szuicidalitás) mellett a munkamemória, a figyelem, a szociális kogníció és a végrehajtó funkciók területén is mutatkoznak deficitek (Heinrichs,Zakzanis,1998, Rapoport és mtsai, 2012, Tandon és mtsai,2008).

A hangulatzavarok családjába, többek között a major depresszió és a bipoláris zavar tartoznak. A major depresszió élettartam prevalenciája 16 és 20% között húzódik (Williams és mtsai,2007, Schmitt és mtsai,2014), míg a bipoláris zavar élettartam prevalenciája 3% körül mozog (Merikangas és mtsai,2007). A depressziós epizódok tüneteit többek között a hypothyria, a pszichomotilitás és a gondolkodás meglassultsága, valamint vegetatív tünetek alkotják, a mániás fázist az irritabilitás, a felhangoltság, a

gondolkodás és a pszichomotoros aktivitás felgyorsulása jellemzi a DSM-5 kritériumai szerint (American Psychiatric Association,2013). A hangulati tünetek mellett mindkét hangulatzavarban megfigyelhetők a kognitív diszfunkció jellegzetességei is, főként a figyelem, a memória és a végrehajtó funkciók területén (Torres és mtsai,2007, Schmitt és mtsai,2014).

Kraepelin (1919) klasszikus dichotóm felfogásával szemben, számos újabb adat alapján úgy tűnik, hogy a szkizofrénia és a hangulatzavarok közötti egyértelmű határ meghúzása sok vonatkozásban félrevezető, mivel a familiáris genetikai háttér, a pszichotikus tünettan, az emocionális diszreguláció, a magatartástünetek és a kognitív szimptomatológia vonatkozásában számos átfedés észlelhető (Lichenstein és mtsai,2009, Maier és mtsai,2006, Tamminga és mtsai,2013, Liberg és mtsai,2016, Hill és mtsai,2013). Guislain, Zeller, majd Griesinger egységpszichózis koncepciója (Berrios,Beer,1994), amely szerint a különböző pszichotikus szindrómák egy patológiás folyamat különböző megnyilvánulási formái, az 1980-as évektől Crow (1986,1990) és más kutatók (Torrey,1999, Akabaliyev és mtsai,2014) pszichózis kontinuum elméletében köszönt vissza. Crow (1986, 1990) dolgozataiban három érvet sorakoztatott fel (Trixler,Tényi,2000). Idézte Kendell és munkatársainak vizsgálatát, amelyben a kutatók a tünettan diszkrimináns funkcióanalízise során nem tudták a két betegséget elkülöníteni, s a legtöbb beteg a két nagy betegségkategória közös középpontjához került (Kendell, Gourlay, 1970). Második érvként Crow a két betegség közös jellegzetességeire hivatkozott, mint a születési évszak (Crow, 1986, 1990, Hare, 1978, Liberg és mtsai,2016) azonosságai, vagy a hasonló terápiás válasz jelensége (Biedermann és mtsai,1979, Crow, 1986,1990). Harmadik érvként felsorakoztatta azt a tényt, hogy szkizofrén betegek családtagjai, szülei között számos esetben affektív pszichózisban

(Powell és mtsai,1973) vagy szkizoaffektív zavarban szenvedő személyek is megtalálhatók (Angst és mtsai,1979, Kendler és mtsai,1985), amely a két betegség közötti genetikai átfedés bizonyítékeként tekinthető (Liberg és mtsai,2016). Későbbiekben Lichenstein és munkatársai (2009) is igazolták, hogy a két betegség részben közös genetikai hátteret is mutat, így kimutatták, hogy a bipoláris zavarban szenvedő betegek biológiai hozzátartozóinak nagyobb a rizikója a szkizofrénia kialakulására, amely eredményeket egy újabb vizsgálat is alátámasztott (Tamminga és mtsai,2013). Újabb teljes genom asszociációs vizsgálatok azonosítottak olyan egy pontos nukleotid-polimorfizmusokat, amelyek mindkét betegség genetikai meghatározottsága esetében közösek (ZNF804A, ITIH3-ITIH4, ANK3, CAC-NA1C) (Bergen és mtsai,2012, Sullivan és mtsai,2012). A CACNB2 asszociációját találták szkizofréniával, bipoláris zavarral és major depresszióval is (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium és mtsai, 2013). Egy idekapcsolódó alternatív megközelítés még (Lieberg és mtsai,2016), hogy a két betegség egy ún. kezdeti pluripotens állapotból alakul ki, amelyből a későbbiekben fejlődik ki az egyik vagy a másik kórkép annak teljes fenomenológiájával (McGorry és mtsai,2014). A korai időszakra jellemző diagnosztikus instabilitást igazolja egy újabb vizsgálat, amely 64 bipoláris I-es zavarral diagnosztizált serdülő esetében 8 év után 63.6%-ban diagnosztizált bipoláris I-es zavart, míg 18.2%-ban az ismételt diagnózis szkizofrénia, 18.2 %-ban szkizoaffektív zavar volt (Consoli és mtsai,2014). A diagnosztikus stabilitás kérdéskörét emellett több más vizsgálat is tanulmányozta (Rahm, Cullberg,2007, Amin és mtsai,1999, Schimmelmann és mtsai, 2005,Chang és mtsai,2009, Liberg és mtsai,2016), amely alapján az állapítható meg, hogy a szkizofrénia és a bipoláris zavar esetében egy viszonylag magas diagnosztikus stabilitás (>80%) áll fenn, azonban a diagnózis az esetek egy kisebb részében az idő során változik, leggyakrabban a szkizofreniform pszichózis (itt a diagnosztikus stabilitás csak 40%) esetében

(Schimmelmann és mtsai,2005). Ahogy már láttuk, s ahogy ezen fejezetben, majd értekezésem későbbi szakaszaiban is látható lesz, a különböző biológiai és kognitív markerek esetében azonban sok esetben átfedések igazolhatóak, amelyek a kóreredet megismerésének, közös és elkülönülő aspektusainak pontos feltárását teszi szükségessé. Fontos feltárni, hogy a közös pontok és az átfedések mellett melyek azok a betegség-specifikus, endofenotipikus jellegzetességek, amelyek elkülönítik egymástól a pszichotikus betegségeket és az idegfejlődési háttérű egyéb, elsősorban gyermekkorban induló kórképeket (autizmus, figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar, mentális retardáció, Tourette-szindróma) (Lieberg és mtsai,2016, Schmitt és mtsai,2014, Owen és mtsai,2011, Rapoport és mtsai,2012).

3.2 Az idegfejlődési deficitről a pszichózisok és egyes gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásának háttérében

A szkizofrénia kialakulásának háttéréről kialakított számos megközelítés közül az idegrendszer fejlődésének a zavarait tarthatjuk a legmeghatározóbb elméletnek (Buckley, 1998, Tandon és mtsai 2008, Janka, 1995,Tényi,Trixler, 1999, Weinberger, 1987, Lieberg és mtsai, 2016, Schmitt és mtsai,2014, Owen és mtsai,2011, Halmai,Tényi,2013). Ezen idegfejlődési (neurodevelopmentális) elmélet különböző variánsaiban alapvetően közös, hogy itt a betegség kialakulását, egy, a betegség kezdete előtt már hosszú (Weinberger, 1987), míg mások szerint rövidebb (Feinberg,1997) ideje fennálló abnormalitás jellemzi, amely abnormalitást az idegrendszer fejlődésének, érésének a zavara jelenti. A szkizofrénia idegfejlődési elméletét támasztja alá a típusosan serdülőkori vagy fiatal felnőttkori kezdet, továbbá a számos és jól dokumentált strukturális és funkcionális abnormalitás a betegség indulásakor (Buckley,1998, Johnstone és mtsai,1976, Tandon és mtsai,2008,Liberg és mtsai,2016), a premorbiden fennálló enyhe, de kimutatható intellektuális deficitek (Tandon és mtsai,2008), valamint azok a neuropatológiai

eredmények, amelyek fejlődési és nem szerzett encephalopathia mellett szólnak (astrocytosis hiánya post mortem vizsgálatokban, Falkai és mtsai, 1988, 1999). Ezzel a modellel szemben a neurodegeneratív elmélet lényege, hogy a betegségért felelős abnormalitás a betegség lefolyásakor alakul ki, és a lefolyás során progresszíven rosszabbodik. Az elmúlt évtizedekben az is egyértelművé vált, hogy szkizofrénia esetében a neurodevelopmentális meghatározottság mellett szerepet játszanak neuroprogresszív komponensek is (Woods, 1998, Tandon és mtsai, 2008).

Az idegfejlődési elmélet a képalkotó technikák fejlődése által további támogatást nyert, számos CT vizsgálat az egészséges kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákat írt le szkizofrén páciensekben (részletesen áttekinti, Tényi, Trixler, 1999). A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) elterjedése lehetővé tette a fehér- és a szürkeállomány pontos elkülönítését. Az MRI vizsgálatok kezdetben a CT által leírt eredményeket támasztották alá, majd később a medialis temporalis struktúrák szürkeállományának csökkenését írták le, beleértve a hippocampus, az amygdala és a parahippocampalis gyrus területét (Lewis, 1997). Későbbi vizsgálatok a szürkeállomány teljességének csökkenését vizsgálták, a kontrollokéhoz képest 4-18%-al kisebb térfogatot leírva szkizofrén páciensekben (Zipursky és mtsai, 1992, Harvey és mtsai, 1993). Számos vizsgálat adataira alapozva Lewis 1997-ben a kéreg szürkeállományának 5-8% közötti csökkenését véleményezte, ám nem talált kapcsolatot a betegség fennállásának időtartama, és a csökkenés mértéke között, amely eredmény a szkizofrénia inkább neurodevelopmentális, mint degeneratív hátterét látszott alátámasztani (Lewis, 1997). Egy 2001-es áttekintő közleményében Shenton és munkatársai (2001) 193 strukturális MRI vizsgálat eredményét elemezték. 55, oldalkamrákat érintő MRI vizsgálat áttekintése alapján a vizsgálatok 80%-a számolt be a kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákról szkizofrén páciensekben. 49 temporalis struktúrákat elemző vizsgálat

74%-a a medialis temporalis struktúrák - beleértve az amygdalát, hippocampust, parahippocampalis valamint a neocorticalis temporalis régiókat - redukcióját írta le. A 33 harmadik agykamrát érintő vizsgálat 73%-a megnagyobbodott harmadik agykamrát írt le. A parietalis lebeny területét magában foglaló 15 vizsgálat 60%-a, valamint az 50 frontális lebeny vizsgálat 59%-a mutatott volumencsökkenést szkizofréniában. Kiemelendő, hogy a 12 cavum septi pellucidi vizsgálat 92%-a a cavum megnagyobbodását írta le, a szkizofrénia neurodevelopmentális eredetét támasztva alá ezzel (Shenton és mtsai, 2001). Ezen áttekintő közlemény megállapításai, valamint Shenton és Kubicki újabb dolgozata szerint az abnormalitások mintázata és száma következetesen összefügg az agyi régiók közötti kapcsolat zavaaraival, melyek legnagyobb valószínűség szerint idegfejlődési háttérrel rendelkeznek, bár vannak utalások arra, hogy bizonyos területek - mint a gyrus temporalis superior - mutathatják a volumencsökkenés progresszióját a betegség korai szakaszában (Shenton, Kubicki, 2009). Az MRI vizsgálatok egy rendkívül fontos területe az első epizódos páciensek vizsgálata. E vizsgálatok két alapvető kérdésre is válasszal szolgálhatnak: (1) jelen vannak-e az agyi abnormalitások a betegség első megjelenésekor, ami szkizofrénia háttérében egy markáns idegfejlődési komponens meglétét támasztaná alá, valamint (2) ha jelen vannak, ezen abnormalitások statikusak, vagy pedig progressziót mutatnak? Az elmúlt években számos MRI vizsgálat tanulmányozott különböző corticalis és subcorticalis területeket első epizódos szkizofrén betegekben. Jelentős részük az agyi abnormalitások hosszabb ideje fennálló betegség eseteiben észleltekhöz hasonló mintázatát írta le, míg néhány vizsgálat az agyi struktúrák kisebb, nem jelentőségteljes változásait rögzítette (Vita és mtsai, 2006, Tényi, 2011). További tisztázás céljából Vita és munkacsoportja (Vita és mtsai, 2006) az első epizódos szkizofrén betegek és egészséges kontrollok agyi területeinek kvantitatív mérését végző MRI vizsgálatokat tekintettek át. 21 vizsgálatot azonosítottak, és az eredmények a harmadik

agykamra térfogatának növekedését, valamint az egész agy és a hippocampus térfogatának csökkenését mutatták. Ezen meta-analízis nem erősítette meg a halántéklebény és az amygdala térfogatának csökkenését első epizódos betegekben, mely azt jelentheti, hogy bizonyos agyi eltérések még nincsenek jelen a szkizofrénia első megjelenésekor, alátámasztva azt az elméletet, mely a különböző struktúrák eltérő mintázatú részvételét feltételezi a betegség lefolyása során (Vita és mtsai, 2006). Az agyi strukturális képalkotás különböző módszereinek (pl. diffúziós tenzor képalkotás) és a funkcionális MRI vizsgálatok kombinációja tisztázhatja a nyelv, érzelmek, figyelmi funkciók vagy mentalizáció hálózatainak eltéréseit szkizofrén betegekben (Shenton, Kubicki, 2009, Tényi, 2011).

Bipoláris I-es és II-es zavarban is az idegfejlődési zavar meglétét támogatják a strukturális képalkotó vizsgálatok (Sanches és mtsai,2008, Hozer,Houenou,2016), bár az ezzel kapcsolatos evidenciák jóval ellentmondásosabbak, mint szkizofrénia esetében. Hozer és Houenou (2016) 10 képalkotó vizsgálat eredményeit tekintette át, amelyek bipoláris I-es és II-es zavarban szenvedő betegek eredményeit elemezték. A tanulmányok közül három számolt be szürkeállomány redukcióról a jobb medialis orbitofrontalis, a bal superior temporalis régióban (Maller és mtsai,2014) és a baloldali putamen (Caseras és mtsai,2013) esetében bipoláris I-es zavarban, összehasonlítva azt bipoláris II-es betegek adataival, míg két vizsgálat (Gutiérrez-Galve és mtsai,2012, Strasser és mtsai,2005) egyáltalán nem talált különbséget a bipoláris I-es és II-es betegek esetében. Kiemelendő, hogy egy legújabb volumetriás elemzés, amely 1745 bipoláris zavarban szenvedő beteget és 2613 egészséges kontrollt hasonlított össze, megnövekedett oldalkamra méretekről, csökkent amygdala, hippocampus és thalamus volumenekről tudósított (Hibar és mtsai,2016). Egy metodikailag hasonló vizsgálatban, van Erp és mtsai (2016) közel

azonos anatómiai eltérésekről számoltak be 2028 szkizofréniával élő személy és 2540 egészséges kontroll adatait elemezve, az egyetlen kiemelendő különbség a ventralis striatum (nucleus accumbens) vonatkozásában adódott, amelynek volumene csökkent volt szkizofréniában, de nem mutatott csökkenést bipoláris zavarban. Egy korábbi meta-analízis jórészt ezzel megegyező adatokról számolt be, azonban az amygdala esetében volumen megnagyobbodást írt le bipoláris zavarban, szkizofréniával összehasonlítva (Arnone és mtsai, 2009). A szkizofréniában észlelhető kamratágulat kifejezettebb, mint bipoláris zavarban (Arnone és mtsai, 2009).

Az idegfejlődési elmélet keretében három modell különíthető el (Keshavan, 1997, Keshavan,Murray, 1997, Hollis,Taylor, 1997, Rapoport és mtsai, 2012, Schmitt és mtsai,2014), *a korai idegfejlődési modell, a késői idegfejlődési modell, és a fejlődés-pszichopatológiai modell.*

A korai idegfejlődési modell szerint egy prae-natalisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar a fejlődés során interakcióba lép a normál agyfejlődési folyamatokkal (Weinberger, 1987, Murray,Lewis, 1987, Weinberger, 1991, Buckley, 1998, Owen és mtsai,2011, Schmitt és mtsai,2014). A szkizofrénia kialakulásának ezt a megközelítését számos morfológiai, illetve képalkotó eljárásokat használó vizsgálat eredménye támasztja alá (Tényi,Trixler, 1999). Weinberger és Kofler szerint az aberráns corticalis cytoarchitectura a neuralis genesis vagy migráció lehetséges hibáira utal (Weinberger, 1995, Kofler és mtsai, 1997). Jakob és Beckmann (1986) szkizofrén betegek agyában kontrollokéhoz hasonlóan több esetben a gyrus parahippocampalis rostralis entorhinalis régiójában a II. és III. réteg szegényes fejlődését találták, valamint abnormális

heterotopikus áthelyeződéseket mutattak ki a II. és a III. corticalis réteg között. Érdekes módon nagyobb számban találtak ezen cytoarchitecturát érintő elváltozásokat azon betegek agyában, akiket dezorganizált magatartás és florid hebefrén tünettan jellemzett. Független munkacsoportok, így Arnold és munkatársai 1991-ben megerősítették az entorhinalis cortex abnormális fejlődésére vonatkozó fenti adatokat, míg Benes és munkatársai (1991) a cingulum elülső részét tanulmányozva találtak abnormális neurogenesisre utaló jeleket. Kiemelendők még a gliózis hiányára utaló vizsgálati eredmények. Számos vizsgálat eredménye szerint mind az akut, mind a krónikus gliózis hiánya egyértelmű a neocortexet (Benes és mtsai, 1991; Benes és mtsai, 1986; Bruton és mtsai, 1990), a hippocampust (Roberts és mtsai, 1986) vagy a parahippocampalis cortexet (Falkai és mtsai, 1988) vizsgálva. Mivel a gliasejtek proliferációját úgy tekintik, mint ami megjelenik a legtöbb degeneratív agyi kórképben, és születés után kialakuló encephalopathiában, ez az adat arra utal, hogy az agyat érintő inzultus az anya terhességének harmadik trimesztere előtt következik be (Weinberger, 1995). Egy újabb áttekintés szerint, néhány vizsgálatban astrocytosisról és microgliosisról is beszámoltak szkizofréniában, azonban ezen eredményeket a szerzők szerint nem szabad túlértékelni, mivel módszertani limitációk mellett, amelyek ezen tanulmányok esetében igazolhatóak, fontos adat, hogy ezen típusú kórszövettani eltérések idősebb személyek esetében is észlelhetők, akik esetében pszichiátriai betegség nem állt fenn (Schneider, Dwork, 2011, Pino és mtsai, 2014)¹. Akbarian és munkacsoportja (Akbarian és mtsai, 1993) szerint NADPH-d immunreaktív sejtek szignifikánsan kisebb számban fordulnak elő a frontális szürkeállományban és a superficialis fehérállományban, viszont jelentősen nagyobb számban fordulnak elő a cortextól három milliméterrel mélyebben fekvő

¹ Meg kell említeni, hogy az oligodendrocyták, a myelinisatio és az apoptosis kóros eltérései szkizofréniában fontos neurodegeneratív komponensei a betegség patomechanizmusának (Pino és mtsai, 2014).

fehérállományban. Mivel ezen sejtek normál körülmények között a legnagyobb számban a VI. corticalis réteg alatt közvetlenül fekvő fehérállomány régiójában találhatók, az adatok arra utalnak, hogy ezen terület fejlődésében defektus támadt, amelyben a normál programozott sejthalál folyamata károsodott, és a corticalis lemez irányába tartó normál neuralis migráció zavart szenvedett (Janka, 1995). Ugyanezen szerzők hasonló eredményt közöltek a lateralis temporalis lebeny vonatkozásában is (Akbarian és mtsai, 1993). Emellett több vizsgálat (Benes és mtsai, 1991; Bogerts és mtsai, 1985; Jeste, Lohr mtsai, 1989) számolt be csökkent sejtszámról limbikus és prefrontalis struktúrákban. Lipska és Weinberger (1993) a neuralis migráció eltéréseire alapozva állatkísérletes szkizofrénia modellben igyekeztek modellezni a szkizofrénia kialakulását. Mivel a patkány cortex fejlődése megfelel a főemlősök fejlődése esetében a gesztáció második trimeszterének, a korai léziók későbbi következményei jól modellezhetők. Ha iboténsavval az újszülött patkányokon ventralis hippocampalis léziót hoztak létre, a patkányok azonnal nem mutattak magatartási eltérést, csak a pubertás megjelenésével, amelyek a diszkrét lézió funkcionális következményeire mutathatnak rá. A neurogenesis és a migráció patológiájának morfológiai bizonyítékai tehát abban az irányban igazán jelentősek, hogy ezek alapján a frontális, limbikus és temporalis régiók közötti - szkizofréniaiban észlelhető abnormális - neuralis kapcsolódási körökkel összefüggő funkcionális képző, neuropszichológiai (Gold és mtsai., 1994) és neuropatológiai (Jakob és Beckmann, 1986; Akbarian és mtsai, 1993) eredmények koherensen elhelyezhetők. Újabban a neuralis migráció zavaraiával összefüggésben a reelin csökkent mértékű expressziója került feltárássra (Pino és mtsai, 2014). A strukturális és a funkcionális vizsgálatok integrációjaként Weinberger (1991) úgy véli, hogy a prefrontalis metabolikus hipofunkció, amely a negatív tünettáért felelős, másodlagos következménye az anteromedialis temporalis lebeny strukturális patológiájának, amely utóbbi a pozitív

tünetek kialakulásáért lenne felelős. Weinberger a két struktúra közötti kommunikáció deficitjét feltételezi, amelyet az is igazolt, hogy a prefrontalis hipofunkció pozitívan korrelált a kamratágulattal. Ehhez kapcsolódó adat, hogy a subcorticalis régiók emelkedett dopamin koncentrációja mellett a prefrontalis cortexet alacsony dopaminaktivitás jellemzi, amely utóbbi a negatív tünettáért felelős (Davis,1991). A weinbergeri klasszikus idegfejlődési modell szerint egy statikus, nem-progresszív, nem degeneratív agyi abnormalitás interakcióba lép a normál agyi érési folyamatokkal, amely utóbbiak a húszas évek elején fejeződnek be. Ez az a kor, amikor az adaptáció szempontjából igen jelentős agyi struktúrák érése történik, ez az az idő, amikor a fiatal felnőtt az addig protektív, esetleg kompenzáló családi védettségéből kikerül, és ez az az idő, amikor az agyi dopaminrendszerek csúcsaktivitást érnek el.

A késői idegfejlődési modell az először Irwin Feinberg (Feinberg,1997) és munkacsoportja által leírt modell, mely a második évtizedben bekövetkező szinaptikus elimináció (pruning, nyelés) jelenségét, illetve ezen fízológias folyamat szkizofréniában történő diszfunkcionális jellegét állította középpontba (Keshavan,Murray,1997, Schmitt és mtsai,2014). Feinberg (1997) azon ismeretekre is támaszkodott, hogy az emberi élet második évtizedében a mély, úgynevezett négyes stádiumú alvás szakaszában, jelentős - EEG-vel is regisztrálható - a magas amplitúdójú delta hullámok vonatkozásában megnyilvánuló csökkenés regisztrálható (Agnew és mtsai, 1967, Feinberg és mtsai, 1967, Feinberg, 1974). Huttenblocher (1979) kvantitatív elektromikroszkópos vizsgálata szerint a korai éveket jellemző szinaptikus denzitásfokozódás után, a második évtizedben a szinapszisok számának csökkenése figyelhető meg. Szintén ezt a modellt támasztják alá az agy metabolikus aktivitásával kapcsolatos kutatások eredményei is, melyek szerint a cerebrális metabolikus ráta vonatkozásában a tízes és húszas évek között jelentős

aktivitáscsökkenés észlelhető, fiatal felnőttek metabolikus aktivitása 25%-kal kisebb, mint az öt és tíz év közötti gyerekéké. Míg az ezzel kapcsolatos kezdeti eredményeket publikáló Kennedy és Sokoloff (1957) a szürke- és fehérállomány aktivitását a klasszikus, úgynevezett Kety-Schmidt-féle módszerrel nem tudták izoláltan vizsgálni, Chugani és munkacsoportja 1987-ben publikált PET vizsgálatukkal már arra is rámutattak, hogy a serdülőkori aktivitáscsökkenés corticalis komponense még nagyobb volumenű, mint ahogy az az egész agy aktivitását mérő korábbi vizsgálatok alapján sejthető volt (Chugani és mtsai, 1987). A serdülőkorban kialakuló, agyfejlődést érintő jelentős változásokat támasztja alá az eseményfüggő EEG-potenciálok latenciájának csökkenése, elsősorban a P300-as hullám latenciájának serdülőkori, gyakorlatilag szinte feleződése (Courchesne, 1977). Ezen folyamatok hátterében a szinaptikus elimináció áll. Fejlődési neurobiológiai adatok szerint, a korai évekre jellemző szinapszis túlprodukció és szinaptikus kapcsolódási túlprodukció után, ami azt jelenti, hogy a kezdeti években valamennyi lehetséges interkonnekció létrejön, amely esetleg szükséges lehet a sikeres adaptáció szempontjából, a második évtizedben a szinaptikus elimináció folyamata révén számos szinaptikus kapcsolat eliminációra kerül, amelyek az adaptáció szempontjából nem bizonyultak kompetensnek, illetve szükségesnek (Feinberg, 1997, Huttenlocher, 1979, Hamburger, Oppenheimer, 1982, Purves, 1990). A fenti eredményekhez kapcsolódóan a normál kontrollokéhoz hasonló, de kifejezettebb változásokat találtak a delta alvás (Keshavan és mtsai, 1990), a membránszintézis (Pettegrew és mtsai, 1991) és a prefrontalis metabolizmus vonatkozásában (Andreasen és mtsai, 1992). Az eredményeket összegezve Keshavan úgy véli (1997), hogy a normál szinaptikus pruning fokozott volta észlelhető szkizofréniában, kérdéses azonban, hogy ez csak a prefrontalis cortex esetében, vagy más agyterületek vonatkozásában is így van-e. Fontos adatok származtak a glutamát rendszer szkizofréniában észlelhető diszfunkciójával kapcsolatos vizsgálatokból

(Coyle,1996), mivel ismert, hogy a szinaptikus elimináció elsősorban a glutaminerg neuronokat érinti, s így Stanley és munkatársainak 1995-ös adata, amely az első epizódos szkizofrének prefrontalis cortexében észlelhető csökkent glutaminerg aktivitásra mutat rá, koherensen illeszkedik a késői idegfejlődési modell adataihoz (Stanley és mtsai,1995). Ezen túl jelentős szerepe van a prefrontalis cortex myelinisatiójának (Peters és mtsai, 2012, Schmitt és mtsai,2014) is, a csökkent frakcionált anizotrópia, amely összefüggést mutat a myelinisatiós deficittel, szkizofréniában konzisztensen kimutatott, amely deficit a fronto-limbikus körök zavarára utal (Yao és mtsai, 2013)

A jelenleg legáltalánosabban Keshavan (1999) „kettős ütés elmélete” elfogadott, amely szerint két kritikus időszak azonosítható az idegfejlődési zavar kialakulása szempontjából, így a korai praenatalis, perinatalis periódus és az adolescenskorai időszak (Tandon és mtsai,2008). Míg az első a preszkizofrén, premorbid eltérésekkel mutat összefüggést, a második patológiás szakasz, a prodromális majd az első epizódos pszichotikus tünettanért felelős (Fatemi, Folsom, 2009, Schmitt és mtsai, 2014).

A fejlődés pszichopatológiai modell képviselői szerint a kimutatott korai idegfejlődési deficit a szkizofréniát egyfajta rizikófaktorai csupán, melyek számos egyéb rizikófaktorokkal, illetve protektív tényezőkkel a gyermek- és serdülőkorban interakcióba lépnek, így a különböző tényezők összjátéka az, amely fokozza vagy csökkenti a szkizofréniát kialakulásának a valószínűségét. E modell tehát, szemben a korai és a késői modellel, probabilisztikus és nem determinisztikus koncepciót képvisel (Procopio,2005). A fejlődés pszichopatológia, mint kutatási irány egyfajta integratív szemléletet képvisel, ahol a normál fejlődéssel kapcsolatos csecsemő és gyermeklélektani vizsgálatok, a gyermek- és felnőttkori pszichopatológiák biológiai pszichiátriai és pszichodinamikus

háttérrel kapcsolatos kutatási eredmények, valamint a klinikai epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek szintézise történik (Stroufe és Rutter, 1984, Rutter, 1988, Gabbard, 2016). Ezen elmélet már a századelőn is megjelent, Kretschmer (1936) úgy vélte, a szkizofrénekre jellemző premorbid jegyek egyfajta rizikót jelentenek, amelyek különböző stresszekkel való interakciója befolyásolja a betegség megjelenésének a valószínűségét, míg Kraepelin (1919) a premorbid jegyeket inkább prekuzorként látta, a szkizofrén betegség korai manifesztációjaként (Tényi, Trixler, 1999). Retrospektív vizsgálatok szerint a felnőttkorukban szkizofrénné vált betegek gyermekkorukban iskolai teljesítményükben elmaradtak társaiktól (Jones és mtsai, 1994), és alacsonyabb IQ-t mutattak a kontrollként vizsgált társaikhoz képest (Offord, Cross, 1971; Offord, 1974), illetve a később szkizofrénné vált gyerekek nyolc- és tizenegy éves koruk között szociális beilleszkedésükben és tanulási eredményeikben elmaradtak nemcsak normál társaiktól, de azoktól is, akik a későbbiekben affektív pszichózisban betegedtek meg (Hollis, Taylor, 1997). Szkizofrén páciensek családjainak otthoni videofelvételeit tanulmányozva, a betegek diagnózisát nem ismerő vizsgálók a filmek megtekintése során képesek voltak elkülöníteni a későbbiekben beteggé vált gyermekeket az egészséges gyermekektől, ekkor még alig jelentős magatartásbeli és motoros jegyek alapján (Walker, Lewine, 1990, Walker és mtsai, 1993, Walker és mtsai, 1994). Az úgynevezett "fokozott rizikó vizsgálatok" során szkizofrén szülők gyermekeit követték nyomon, normál szülők gyermekeivel összehasonlítva, tanulmányozva azokat a különbségeket, amelyek a beteggé vált vagy egészséges - szkizofrén szülőtől származó - gyerekek között adódtak. Az egyik legjelentősebb ilyen vizsgálat - a "Copenhagen High Risk Study" - adatait elemezve Mednick és munkacsoportja 1987-ben arról számolt be, hogy szkizofrének azon gyermekei, akik a későbbiekben szkizofréniában betegedtek meg, szegényebb emocionális kapcsolatban voltak anyjukkal és apjukkal, mint azon szkizofrénektől

származó gyermekek, akik nem betegedtek meg a későbbiekben (Mednick és mtsai,1987). Ezen eredmények arra utalhatnak, hogy a szociális diszfunkcionalitás, genetikai érintettséggel párosulva fokozza a szkizofrénia kialakulásának valószínűségét. A fenti módszerektől eltérően az úgynevezett "születési kohorsz" vizsgálatokban egy nagyobb populáció (pl. egy megye vagy egy országrész) egy adott időszakra vonatkozó összes szülését követik a gyermekek felnőttkoráig, azonosítva a később aztán szkizofrénné vált személyeket. Az egyik legjelentősebb ilyen születési kohorsz vizsgálat adatait áttekintő Jones és munkacsoportja szerint (Jones és mtsai, 1994), a később szkizofrénné váló gyermekek anyái esetében hatszor gyakrabban írtak le deficitese szülői magatartást és a gyerek megértésében megfigyelhető hiányosságokat, összehasonlítva azt a későbbiekben a szkizofréniát tekintve egészséges gyermekek anyáival.

Újabb adatok szerint nemcsak a szkizofrénia és a hangulatzavarok, de egyes idegfejlődési háttérű gyermekpszichiátriai kórképek között is számos biomarker vonatkozásában átfedés fedezhető fel (Owen és mtsai,2011, Rapoport és mtsai,2012). A gén kópiszám eltérések (copy number variants, CNV-k) olyan szubmikroszkopikus deléciók és duplikációk a DNS egy szegmensében, amelyek az egyéni genomikus variációért jelentős mértékben felelősek (Owen és mtsai,2011). A CNV-k megzavarhatják a gének funkcionálását különböző ismert és ma még ismeretlen mechanizmusok által. Fontos felismerés, hogy azon CNV-k, amelyek szkizofréniával szignifikáns összefüggést mutatnak, szintén kapcsolatot mutatnak több idegfejlődési háttérű gyermekkorban induló betegséggel is, mint az autizmus, a figyelemhiányos- hiperaktivitás zavar, a mentális retardáció vagy a generalizált epilepszia (Williams és mtsai,2010, Sebat és mtsai,2009, Owen és mtsai,2011). Más vizsgálatok gyakoribbnak találták a szkizofrénia megjelenését autizmusban (Larsson és mtsai,2005, Daniels és mtsai, 2008) és mentális retardációban

(Greenwood és mtsai,2004) szenvedő személyek szülői között. Szkizofréniával élő személyek rokonai között a mentális retardáció és a figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar gyakoribb (Greenwood és mtsai,2004, Keshavan és mtsai,2008, de la Serna és mtsai,2010). Mind a szkizofrénia, mind a hangulatzavarok, mind egyéb idegfejlődési zavarok esetében a kognitív funkciók károsodása áll fenn (Owen és mtsai,2011), gyakrabban jellemzőek azok férfiak esetében, s nagy gyakorisággal társulnak fejlődési elmaradásokkal, enyhe neurológiai jegyekkel, a motoros fejlődés zavaival, és minor fizikális anomáliákkal (Owen és mtsai,2011, Rapoport és mtsai,2012, Fatemi, Folsom, 2009, Pino és mtsai,2014).

3.3 A környezeti tényezők és a stressz szerepe az idegfejlődési zavarok kialakulása során

Jelentős számú kutatás igazolta a szülési és perinatalis komplikációk megnövekedett gyakoriságát szkizofrénia esetében (Fatemi, Folsom,2009). A komplikációk között periventricularis vérzések, hypoxia és ischaemiás léziók is szerepelnek (Gilmore és mtsai,2006). Magas statisztikai evidencia támogatja a sürgősségi császármetszéssel, a placenta abruptioval és az alacsony születési súllyal való összefüggést (Cannon és mtsai,2002). A terhesség alatti anyai nőgyógyászati vérzés összefüggést mutat a későbbi szkizofrénia kialakulásával, az esélyhányados 3.5 (Hultman és mtsai,1999). Szintén számos adat támogatja, hogy az anya által a terhesség során elszenvedett vírus és egyéb fertőzések emelik a szkizofrénia rizikóját (Fatemi, Folsom,2009, Schmitt és mtsai,2014). Így az influenza, a rubeola, a varicella-zoster, a polio és a herpesz vírusok mellett a Toxoplasma gondii szintén emeli a szkizofrénia kialakulásának a valószínűségét (Hagberg, és mtsai,2012, Schmitt és mtsai,2014). Az anyai fertőzések patomechanizmusában a vírusok, paraziták direkt hatása, vagy a citokin produkción keresztüli immunmechanizmusok játszanak szerepet (Fatemi, Folsom,2009). Ezen

folyamatok elsősorban a fehérállományi struktúrákat érintik, s összefüggnek az oligodendrocyták károsodásával szkizofréniában (Chew és mtsai,2013). Számos vizsgálat igazolta, hogy a később szkizofréniában megbetegedett személyek gyakrabban születnek késő télen vagy tavasszal (Hare,1978, Machon és mtsai, 1983), amely megfigyelés háttérében a potenciálisan elszenvedett anyai influenza fertőzés állhat (Fatemi, Folsom, 2009). Az 1957-es finn influenza A2 járvány 50%-al emelte a szkizofréria rizikóját azon személyek körében, akiknek édesanyja a terhesség második trimeszterében esett át vírusfertőzésen (Mednick és mtsai,1988). A későbbiekben 15 vizsgálatból 9 tudta igazolni a Mednick által leírt összefüggést (Fatemi, Folsom,2009). A környezeti tényezők közül a különböző típusú drogok szerepe emelhető még ki, D-amfetamin használata a szkizofrén tünetek rosszabbodását eredményezi (Fatemi, Folsom,2009), míg az excesszív cannabis fogyasztás- elsősorban is a serdülőkorban – jelentősen emeli a szkizofréria rizikóját (Arseneault és mtsai,2004). Hasonlóan a hallucinogének (LSD, psilocibin) vagy a glutamátantagonista szerek (fenciklidin, ketamin) szintén a pszichotikus tünetek rosszabbodásához vezetnek (Javitt, Laurelle, 2006).

A kóros idegfejlődés bipoláris zavarban játszott szerepe számos adat által alátámasztott, így erre utal a szülési komplikáció magasabb aránya (Done és mtsai,1991), a praenatalis influenza infekció gyakoribb volta (Machon és mtsai,1997), a praenatalis éhezés (Brown és mtsai, 2000), a városi környezetben való nevelkedés (Marcelis és mtsai, 1998) vagy a téli születések magasabb aránya (Torrey és mtsai,1997). Egyes tanulmányok alacsonyabb premorbid IQ-ról (David és mtsai,1997) és megkésett pszichomotoros fejlődésről (van Os és mtsai, 1997) is beszámoltak bipoláris betegek esetében. Egy svéd vizsgálatban a koraszületés szignifikáns összefüggést mutatott a hangulatzavarok

kialakulásával, a 32. hét előtti születés 2.9%-al emelte a major depresszió és 7.4%-al a bipoláris zavar rizikóját (Nosarti és mtsai,2012). Egy norvég vizsgálatban 79 bipoláris zavarban szenvedő beteg és 140 egészséges kontroll személy adatai alapján, a perinatalis hypoxia kisebb amygdala és hippocampus volumenekkel mutatott összefüggést (Haukvik és mtsai,2014), amely adatok azért jelentősek, mert ezen strukturális eltérések ismertek bipoláris betegek körében (Schmitt és mtsai,2014, Hajek és mtsai,2012).

Potenciális stresszt indukáló tényezőként azonosítható a migráció és a nagyvárosi életforma, mindkettő összefüggést mutat a szkizofrénia magasabb rizikójával (Schmitt és mtsai,2014). Minél inkább urbanizált közegben él a személy, annál nagyobb a szkizofrénia kialakulásának kockázata, az összefüggés dózis-hatás jellegű (Pedersen, Mortensen,2001). Egészséges személyek körében a városi életforma összefüggést mutat az amygdala fokozott aktivitásával, a városban való felnövés érinti az anterior cingulumot, az affektív és a stressz választ (Leberbogen és mtsai,2011, Schmitt és mtsai,2014). Első és második generációs migránsok körében valamennyi kultúra esetében gyakoribbak a pszichotikus tünetek (Rapoport és mtsai,2012). Az urbanizáció hatása azonban diagnosztikusan nem specifikus, mivel a hangulatzavarok és a szorongásos zavarok szintén gyakoribbak (Peen és mtsai,2010).

A gyermekkori bántalmazás, az elhanyagolás, a szexuális és fizikai abúzus emeli a súlyos pszichiátriai zavarok, mint a major depresszió, a bipoláris zavar, a poszttraumás stressz zavar, a szorongásos zavarok, a drog-abúzusok és a szkizofrénia gyakoriságát (Schmitt és mtsai,2014). A gyermekkori bántalmazás csökkent hippocampus volumenekkel és amygdala hiperreaktivitással mutat összefüggést, s előrejelzi az elégtelen terápiás választ (Teicher, Samson,2013). A stressz szenzitizációs elmélet szerint az első depressziós epizód szenzitizálja az egyént, s a következő alkalmak esetén kisebb intenzitású stressz is elégséges az epizód kialakításához (Shapero és mtsai,2014). A gyermekkori abúzus egy

18 vizsgálatot elemző meta-analízis szerint szignifikánsan emelte a pszichózis és a szkizofrénia kialakulásának a rizikóját, amely mögött a hipotalamusz-agyalapimirigymellékvese kéreg (HPA)- tengely diszregulációja húzódik, s szerepe van a mezolimbikus struktúrák dopamin szenzitizációjának és a fokozott stressz-indukálta striatalis dopamin-felszabadulásnak is (van Winkel és mtsai,2008). A HPA-tengely diszfunkcionális működése nemcsak depresszióban, de súlyosabb pszichotikus kórképekben is igazolt (MacKenzie és mtsai,2007, Kapur és mtsai,2012, Schmitt és mtsai,2014). A terhesség során az anya által átélt stressz összefüggést mutat a később a magzatnál kialakuló szkizofréniával, depresszióval és szorongásos zavarokkal (Markham, Koenig,2011), amely hatás más idegfejlődési zavarok (autizmus, figyelemhiányos- hiperaktivitás zavar) esetén is igazolt (Class és mtsai,2014). Ilyen anyai stressz lehet a gyász, a nem kívánt terhesség, a természeti katasztrófa vagy a háborús tapasztalat (Schmitt és mtsai,2014).

Végezetül, retrospektív vizsgálatok szerint a praenatalis éhezés növeli a szkizofrénia kialakulásának kockázatát, amelyre a holland 1944-1945-ös éhezés (Susser és mtsai,1996, Hoek és mtsai,1998) és a kínai 1959-1961-es éhezés (StClair és mtsai,2005, Xu és mtsai,2009) kapcsán folytatott vizsgálatok mutattak rá. Érdekes adat, hogy a praenatalis éhezés azonban összefüggést mutatott a hangulatzavarok és az antiszociális magatartás kialakulásával is (Lumey és mtsai,2011). Ezen - az éhezés szerepére utaló - vizsgálatok esetében azonban a praenatalis stressz, a gyulladás, a szülési komplikációk és a toxikus anyagok esetleges szerepe nem kizárható (Schmitt és mtsai,2014). Mindezen limitáció ellenére érdekes állatkísérletes adat, hogy a fehérjemegvonás, a kolin és a D-vitamin hiány hatással van a dopaminnal összefüggő magatartási mintákra, mint a lokomotoros aktivitás és a szenzomotoros kapuzás, a kogníció, a szorongás, illetve a depresszióra utaló magatartás minták (Markham, Koenig,2011).

Az értekezés további részében saját kutatási eredményeimet mutatom be. Pszichiátriai kutató munkám során a szkizofrénia, a hangulatzavarok (bipoláris zavar, major depresszió) és egyes, idegfejlődési háttérű gyermekpszichiátriai betegségek (autizmus, Tourette-szindróma, mentális retardáció) esetében folytattam vizsgálatokat, amelyek a kórképek esetében észlelhető biológiai, kognitív és pszichopatológiai vonatkozásokat érintettek. A különböző tanulmányok esetében bemutatom a kutatás háttérét és a vizsgálat célkitűzését, a használt módszertant és az elért eredményeket, amelyeket minden egyes tanulmány esetében külön részfejezetben interpretálok.

4 Célkitűzések

- Célul tűztük ki a minor fizikális anomáliák prevalenciájának vizsgálatát, a - minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönítve is vizsgáló - Méhes-skálával, szkizofréniával élő és alkoholdependens betegek körében.
- Vizsgálatot kezdeményeztünk a kromoszóma fragilitás és a minor fizikális anomáliák összefüggéseinek megismerésére.
- Tanulmányoztuk az időelőtti centroméra szétválás jelenségét szkizofréniában.
- Célkitűzésünk volt a minor fizikális anomáliák összehasonlító vizsgálata a Méhes-skála segítségével, szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban.
- Összehasonlítani kívántuk a minor fizikális anomáliák prevalenciáját erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében.
- Kutatást kezdeményeztünk – az endofenotípus koncepcióhoz kapcsolódva – amely során szkizofréniával élő páciensek hozzátartozói körében tanulmányoztuk a minor fizikális anomáliák gyakoriságát.
- Célul tűztük ki a mentalizáció vizsgálatát szkizofrénia remissziós fázisában.
- Tanulmányozni kívántuk a Grice által leírt relevancia maxima sértésének dekódolási képességét szkizofréniával élő személyek körében.
- Voxel-alapú morfometriás vizsgálatban a szürkeállomány esetleges volumencsökkenését, a mentalizációs deficitet és azok összefüggéseit kívántuk elemezni.
- Jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező, szkizofréniával élő személyek körében tanulmányoztuk a nem szó szerinti jelentés értelmezési képességét.

- Funkcionális MRI technikával végeztünk vizsgálatot, amely során szkizofréniával élő betegek irónia értelmezési képességeit kívántuk feltárni.
- Szintén funkcionális MRI-t használtunk abban a vizsgálatban, amely során a jó általános kognitív készségek hatását vizsgáltuk az irónia megértésére szkizofréniában.
- Ritka pszichiátriai tünetek pszichopatológiai és pszichodinamikus vonatkozásainak tanulmányozását tűztem ki célul szkizofrén pszichózisban szenvedő betegeket vizsgálva.
- Minor fizikális anomáliák prevalenciájának megismerését tűztem ki célul nem-familiáris unipoláris major depresszióban a pszichózis kontinuum hipotézishez kapcsolódva.
- Bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban szenvedő betegek minor fizikális anomália-profiljának összehasonlítását tűztük ki célul.
- 24 óráig gyűjtött vizeletszteroid-profilok vizsgálatát kezdeményeztük unipoláris rekurrens major depressziós betegek körében.
- Minor fizikális anomália vizsgálatot tűztünk ki célul Tourette-szindrómában szenvedő gyermekeknél.
- Minor fizikális anomália vizsgálatot kezdeményeztünk autizmussal élő gyermekek körében a Méhes-skála felhasználásával.
- A nyelvpragmatikai készségek vizsgálatát tűztük ki célul a grice-i relevancia maxima megsértésének dekódolási zavarát tanulmányozva közepes fokban mentálisan retardált, perinatalis hypoxiás etiológiájú gyermekek körében.

5 Biológiai markerek vizsgálata szkizofréniában

5.1 Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofréniában szenvedő és alkoholdependens betegek körében²

Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. /1997/: Informative Morphogenetic Variants in Patients With Schizophrenia and Alcohol- Dependent Patients: Beyond the Waldrop Scale. **The American Journal of Psychiatry**, 154, 691-693.

Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. /1998/: Az informatív morfogenetikus variánsok jelentősége a szkizofrénia idegfejlődési elméletében. **Psychiatria Hungarica**, 13, 671 - 678.

Tényi T., Trixler M. /1999/: Az idegfejlődés és a felnőttkor pszichopatológiája. **Psychiatria Hungarica**, 14, 319 - 334.

Trixler M., Tényi T. /2000/: Problems With the Waldrop Scale. **The American Journal of Psychiatry**, 157, 486.

Tényi T. /2011/: Neurodevelopment and schizophrenia: data on minor physical anomalies and structural brain imaging. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 13, 229-232.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az intrauterin fejlődés zavarainak a pszichiátriai kórképekkel való összefüggésére 1893-ban megjelent tankönyvében már Kraepelin felhívta a figyelmet (Kraepelin, 1893). A dementia praecox egyik legkorábbi leírásában arról számol be, hogy "ügynevezett degeneratív jegyek gyakran észlelhetők: kicsiny vagy deformált fej, gyermekded habitus, hiányzó fogak, füldeformitás" (Kraepelin, 1893). A minor fizikális anomáliák (MFA-k) olyan enyhe, klinikailag és kozmetikailag nem jelentős morfogenetikus hibák, melyek praenatalis eredetűek és diagnosztikai, prognosztikai és epidemiológiai szempontból egyaránt jelentős információs értékkel rendelkeznek (Pinsky, 1985). Mivel mind az

² A kutatást társpályázóként az OTKA T-023641 támogatásával folytattam.

idegrendszer, mind a kültakaró ugyanazon ektodermális szövetből fejlődik ki in utero, a MFA-k az abnormális agyi fejlődés markerei. A MFA-k feltehetőleg az első és/vagy a korai második gesztációs trimeszterben fejlődnek ki, így a korai idegfejlődés zavarainak potenciálisan értékes jelzői lehetnek. Kialakulásukat követően felnőttkorig megmaradnak, és a megfelelő testtájak vizuális megtekintésével észlelhetőek, számba vehetőek. Jól dokumentált gyakoribb megjelenésük számos neurodevelopmentális háttérű betegségben (Waldrop,Goering,1971, Weinberg és mtsai,2007,Xu és mtsai,2011,Tényi és mtsai,2009,Ozgen és mtsai,2010, Akabaliyev és mtsai,2014, Berecz és mtsai,2017), amellyel kapcsolatos későbbi kutatásainkat ez az értekezés is ismerteti majd. Gualtieri és munkatársai (1982) közzétették először rendszeres vizsgálatok alapján a minor fizikális anomáliák nagyobb gyakoriságát szkizofréniában, melyet a korai vizsgálatok többsége megerősített (O’Callaghan és mtsai,1991,Green és mtsai,1994, Alexander és mtsai,1994).A vizsgálatok kiindulópontja az volt,hogy a MFA-k halmozott előfordulása alátámasztja azt a szkizofrénia-konceptiót, mely szerint a kórkép a központi idegrendszer fejlődési zavarán alapuló betegség, azaz idegfejlődési zavar (neurodevelopmental disorder). A szkizofrénia idegfejlődési zavar eredete az 1980-as évektől számos evidencia által megerősített etiológiai modellé vált (Murray és mtsai,1985,1992, Tsuang és mtsai,1990, Waddington,1993, Tandon és mtsai,2008, Fatemi,Folsom,2009, Owen és mtsai,2011, Rapoport és mtsai,2012). A korai idegfejlődési modell szerint a szkizofrénia az idegfejlődés praenatalis, perinatalis zavarából eredeztethető (Weinberger,1987). Weinberger ma már klasszikus összefoglalása szerint ez a fejlődési abnormalitás látens vagy részlegesen látens (utóbbi rossz premorbid funkcionalitást mutató betegek esetében) mindaddig, amíg a károsodott terület érése be nem fejeződik és el nem érkezik az optimális funkcionális ideje. Ekkor alakulnak ki a szkizofrénia prodromájának, majd első epizódjának jól ismert tünetei. Az

idegfejlődési zavarra utal a típusosan serdülőkori vagy fiatal felnőttkori kezdet, számos és jól dokumentált strukturális és funkcionális abnormalitás a betegség indulásakor (Rapoport és mtsai,2012), a premorbid fennálló enyhe,de kimutatható intellektuális deficit (Jones és mtsai,1993,1994), valamint azok a neuropatológiai eredmények (neuralis migráció zavara, gliózis hiánya), amelyek fejlődési és nem szerzett encephalopathia mellett szólnak (Kortla és mtsai,1997, Jakob, Beckmann,1986, Akbarian és mtsai,1993, Benes és mtsai,1986, 1991, Pino és mtsai,2014). Azok a vizsgálatok, melyek a szkizofrénia idegfejlődési hátterét kívánták feltárni – a fenti adatokon túl - olyan markerek vizsgálatára irányultak, mint az atípusos kezesség, a dermatoglyphák eltérései vagy a MFA-k magasabb prevalenciája (áttekinti Buckley,1998,Tényi,Trixler,1999). Azokban a vizsgálatokban, amelyekben összehasonlították a MFA-k gyakoriságát szkizofréniával élő betegekben és kontrollokban, a páciensek esetében a MFA-k magasabb prevalenciáját találták. Ezt 2007-ben Weinberg és munkatársainak (2007), majd 2011-ben Xu és munkatársainak (2011) meta-analízisei is megerősítették.

Munkacsoportunk az 1990-es évek közepén kezdett foglalkozni a MFA-k prevalenciájának vizsgálatával pszichiátriai betegségekben, az első vizsgálatok szkizofréniával élő páciensekre irányultak. Az idegfejlődési hipotézis mellett egy másik kiindulópontunk volt, hogy az 1980-as, 1990-es évek vizsgálataiban számos módszertani hiányosság volt azonosítható. Metodológiai megoldatlan problémát jelentett, hogy ezek a vizsgálatok a Waldrop-skálát használták a MFA-k gyakoriságának vizsgálatára, amely skálát Mary Waldrop és munkatársai 1968-ban közzétették (Waldrop és mtsai,1968) és az a Down szindrómában észlelt abnormalitások feldolgozásán alapult. A skálával kapcsolatos hiányosságok a gyermekgyógyászati és genetikai irodalomban kiterjedten elemzésre kerültek (Pinsky,1985, Opitz,1985, Méhes,1988), azonban a felnőtt

pszichiátriai kórképek kutatásában az 1990-es évek közepéig, továbbra is ez a módszertan volt használatos. A Waldrop-skála magában foglalja és együttesen értékeli különbségtevés nélkül az organogenezis folyamán keletkezett minor malformációkat (MM), és az organogenezist követően keletkezett fenogenetikai variánsokat (FV). Az összegzett értékek tehát a Waldrop-skálában nem differenciálnak a minor malformációk (MM) és a fenogenetikai variánsok (FV) között, melyek azonban a gesztáció különböző fázisaiban fejlődnek ki. A kutatók többsége azonban már ekkor támogatta Opitz (1985) és Méhes (1988) felfogását, mely szerint szükség van a morfogenetikus történések világos elkülönítésére aszerint, hogy azok az organogenezis során vagy azt követően alakultak ki (Méhes, 1988, Trixler és mtsai, 1997, Trixler, Tényi, 2000, Tényi és mtsai, 2009). A MM-k az organogenezis során elszenvedett károsodásra utalnak és mindig abnormálisnak tekintendők, míg a FV-k fejlődéstanilag megfeleltethetők az úgynevezett "normál variánsoknak". Egy másik jelentős hiányossága a Waldrop-skálának, hogy csak 18 MFA-t tartalmaz, míg az újabb gyermekgyógyászati szakirodalomban több mint 50 variáns felsorolása található (Méhes, 1988). A Waldrop-skála alkalmazásával az 1990-es évekig végzett vizsgálatok fontos adatokat szolgáltatottak a szkizofrénia idegfejlődési hátterére vonatkozóan, azonban az előzőekben említett metodikai problémák sürgetően felvetették új módszertani megközelítések kidolgozásának szükségességét a pontosabb vizsgálati eredmények elérésének érdekében. A szkizofrénia idegfejlődési etiológiájára vonatkozó kutatások egyértelműen igényelték ennek a megkülönböztetésnek a lehetőségét, mert ez utalhat a feltételezett károsodás időszakára és természetére. Az 1995-ben indított, majd 1997-ben publikált első vizsgálatunk célja annak a tisztázása volt, hogy egy a Waldrop-skálánál jóval részletesebb MFA-skála alkalmazásával, a morfogenetikus történések közötti világos különbségtevéssel megerősíthetők-e a szkizofrén páciensek körében észlelt korábbi összefüggések, valamint ezzel az új módszertannal milyen új adatokhoz

juthatunk. Munkacsoportunk Méhes Károly akadémikus, Trixler Mátyás egyetemi tanár és jelen értekezés szerzőjének irányításával kezdeményezett, majd publikált 1997-ben vizsgálatot (Trixler és mtsai,1997), amely tanulmányban szkizofréniával élő és alkoholdependens pácienseket összehasonlítva azt tűztük ki célul, hogy a MM-at és a FV-at elkülönítő Méhes-skála használatával leírjuk, hogy milyen minor fizikális anomália-profil rajzolható meg szkizofréniával élő betegek esetében.



Méhes Károly(1936-2007)



Trixler Mátyás(1940-2010)

MÓDSZEREK

A prospektív munka során 50 szkizofrén és 50 alkoholfüggő beteg vizsgálatát végeztük el a Méhes (1988) által összeállított MFA lista segítségével, mely 57 elváltozás vizsgálatára terjed ki (1. és 2. táblázat). A listában szereplő MFA-k részletes definícióit egy 2001-es publikációnkban részletesen is ismertettük (Trixler és mtsai,2001). Kiemelném, hogy a vizsgálatban használt Méhes-skálában a fejkörfogat és a hosszú harmadik lábujj kivételével a Waldrop-skála valamennyi egysége benne foglaltatott. A

betegeket három előzetesen kiképzett munkatárs vizsgálta, akik közül a két pszichiáter (Tényi Tamás, Szabó Gizella) ismerte, a gyermekgyógyász (Csábi Györgyi) pedig nem ismerte a pszichiátriai diagnózist. A vizsgálatról történt előzetes tájékoztatás után írásos beleegyezést kértünk a betegektől.

1. táblázat - Minor fizikális anomáliák I.

1. Minor malformációk	
1.praeauricularis gumó	17.harántbarázda a fülcimpán
2.praeauricularis mélyedés (fisztula)	18.négyujjas-barázda
3.ajkakon behúzódások	19.Sydney-vonal
4.hasadt uvula	20.flexiós redőhiány az ötödik ujjon
5.járulékos mamillák	21.hosszanti talpbarázda
6.syndactylia (2-3 lábujj)	22.kiugró sarok
7.naevusok	23.többszörös buccalis frenulum
8.kávébarna foltok	24.barázdált nyelv
9.haemangioma	25.heterochromia iridis
10.sacralis haemangioma	26.fényes haj
11.sacralis naevus	27.nyelv sima vagy durva pontokkal
12.kiugró occiput	28.dupla hátsó hajforgó
13.kiugró homlok	29.elülső hajforgó
14.hátrahajló homlok	30.hiányzó fülcimpa
15.lapos occiput	31.dupla antihelix
16.primitív fül	

2. táblázat - Minor fizikális anomáliák II.

2. Fenogenetikai variánsok	
1.kicsi mandibula	14.gótikus szájpád
2.összenőtt szemöldök	15.nagy nyelv
3.rövid szemrés	16.rövid sternum
4.mongoloid szemrés	17.hyperthelormus mamillae
5.antimongoloid szemrés	18.acromialis bemélyedések
6.epicanthus redő	19.sacralis vak fisztula
7.hyperthelormus	20.rövid, illetve hosszú ujjak
8.aszimmetrikus fül	21.clinodactylia
9.elálló fül	22.öregujj abnormalitások
10.lejjebb álló fül	23.1-2 ujj között széles rés
11.puha, hajlékony fül	24.köröm hypoplasia
12.abnormális filtrum	25.tuberositas tibiaen behúzódások
13.kicsi, illetve nagy száj	26.könyök feletti behúzódások

A vizsgálók közötti megbízhatóságot az értékelésben figyelembe vettük. Mivel a MFA-k vizsgálatánál a vizsgálók képzettségétől és tapasztalatától függően eltérések lehettek, mely eltérés mértéke különbözhetett az egyes vizsgált jegyekre vonatkozóan, minden egyes MFA-ra vonatkozóan kiszámítottuk a három független vizsgáló esetében az interrater reliabilitás értékét (kappa együttható). Csupán azokat a MFA-at vettük figyelembe a további értékelés során, ahol a kappa együttható 75% felett volt. A pszichiátriai diagnózis felállítása a DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) kritériumai szerint történt. Az alkoholfüggő betegeket kor, nem és etnikai hovatartozás szerint párosítottuk. A MFA-k vizsgálata minőségi kritériumok szerint történt (MFA: igen vagy nem), nem használtunk pontozást, viszont, ahol lehetséges volt, méréseket végeztünk mérőkörző és szalag felhasználásával. A mérési technikát és standardokat Feingold és Bossert (1974) valamint Méhes (1988) korábbi munkáiból vettük át. A statisztikai értékelést a khi-négyzet próba alkalmazásával végeztük.

EREDMÉNYEK

75% feletti kappa értéket az 57 vizsgált MFA közül 34 esetben értünk el. A visszamaradó 22 MFA-t nem vettük figyelembe a további feldolgozás során. Bár az összegzett MFA-prevalencia magasabb volt szkizofrén páciensek körében, a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. 2 szkizofréniával élő beteg esetében 5-nél több MFA volt észlelhető, 19 esetben a MFA-k száma 1 és 5 között volt, míg 29 páciens esetében nem találtunk MFA-t. Az egyes MFA-at külön vizsgálva: 5 MFA fordult elő szignifikánsan gyakrabban szkizofrén betegekben, mint a kontrollokban. Ezekből 3 volt minor malformáció: barázdált nyelv (kappa=0.76, khi-négyzet=9.46, $p<0.01$), többszörös buccalis frenulum (kappa=0.77, khi-négyzet=8.27, $p<0.01$), haemangioma (kappa=0.76,

khi-négyzet=15.94, $p<0.01$). 2 fenogenetikai variáns volt szignifikánsan gyakoribb: elálló fül ($\text{kappa}=0.78$, khi-négyzet=10.69, $p<0.01$), nagy nyelv ($\text{kappa}=0.76$, khi-négyzet=8.31, $p<0.01$). A három szignifikánsan gyakoribb MM közül kettő a száj régióját érintette (többszörös buccalis frenulum, barázdált nyelv), a harmadik pedig a bőrt (haemangioma). A vizsgált MFA-k közül egy sem volt olyan, amelyik a kontrollokban lett volna gyakoribb.

1.ábra - Barázdált nyelv



Forrás:https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0b/Fissured_Tongue.JPG/1024px-Fissured_Tongue.JPG

2.ábra - Többszörös buccalis frenulum



Forrás:http://ee_ce_img.s3.amazonaws.com/cache/ce_img/media/remote/ce_img/https_ee_channel_images.s3.amazonaws.com/article-figures/4074/article-g06_400_484.jpg

3.ábra - Haemangioma



Forrás:http://www.nhs.uk/Conditions/Birthmarks/PublishingImages/haemangioma_300x174_atb09d.jpg

MEGBESZÉLÉS

Közlésünk az első volt a szkizofrénia kutatás szakirodalmában, amely a minor fizikális anomáliák gyakoriságát egy olyan mérőeszköz (Méhes-skála) felhasználásával tanulmányozta, amely elkülöníti az organogenezis időszak alatt kialakult minor malformációkat és az organogenezist követően kialakuló fenogenetikai variánsokat. Ez az elkülönítés segítséget nyújthat az idegfejlődési deficit idejének pontosabb megismerésében (első vagy második trimeszter, esetlegesen későbbi prenatalis/perinatalis időszak). Megállapítottuk, hogy az abnormalitások 60%-a az organogenezis során alakult ki, míg 40%-a az azt követő időszakban, s hogy mind a minor malformációk, mind a fenogenetikai variánsok esetében magasabb prevalencia volt igazolható egyes individuális MFA-k esetében. Ebben a vizsgálatban, majd később több alkalommal is (Trixler és mtsai,2001, Tényi és mtsai,2015) megerősítettük a korai vizsgálatok eredményeit (Green és mtsai,1989, O'Callaghan és mtsai,1991, McGrath és mtsai,1995), amely szerint a MFA-k gyakrabban fordulnak elő a száj régiójában, amely az agyfejlődést hangsúlyosabban érintő genetikai és/vagy epigenetikai inzultus közvetett bizonyítéka lehet (Lane és mtsai,1997, Ismail és mtsai,1998, Tikka és mtsai,2015, Delice

és mtsai, 2016). Ezt támogató újabb adat az is, hogy terápiarezisztens szkizofrén betegek körében, a száj MFA-i szignifikánsan gyakoribbak mint a nem terápiarezisztens betegek esetében (Lin és mtsai,2015).

Szükséges megemlíteni itt, hogy munkacsoportunkkal párhuzamosan az 1990-es évek második felében és a 2000-es évek első időszakában, több kutatócsoport is publikált eredményeket olyan új módszertanokat használva, amelyek a Waldrop-skála kritikáján és annak meghaladásán, vagy továbbfejlesztésén alapultak (Lane és mtsai,1997, Ismail és mtsai,1998). Így a dublini csoport által kidolgozott és szintén 1997-ben publikált Lane-skála (Lane és mtsai,1997), az Ismail és munkacsoportja által kidolgozott skála (Ismail és mtsai,1998), valamint egy francia csoport által használt Gourion-skála (Gourion és mtsai,2004) említhető itt. Ezen skálák hasonlóan a Méhes-skálához, a Waldrop-skála kibővítésén alapulnak, azonban a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok megkülönböztetése sajnálatosan egyik módszertan esetében sem jelent meg. Ha rátekintünk a MFA-k prevalenciáját szkizofrén betegek és/vagy hozzátartozóik körében tanulmányozó kutatásokra, 2017-ben az állapítható meg, hogy a kutatásokra jelenleg módszertani heterogenitás³ jellemző, kiemelhető azonban, hogy a munkacsoportunk által kidolgozott módszertant és szemléletet több kutatócsoport is adaptálta és használja (Akabaliyev, Sivkov, 2007, Akabaliyev és mtsai,2014, Tikka és mtsai,2013, 2015)

Végezetül; Kraepelin eredeti, szűkebb dementia praecox-konceptiója egy jobban elkülönült, világosabb betegségegységnek felelt meg, mint a szkizofrénia modern felfogása. Kraepelin (1893) eredetileg nem sorolta a dementia praecox csoportjába a paranoid és kataton zavarokat. A koncepció tágítása már Kraepelinnel kezdődött, ugyanis

³ A fül abnormalitásainak informatív jelentőségét újabban két tanulmány hangsúlyozta (Yoshitsugu és mtsai,2006, Praharaj és mtsai,2012).

későbbi munkáiban már ezeket a kórképeket is belefoglalta a dementia praecox koncepciójába. Bleuler (1911/1950) majd Schneider (1959) tovább tágították a szkizofrénia-koncepciót, elsősorban fenomenológiai, mintsem a kórlefolyás és kórkimenetel szempontjai alapján. A szkizofrénia modern koncepciója túl tágak tartható, annak egyfajta szűkítése szükséges. Murray és munkatársai (1992) felfogása szerint nem fenomenológiai, hanem etiológiai alapon ez a cél elérhető lehetne. Egy ilyen klasszifikáció három fő csoportot tartalmazhatna: kongenitális szkizofrénia, felnőttkori szkizofrénia és késői kezdetű szkizofrénia (Murray és mtsai,1992). Ezekből a kongenitális forma az, amelyben az abnormalitás már a születéstől fogva fennáll, bár nem szükségszerűen felismerhető. Ezt a csoportot jellemeznék különböző agyfejlődési eltérések (például migrációs zavar az entorhinalis cortexben), melyek genetikai predispozíció és környezeti tényezők (anyai influenza, táplálkozási szempontok, szülési károsodások és így tovább) kombinált hatása következményeként jönnek létre. Az úgynevezett kongenitális vagy "idegfejlődés" szkizofréniában várhatóan gyakoribbak a MFA-k és a gyermekkorban felismerhető személyiségabnormalitás vagy szocializációs zavar. Ezeknek a gyermekkori prekursoroknak felismerése megteremtheti a prevenció és korai intervenció lehetőségét, legalábbis egyes esetekben (Cannon,Murray,1998). Klinikai megnyilvánulásaikban ezek a páciensek felelnek meg leginkább a Kraepelin által eredetileg leírt dementia praecox koncepciójának. Az 1990-es évek közepén és ma is úgy tűnik (Rapoport és mtsai,2012, Pino és mtsai,2014), hogy további vizsgálatok szükségesek a Méhes-féle kibővített MFA-lista felhasználásával és a MM-k és FV-k elkülönítésével, hogy a szkizofréniával élő betegek körében egy idegfejlődési zavaron alapuló alcsoportot hatékonyabban körülhatároljunk. Egy ilyen "kongenitális" alcsoportnak a kialakítása olyan régen keresett homogén szkizofrén csoportot jelenthetne, mely rendkívüli heurisztikus értéket képvisel a további genetikai, biokémiai vizsgálatok

számára. Az értekezés egy fejezetében, egy későbbi vizsgálatunk (Tényi és mtsai,2015) kapcsán bemutatjuk majd, hogy a homicídium vonatkozásában pozitív anamnézisű, szkizofréniával élő páciensek, minor fizikális anomália prevalenciájuk (Tényi és mtsai, 2015) és kötődési profiljuk (Halmai, Tényi, Gonda,2017) alapján elkülöníthetők a nem-erőszakos betegektől, amely eredmény is az alcsoport koncepciót támogató újabb fejleménynek tartható.

5.2 A minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás vizsgálata szkizofréniában⁴

Trixler M., **Tényi T.**, Kosztolányi Gy. /2002/: Az informatív morfogenetikus variánsok és a kromoszóma fragilitás összefüggése szkizofréniában. **Psychiatria Hungarica**, 17, 450-457.

Trixler M., **Tényi T.**, Kosztolányi Gy./2005/: Minor physical anomalies and chromosomal fragility as potential markers in schizophrenia. Preliminary report. **International Journal of Human Genetics**, 5, 173 - 177.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A szkizofréria kialakulásában a genetikai tényezők szerepe a család-, iker és adoptációs vizsgálatok alapján általánosan elfogadott, a különböző módszertanokat használó molekuláris genetikai kutatások (Giegling és mtsai, 2017) ezen tényezők feltárására irányulnak. Ahogy már láttuk, a széleskörű evidenciák által alátámasztott idegfejlődési zavar egyik biológiai markere a minor fizikális anomáliák magasabb prevalenciája (Weinberg és mtsai, 2007, Tényi, 2011, Xu és mtsai, 2011). Nem egyértelmű azonban, hogy a MFA-k magasabb gyakoriságáért mennyiben felelősek genetikai és milyen mértékben epigenetikai tényezők. Már az 1990-es években voltak vizsgálatok, amelyek egyes tanulmányokban a familiáris-genetikai (O’Callaghan és mtsai, 1991) hátteret, míg más esetben az epigenetikai tényezőket valószínűsítették, ez utóbbit támasztotta alá az a vizsgálat, amely olyan szkizofrén betegek esetében talált magasabb MFA prevalenciát, akiknek a családi anamnézise negatív volt (Griffits és mtsai, 1998). A kérdés tisztázásához sokban hozzájárul – az endofenotípus koncepció jegyében (Gottesman, Gould, 2003, Kéri, Janka, 2004, Braff, 2015, Tényi, Csábi, 2016) - a MFA-k gyakoriságának vizsgálata szkizofrén betegek tünetmentes hozzátartozói körében, amellyel kapcsolatos eredmények

⁴ A kutatást társpályázóként az ETT/076/2001 támogatásával folytattam.

(Tényi és mtsai,2014) összefoglalását és saját vizsgálatunkat (Hajnal és mtsai,2016), ezen értekezés egy későbbi fejezetében ismertetem. Ennek a dilemmának a tisztázásában jelenthet segítséget azonban a kromoszóma fragilitás jelenségének és a MFA gyakoriság közötti összefüggésnek a vizsgálata is, mivel ismert a MFA-k és a kromoszóma instabilitás közötti összefüggés (Méhes, 2000). A kromatid és kromoszóma törések megnövekedett száma felveti annak lehetőségét, hogy az észlelt kromoszóma instabilitás a génmutációk nagyszámú variabilitásának következménye (Schultz, Andreasen,1999), amit környezeti hatások aktiválhatnak (Tsuang,2001). Viszonylag kevés vizsgálati adat ismert a kromoszómák fragilitására vonatkozóan szkizofrén betegek körében. Néhány esetben (Roddick, Franzen,1983, Chodirker és mtsai,1987) fokozott fragilitást észleltek, más átfogó vizsgálatban ez nem volt igazolható (De Lisi és mtsai,1988). Az 1990-es években egyre több pozitív eredményt közöltek (Garofalo és mtsai,1993, Fananas és mtsai,1997), mely a kérdés vizsgálatát ismét előtérbe hozta, s amely mentén a 2000-es évek elején – minor fizikális anomália vizsgálataink és az idegfejlődési hipotézis fényében – célul tűztük ki annak tisztázását, hogy kimutatható-e kapcsolat a MFA-k nagyobb számú előfordulása és a kromoszóma fragilitás között, ugyanis a pozitív összefüggés támogathatja a MFA-k genetikai meghatározottságát.

MÓDSZEREK

44 szkizofréniával élő beteg (24 férfi és 20 nő) esetében történt minor fizikális anomália és kromoszóma fragilitás vizsgálat. A diagnózis felállítása a DSM-IV kritériumai szerint történt (American Psychiatric Association,1994). A MFA-k vizsgálatát Tényi Tamás végezte. A MFA-k vizsgálata a Méhes-skála alkalmazásával, a korábbi fejezetben részletesen leírt módszertan szerint történt. 22 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik

esetében egy és három közötti minor fizikális anomália gyakoriságot találtunk (MFA-pozitív csoport), 22 betegnél pedig sem minor malformáció, sem fenogenetikai variáns nem fordult elő (MFA-negatív csoport), 23 egészséges egyén szerepelt kontrollként. A csoportokat nem, kor és etnikai eredet szerint illesztettük. A két szkizofrén csoportban szereplő betegek antipszichotikus medikációban részesültek, melynek összetételében, dózisában és időtartamában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A fragilitást befolyásoló tényezők (vegyi anyaggal kapcsolatos expozíció, a vizsgálatot megelőző 4 héten belüli vírusfertőzés) mindhárom csoportban kizárásra kerültek. A vizsgálatba bevont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsink Deklarátumnak megfelelően.

Standard metodikával perifériás vérből 96 órás lymphocytá-tenyésztés történt M199 táptalaj felhasználásával. Minden esetben két párhuzamos sejtkultúra készült, az egyik 72 óra után 10^{-5} M methotrexát kezelést kapott, a második kultúra pedig kontrollként szerepelt. Az inkubáció utolsó két órájában colcemid (0,2 g/ml) hozzáadása történt valamennyi kultúrához. A kromoszóma preparátumok standard metodikával készültek. A szárított lemezek sávozásos módszer alkalmazása nélkül, a szokásos Giemsa festés után kerültek mikroszkópos vizsgálatra. Minden beteg esetében 100-100 mitózt elemeztünk úgy, hogy a vizsgálók nem ismerték a kiindulási diagnózist. A vizsgálat keretében kromatid törések, kromoszóma törések, acentrikus fragmentek, dicentrikus kromoszómák, triradiálisok és egyéb strukturális aberrációk kerültek értékelésre. Minden esetben 100-100 vizsgált mitózisból az aberrációk összáma került statisztikai feldolgozásra.

A statisztikai elemzést két lépcsőben végeztük. A Kruskal-Wallis és a Jonckheere-Terpstra tesztek alkalmazásával a csoportok közötti különbség igazolása történt meg,

majd ezt követően az egyes csoportok közötti eltérést a Mann-Whitney non-parametrikus teszt segítségével értékeltük.

EREDMÉNYEK

A kromoszóma fragilitásra vonatkozó számszerű eredményeket az 3. táblázatban tüntettük fel. Az összehasonlításra kerülő három csoportban külön oszlopban szerepeltettük a spontán és a methotrexát kezelés után észlelt strukturális aberrációkat. Az "sz" oszlop a száz vizsgált mitózisban előforduló törések összességét jelenti, a mellette szereplő "gy" oszlopban ezek gyakorisága látható, azaz, hogy a vizsgált mintában hány esetben voltak észlelhetők.

3. táblázat - A kromoszóma fragilitásra vonatkozó számszerű eredmények

MFA+ (N=22)				MFA- (N=22)				Kontroll (N=23)			
spontán		MTX		spontán		MTX		spontán		MTX	
sz.	gy.	sz.	gy.	sz.	gy.	sz.	gy.	sz.	gy.	sz.	gy.
0	2	2	5	0	8	0	7	0	17	0	10
1	4	3	3	1	2	2	4	1	2	1	5
2	2	4	2	2	2	3	4	2	2	3	1
3	6	5	4	3	4	4	1	3	2	4	4
6	2	6	1	4	2	5	2			5	2
15	2	7	1	5	1	6	1			6	1
20	2	21	2	7	1	10	1				
22	1	25	1	10	2	12	1				
28	1	28	1			21	1				
		35	1								
		51	1								

sz = strukturális aberrációk száma (100 mitózis)

gy = az aberráció gyakorisága a vizsgált betegeken

4. táblázat - A MFA+, a MFA- és a kontrollcsoport összehasonlítása

Kruskal-Wallis teszt:

Jonckheere-Terpstra teszt.

	spontán	MTX			spontán	MTX
<i>N</i>	67	67		csoporton belüli szintek	3	3
median	1,00	3,00		N	67	67
Chi-square	14,404	6,435		átlag J-T	748,000	748,000
df	2	2		SD	83,597	85,829
P	0,001	0,040		P	0,000	0,000

A statisztikai elemzés két lépcsőben történt. A Kruskal Wallis teszt segítségével igazolható volt, hogy a különböző független minták azonos populációból származnak és az egyes csoportok közötti különbség statisztikailag igazolható. Ezt a csoportok közötti különbséget a jóval érzékenyebb Jonckheere-Terpstra teszt is megerősítette (4. táblázat).

5. táblázat - Csoportok összehasonlítása

MFA+ versus Kontroll			MFA- versus Kontroll			MFA+ versus MFA-		
	spontán	MTX		spontán	MTX		spontán	MTX
Mann-Whitney U	61,000	81,000	Mann-Whitney U	136,000	197,500	Mann-Whitney U	164,000	132,500
P	0,000	0,000	P	0,003	0,194	P	0,063	0,009

A második lépésben a non-parametrikus Mann-Whitney teszt segítségével, a három csoportból két-két csoport összehasonlításával, a különbség mértékére nyertünk adatokat. Az 5. táblázat szemlélteti, hogy a MFA-pozitív szkizofrén és a normál kontroll csoport között mind a spontán, mind az indukált sejtvonalban statisztikailag magasán szignifikáns eltérés észlelhető. Ugyancsak szignifikánsan magasabb a törések száma a MFA-negatív csoportban a normál kontrollokhoz viszonyítva a spontán sejtvonalban, ez azonban nem

volt észlelhető methotrexát indukcióban. A MFA-pozitív és MFA-negatív csoportban a törések közötti különbség a spontán sejtvonalban a statisztikai szignifikancia határán volt, azonban a methotrexáttal kezelt sejtekben egyértelműen szignifikáns különbség mutatkozott. Bár a viszonylag kisszámú minták csak korlátozott következtetések levonására alkalmasak, a sokoldalú statisztikai elemzés alátámasztja a MFA-k és a kromoszóma fragilitás közötti összefüggést, azaz a MFA-k megnövekedett száma együtt jár a kromoszóma fragilitás megnövekedésével.

MEGBESZÉLÉS

Már az 1960-as évekből származó esetközlések és a pszichiátriai intézetekben végzett szűrővizsgálatok felhívták a figyelmet szkizofrén páciensek körében a kromoszóma aberrációk megnövekedett számára (Méhes és mtsai,2001). Szkizofrén betegek körében végzett kromoszóma vizsgálatok 3-4-szer nagyobb gyakorisággal észleltek kromoszóma anomáliákat normál kontrollokkal összehasonlítva (Trixler és mtsai,1975,1976, Axelson, Walstrom,1984). Rodduck és Franzen (1983), valamint Chodirker és mtsai (1987) közöltek megnövekedett kromoszóma fragilitást pszichiátriai betegekben, míg De Lisi és mtsai (1988) 46 férfi, szkizofréniával élő beteg vizsgálata során nem tapasztaltak megnövekedett kromoszóma fragilitást. Garofalo és mtsai (1993) 50 szkizofrén férfi beteg vizsgálata során szignifikánsan nagyobb arányban észleltek mind spontán, mind indukált kromoszóma töréseket a normál kontrollokhöz viszonyítva. Chen és mtsai (1998) 72 beteg és 66 egészséges kontroll vizsgálatát végezték el. A vizsgálatba bevont betegekben, (34 férfi és 38 nő) szignifikánsan nagyobb számban észleltek megnövekedett kromoszóma fragilitásra utaló kromoszóma töréseket és hiányokat. Hasonlóan megnövekedett kromoszóma fragilitásról számoltak be Demirhan és munkatársai (2003, 2006) is, akik második vizsgálatukban férfi betegekben kétszer gyakoribbnak találták a

jelenséget. A kromatid és kromoszóma törések megnövekedése a fragilis helyek megnövekedésének indikátora, mely végső soron a kromoszómák instabilitására utal. Ez vezetett arra a feltevésre, hogy a szkizofrénia a génmutációk nagyfokú variabilitásának következménye lehet (Schulz,Andreasen,1999), melyeket epigenetikus hatások aktiválnak (Tsuang,2001). Ezek egyúttal fenotípusos elváltozásokhoz is vezetnek, mint például a minor fizikális anomáliák (Trixler és mtsai,1997, Tényi és mtsai,2015). Mivel ezek az elváltozások összefüggenek a kromoszóma instabilitással, megnövekedett jelenlétük szkizofréniában genetikai tényezők szerepére utal (Méhes, 2000, Méhes és mtsai,2001).

Az általunk végzett vizsgálatban a két, nem specifikus elváltozás együttes vizsgálatára került sor. A MFA-pozitív szkizofrén betegekben megnövekedett kromoszóma fragilitás jelentős mértékben alátámasztja a MFA-k genetikai meghatározottságát. Vizsgálataink szerint a MFA-pozitív betegekben szignifikánsan magasabb kromoszóma fragilitás volt észlelhető, mint a MFA-negatív páciensekben. A megnövekedett kromoszóma instabilitás igazolására irányuló másik vizsgálatunkat - amely az időelőtti centroméra (PCD) szétválás tanulmányozására irányult (Méhes és mtsai,2001) - a következő fejezetben mutatom be.

5.3 Időelőtti centroméra szétválás szkizofréniában⁵

Méhes K., Trixler M., Tényi T., Kosztolányi Gy. /2001/ : Premature centromere division in schizophrenia? Preliminary report. **International Journal of Human Genetics**,1,183-186.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az előző fejezetben ismertettük, hogy már az 1960-as évektől publikáltak olyan tanulmányokat, amelyek a kromoszóma aberrációk magasabb gyakoriságára mutattak rá szkizofréniával élő betegek körében. Ezen jelenségek összefüggést mutatnak a kromoszóma instabilitással (Méhes,2000), ezt támasztja alá az előző részben bemutatott vizsgálatunk, amely a spontán és az indukált kromoszóma fragilitást vizsgálta szkizofréniában. A kromatid és kromoszóma törések emelkedett száma a kromoszómális repair mechanizmusok zavarára utal. A testvér-kromatid kicserélődés és az időelőtti centroméra szétválás (PCD) jelenségei szintén a kromoszóma instabilitás következményének tarthatók (Méhes, Bühler,1995), így vizsgálatot kezdeményeztünk az időelőtti centroméra szétválás jelenségének tanulmányozására szkizofrén betegek perifériás lymphocyt kultúráinak felhasználásával.

MÓDSZEREK

20 fiatal szkizofréniával élő páciens (9 férfi és 11 nő) vontunk be a vizsgálatba, életkoruk 18 és 31 év között volt. A diagnózis a DSM-IV kritériumai szerint történt (American Psychiatric Association,1994). Egyikük sem szenvedett akut infekcióban a vizsgálatot megelőző 4 hétben. 50-52 órás lymphocyt kultúrákat dolgoztunk fel. A szárított lemezek sávozásos módszer alkalmazása nélkül, a szokásos Giemsa festés után kerültek mikroszkópos vizsgálatra. Párhuzamos kultúrákat methotrexáttal kezeltünk 6 óráig, a legutolsó koncentráció 10^{-5} M volt. Mindkét kultúrából 100-100 mitózist elemeztünk az

⁵ A kutatást társpályázóként az OTKA T-023641 támogatásával folytattam.

alábbi szempontok szerint: kromatid és kromoszóma törések, egyéb strukturális eltérések és időelőtti centroméra szétválás. Időelőtti centroméra szétválást írtunk le abban az esetben, ha egy sejt legalább 10 kromoszómája esetében a két testvér-kromatid között centrometrikus kapcsolat nem volt megállapítható. 10 egészséges személy lymphocita kultúrája szolgált kontrollként, a vizsgálók nem ismerték, melyik preparátum mely személyhez tartozik.

EREDMÉNYEK

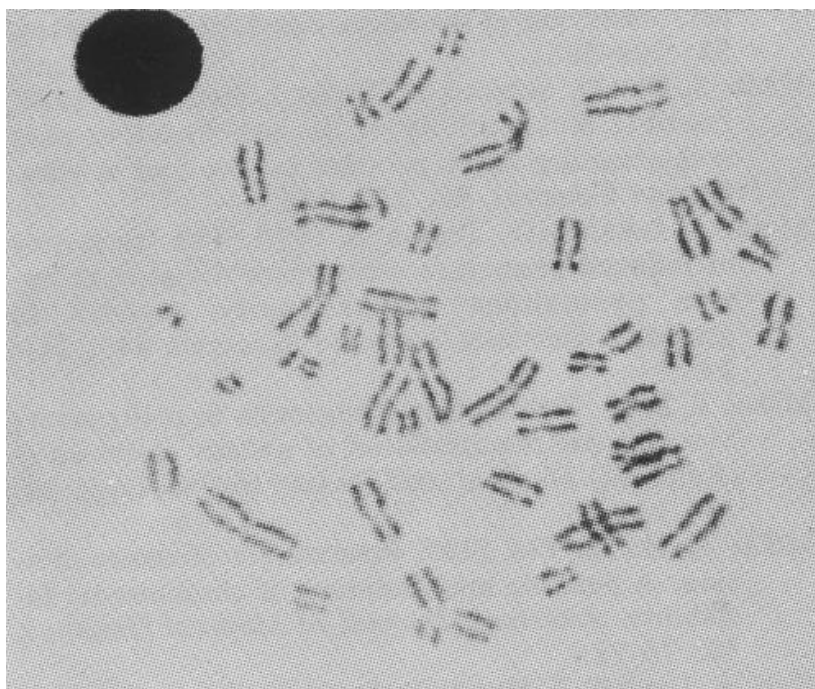
A kariotípus valamennyi esetben eltérés nélküli volt. Jelentős individuális variabilitás volt észlelhető a törést és az időelőtti centroméra szétválást mutató mitózisok prevalenciája vonatkozásában. Az eredményeket a 6. táblázatban mutatom be.

6. táblázat - Kromoszóma aberrációk a betegek és a kontrollok között

		medikáció	betegség-tartam	spontán		MTX-indukálta	
				aberráció	PCD	aberráció	PCD
Betegek							
Férfiak	1	Haloperidol	3 hét	1	1	5	17
	2a	-	-	0	12	2	15
	b	Risperidone	6 hónap	1	9	2	10
	3a	Risperidone	3 hónap	1	20	0	32
	b	Risperidone	9 hónap	0	15	1	30
	4	Haloperidol + Flupenthixol	2 hét	0	0	0	9
	5	Haloperidol + Fluphenazine	2 év	22	5	21	6
			4 év				
	6	Haloperidol + Clozapine	2 hét	3	5	-	-
			2 hét				
	7	Haloperidol	4 hét	10	1	21	7
	8	Zuclopenthixol	2 hét	6	0	-	-
	9	Haloperidol	2 év	5	0	7	1
Nők	10	Clozapine	3 hét	3	0	5	9
	11	Clozapine	4 év	2	6	2	23
	12	Haloperidol	1 év	3	1	4	27
	13	Clozapine	4 év	3	13	-	-

	14	Haloperidol + Fluphenazine	3 év	0	6	5	27
			2 év				
	15	Zuclopenthixol	2 hét	0	9	0	12
	16	Haloperidol	3 hét	2	4	-	-
	17a	Haloperidol +	2 hét	57	24	-	-
	b	Flupenthixol	1 év	15	13	51	16
	18a	Risperidone +	2 év	28	5	-	-
	b	Flupenthixol	2 év 6 hónap	18	3	-	-
	19	Flupenthixol	3 év	4	10	-	-
	20	Clozapine	1 év	7	0	10	2
Kontroll							
Férfiak	1	-		1	1	4	2
	2	-		0	0	1	0
	3	-		0	1	5	1
	4	-		2	1	4	2
	5	-		3	0	4	2
Nők	6	-		0	0	1	0
	7	-		1	0	3	3
	8	-		0	0	4	2
	9	-		3	2	5	2
	10	-		2	0	6	0

4. ábra - Többszörös időelőtti centroméra szétválás, a gyógyszermentesen a vizsgálatba bevont 2. számú páciens mintájában



Ez az átlagok összehasonlítását értelmetlenné tette, mindenesetre azonban a betegek és a kontrollok nem-homogén adatainak különbségei statisztikailag szignifikánsan különbözőnek mutatkoztak ($p < 0.01$ valamennyi összehasonlítás esetén). Az individuális elemzés során nem mutatkozott összefüggés a nem-kezelt kultúrákban észlelt két legjelentősebb anomáliát, azaz a töréseket és az időelőtti centroméra szétválást mutató esetek között. A legmagasabb törésszámot mutató páciensek esetében, így az 5., 7., 8., és 18. beteg esetében a centroméra szétválás prevalenciája nem volt magasabb. A 17. beteg esetében mind a törések száma, mind a centroméra szétválás gyakorisága nagyon magas volt. A vizsgálatot négy beteg esetében (2., 3., 17., 18. beteg) megismételtük, amely ismételten az első vizsgálat tendenciáit mutatta. Nem találtunk összefüggést a betegek kezelésében használt medikáció fajtája, dózisa és a kromoszóma aberrációk száma között. Az 6. táblázatban bemutatott 2. számú beteg az első vizsgálata során gyógyszermentes volt, azonban jelentős gyakorisággal mutatott időelőtti centroméra szétválást, amely leletet találtuk 6 hónappal később is, akkor már riszperidon medikáció mellett.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunknak számos limitációja volt, így a tanulmányba bevont személyek viszonylag alacsony száma, illetve, hogy a gyógyszeres kezelés szempontjából a minta nem volt megfelelően standardizálva. Mindezen limitációk ellenére megállapítható volt:

1. Kontroll személyekkel összehasonlítva a kromoszóma instabilitás relatíve gyakori szkizofréniával élő személyek között, amely mögött genetikai predispozíció és/vagy a pszichofarmakonok abnormális metabolizmusa állhat, amely utóbbira korábbi vizsgálatok (Madle és mtsai, 1980) már rámutattak.

2. A kromoszóma instabilitás különböző formákban manifesztálódhat, egyes betegek esetében kromoszóma fragilitásra utaló jelek észlelhetők, míg más esetekben az időelőtti centroméra szétválás a jellemző, amely a repair mechanizmusok zavarára utalhat.

5.4 Minor fizikális anomáliák szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban

Trixler M., Tényi T. /2000/ : A szkizofrén és affektív pszichózisok közötti genetikai összefüggés. **Psychiatra Hungarica**, 15, 632 - 640.

Tényi T., Csábi Gy., Szabó R., Trixler M. /2000/ : Informatív morfogenetikus variánsok megjelenése szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban. **Psychiatra Hungarica**, 15, 163 - 169.

Trixler M., Tényi T., Csábi G., Szabó R. /2001/: Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. **Schizophrenia Research**, 52, 195 - 201.

Tényi T., Trixler M., Csábi Gy. / 2009 /: Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, 112, 11-18.

Berecz H., Csábi Gy., Herold R., Trixler D., Fekete J., Tényi T. /2017/: Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders. A systematic review of the literature. **Psychiatra Hungarica**, 32,108-127.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

1999-től kutatócsoportunk ⁶ kiterjesztette vizsgálatait a minor fizikális anomáliák vizsgálatára bipoláris affektív zavarban szenvedő páciensek esetében is. Ennek a kiterjesztésnek két oka is volt. Kiterjesztettük vizsgálatunkat egyrészt, mivel molekuláris genetikai vizsgálatok - amelyek többek között a 18-as kromoszóma közös kóroktani szerepére utaltak mind szkizofréniában, mind bipoláris affektív zavarokban (Schwab és mtsai, 1998) - ismét felvetették, a régről ismert "egységpszichózis"-koncepció (Berrios, Beer,1994) revíziójának időszerűségét. Úgy tűnt, hogy ha sikerülne hasonlóságokat találni a szkizofrén és a bipoláris betegek MFA-profiljában, az közvetett módon támogathatná ezen újabb molekuláris genetikai irányokat. Másrészt már az 1990-es évek végétől a bipoláris betegek között elkülöníthetőnek látszott egy idegfejlődési alcsoport (Nasrallah,1997), amellyel kapcsolatosan a MFA-k prevalenciájának vizsgálata fontos

⁶ A szkizofréniára és a bipoláris affektív zavar összehasonlító MFA vizsgálatára irányuló kutatásaimat ebben az időszakban, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja támogatásával folytattam.

adatokkal szolgálhatott. Már a vizsgálat tervezésekor a - bipoláris affektív zavarok idegfejlődési elméletével kapcsolatos - szakirodalmat áttekintve látható volt, hogy az elméletet megalapozó neuropatológiai, strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok (Nasrallah,1997) mellett, elérhetőek voltak a klinikai stigmákat tanulmányozó közlések is. Így ismertek voltak abnormális bőrlécrajzolatokra utaló adatok (Guttiérrez és mtsai,1998), azonban a 2000-es évek legelején csupán néhány alacsony esetszámú közlés (Lohr és mtsai,1997, Lohr, Flynn,1993, Green és mtsai,1994) volt elérhető, amely a minor fizikális anomáliák affektív zavarokban való megjelenését vizsgálta. A szakirodalomban az itt ismertetett vizsgálat volt az első, amely a minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönülten vizsgáló Méhes-skála felhasználásával hasonlította össze a szkizofréniával és a bipoláris zavarral élő betegek minor fizikális anomália-profilját. A bipoláris zavarban szenvedő betegek MFA profiljának tanulmányozásával kapcsolatos későbbi szakirodalmi fejlemények (Tényi és mtsai,2009, Berecz és mtsai,2017) részletes bemutatására, s a területen folytatott későbbi aktivitásunkra (Berecz és mtsai,2017) ezen értekezés egy későbbi részében még visszatérünk.

MÓDSZEREK

A prospektív munka során 30 szkizofréniával élő és 30 bipoláris affektív beteg, valamint 30 pszichiátriai betegségben nem szenvedő, nem, kor és etnikai származás szerint illesztett normál kontroll személy MFA vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, s más munkáinkban is használt skála segítségével. A vizsgálatba bevont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarátumnak megfelelően. A vizsgálatot három előzetesen kiképzett munkatárs (Tényi Tamás, Csábi Györgyi, Szabó Réka) végezte, akik közül csak

egy ismerte a betegek pszichiátriai diagnózisát. A kappa együttható megfelelő értéket mutatott ($\kappa > 0.75$). A pszichiátriai diagnózis felállítása a DSM-IV kritériumai szerint történt, két független vizsgáló által (American Psychiatric Association, 1994). A MFA-k vizsgálata minőségi kritériumok szerint történt (MFA: igen vagy nem), nem használtunk pontozást, viszont ahol lehetséges és szükséges volt, méréseket végeztünk mérőkörző és szalag felhasználásával. A mérési technikát és a sztenderdeket Feingold és Bossert (1974) és Méhes (1988) munkáiból vettük át. A statisztikai értékelést háromutas analízis (hierarchikus loglineáris modell) és Fisher-egzakt teszt felhasználásával végeztük, esélyhányadost (odds ratio) 95 %-os konfidencia intervallummal számoltunk. A statisztikai erő a különbségek detektálására 80 % volt.

EREDMÉNYEK

A szkizofrén csoportban 6 beteg esetében találtunk több mint 5 MFA-t, 19 beteg esetében 1 és 5 között volt a MFA-k száma, míg 5 betegnél nem találtunk MFA-t. A bipoláris betegek között egyetlen betegnek sem volt több, mint 5 MFA-ja, 20 beteg esetében 1 és 5 között volt az MFA-ák száma, míg 10 betegnél nem volt MFA. A kontrollok esetében nem volt olyan egyén, akinél 5-nél több MFA lett volna, 14 esetben 1 és 5 között volt a MFA száma, míg 16 egyénnél nem találtunk MFA-t.

A háromutas analízis során, az észlelt gyakoriság különbözőnek mutatkozott legalább egy csoport esetében ($p=0.001$). Két csoport összehasonlítása során, a szkizofrén csoport szignifikánsan különbözött a kontroll mintától ($p=0.002$) és a bipoláris csoporttól ($p=0.021$). A bipoláris csoport ezzel szemben az összes MFA vonatkozásában, nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól ($p=0.118$). A Fisher-egzakt teszt és az esélyhányados (odds ratio) 95%-os konfidencia intervallummal történő számolása szerint

4 MFA volt szignifikánsan gyakoribb a szkizofrén csoportban a kontrollokkal összehasonlítva (7. táblázat).

7.táblázat -A szkizofrén és a kontroll csoport közötti individuális MFA különbségek.

	prevalencia		statisztikai szignifikancia
	szkizofrén csoport (n=30)	kontroll csoport (n=30)	
minor malformációk			
barázdált nyelv	10	1	p=0.003; OR: 14.50; CI (1.718; 122.39)
lapos occiput	7	1	p=0.026; OR: 8.83; CI (1.01; 76.9)
primitív fül	7	1	p=0.026; OR: 8.83; CI (1.01; 76.9)
fenogenetikus variánsok	szkizofrén csoport (n=30)	kontroll csoport (n=30)	
1-2 lábujj közötti széles rés	8	1	p=0.013; OR: 10.55; CI (1.22; 90.66)

A négy minor fizikális anomáliából három volt minor malformáció: barázdált nyelv, lapos occiput, primitív fül és egy volt fenogenetikai variáns: 1-2 lábujj közötti széles rés. Egy MM (primitív fül) szignifikánsan gyakoribb volt a szkizofrén mintában összehasonlítva a bipoláris csoporttal (p=0.026; OR:8.83; CI/1.01; 76.9/). Egy MM (barázdált nyelv) szignifikánsan gyakoribb volt a bipoláris csoportban a kontrollokkal szemben (p=0.013; OR:10.55; CI/1.22; 90.66/). A három statisztikailag gyakoribb MM közül egy a száj régióját (barázdált nyelv), kettő pedig a fej régiót (lapos occiput, primitív fül) érintette.

5. ábra 1-2 lábujj közötti széles rés



Forrás:<http://curingchronicpain.com/wp-content/uploads/2011/03/greek-foot-mortons-foot.jpg>

MEGBESZÉLÉS

Ezen vizsgálatunk eredményei markánsan aláhúzták, hogy a szkizofrén csoportban és az individuális MFA elemzést figyelembe véve a bipoláris csoportban is, a száj és a fej régióinak MFA-i gyakoribbak a kontroll csoport adataival összehasonlítva. A fejen észlelhető MFA-k jelentőségét már a Waldrop-skálát használó vizsgálatok egy része is jelezte, így történt kísérlet egy alszála kidolgozására az egyébként is alacsony anomália számot mérő Waldrop-skálán belül (Waddington és mtsai, 1995). Felhívtuk a figyelmet a MFA-k individuális elemzésének a fontosságára, s a pszichózis-specifikus és nozoespecifikus markerek feltárására irányuló törekvésünk szempontjából különösen fontosnak találtuk, hogy azonosítható volt egy minor malformáció (barázdált nyelv), amely a normál kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan gyakrabban volt jelen mindkét betegcsoportban mindazok ellenére, hogy különbség mutatkozott a MFA-k gyakoriságában a szkizofrén és a bipoláris csoport között. Bár a bipoláris betegcsoport ebben a vizsgálatban nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól az össz-

anomália szám vonatkozásában, s a szkizofrén minta a bipoláris csoporttól is szignifikánsan eltért, az individuális elemzés rámutatott az idegfejlődési zavar jelentőségére bipoláris betegek esetében is, amely hipotézis vizsgálatunk publikációja óta számos oldalról nyert igazolást (áttekintik Berecz és mtsai, 2017). Ezen értekezés egy korábbi fejezetében már bemutatott vizsgálatunkban szintén szignifikánsan magasabb gyakoriságot találtunk a barázdált nyelv vonatkozásában szkizofréniával élő betegek között (Trixler és mtsai, 1997). A 2000-es évek elején megjelent dolgozataink megjelenése előtt nem sokkal Ismail és munkatársai (1998) közöltek adatokat egy újabb - a Waldrop-skálát 23 egyéb anomáliával kibővítő - skálát használva, ahol más anomáliák mellett ezen szerzők is szignifikánsan gyakoribbnak találták a barázdált nyelv megjelenését a kontroll csoport tagjaival összehasonlítva. Más szerzőkhöz (Lane és mtsai, 1997, McGrath és mtsai, 1995, Ismail és mtsai, 1998) kapcsolódva mi is hangsúlyoztuk a fej régióján belül is, a száj régiójának különösen kiemelt diszmorfológiai jelentőségét nemcsak a kutatás, de a mindennapi klinikai gyakorlat számára is.

5.5 Minor fizikális anomáliák erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében⁷

Tényi T, Halmai T, Antal A, Benke B, Jeges S, Tényi D, Tóth Á.L, Csábi Gy. /2015/: Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with a history of homicide. **Psychiatry Research**, 225,702-705.

Halmai T., Tényi T. /2014/: Pszichózis és erőszak – szakirodalmi áttekintés preventív nézőpontból. **Psychiatria Hungarica**, 29,35-47.

Halmai T., Tényi T., Gonda X./2017/: Symptom profiles and parental bonding in homicidal versus non-violent male schizophrenia patients. **Ideggyógyászati Szemle**,70, 43-52

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A szkizofrén pszichózisok különböző módokon kapcsolódhatnak az erőszakos viselkedéshez (Fazel és mtsai,2009, Witt és mtsai,2013, Halmai, Tényi,2014). Bár sok esetben a betegek pszichopatológiai és klinikai jellemzői magyarázzák az ilyen jellegű viselkedést, ugyanakkor úgy tűnik, bizonyos neurobiológiai tényezők is szerepet játszhatnak. Bár az elérhető adat ez utóbbival kapcsolatosan kevés, a súlyosan erőszakos betegek neurobiológiai jellemzőivel foglalkozó vizsgálatok, azon belül is leginkább a képalkotó eljárásokon alapuló tanulmányok fontos adatokkal szolgáltattak. 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

⁷ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

(Wong és mtsai, 1997). Fontos hozzátenni, hogy a fenti vizsgálatokban a páciensek erőszakosságának a mértékét általában klinikai mérőskálákkal állapították meg, életellenes cselekményt valóban elkövetett betegeket csak kevés vizsgálatba vontak be (Soyka, 2011).

Mivel homicídiumot elkövetett vagy azt megkísérelt szkizofrén betegek esetében nem történt még minor fizikális anomália vizsgálat, kapcsolódva a violens szkizofrén alcsoportot tanulmányozó egyéb neurobiológiai marker vizsgálatokhoz, kutatást kezdeményeztünk, amely homicid betegek MFA-profiljának megismerésére irányult. Hipotézisünk szerint, mivel a MFA-ak az abnormális korai agyfejlődés külső jegyei, amennyiben azok nagyobb gyakorisággal fordulnak elő emberölést (vagy annak kísérletét) elkövetett szkizofrén betegek körében, az az idegfejlődés súlyosabb zavarát jelentheti a nem-violens szkizofrén betegek csoportjával összehasonlítva.

MÓDSZEREK

A vizsgálati személyek első csoportja 44, emberölést vagy annak kísérletét elkövetett, szkizofréniával diagnosztizált betegből állt. A diagnózist a DSM-IV-TR kritériumai szerint állítottuk fel (American Psychiatric Association, 2000). A szkizofrénia diagnózisát a betegek korábbi elmeorvosi vizsgálatától függetlenül, arra vak klinikai explorációval is megerősítettük és csak azokat a személyeket vontuk be a vizsgálatba, ahol a két vélemény egybehangzóan szkizofréniát állapított meg. A betegek ezen csoportja a vizsgálat idején az Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézetben (IMEI) kényszergyógykezelés alatt állt. A második vizsgálati csoport 22, szkizofréniával diagnosztizált pszichiátriai betegből állt, akiknek előzményében sem emberölés, sem egyéb erőszakos cselekmény nem szerepelt. A diagnózis felállításakor itt is ugyanúgy jártunk el, mint az első csoport

tagjainál. A harmadik, kontroll csoportban 21 egészséges, pszichiátriai diagnózis és kezelés, valamint erőszakos cselekmény előzménye nélküli felnőtt személy vett részt.

A MFA-k összes előfordulását, valamint azokat testi régiók szerint csoportosítva a Méhes-skála 57 egysége alapján vizsgáltuk, elkülönítve egymástól a minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat. Előzetesen minden résztvevő tájékoztatás után beleegyezését adta a vizsgálathoz, a vizsgálatot a Helsinki Deklarációban foglaltaknak megfelelően végeztük. A MFA-at kvalitatíve, csak meglétüket vagy hiányukat regisztrálva két vizsgáló (Csábi Györgyi, Tényi Tamás) írta le.

A statisztikai elemzés előtt interrater reliabilitást vizsgáltunk, a kappa-együttható $> 0,75$ volt minden tételnél. A statisztikai elemzés során a Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztuk a három csoport párhuzamos összehasonlítására, míg a Mann-Whitney *U*-tesztet a csoportok páros összehasonlítása során alkalmaztuk. A három csoport testi régiók szerinti összehasonlításához a *z*-próbát használtuk, Bonferroni korrekcióval kiegészítve. A csoportok páros testi régiónkénti összehasonlításához kétoldalú Fisher-egzakt-próbát alkalmaztunk, a szignifikanciaszint $p < 0.025$ volt. Az esélyhányadost (odds ratio) 95%-os konfidencia-intervallummal számoltuk.

EREDMÉNYEK

A három vizsgált csoport között magas fokban szignifikáns eltérés mutatkozott a MFA-k előfordulásában a Kruskal-Wallis próbával ($p < 0.001$). A csoportok páros összehasonlítása a Mann-Whitney *U*-próbával is szignifikáns különbségeket hozott (emberöléses szkizofrén csoport átlag rang: 39,80, versus nem erőszakos szkizofrén csoport átlag rang: 20,91, $p < 0.001$, emberöléses szkizofrén csoport átlag rang: 43,35 versus normál kontrollok átlag rang: 11,31, $p < 0.001$, nem erőszakos szkizofrén csoport átlag rang: 31,75 versus normál kontrollok átlag rang: 11,79, $p < 0.001$). A három csoport *z*-próbával végzett

összehasonlítása testi régióként megerősítette azt a feltevésünket, hogy a fül régiójában található MFA-k a két szkizofrén csoport esetében különböznek az egészséges kontrollcsoporttól, de egymástól nem. A fej régióban és hasonlóan, a száj régióban az emberöléses szkizofrén csoport különbözött mind a nem erőszakos szkizofrén csoporttól, mind az egészséges kontrollcsoporttól. A homicid szkizofrén csoport tagjainál a MFA-k nagyobb gyakoriságát találtuk a fej és a száj régiójában, összehasonlítva a nem erőszakos szkizofrén csoport tagjaival, és nagyobb gyakoriságát a fül, fej, szem és láb régiókban, mint a normál kontroll személyek körében. A nem erőszakos szkizofrén betegek nagyobb számú MFA-t mutattak a fül régióban a normál kontroll személyekhez viszonyítva.

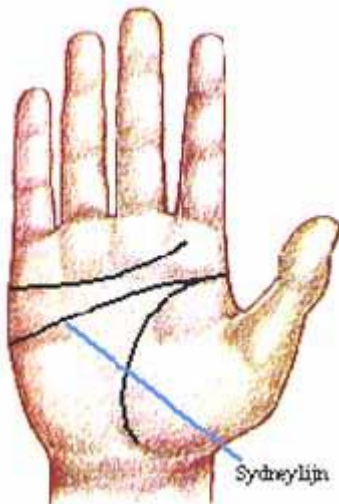
Két minor malformáció (lapos occiput, dupla hátsó hajforgó, 6. ábra) gyakoribb volt az emberöléses szkizofrén csoportban, mint a nem erőszakos szkizofrének körében, négy minor malformáció (lapos occiput, dupla hátsó hajforgó, barázdált nyelv, Sydney-vonal, 7. ábra) gyakrabban jelent meg az emberöléses szkizofrén csoportban, mint a normál kontroll személyek körében, míg két minor malformáció (barázdált nyelv és Sydney-vonal) gyakoribb volt a nem erőszakos szkizofrén csoportban, mint a normál kontroll személyeknél. Egy minor malformáció (harántbarázda a fülcimpán) gyakrabban fordult elő a nem erőszakos szkizofrén csoportban, mint az emberöléses szkizofrén csoportban.

6. ábra-Dupla hátsó hajforgó



Forrás: https://imageserve.babycenter.com/18/000/066/rybtNXUmICAGVtPBLsY7fZ3K4yGPYeiP_lg.jpg

7. ábra – Sydney vonal



Forrás: http://www.handresearch.com/cursus/Menu_bestanden/sydneylijn.jpg

MEGBESZÉLÉS

Mivel kiindulópontunk, hogy a MFA-k a praenatalis idegrendszeri fejlődés zavarának fenotípusos markerei, amennyiben az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknel nagyobb számban találunk ilyen anomáliákat, az támogathatja azt a feltételezést, hogy a betegek ezen alcsoportjában súlyosabb neurobiológiai deficit azonosítható. Eredményeink összhangban vannak a képalkotó eljárások során találtakkal, amelyek kifejezettebb strukturális abnormalitást találtak erőszakos szkizofrén betegeknel a nem erőszakosokhoz képest (Soyka,2011). Tudjuk továbbá, hogy a MFA-k száma szignifikáns összefüggést mutat a Pozitív és Negatív Tünetekskála (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, Kay, Fiszbein és Opler, 1987) értékeivel, azaz a pszichotikus tünetek felmérhető intenzitásával (John és mtsai,2008). Vizsgálatunk az első, amely emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegek körében vizsgálja a MFA-k előfordulását. Crowner és mtsai (1987) 31 erőszakos viselkedést mutató és 19 nem erőszakos pszichiátriai betegnél végeztek összehasonlítást MFA-k vonatkozásában a Waldrop-skálát használva. Vizsgálatukban az erőszakos viselkedés kritériuma az volt, hogy a személy esetében legalább két támadás elkövetése történjen a vizsgálatot megelőző hónapban. A szerzők nem találtak szignifikáns összefüggést az erőszakos viselkedés és az MFA-k száma között. A vizsgálatban ugyanakkor, a mi vizsgálatunkkal ellentétben a betegcsoport heterogén volt mind az erőszakos viselkedés jellege, mind a kezelés tekintetében, amelyben a betegek részesültek.

Vizsgálatunk másik jelentős eredménye szerint, az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknel a MFA-k a fej és a száj régiójában gyakrabban fordulnak elő, mint a nem erőszakos páciensek esetében. Ahogy ezen értekezés korábbi fejezeteiben már láthattuk, ez mind saját adataink (Trixler és mtsai,1997,2001) mind a

szakirodalom szerint is (Lane és mtsai, 1997, Gourion és mtsai,2004, Tikka és mtsai,2015, Delice és mtsai, 2016), az idegfejlődés súlyosabb deficitjét jelzi a szkizofrén betegek ezen alcsoportjában. A homicid előzménnyel rendelkező és a nem-homicid szkizofrén páciensek kötődési profilját összehasonlító egy másik vizsgálatunkban, markáns különbséget találtunk a két csoport esetében a Szülői Bánásmód Kérdőívvel, ahol érdekes módon a nem erőszakos szkizofrén betegek a szülői bánásmód kedvezőtlenebb mintázatát mutatták mint az erőszakos páciensek (Halmai, Tényi, Gonda,2017), így arra következtetünk, hogy az erőszakos szkizofrén betegek alcsoportjában elsősorban a markáns idegfejlődési deficit tartható meghatározó kóroktani tényezőnek. Legújabb kutatási eredmények szerint, a MFA-k és az erőszakos viselkedés közötti összefüggésben a szkizofrén betegeknél észlelt elektroencefalogram-(EEG) oszcillációk szerepelhetnek változóként. Schug és mtsai (2011) nyugalmi EEG-deficitről számoltak be emberölést elkövetett szkizofrén betegek körében, míg Tikka és mtsai (2013) abnormális EEG-oszcillációkat találtak olyan szkizofrén betegeknél, akiknél nagyobb számú MFA-t regisztráltak. Fontos kiemelni egy korábbi vizsgálatból, hogy a nagyobb számú MFA azon személyeknél is együtt járt későbbi erőszakos viselkedéssel, akiknél nem diagnosztizáltak pszichotikus zavart (Raine,2002). Korábbi vizsgálatok több MFA-t találtak agresszívan és impulzívan viselkedő iskolás kornál fiatalabb fiúknál (Paulus, Martin,1986), illetve problémás viselkedést mutató általános iskolás fiúknál is (Halverson, Victor,1976). Összegzőként elmondható, hogy eredményeink markánsabb idegfejlődési deficitre utalnak a szkizofrén betegek homicid alcsoportjában.

5.6 Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett minor fizikális anomália vizsgálatok⁸

Tényi T., Hajnal A., Halmai T., Herold R., Simon M., Trixler D., Varga E., Fekete S., Csábi Gy. /2014/ : Minor fizikális anomáliák szkizofrén betegek hozzátartozói között. Szisztematikus áttekintő közlemény. **Psychiatria Hungarica**, 29, 208-213.

Tényi T., Hajnal A., Csábi Gy. /2015/ : The Importance of Research on the Relatives of Schizophrenia Patients – Towards Endophenotypic Markers. **International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience**, 17, No 2, 545.

Hajnal A., Csábi Gy., Herold R., Jeges S., Halmai T., Trixler D., Simon M., Tóth Á.L., **Tényi T.** /2016/: Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients – Results with the Méhes Scale. **Psychiatry Research**, 237, 224-228.

Tényi T., Csábi Gy. /2016/ : Tünetmentes hozzátartozók vizsgálata szkizofréniában – endofenotipikus markerek azonosítása felé. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 18, 74-75.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az endofenotípusok a betegség kialakulásért felelős gének és a klinikai tünettan közötti átmenet objektíven mérhető komponensei, melyek elkülönülnek a pszichiátriai tünetektől, és megkönnyítik ezen kórképek etiológiájának biológiai és genetikai kutatását. Gottesman és Gould (2003) meghatározása szerint az endofenotípus: (1) egy adott betegséghez kapcsolódik, (2) öröklődik, (3) állapot-független, a betegség bármely szakaszában észlelhető, (4) tünetmentes hozzátartozókban magasabb gyakoriságot mutat, mint az átlagpopulációban és (5) családi halmozódás jellemzi. Későbbiekben Gottesman és munkatársai hatodik kritériumként kiegészítették a definíciót a megbízható mérhetőséggel, valamint a specificitással, miszerint az adott betegségre hajlamot mutatóknál nagyobb valószínűséggel kell megjelennie, mint a rizikót nem mutató egyéneknél (Gottesman, Gould, 2006, Chan, Gottesman, 2008). Több lehetséges

⁸ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

endofenotípus került már azonosításra szkizofréniában: egyes specifikus kognitív deficittek (Snitz és mtsai., 2006) és az un. enyhe neurológiai jelek (neurological soft signs) (Chan, Gottesman, 2008), amelyek megjelenését vizsgálták szkizofréniával élő betegek, a páciensek tünetmentes hozzátartozói és egészséges kontroll személyek között is. A minor fizikális anomáliákra mint potenciális endofenotípusokra az irányította a figyelmet, hogy egyértelműen állapot-függetlenek, azaz vonásmarkerek, valamint a vizsgálatok szerint a MFA-k gyakrabban fellelhetők szkizofrén páciensekben, mint egészséges kontroll személyekben (Weinberg és mtsai, 2007; Xu és mtsai, 2011). Több vizsgálat is történt a MFA-k arányának szkizofréniával élő betegek tünetmentes elsőfokú hozzátartozókban történő felmérésére, azonban a vizsgálatok ellentmondásos eredményeket hoztak (Tényi és mtsai, 2014). Ezen különbségek hátterében részben a Waldrop-skála és annak módosított, kibővített változatai (Lane-skála, Gourion-skála) ezen jelek felismerésére való használata valószínűsíthető. Ahogy már említettük, a Waldrop-skála csak 18 MFA-t tartalmaz (Trixler, Tényi, 2000), míg a gyermekgyógyászati irodalomban több mint 50 anomália került felsorolásra (Pinsky, 1985, Méhes, 1988). A másik, Waldrop-skálával kapcsolatos alapvető probléma, hogy nem tesz különbséget a minor malformációk, melyek az organogenezis során alakulnak ki, és az organogenezist követően létrejövő fenogenetikai variánsok között (Trixler, Tényi, 2000).

Jelen vizsgálat célja minor fizikális anomáliák arányának és topográfiai profiljának feltérképezése volt a Méhes-skála használatával - elkülönítve a minor malformációkat és fenogenetikai variánsokat - szkizofrén betegek tünetmentes hozzátartozóiban, összevetve egészséges kontroll személyeken mért eredményekkel. Vizsgálati hipotézisünk szerint: (1) a minor fizikális anomáliák gyakoribb előfordulást mutatnak szkizofrén betegek hozzátartozóiban egészséges kontroll személyekhez hasonlítva, mely támogatja a minor

fizikális anomáliák lehetséges endofenotípus szerepét szkizofréniában, (2) a minor fizikális anomáliák nagyobb előfordulási aránya túlnyomórészt a fej és arc régióiban jelentkezik szkizofrén betegek hozzátartozóiban is, az abnormális korai (első és második trimeszter) agyfejlődés zavarára utalva.

MÓDSZEREK

A Méhes (1988) által kidolgozott, 57 minor fizikális anomáliát tartalmazó lista segítségével 20 szkizofrén pácienssel első fokú rokoni kapcsolatban álló, tünetmentes hozzátartozót vizsgáltunk meg. 11 szülő és 9 testvér került bevonásra a vizsgálatba. A hozzátartozók átlag életkora 58.67 ± 6.2 év volt. Mindössze 4 hozzátartozó tartozott a szkizofréria kockázatot jelentő korcsoportba (2 hozzátartozó 36 éves korú volt, 2 hozzátartozó 41), a többi hozzátartozó 53 éves vagy a feletti korba tartozott. A fenti csoporttal 20 fős, kor, nem, etnikai származás szerint illesztett kontroll csoport került összehasonlításra. A kontroll csoportból kizárásra kerültek azok, akiknél a személyes vagy családi anamnézisben (első fokú rokonok körében) szerepelt pszichotikus zavar, hangulatzavar, szkizotípiás személyiségzavar. Minden résztvevőnél a pszichotikus zavar, hangulatzavar, szkizotípiás személyiségzavar kizárása két tapasztalt pszichiáter által, egymástól függetlenül történt, a DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) alapján. Minden rendelkezésre álló klinikai információ és adat strukturált klinikai interjú alapján került begyűjtésre.

A minor fizikális anomáliák feltérképezéséhez a Méhes-skálát használtuk, mely 57 anomáliát foglal magába (Trixler és mtsai, 2001). A vizsgálatot két kutató (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) egymástól függetlenül végezte. A MFA-k a test különböző régióihoz kapcsoltnak kerültek rögzítésre, további analízis és összehasonlítás céljából. A kutatás

ismertetése után a résztvevők írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatához. A vizsgálatok az intézmény vizsgálati elveinek megfelelően történtek. A vizsgálat etikai szempontból a Helsinki Deklarációnak megfelelt. A minor anomáliák értékelése kvalitatív módon történt (jelen van vagy nincs), pontszámok használata nélkül, azonban ahol lehetséges volt, mérőkörző és mérőszalag segítségével növeltük a vizsgálat objektivitását.

A statisztikai elemzést megelőzően a megfigyelők egyetértését tesztelve a kappha együttható >0.75 volt minden elem esetében. A statisztikai elemzés során Mann-Whitney U-próba és khi-négyzet próba került alkalmazásra a két csoport egymással történő összehasonlítása céljából. Fisher-egzakt teszt alkalmazásával került összehasonlításra a két csoport test régióként, a választott szignifikancia-szint $p < 0.05$ volt. Minden egyes MFA gyakoriságának elemzéséhez kétoldali Fisher-egzakt próba került alkalmazásra, $p < 0.05$ választott szignifikancia-szinttel.

EREDMÉNYEK

A két csoport Mann-Whitney U-próbával történő összehasonlítása szignifikáns különbséget mutatott ki (szkizofrén páciensek hozzátartozói: átlag rangszám 25,85, szemben a kontroll csoporttal: átlag rang 15,15, $p=0.003$). A két csoport MFA profilja közötti különbséget az 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat – A két csoport MFA adatai

	0 MFA	1 MFA	2 MFA	3 MFA	4 MFA
Kontroll (no.20)	11	7	2	0	0
Hozzátartozó (no.20)	5	3	4	4	4

Mint munkacsoportunk korábbi vizsgálataiban (Tényi és mtsai,2004), dichotomizált adatokat értékeltünk, két csoport elkülönítésével: (1) nincs vagy csak 1 MFA, (2) több mint 1 MFA. Míg a kontroll csoportban a MFA-val nem-, vagy csak eggyel rendelkezők száma 18 (90%) volt, addig a hozzátartozói csoportban ez 8 (40%) volt, a khi-négyzet próba során a különbség statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott ($p=0.001$). A test régióira vonatkozó, szignifikánsnak minősülő csoportközi különbségek kétoldali Fisher-egzakt próbával történő összehasonlítását a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat – Régiókénti különbségek a két csoport között

	Fül régió	Fej régió	Száj régió	Szem régió	Törzs régió	Kéz régió	Láb régió
Kontroll (no.20)	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	25,00%	10,00%	10,00%
Hozzátartozó (no.20)	20,00%	40,00%	30,00%	10,00%	40,00%	35,00%	10,00%
Fisher-féle egzakt teszt, szignifikancia- szint	$p=0.053$ ns	$p=0.032$ szigni- fikáns	$p=0.010$ szignifi- káns	$p=0.244$ ns	$p=0.250$ ns	$p=0.064$ ns	$p=0.698$ ns

A szkizofrén páciensek hozzátartozói a kontroll csoporthoz viszonyítva nagyobb gyakorisággal mutattak minor fizikális anomáliákat a fej és a száj területén. A minor malformációk és fenogenetikai variánsok elkülönítése alapján a fenogenetikai variánsokat gyakoribbnak találtuk a hozzátartozókban, mint a kontroll csoportban (hozzátartozók csoportjában az átlag rang: 24,70, ezzel szemben a kontroll csoportban az átlag rang: 16,30, $p=0.023$), míg a minor malformációk nem voltak gyakoribbak a hozzátartozói csoportban, bár egy erős tendencia volt felfedezhető a hozzátartozói csoportban észlelhető gyakoribb megjelenés irányában (hozzátartozók csoportja: átlag rang: 24,08, kontroll csoport: átlag rang: 16,92, $p=0.052$, NS). A fenogenetikai variánsokat és minor malformációkat régióként összehasonlítva, a két csoport közül a

száj körüli régió fenogenetikai variánsai voltak gyakoribbak (kétoldalú Fisher-egzakt próba: 0.047) a szkizofrén páciensek hozzátartozóiban. Az egyes minor fizikális anomáliák összehasonlítása a 10. táblázatban látható. Mindössze egy minor malformáció (lapos homlok) bizonyult gyakoribbnak ($p=0.044$) a szkizofrén páciensek hozzátartozói között a normál kontroll csoporttal összehasonlítva.

10. táblázat – Individuális MFA különbségek a két csoport között

	Hozzátartozók (egyének száma)	Kontrollok (egyének száma)	Fisher-féle egzakt teszt (kétoldalú)
Lapos homlok	7	1	$p=0.044$ szignifikáns

MEGBESZÉLÉS

Mivel a meglevő bizonyítékok a minor fizikális anomáliák korai embrionális korban történő kialakulására utalnak, vizsgálatunk a MFA-k szkizofrén páciensek hozzátartozóiban megjelenő felül-reprezentációját jelző eredményei alátámasztják a feltételezést, mely szerint a MFA-k a szkizofrénia endofenotípusos markerei lehetnek. Eredményeink szerint a minor fizikális anomáliák gyakoribbak voltak a fej és a száj régióiban szkizofrén páciensek hozzátartozóiban a normál kontrollokhoz viszonyítva, valamint az egyes MFA-k vizsgálata szerint egy minor malformáció (lapos homlok) gyakoribb volt a hozzátartozói csoportban, mint a kontroll csoportban.

Egy újabb, szkizofrén páciensek hozzátartozóit és normál kontrollokat elemző metaanalízis (Xu és mtsai, 2011) nem igazolt szignifikáns különbséget. Néhány vizsgálatban (Ismail és mtsai, 1998; Gourion és mtsai, 2004; Ismail és mtsai, 2000) a MFA-k összefüggést mutattak a páciensek és rokonaik között, a genetikai befolyás szerepét támogatva ezáltal (Murphy, Owen, 1996), míg más vizsgálatok (Griffiths és mtsai, 1998) sporadikus megjelenésű szkizofrénia esetében találták a MFA-kat

gyakoribbnak. Gourion és munkatársai (2004) eredményei szerint a szkizofrén egyének több MFA-al rendelkeztek, mint a kontrollok, valamint a feltételezett hordozóként értékelt szülők (akiknek legalább egy első- illetve másodfokú, felszálló- vagy oldalági rokona szkizofréniával diagnosztizált) tendenciát mutattak a magasabb MFA-szám irányába, mint a nem hordozónak minősített szülők (akiknek családi anamnézisében gyermekükön kívül nem szerepelt más szkizofréniával kapcsolatos zavar). Az egyetlen publikált, a MFA-k szkizofrén egyének hozzátartozóit vizsgáló meta-analízis (Xu és mtsai, 2011) limitációjaként értékelhető, hogy nem vizsgáltak régiókat, egyedi tételeket, valamint a Waldrop-skála, illetve a Módosított Waldrop-skála használata miatt nem tettek különbséget a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok között.

Vizsgálatunk alapján a szakirodalomban elsőként számoltunk be minor fizikális anomáliák, minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetésével történő elemzéséről szkizofrén páciensek hozzátartozói körében, hangsúlyozva, hogy az abnormális agyi fejlődést okozó károsodások megjelenhetnek az első és második trimeszter alatt is (csak a fenogenetikai variánsok voltak gyakoribbak szkizofrén betegek hozzátartozói között). Fontos eredményként értékeljük, hogy a szkizofrén páciensek hozzátartozói körében gyakoribbak voltak a fej és száj régióinak MFA-i, és egy minor malformáció (lapos homlok) nagyobb gyakoriságot mutatott ebben a csoportban. Korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy a fej és a száj területén észlelt MFA-k nagyobb jelentőséggel bírnak a szkizofrén betegek feltételezett neurodevelopmentális zavarának tekintetében (Lane és mtsai,1997, Ismail és mtsai, 1998, Trixler és mtsai,1997,2001, Tikka és mtsai,2015, Delice és mtsai,2016). Eredményeinkhez hasonlóan Tikka és munkacsoportja (2015) a craniofacialis MFA-k nagyobb gyakoriságát mutatták ki szkizofrén páciensek hozzátartozóiban normál kontrollokhoz viszonyítva. Szintén kiemelendő, hogy különböző lokalizációjú MFA-k eltérő háttereket jelezhetnek (családi

halmozódású vagy sporadikus). Aksoy-Poyraz és munkatársai (2011) egyes MFA-k (fül és végtag anomáliák, nagyobb fejkörfogat és intercanthalis távolság) megjelenésének egyezését írták le páciensek és egészséges testvéreik között, mely eredmények a szkizofrénia kialakulására való családi predispozíciót tükrözhetik. Hasonló, páciensek és hozzátartozóik közötti MFA egyezések kerültek leírásra a szemek, a kezek (Compton és mtsai,2007), és a fülek (Ismail és mtsai,2000, Compton és mtsai,2007) kapcsán is. Egy legújabb vizsgálat eredményei szerint, a MFA-k gyakoribbak korai kezdetű szkizofréniaiban szenvedő betegek hozzátartozói körében, összehasonlítva a felnőttkori kezdetű páciensek rokonainál észlelt prevalenciával (Tsai és mtsai,2016).

Az endofenotípus koncepció kapcsán figyelembe kell vennünk, hogy bár a minor fizikális anomáliák nem specifikusak szkizofréniaiban és gyakoribb megjelenésük leírásra került más agyfejlődési zavarok (Compton és mtsai,2011) kapcsán is, eredményeink és az ezen szomatikus markerek szkizofrén páciensek rokonaiban történő gyakoribb megjelenésével kapcsolatos korábbi vizsgálati eredmények, a MFA-k endofenotípus jellegét támaszthatják alá.

6 A szociális kogníció vizsgálata szkizofréniában

6.1 Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben jelentősen megnövekedett az érdeklődés a szkizofrénia neurokognitív aspektusa és a betegség kimenetelét befolyásoló tényezők iránt. A kutatások metaelemzéseiből az is kiderült, hogy a neurokognitív deficitiek mutatják a legkifejezettebb összefüggést a betegség funkcionális kimenetelével (Green és mtsai,2000). Az elmúlt évek során az is világossá vált, hogy mindezen folyamatok és összefüggések között a szociális kogníció egyfajta közvetítő szerepet tölt be (Roncone és mtsai,2002, Pinkham,Penn,2006, Brüne és mtsai,2007). Az elmúlt évtizedekben világossá vált, hogy a szociális kogníció zavara az egyik alapvető jellemző szkizofrénia esetében (Brüne,2005, Sprong és mtsai, 2007, Bora és mtsai,2009). A vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a szociális működés deficitjei már jóval a betegség jelentkezése előtt is jelen vannak (Hollis,Taylor,1997). Ezek alapján kézenfekvő az a következtetés, hogy a szociális kogníció⁹ területén észlelhető deficitiek a betegség premorbid vonásai, melyek a szkizofrénia szempontjából vulnerabilitási faktoroknak tekinthetők. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a szociális funkcionálás zavara a szkizofrénia központi viselkedési jellegzetességének tekinthető. A mentalizáció központi szerepet játszik a szociális kognícióban. A mentalizáció azt a készséget jelenti, hogy képesek vagyunk mások mentális állapotát megbecsülni, ezáltal szándékot, vágyat, vélekedést, érzelmeket tulajdonítani nekik. A mentalizációs készségek sérülését először autizmusban írták le (Baron-Cohen és mtsai,1985). A szkizofrénia kutatásában a kilencvenes évek második

⁹ „A szociális kogníció....több alfolymatot is magába foglal. A szociális interakció során a másik személy metakommunikációjából, arckifejezéséből észleljük annak érzelmi állapotát (emocionális percepció), feltérképezzük a szociális kontextust és összevetjük az adott szociális helyzettel kapcsolatos előzetes tudásunkkal (szociális percepció), és a ránk jellemző módon – azaz ahogyan általában az események okait értelmezzük (attribúciós stílus) – valamilyen mentális állapotot (intenciót, érzelmet, gondolatot) tulajdonítunk a másoknak (mentalizáció), és erre alapozva képesek vagyunk elővételezni viselkedését” (Herold és mtsai,2016).

felében kezdődtek intenzív vizsgálatok, melynek eredményeként ma már egyértelműen elmondható, hogy szkizofréniában is mentalizációs deficit van jelen (Brüne,2005, Sprong és mtsai,2007).

Az ebben a fejezetben bemutatott - a 2000-es évek elejétől kezdeményezett - munkáinkban, a szkizofréniában észlelhető mentalizációs zavar vizsgálatát tűztük ki célul.

6.2 Mentalizációs deficit remissziós fázisban¹⁰

Herold R., Tényi T., Lénárd K., Trixler M. /2000/: Mentalizáció és szkizofrénia. Tudatelméleti deficit remisszióban levő szkizofrénekénél. *Pszichoterápia*, 9, 370 - 375.

Herold R., Tényi T., Lénárd K., Trixler M. /2002/: Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine*, 32, 1125-1129.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az 1990-es években a kezdeti vizsgálati eredmények azt sugallták, hogy a mentalizációs deficit az akut fázishoz köthető, elsősorban paranoid tünetekkel társul, relatíve független az IQ-tól, az első epizód során jelentkezik és remisszióban nem észlelhető (Frith, Corcoran, 1996). A későbbiekben összefüggést találtak a dezorganizált tünettannal (Sarfati, Hardy-Bayle, 1999) a viselkedési és az autisztikus tünetekkel (Pickup, Frith, 2001). Úgy tűnt már a 2000-es évek elején, hogy a szkizofrénia és a mentalizáció összefüggése nem magyarázható specifikus tünettani összefüggésekkel, a deficit magához a betegséghez kapcsolódik. Erre utaltak Langdon és Colheart (1999) eredményei is, akik a szkizofrénia-spektrum, illetve pszichózis-hajlam kontinuitás elméletére támaszkodva deficitet találtak szkizotíp személyiségvonásokat mutató egészségeseknél és szkizofrén betegek esetén is, ugyanazon módszerrel, ami arra utal, hogy a mentalizációs deficit magához a betegséghez és nem az akut fázishoz kapcsolható. Vizsgálati hipotézisünkben feltételeztük, hogy a szkizofréniával élő betegeknek az akut fázist követő remissziós időszakban is problémát okoz mások mentális állapotainak reprezentálása.

¹⁰ A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgoztam.

MÓDSZEREK

20 remisszióban lévő paranoid szkizofréniával élő páciens és 20 életkor, nem, etnikai hovatartozás, szocioökonómiai státusz és iskolázottság alapján illesztett normál kontroll személy vett részt a vizsgálatban. A kontroll csoport pszichiátriai szempontból egészséges személyekből állt. Egyikük előzményeiben sem szerepelt pszichiátriai megbetegedés. A páciensek anamnézisében a DSM-IV kritériumainak megfelelő paranoid szkizofrénia szerepelt (American Psychiatric Association, 1994). A csoport diagnózisát „Az affektív zavarok és a szkizofrénia élettartam prevalenciájára vonatkozó interjú módosítva a szorongásos zavarok vizsgálatával” kérdőív (Endicott, Spitzer, 1978) segítségével erősítettük meg. A résztvevők anamnézisében nem szerepelt neurológiai betegség, mentális retardáció vagy szkizofréniához nem kapcsolható kognitív deficit. A pszichopatológia megállapításához a Pozitív és Negatív Tünet Skálát (Kay és mtsai, 1987) használtuk. A PANSS értéke 60 alatt volt, a szubskálákban nem volt enyhénél súlyosabb eltérésük. A betegek mindegyike fenntartó antipszichotikus kezelésben részesült. A kutatás ismertetése után a páciensek írásos beleegyezésüket adták a vizsgálathoz. A vizsgálat etikai szempontból a Helsinki Deklarációnak megfelelt.

Mindegyik résztvevő történetbe ágyazva két elsőrendű (annak megbecslése, hogy mi a történet szereplőjének véleménye a dolgok állásáról), két másodrendű (annak megbecslése, hogy mi a történet szereplőjének meggyőződése egy másik szereplő gondolatairól), és két-két szövegbe ágyazott metafora és irónia feladatot teljesített (1. Függelék). A feladatokat korábbi vizsgálatok mintájára adaptáltuk (Doody és mtsai, 1998; Drury és mtsai, 1998). Irodalmi adatok szerint a metafora megértése az elsőrendű tudatelméleti készségekhez, míg az irónia megértése a másodrendű tudatelméleti készségekhez kapcsolható (Happé, 1993, Langdon és mtsai, 2002). A történeteket felolvastuk a résztvevőknek, és realitáskérdésekkel ellenőriztük, hogy megértették-e. A

feladat során a résztvevőknek a történetek szereplőinek intencióit, mentális állapotait kellett értelmezni. A válaszokat akkor fogadtuk el helyesnek, ha a résztvevők pontosan tudták értelmezni az adott helyzetet. A vizsgálatot három vizsgáló (Tényi Tamás, Herold Róbert, Lénárd Kata) végezte, akik a vizsgálat előtt végzett próba-vizsgálat során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a Cohen kappa értéke 0,75 felett volt. Ha a metafora vagy az irónia feladatban az adott résztvevő képes volt egy feladatot helyesen értelmezni a kettőből, akkor a feladat teljesítését helyesnek fogadtuk el. Mivel a vizsgálatban azok vettek részt, akik a realitáskérdéseket helyesen tudták értelmezni, ezért a feladatok pontértéke 0 vagy 1, azaz helyes vagy helytelen volt.

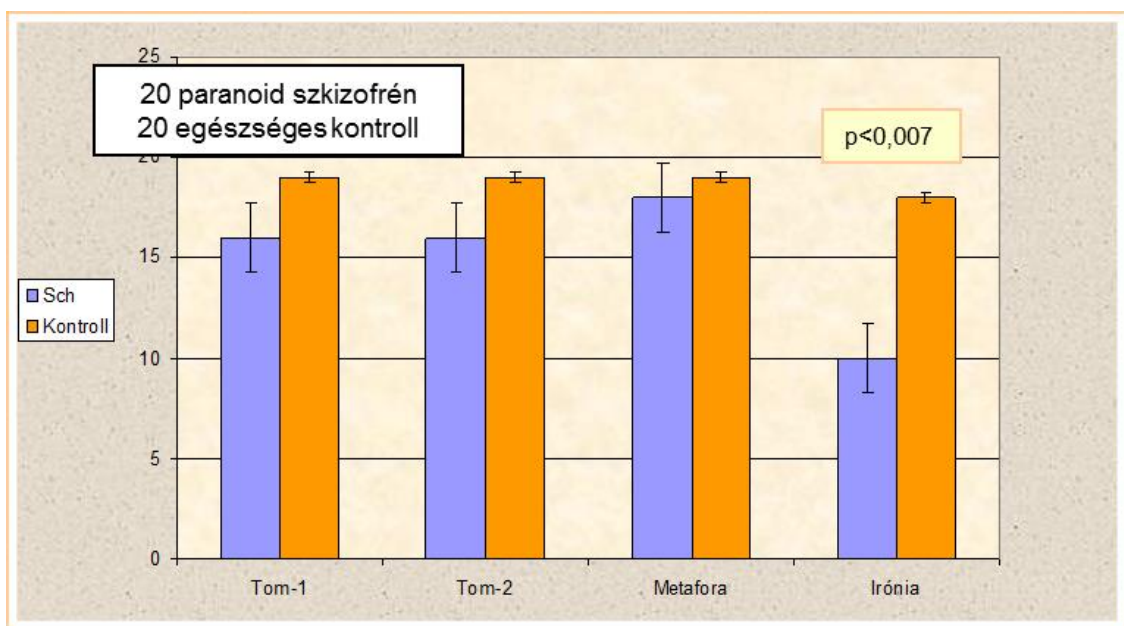
Az adatok feldolgozása során Fisher-egzakt tesztet, Mann-Whitney tesztet és Pearson korreláció analízist alkalmaztunk. Esélyhányadost (odds ratio) 95%-os konfidencia intervallummal számoltunk.

EREDMÉNYEK

A szkizofrén csoportban a betegség átlagos időtartama 9,7 év volt. A vizsgált populáció átlagéletkora 35,5 év volt. A szkizofrén páciensek átlag PANSS értéke 55,70 pontnak adódott (SD:4,6001). A részfeladatokból képzett összesített mentalizációs teljesítményt figyelembe véve Mann-Whitney tesztel szignifikánsan gyengébb teljesítmény volt észlelhető a szkizofrén csoportban ($U=93,500$; $p=0.001$). Korreláció analízissel összefüggés volt a mentalizációs teljesítmény és a között, hogy milyen csoporthoz tartozott a vizsgált személy ($0,388$; $p=0.013$). Az elsőrendű mentalizációs feladatban négy szkizofrén páciens adott rossz választ, míg a kontroll csoportban egy helytelen válasz született. A Fisher-egzakt teszt nem mutatott szignifikáns eltérést ($p=0.171$, odds ratio [OR]=4,750 [CI: 0,481; 46,906]). Nem volt szignifikáns eltérés a másodrendű

mentalizációs feladatban sem. Itt is négy helytelen válasz volt a szkizofrén csoportban és egy a kontroll csoportban ($p=0.171$, $OR=4,750$ [CI: 0,481; 46,906]). A metafora feladatban két helytelen válasz volt a szkizofrén csoportban és egy a kontroll csoportban. Az eltérés nem volt szignifikáns ($p=0.500$, $OR: 2,111$; CI: 0,176; 25,349). Az irónia feladatban 10 páciens oldotta meg rosszul a feladatot, míg a kontroll csoportban 2 helytelen válasz született. A Fisher-egzakt teszt szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutatott a szkizofrén csoportban ($p=0.007$ $OR=9,000$, CI: 1,638; 49,446).

8. ábra - A szkizofrén és a kontroll csoport mentalizációs teljesítményének összehasonlítása



Összehasonlítottuk a négy feladatot abból a szempontból, hogy volt-e kapcsolat a négy feladatban nyújtott teljesítmény között. Az egész vizsgálati populációt elemezve pozitív korreláció mutatkozott az elsőrendű és másodrendű mentalizációs feladatban nyújtott teljesítmény (0,543, $p=0.0001$) és a metafora illetve az irónia feladatban nyújtott teljesítmény (0,435; $p=0.005$) között. A normál kontroll csoportban nagyon kevés hibát vétettek a résztvevők, így statisztikai szempontból a korreláció nem volt értékelhető. A

szkizofrén csoportban a Pearson korrelációanalízis nem mutatott összefüggést a részfeladatokban nyújtott teljesítmények között. A szkizofrén páciensek összesített mentalizációs teljesítménye a legerősebb korrelációt az irónia feladatban nyújtott teljesítménnyel mutatta (0,671; $p=0.001$), de összefüggés mutatkozott az elsőrendű (0,559; $p=0.01$) és a másodrendű (0,559; $p=0.01$) mentalizációs teljesítménnyel is. Nem mutatkozott korreláció a tünettan súlyosságával, az életkorral és a betegség hosszal.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban szkizofrén betegek akut fázistól független mentalizációs zavarait tanulmányoztuk. A korábbi vizsgálatok a szkizofréniában észlelhető mentalizációs deficitet az akut fázishoz kötődő „állapotmarkerként” értelmezték, és nem találtak eltérést a remissziós fázisban (Frith, Corcoran, 1996, Drury és mtsai, 1998, Pickup, Frith, 2001). Vizsgálatunkban - a szakirodalomban elsőként - azt találtuk, hogy a páciensek mentalizációs teljesítménye remissziós fázisban is gyengébb volt, amit leginkább az irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozott meg. A két vizsgálati csoport között szignifikáns eltérés mutatkozott a mentalizációs teljesítményt illetően, a szkizofrén páciensek összességében rosszabbul teljesítettek. Ugyanakkor a mentalizációs teljesítmény elkülönítette egymástól a két vizsgálati csoportot, ami arra utal, hogy a mentalizációs deficit magára a szkizofréniára volt jellemző, annak remissziós fázisában. Ezt a mentalizációs teljesítményt leginkább az irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozta meg. Nem volt összefüggés az életkorral vagy a betegség hosszal, ami azt mutatja, hogy a mentalizációs problémák nem a szkizofrénia krónikus aspektusával magyarázhatóak. A részfeladatok esetében az irónia feladatban a szkizofrén páciensek szignifikánsan gyengébben teljesítettek. Az akut fázishoz képest az eltérés enyhébbnek és kevésbé nyilvánvalónak bizonyult. Így az egyszerű „tudatelméleti” feladatokat a

páciensek többnyire sikeresen oldják meg, de a kifinomultabb „tudatelméleti” készségeket igénylő irónia esetén a deficit manifesztálódik. Úgy tűnik, hogy komplexebb helyzetekben a szkizofrén betegek helyzetértelmezése romlik. Happé (1993) vizsgálatai kimutatták, hogy a figuratív nyelvi jelenségek (metafora, irónia, szarkazmus) és a mentalizációs készségek között teoretikus és empirikus kapcsolat áll fenn. Az irónia helyes értelmezése kifinomult mentalizációs készségeket igényel, hiszen azáltal kell megbecsülni valakinek az intencióit, hogy közben képesnek kell lenni egy olyan nyelvi jelenség dekódolására, ahol az adott szavak jelentése ellentétes a betűszerinti jelentéssel. Úgy tűnik a szkizofréniával élők képesek az egyszerű "tudatelméleti" feladatok megoldására, de komplexebb feladatokat, melyek a humor, az irónia vagy a vokális intonáció megbecslését kívánják meg, már nem sikerül megoldaniuk (Hollis,Taylor, 1997). Ez nehézségekhez vezet a kommunikáció kontextusfüggő változásainak a megértésében.

6.3 Nyelvpragmatikai deficit szkizofréniában¹¹

Tényi T., Herold R., Szili I.M., Trixler M. /2002/ : Schizophrenics show a failure in the decoding of violations of conversational implicatures. **Psychopathology**, 35, 25-27.

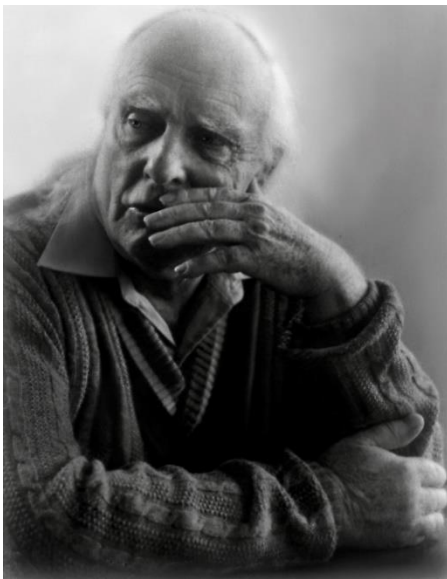
Tényi T., Herold R., Szili I., Trixler M. /2002/ : A szkizofrén nyelvhasználatra jellemző pragmatikai deficit egy vonatkozásáról. A maximák dekódolásának zavara. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 4, 27-30.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Kognitív tudományi és nyelvfilozófiai tézis, hogy a mások tudásáról való gondolkodásunk és a nyelv adekvát használata szorosan összefügg egymással (Dennett, 1983, Grice, 1968), így a mentalizációs és a nyelvpragmatikai kutatások eredményei között szoros kapcsolat és kölcsönhatás tételezhető fel. A szkizofréniában észlelhető mentalizációs deficit esetében is felmerül, hogy ez összefüggést mutathat a nyelvi készségekkel. Ezen kutatások egy vonulataként előtérbe került a szkizofréniában észlelhető szemiotikai jellegzetességek pragmatikai oldalának vizsgálata (Lewis, Osborne, 1990; Abu-Akel, 1999; Corcoran, Frith, 1996). Fejlődépszichológiai kutatások szerint (Shatz, 1994) a gyermek mentalizációs képességeinek fejlődése specifikusan kötődik a társalgási konvenciók elsajátításához. Sperber és Wilson (1987) rámutat, hogy a sikeres kommunikáció (azaz a nyelvhasználat pragmatikai aspektusának megfelelése) nagyban függ a beszélgetésben résztvevő másik partner vélekedéseinek és szándékainak helyes kikövetkeztetésétől. Ugyanakkor a preszkizofrén gyermekek retrospektív vizsgálatai a nyelvfejlődés késését és a nyelvhasználat deficitjét írták le (Bearden és mtsai, 2000). A „szkizofrén nyelv” kutatása régi gyökerekre vezethető vissza, már Eugen Bleuler (1911/1950) és H.S. Sullivan (1974) is felvetettek sejteket klasszikus

¹¹ A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgoztam.

írásaikban, majd a későbbiekben több közlés is született a szkizofréniában észlelhető szintaktikai és szemantikai deficitekkel (Andreasen és mtsai,1985,Thomas és mtsai, 1990), illetve pragmatikai problémákkal kapcsolatban (Frith,Allen,1988, Rochester, Martin,1979, Abu-Akel,1999). Kuperberg és mtsai szerint (1998) a szkizofréniával élő páciensek, különösen a gondolkodászavar tüneteit mutatók, viszonylag érzéketlenek a pragmatikai, szemantikai és szintaktikai szabályok megsértésével szemben.



Herbert Paul Grice (1913-1988)

Annak tanulmányozása, hogy a mondatok hogyan szövődnek diskurzusba, és hogyan értelmeződnek a szövegkörnyezetben, érdekes felismeréseket eredményezett, melyekre először a filozófus Herbert Paul Grice irányította a figyelmet, majd később az antropológus Dan Sperber és a nyelvész Deirde Wilson pontosította és részletezte ezen eredményeket (Pinker,1999). A kommunikációs aktus a beszélő és a hallgató közötti kölcsönösen elvárt együttműködésre támaszkodik. Az együttműködés alapja az a hallgatólágos elvárás, hogy a közölt információ releváns, informatív, szavahihető,

érthető, egyértelmű, tömör és rendezett legyen. Ezen szabályok, Grice terminológiájában maximák, biztosítják, hogy annyira legyünk informatívak, amennyire az szükséges (mennyiségi maxima), azt állítsuk, amit igaznak vélünk (minőségi maxima), arról beszéljünk, amiről szó van (relevancia maxima), úgy, hogy az világos legyen (mód maxima) és hogy az udvariasság megfelelő szintjét válasszuk (udvariassági maxima). A legérdekesebb felfedezés azonban az volt, hogy a releváns társalgás ezen irányelveit milyen gyakran megsértjük, illetve hogy milyen gyakran veszik semmibe ezeket a szabályokat a beszélők beszédük során azért, hogy a hallgatók beszűrassák saját feltételezéseiket, amely feltételezések adják aztán a beszélő valódi üzenetét. Mivel a grice-i maximák megsértésének dekódolása összefüggést mutat a tudatelméleti készségekkel, ezért a mentalizációs deficittel járó pszichopatológiai állapotok tanulmányozása fontos adalékot nyújthat a mentalizációs zavar természetével kapcsolatban (Abu-Akel, 1999, Corcoran, Frith, 1996). Ismert közlés, amely szerint autista gyermekek sikertelenül igyekeznek dekódolni a társalgási maximák megsértésével kifejezett üzenetet (Surian és mtsai, 1996).

Mikor a 2000-es évek elején vizsgálatunkat kezdeményeztük, szkizofrén betegek esetében csak egyetlen vizsgálat volt ismert, amely a maximák dekódolásával kapcsolatos jellemzőkre irányult (Corcoran, Frith, 1996). Ezen szerzők eredményei szerint a paranoid betegek számára az udvariasság megfelelő szintjének kiválasztása okozott elsősorban nehézséget, míg a negatív tünetes betegek deficitet mutattak a relevancia kivételével valamennyi maxima vonatkozásában. Tekintettel arra, hogy egy később közzétett klinikai tapasztalat, ahol Abu-Akel (1999) két szkizofrén beteggel folytatott beszélgetés szövegének nyelvészeti elemzése során deficiteseznek találta a relevancia és a minőségi maxima megértését, amely a Corcoran és Frith (1996) által publikált vizsgálat eredményeivel ellentétes volt, szükségesnek láttuk ismételten megvizsgálni, hogy

paranoid szkizofrén betegek esetében észlelhető-e zavar a relevancia maxima dekódolásának folyamata során.

MÓDSZEREK

A vizsgálatban 26 paranoid szkizofréniában szenvedő beteg és 26 normál kontroll személy vett részt. A pácienseket és a kontroll személyeket nem, kor, etnikai hovatartozás és iskolázottság szempontjából illesztettük egymáshoz. Mentálisan retardált vagy bármilyen szkizofréniával nem összefüggő kognitív zavart mutató betegek nem kerültek be a vizsgálatba. A diagnózis megállapítása a DSM-IV kritériumai szerint történt (American Psychiatric Association, 1994). A szkizofrén betegek diagnózisát „Az affektív zavarok és a szkizofrénia élettartam prevalenciájára vonatkozó interjú módosítva a szorongásos zavarok vizsgálatával” kérdőív (Endicott, Spitzer, 1978) segítségével erősítettük meg. Valamennyi beteg beleegyező nyilatkozatot írt alá a vizsgálat előtt. Csak olyan betegeket vettünk be a vizsgálatba, akik esetében a PANSS 60 és 80 közötti értéket mutatott. Az intellektuális deficit kizárására a Wechsler teszt performációs próbáit alkalmaztuk (kép kiegészítés, mozaik próba, kép sorozat, tárgy összerakás, számszimbólum) (Wechsler, 1986). A relevancia maxima megsértésének dekódolási készségét 4 rövid, "kérdés - felelet párral" vizsgáltuk (2.Függelék)¹². A "párbeszédekben" a válaszoló explicit megállapítása valójában egy rejtett, negatív véleményt sugallt. A vizsgált személyeknek értelmezni kellett a párbeszédekben adott válaszokat. A vizsgálók 0 és 2 pont közötti tartományban pontoztak minden választ, ahol 0 pont járt abban az esetben, ha a vizsgált személy egyáltalán nem értette a válaszban

¹² Az általunk kidolgozott módszert egy – a szkizofrén nyelvhasználattal foglalkozó – kézikönyv a pragmatikai deficit és a mentalizációs zavar feltérképezésének szenzitív eszközeként véleményezte, s ajánlotta a további nyelvpragmatikai kutatások számára (McKenna, Oh, 2005, pp. 120).

rejlő valódi véleményét és 2 pont ha helyesen értelmezte a valós üzenetet. Egy-egy vizsgált személy így maximum 8 pontot kaphatott. A vizsgálatot 3 vizsgáló (Tényi Tamás, Szili Imola, Herold Róbert) végezte, akik egy vizsgálat előtt végzett mérés során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a Cohen kappa értéke 0,75 felett volt. Az eredményeket kétmintás Student t-próbával és a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel értékeltük ki.

EREDMÉNYEK

A szkizofrén betegek szignifikánsan több hibát vétettek a relevancia maxima megsértésének dekódolása során (betegek átlaga: 3,00; SD: 2,366; SE: 0,464; kontrollok átlaga: 6,84; SD: 1,324; SE: 0,281). A Student t-próba magasan szignifikánsnak bizonyult ($t=7,05$; $p<0.000001$). A kis esetszámra való tekintettel eredményeinket a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel is ellenőriztük, amely megerősítette a talált statisztikailag szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok csoportja között ($p<0.0001$).

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk eredményei támogatták a nyelvpragmatikai diszfunkcionalitás meglétét szkizofréniában (Rutter, 1985, King és mtsai, 1990). Új eredmény volt, hogy szemben az addig egyetlen, a grice-i maximákra irányuló szisztematikus vizsgálattal (Corcoran, Frith, 1996), deficitet találtunk a relevancia maxima megsértésének dekódolása során is, megerősítve bizonyos kazuisztikus keretek között talált elemzéseket (Abu-Akel, 1999). Az eredmények alapján valószínűsíthető volt, hogy a nyelvpragmatikai készségek

deficitessé válik szerepet játszik abban, hogy a szkizofrén páciensek kevésbé képesek mentalizációs készségeiket működtetni. A megfelelő nyelvpragmatikai készség azt jelenti, hogy képesek vagyunk adekvát módon használni a nyelvet arra, hogy a másik közléseiben megnyilvánuló intencionális tartalmat dekódoljuk. Ez a maximák helyes használatának monitorozását, illetve a maximák megsértésének detekcióját kívánja meg. Az intencionalitással, tudatelmélettel és szociális kognícióval kapcsolatos kognitivisták érdeklődés mellett, illetve ezzel összefüggésben, a nyelvhasználat pragmatikai vonatkozásainak neuropszichológiája (Kuperberg és mtsai, 1998,2000) és pszichopatológiája is intenzív kutatás tárgya volt, már a 2000-es évek legelején. Kuperberg és munkatársai (2000) fMRI segítségével végeztek aktivitásmérést nyelvtanilag hibátlan mondatok, illetve olyan mondatok meghallgatása során, amelyekben pragmatikai, szemantikai vagy szintaktikai hibák voltak. Mind a három esetben emelkedett aktivitást észleltek a bal inferior temporalis/fusiform gyrus területén. Ezzel szemben a bal superior temporalis gyrus területén észlelt aktivitásfokozódás szignifikánsan különbözött a pragmatikai hibát tartalmazó mondatok esetében, szemben azzal, ha a mondatokban meghúzódó nyelvi hiba szintaktikai vagy szemantikai jellegű volt. Adataik rámutatnak, hogy míg a bal és jobb oldali superior temporalis gyrus aktivitása különbözik attól függően, hogy pragmatikai vagy szintaktikai/szemantikai információfeldolgozás történik-e, a bal inferior temporalis/fusiform gyrus mindhárom nyelvi információ típus feldolgozásában szerepet játszik. Ez utóbbi rendszer játszhat szerepet a mondatok jelentésének magasabb szintű reprezentációjának kialakításában. Számos vizsgálat mutatta ki az említett agyi területek diszfunkcióját szkizofréniában (Shenton és mtsai, 2001). Agysérültek esetében a grice-i maximák dekódolásával kapcsolatos zavarokat tanulmányozva ugyanakkor nem sikerült érdemi - a maximák agyi lokalizációjával kapcsolatos - eredményekre rámutatni (Zaidel

és mtsai, 2000). A szemiózis neuropszichológiájával kapcsolatos eredmények fényében fontosnak látszott a szkizofréniában észlelhető szociális kogníciós zavarok elemzése során a pragmatikai diszfunkciók további részletes vizsgálata, amellyel kapcsolatos későbbi vizsgálatainkat (Varga és mtsai, 2013, 2014, 2015, 2016, Schnell és mtsai, 2016), a következő fejezetekben mutatom majd be.

6.4 Szürkeállomány csökkenés és mentalizációs deficit szkizofrénia korai fázisában: voxel-alapú morfometriás vizsgálat

Feldmann Á., Kovács N., Kövér F., Tényi T., Fekete S., Herold R. /2007/: Strukturális MR-vizsgálat szkizofréniában optimalizált voxel-alapú morfometriával. Előtanulmány. **Psychiatria Hungarica**, 22,456-461.

Herold R.,Feldmann Á.,Simon M.,Tényi T.,Kövér F.,Nagy F.,Varga E.,Fekete S. /2009/:Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 119, 199-208.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Számos vizsgálat igazolta a mentalizáció deficitet jellegét szkizofrénia akut és remissziós fázisában (Herold és mtsai,2002, Brüne,2005, Sprong és mtsai,2007) is, s mivel a neurodevelopmentális elmélet (Weinberger, 1987) a szkizofrénia agypatológiájának jelenleg is legelterjedtebb teóriája,így célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a mentalizációs/tudatelméleti deficit és korai fázisú betegek strukturális agypatológiai eltéréseinek összefüggéseit. Job és munkatársai (2005) mutattak rá magas szkizofrénia kockázatú személyek körében - morfometriás vizsgálatok eredményei alapján - a szürkeállomány redukciójára. Számos adat utal az idegfejlődési deficit mellett a progresszív kortikális volumenvesztés szerepére is (De Lisi, 2008, Thompson és mtsai, 2001, Salisbury és mtsai,2007), amely folyamat non-lineáris dinamikát mutat, tekintettel arra, hogy kifejezettebb a betegség első szakaszában (McGlashan, Johannessen, 1996, Keshavan és mtsai,2005, Lieberman és mtsai,2005). 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 prefrontalis cortex léziója esetén számoltak be szkizofréniával élő személyek esetében észlelhető mentalizációs deficitről.

Vizsgálati hipotézisünk szerint a szkizofréniával élő páciensek magasabb számban mutatnak mentalizációs deficitet a normál kontrollokkal összehasonlítva, valamint a gyengébb mentalizációs készségek együtt járnak a tudatelméleti képességekért felelős szürkeállományi struktúrák volumenének redukciójával.

MÓDSZEREK

18 szkizofrénia diagnózisával kezelt beteget (11 férfi és 7 nő) vontunk be a vizsgálatba. A diagnózis a DSM-IV kritériumai szerint került felállításra (American Psychiatric Association, 1994). Valamennyi beteg esetében a betegség 5 éven belül indult a vizsgálat időpontjához viszonyítva. A betegek fenntartó második generációs antipszichotikus terápiában részesültek (amisulprid $n=2$, aripiprazol $n=2$, clozapin $n=2$, olanzapin $n=3$, riszperidon $n=7$, ziprazidon $n=1$) egy beteg kivételével, aki olanzapin és flupenthixol hosszúhatású injekció kombinációs kezelésben részesült. A kontroll csoportot 21 egészséges személy (11 férfi és 10 nő) alkotta, akiknek egyéni és családi pszichiátriai anamnézise negatív volt. Kor, iskolázottság, szocioökonómiai és foglalkozási státusz vonatkozásában a kontrollok illesztettek voltak a vizsgált csoporttal. Az intelligencia mérésére a Wechsler intelligencia tesztet használtuk (Wechsler, 1986), a pszichopatológiai státuszt a PANSS (Kay, Fiszbein, Opler, 1987) felhasználásával vizsgáltuk. A mentalizációs teljesítményt Faux pas (társalgási baklövés) feladatokkal (Stone és mtsai, 1998, Abu-Akel, Abushua'leh, 2004) vizsgáltuk, amelyek olyan szociális helyzeteket mérnek fel, ahol a személy valami olyant mond, amit nem szabadott volna,

megsértve így az elvárt szociális szabályrendszert, s amely mögött a mentalizáció finom deficitje húzódik (Stone és mtsai,1998) (példa a 3. Függelékben). A tesztet komputerezált formában mutattuk be a vizsgált személyeknek, a maximum elérhető pont a Faux pas feladatok alapján 10 volt.

Nagy felbontású T1-súlyozott 3D MPRAGE strukturális volumeneket 1.0T Siemens Harmony Expert szkennert (Siemens, Erlangen, Germany) felhasználásával nyertünk, a vizsgált személyek és a kontrollok összehasonlítására az optimalizált voxel-alapú morfometriás módszert (Ashburner, Friston,2000, Good és mtsai,2001) használtuk. t-tesztet, variancia analízist, khi-négyzet próbát és Kruskal-Wallis-tesztet használtunk a csoportok közötti különbségek kimutatására, a PANNS értékek és a Faux pas teljesítmény összefüggését Spearman korrelációs koefficiens kiszámításával végeztük. Regresszióanalízist alkalmaztunk a mentalizációs eredmények és a szürkeállomány volumenredukciók közötti korrelációk feltárására.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A szkizofréniával élő betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a Faux pas feladatokban, amely a mentalizációs deficit meglétére utalt (szkizofrén csoport átlaga= 6.3,SD= 2.6; kontroll csoport átlaga=8, SD=1.4, $p=0.016$). A PANSS egyetlen értéke sem mutatott szignifikáns összefüggést a Faux pas teljesítménnyel (pozitív tünetek $r=-0.031$, $p=0.9$; negatív tünetek $r=-0.138$, $p=0.59$; általános tünetek $r=0.018$, $p=0.94$; PANSS összpontszám $r=-0.062$, $p=0.81$). A faux pas teljesítmény nem korrelált egyetlen demográfiai jellemzővel sem (kor $r=0.22$, $p=0.93$; betegségkezdés $r=0.007$, $p=0.979$; betegség hossza $r=-0.086$, $p=0.736$). Kiterjedt szürkeállomány redukciót találtunk voxel-alapú morfometriás vizsgálattal a frontális, a temporalis és az occipitalis lebenyben,

valamint a cerebellumban (11. táblázat). Nem volt olyan agyi régió, ahol a szkizofrén csoport a kontroll csoporttal összehasonlítva szignifikáns volumentöbbletet mutatott volna.

11. táblázat – Szignifikáns szürkeállomány redukció a szkizofrén csoportban kontrollokkal összehasonlítva. Forrás: Herold és mtsai (2009).

Anatomical locations (BA)	Peak <i>t</i> -scores	Peak <i>Z</i> -scores	Peak cluster extents	MNI			<i>P</i>
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
R Frontal superior medial gyrus (BA 10)	4.27	3.78	9964	14	46	11	<0.000
<i>R Rectus gyrus (BA 11)</i>	<i>4.23</i>	<i>3.75</i>		<i>11</i>	<i>43</i>	<i>-15</i>	<i><0.000</i>
<i>R Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>4.16</i>	<i>3.71</i>		<i>11</i>	<i>50</i>	<i>-26</i>	<i><0.000</i>
R Temporal medial gyrus (BA 21)	3.81	3.44	7493	57	5	-32	<0.000
<i>R Temporal inferior gyrus (BA 38)</i>	<i>3.77</i>	<i>3.41</i>		<i>45</i>	<i>-9</i>	<i>-31</i>	<i><0.000</i>
<i>R Temporal inferior gyrus (BA 20)</i>	<i>3.70</i>	<i>3.36</i>		<i>41</i>	<i>-4</i>	<i>-36</i>	<i><0.000</i>
L Temporal inferior gyrus (BA 20)	3.62	3.30	2725	-49	-7	-32	<0.000
<i>L Temporal medial gyrus (BA 21)</i>	<i>3.37</i>	<i>3.11</i>		<i>-45</i>	<i>-5</i>	<i>-20</i>	<i><0.001</i>
<i>L Hippocampus</i>	<i>3.19</i>	<i>2.98</i>		<i>-38</i>	<i>-13</i>	<i>-11</i>	<i><0.002</i>
L Frontal inferior gyrus (BA 47)	3.58	3.26	821	-44	33	-2	<0.001
<i>L Insula</i>	<i>3.22</i>	<i>2.98</i>		<i>-38</i>	<i>29</i>	<i>6</i>	<i><0.001</i>
R Frontal superior gyrus (BA 10)	3.56	3.25	316	19	66	11	<0.002
R Precentral gyrus (BA 6)	3.55	3.24	1015	33	-10	67	<0.001
<i>R Precentral gyrus (BA 6)</i>	<i>3.49</i>	<i>3.19</i>		<i>20</i>	<i>-16</i>	<i>53</i>	<i><0.001</i>
<i>R Paracentral lobule (BA 6)</i>	<i>3.10</i>	<i>2.88</i>		<i>9</i>	<i>-17</i>	<i>54</i>	<i><0.002</i>
R Temporal inferior gyrus (BA 20)	3.53	3.23	404	64	-17	-28	<0.001
L Parahippocampal gyrus (BA 28)	3.52	3.22	590	-15	-10	-30	<0.001
L Frontal superior gyrus (BA 10)	3.50	3.21	346	-23	54	-1	<0.001
L Temporal superior gyrus (BA 45)	3.50	3.20	926	-47	-30	4	<0.001
<i>L Temporal superior gyrus (BA 22)</i>	<i>3.03</i>	<i>2.83</i>		<i>-57</i>	<i>19</i>	<i>1</i>	<i><0.002</i>
L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)	3.46	3.17	1699	-19	45	-15	<0.001
<i>L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>3.31</i>	<i>3.05</i>		<i>-17</i>	<i>37</i>	<i>-16</i>	<i><0.001</i>
<i>L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>3.22</i>	<i>2.98</i>		<i>-15</i>	<i>54</i>	<i>-14</i>	<i><0.001</i>
L Cerebellum	3.44	3.16	745	-27	-59	-62	<0.001
<i>L Cerebellum</i>	<i>3.14</i>	<i>2.92</i>		<i>-17</i>	<i>-55</i>	<i>-61</i>	<i><0.002</i>
<i>L Cerebellum</i>	<i>3.12</i>	<i>2.90</i>		<i>-14</i>	<i>-75</i>	<i>-56</i>	<i><0.002</i>
L Fusiform gyrus (BA 36)	3.43	3.15	483	-47	-37	-29	<0.001
R Occipital medial gyrus (BA 19)	3.40	3.13	454	40	-82	4	<0.001
R Cerebellum	3.38	3.11	1210	45	-52	-54	<0.001
<i>R Cerebellum</i>	<i>3.29</i>	<i>3.04</i>		<i>35</i>	<i>-53</i>	<i>-50</i>	<i><0.001</i>
<i>R Cerebellum</i>	<i>3.04</i>	<i>2.83</i>		<i>39</i>	<i>-56</i>	<i>-58</i>	<i><0.002</i>
R Precentral gyrus (BA 4)	3.26	3.02	666	33	-28	58	<0.001
L Temporal medial gyrus (BA 21)	3.26	3.01	574	-55	-57	2	<0.001
<i>L Temporal medial gyrus (BA 37)</i>	<i>3.23</i>	<i>2.99</i>		<i>-45</i>	<i>-63</i>	<i>4</i>	<i><0.001</i>
<i>L Calcarine (BA 18)</i>	<i>3.12</i>	<i>2.90</i>		<i>-25</i>	<i>-64</i>	<i>9</i>	<i><0.002</i>
L Orbitofrontal medial gyrus (BA 11)	3.11	2.89	233	-37	56	-12	<0.002
L Occipital inferior gyrus (BA 18)	3.07	2.86	279	-36	-58	-6	<0.002
R Temporal inferior gyrus (BA 21)	3.03	2.82	224	68	-31	-19	<0.002

The cluster-level *P*-values are shown in the last column. The statistical threshold set at *P* < 0.005, uncorrected. Extended cluster size set at *k* = 25. Secondary peaks are in italic.

R, right; L, left; BA = Brodmann area.

A vizsgálat második lépcsőjeként, regresszióanalízis felhasználásával korrelációt kerestünk a szürkeállomány redukciója és a mentalizációs deficit között, amely során szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a deficites Faux pas teljesítmény és a csökkent szürkeállományvolumen között a jobb gyrus frontalis medialis, a bal gyrus orbitofrontalis

superior, a bal gyrus temporalis inferior és mindkét oldali temporalis pólus vonatkozásában (12. táblázat).

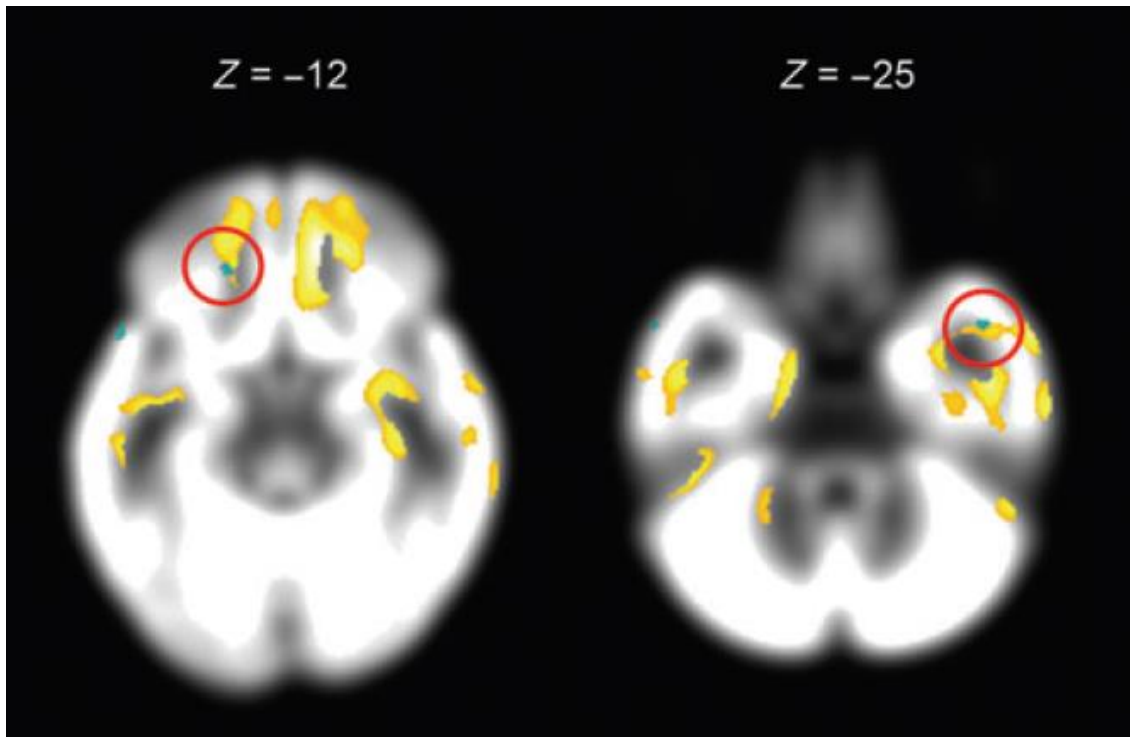
12. táblázat – Szürkeállomány redukció és mentalizációs teljesítmény közötti szignifikáns korrelációk a szkizofrén csoportban. Forrás: Herold és mtsai (2009).

Anatomical locations (BA)	Peak <i>t</i> -scores	Peak <i>Z</i> -scores	Peak cluster extents	MNI			<i>P</i>
				<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
L Temporal pole superior (BA 38)	4.05	3.28	114	-54	15	-19	<0.001
L Temporal inferior gyrus (BA 20)	3.78	3.12	42	-60	-10	-35	<0.001
R Frontal medial gyrus (BA 10)	3.45	2.92	59	23	52	10	<0.002
R Temporal pole superior (BA 38)	3.21	2.76	18	51	18	-21	<0.003
L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)	3.14	2.71	8	-19	37	-14	<0.003
R Temporal pole medial (BA 21)	3.12	2.70	5	43	8	-30	<0.004

The cluster-level *P*-values are shown in the last column. The statistical threshold set at $P < 0.005$, uncorrected.
R, right; L, left; BA, Brodmann area.

Végezetül; a szürkeállomány csökkenésre vonatkozó VBM eredmények és a Faux pas eredmények és a szürkeállomány redukció összefüggésére vonatkozó eredmények összevetése után, a szkizofrén csoport esetében két olyan területet azonosítottunk, amelyek esetében a gyenge mentalizációs teljesítmény korrelált a szürkeállomány redukciójával, ezek a bal orbitofrontalis régió (MNI:-19 34 -14, Broadmann 11) és a jobb temporalis pólus (MNI:43, 5, -25,Broadmann 21) voltak (9. ábra)

9. ábra - Szürkeállományi volumen redukcióhoz kötődő mentalizációs deficit a szkizofrénia korai fázisában. Forrás: Herold és mtsai(2009).



Vizsgálatunk a szakirodalomban az első volt, mely kapcsolatot igazolt a mentalizációs deficit és a szürkeállomány eltérő volumene között szkizofréniában. Eredményeink a temporális és az orbitofrontális területek strukturális abnormalitására mutattak rá a mentalizációs deficit háttereként szkizofrénia korai fázisában, s aláhúzták a korai felismerés és a megfelelő kezelés szükségességét.

6.5 A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegeknél¹³

Varga E., Schnell Zs., **Tényi T.**, Németh N., Simon M., Hajnal A., Horváth R.A., Hamvas E., Járai R., Fekete S., Herold R. /2014/ : Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: A preliminary study. **Journal of Neurolinguistics**, 29, 1-16.

Varga E., Herold R., Schnell Zs., Horváth R., Simon M., Hajnal A., **Tényi T.** /2016/ : The processing of humour by individuals suffering from schizophrenia. **European Journal of Humour Research**, 4, 102-121.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A szkizofréniában észlelhető kognitív deficitet célzó kutatások egy része annak a tisztázásra irányul, hogy a vonásmarkerként értékelhető deficittek - mint amilyen a mentalizációs zavar is (Sprong és mtsai,2007) - inkább az általános kognitív készségek függvényei, vagy azok önálló deficitekként vannak jelen. Ebben a fejezetben ismertetésre kerülő kutatásunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az IQ hatását a nem szó szerinti jelentés megértésének képességére szkizofrén betegek egy olyan csoportjában, amelynek tagjai jó általános intellektuális készségekkel (ami jó általános neurokognitív készségeket jelent) rendelkeznek. Vizsgálati hipotézisünk az volt, hogy a jó neurokognitív készségek segítik a szkizofrén csoportot a nem szószerintiséget tartalmazó feladatok helyes értelmezésében.

¹³ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

MÓDSZER

A vizsgálatban 19 paranoid szkizofréniával élő beteg és 19 életkor, nem, iskolázottság, és általános intelligencia (Wechsler teszt) szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt. A diagnózis a DSM-IV kritériumai szerint került felállításra (American Psychiatric Association, 1994). A kontroll csoport pszichiátriai és neurológiai szempontból egészséges egyénekből állt. A vizsgálat idején a betegek mindegyike klinikailag stabil állapotban volt, és a vizsgálatot megelőző egy hónapban nem mutatkozott a tünetek szignifikáns rosszabbodása. A pszichopatológia megállapításához a Pozitív és Negatív Tünet Skálát használtuk (PANSS) (Kay, Fiszbein, Opler, 1987). A vizsgálatban résztvevők esetleges általános neurokognitív zavarának kizárására a Wechsler tesztet (Wechsler, 1986) alkalmaztuk. A beteg- és az egészséges csoportot a teszt verbális és performációs tesztjei alapján is illesztettük. Vizsgálatunk célja szempontjából különösen fontos volt, hogy a résztvevők általános intelligencia szintje a normál tartományba tartozzon (beteg csoport: 95-127, átlag=109.00, SD: ± 9.35 ; kontroll csoport: 95-122, átlag=113.63, SD: ± 6.99).

A nyelvi kompetencia vizsgálatára 4 féle feladatot alkalmaztunk: 5 metafora-, 5 irónia-, 4-4 társalgási implikátúra- (mennyiségi-, minőségi-, mód-, relevancia implikátúra), 4 kontroll implikátúra, és 5 szemantikai feladatot (4. Függelék). Ezekből 3 feladattípus (a metafora feladatok, az irónia feladatok és a társalgási implikátúrák) mérte a nem szószerintiség megértésének képességét. Az összesen 35 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült tesztsort olvastuk fel a résztvevőknek egy-egy személyes interjú keretében. Az interjúk hanganyagát rögzítettük, és a felvett interjúkat utólag, egymástól függetlenül értékelte ki két vizsgáló (Varga Eszter, Schnell Zsuzsanna). A feladatok után elhangzó kérdésekre adott válaszok 0 és 2 pont közötti

tartományban lettek értékelve. Vizsgálatunkban a történetekbe ágyazott metafora és irónia feladatokat korábbi vizsgálatok mintájára írtuk meg. Az összesen 5 darab metafora feladatból 3 feladat konvencionális metaforákat tartalmazott, 2 feladat pedig újszerű metaforákat. A feladatok során a résztvevőknek a történetekbe foglalt társalgások során elhangzott metaforikus kijelentések nem szó szerinti jelentését kellett kikövetkeztetniük. A bemutatott 5 irónia feladatban pedig az ugyancsak történetekbe foglalt társalgások során elhangzott ironikus kijelentések implikált tartalmát kellett megérteniük.

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatához (Tényi és mtsai,2002) hasonlóan, a társalgási implikátúra feladatok rövid párbeszéd formájában kerültek bemutatásra. A párbeszédekben a válaszadó kijelentése minden esetben megsértette a társalgási maximák egyikét. 4-4 feladatot alkalmaztunk a 4 féle grice-i implikátúra dekódolási készségének mérésére, ezeken túlmenően pedig 4 kontroll feladatot, amelyek nem tartalmaztak implikátúrát, így nem sértették a grice-i társalgási maximák egyikét sem. A feladatok után 2 kérdést tettünk fel. Az első, az úgynevezett nyelvi kérdés volt, amely az egyes maximák megsértésének megfelelő dekódolási képességet mérte. A második, az úgynevezett mentalizációs, nyelvpragmatikai kérdés volt. Itt a történetben szereplő válaszadók mentális állapotait kellett helyesen kikövetkeztetni. A társalgási implikátúra feladatokban adott válaszok részletes elemzéséhez a nyelvi és a mentalizációs kérdéseket külön-külön pontoztuk.

A szemantikai feladatok rövid, két mondatból álló, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben különböző tárgyak egyszerű fizikai kölcsönhatásaiból szőtt rövid történetek kerültek leírásra. A szövegekben nem szerepeltek személyek, társas interakciók, nem szó szerinti kifejezések, így a kérdések megválaszolásához mentalizációs aktivitásra nem volt szükség.

A szkizofrén csoport és az egészséges csoport teljesítményét Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) teszttel hasonlítottuk össze. A szkizofrénia csoportban nem-parametrikus Spearman korreláció segítségével összefüggéseket kerestünk az egyes feladatokban nyújtott teljesítmény, valamint a szemantikai feladatokban elért eredmények, az IQ és a PANSS értékei között. Mivel részletesen is kíváncsiak voltunk a neurokognitív képességek hatására a nem szó szerinti kifejezések értelmezésében szkizofréniával élő betegeknél, ezért két alcsoportra osztottuk a szkizofrénia csoportot IQ pontjaik mediánja alapján (median IQ=106). A „magasabb IQ” alcsoport 9 beteget (átlag=117.5; SD: ± 4.59), az „alacsonyabb IQ” alcsoport pedig 10 beteget (átlag=101.2; SD: ± 3.94) foglalt magába. A két csoport feladatokban nyújtott teljesítményét az egészséges csoport teljesítményével Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) teszt segítségével hasonlítottuk össze.

EREDMÉNYEK

A szkizofrén csoport szignifikánsan rosszabb teljesítményt nyújtott az újszerű metaforákat tartalmazó feladatokban ($\chi^2=5.591$; $p=0.018$), a relevancia implikátúra feladat nyelvi ($\chi^2=18.36$; $p<0.001$) és mentalizációs ($\chi^2=5.30$; $p=0.021$) részében, a mód implikátúra feladatok nyelvi ($\chi^2=8.45$; $p=0.004$) és mentalizációs ($\chi^2=15.61$; $p<0.001$) részében, a mennyiségi implikátúra feladatok nyelvi ($\chi^2=15.12$; $p<0.001$) és mentalizációs ($\chi^2=19.85$; $p<0.001$) részében, és a minőségi implikátúra feladatok mentalizációs részében ($\chi^2=15.42$; $p<0.001$). A vártak megfelelően nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport teljesítménye között a szemantikai feladatokban ($\chi^2=2.08$; $p=0.149$, n.s.) és a kontroll implikátúra feladatokban ($\chi^2=0.48$; $p=0.483$, n.s.). Ugyanakkor, a szkizofrén csoport nem teljesített szignifikánsan rosszabbul a konvencionális metaforákat ($\chi^2=0.641$; $p=0.423$, n.s.) tartalmazó feladatokban, az irónia

feladatokban ($\chi^2=1.62$; $p=0.202$, n.s.), valamint a minőségi implikátúra feladatok nyelvi részében sem ($\chi^2=3.84$; $p=0.052$, n.s.).

13. táblázat – A két csoport összehasonlítása

	Kontroll csoport (n=19)		Szkizofrén csoport (n=19)		χ^2	p-érték ^{a,b}
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás		
Konvencionális metaforák	5.58	0.77	5.32	1.00	0.641	0.423
Újszerű metaforák	3.42	0.69	2.26	1.52	5.591	0.018
Irónia	9.79	0.63	9.11	1.97	1.62	0.202
Implikátúrák – mentalizációs kérdés	29.42	2.65	20.11	6.13	22.80	<0.001
Relevencia implikátúra	7.53	1.02	6.21	1.90	5.30	0.021
Mód implikátúra	7.47	1.02	5.00	2.11	15.61	<0.001
Minőségi implikátúra	7.00	1.25	4.42	1.95	15.42	<0.001
Mennyiségi implikátúra	7.42	1.17	4.47	1.90	19.85	<0.001
Implikátúrák – nyelvi kérdés	29.00	2.65	20.05	7.21	14.89	<0.001
Relevencia implikátúra	7.68	0.82	4.68	2.31	18.36	<0.001
Mód implikátúra	6.37	1.67	4.00	2.56	8.45	0.004
Minőségi implikátúra	7.37	1.01	6.32	1.83	3.84	0.052
Mennyiségi implikátúra	7.58	0.77	5.05	2.34	15.12	<0.001
Kontroll implikátúrák	7.42	0.96	7.00	1.63	0.48	0.483
Szemantikai feladatok	9.95	0.23	9.68	0.65	2.08	0.149

^aKruskal-Wallis non-parametrikus teszt.

^bStatistikailag szignifikáns különbségek, $p < 0.05$, uncorrected. Vastaggal jelöltük azokat az értékeket, melyek a Bonferroni korrekció elvégzését követően is szignifikánsak maradtak.

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a konvencionális metaforákat tartalmazó feladatokban elért eredmények, és a szemantikai feladatokban elért eredmények között ($\rho=0.631$, $p=0.004$). Hasonlóan erős pozitív korrelációt találtunk az újszerű metaforák dekódolásának helyessége, és az IQ között ($\rho=0.727$, $p<0.001$). Gyengébb, de szignifikáns pozitív összefüggés mutatkozott az irónia helyes feldolgozása és az IQ között ($\rho=0.542$, $p=0.02$). Az egyes implikátúra feladatok nyelvi részfeladataiból képzett összesített teljesítmény ugyancsak összefüggést mutatott a magasabb IQ-val ($\rho=0.523$, $p=0.022$)

14. táblázat - Korrelációanalízis eredményei a nem szó szerinti jelentés értelmezési képességének mérésére szolgáló különböző típusú feladatok, valamint a szemantikai feladatok, az IQ értékek, és a klinikai tüneteket reprezentáló pontszámok között a szkizofrénia csoportban. A táblázat a korrelációs együtthatókat (Spearman r) mutatja. * $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, uncorrected. A vastaggal jelöltük azokat az értékeket, melyek a Bonferroni korrekció elvégzését követően is szignifikánsak maradtak.**

	Szemantika	IQ	PANSS pozitív	PANSS negatív	PANSS általános	PANSS összes
Konvencionális metaforák	0.631**	0.367	0.027	-0.094	-0.182	-0.074
Újszerű metaforák	-0.051	0.727***	0.332	-0.244	0.021	-0.038
Irónia	0.013	0.542*	0.112	-0.004	0.111	-0.041
Implikátúrák – mentalizációs kérdés	-0.386	0.405	0.057	-0.426	-0.120	-0.287
Implikátúrák – nyelvi kérdés	-0.082	0.523*	-0.177	-0.267	-0.096	-0.184

PANSS pozitív: pozitív tünetek pontszámai; PANSS negatív: negatív tünetek pontszámai; PANSS általános: általános tünetek pontszámai; PANSS összes: összes tünet pontszáma. IQ: Wechsler teszttel mért IQ eredmény

Az „alacsonyabb IQ” szkizofrénia alcsoportban (átlag=101.2; SD: ± 3.94 , $95 \leq IQ \leq 106$) az általános intelligencia szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges csoportban ($t=5.177$, $p<0.001$). A „magasabb IQ” szkizofrénia alcsoport (átlag=117.5; SD: ± 4.59 , $106 < IQ \leq 127$) és az egészséges kontroll csoport intelligencia hányadosa viszont nem különbözött egymástól szignifikánsan ($t=-1.771$, $p=0.090$ n.s.). Az egészséges csoport és az „alacsonyabb IQ” szkizofrénia alcsoport teljesítményét összehasonlítva a betegek szignifikánsan rosszabbul oldották meg az újszerű metaforák megértését célzó feladatokat ($\chi^2=10.063$; $p=0.002$), az irónia feladatokat ($\chi^2=5.559$; $p=0.018$), valamint az implikaturák nyelvi ($\chi^2=17.070$; $p<0.001$) és mentalizációs ($\chi^2=17.841$; $p<0.001$) kérdéseit is. Ezzel szemben, amikor összehasonlítottuk a „magasabb IQ” szkizofrénia alcsoport eredményeit és az egészségesek eredményeit, azt találtuk, hogy ezek a betegek csupán a társalgási implikaturák nyelvi ($\chi^2=4.369$; $p=0.037$) és mentalizációs ($\chi^2=12.560$; $p<0.001$) feladatait oldják meg szignifikánsan rosszabbul a kontroll személyekhez képest.

MEGBESZÉLÉS

Iróniaértésre vonatkozó eredményeinkből az látszik, hogy az esetleges kompenzáló stratégiák alkalmazására főleg a magasabb IQ-val rendelkező betegek voltak képesek. Mivel - a relevanciaelmélet (Sperber, Wilson, 1987) értelmében - az irónia megértése mentalizációs aktivitást igényel, feltételezhető, hogy azok a betegek, akik intellektuális képességeikre támaszkodva képesek kompenzáló stratégiák alkalmazására, tulajdonképpen hiányzó mentalizációs képességüket kompenzálják. Kizárhatónak tartjuk viszont azt a magyarázatot, hogy betegeink esetleg valóban képesek a társalgásban résztvevő szereplők mentális állapotainak teljes mértékű figyelembe vételére annak

érdekében, hogy dekódolják az ironikus kijelentést, hiszen a maximasértéseket tartalmazó feladatok mentalizációs kérdéseire nem tudtak helyes választ adni, hasonlóan korábbi vizsgálatokhoz (Corcoran, Frith, 1996, Tényi és mtsai, 2002 Mazza és mtsai, 2008).

Eredményeink értelmében a szkizofrén csoport képes a mindennapi társalgásban bevett fordulatokként alkalmazott konvencionális metaforák helyes értelmezésére. Ezeknek a kifejezéseknek a megértéséhez a meglévő szemantikus készségek elegendőnek tűnnek, megértésük, úgy tűnik, nem kifejezetten az általános intellektuális képességek függvénye. Ezzel ellentétben, az újszerű metaforák jelentésének kikövetkeztetése érdekében a betegek inkább intellektuális képességeikre támaszkodnak. Ebben az esetben is - ahogyan az irónia feladatoknál tapasztalható volt - a magasabb IQ-val rendelkező betegek képesek voltak az újszerű metaforák helyes dekódolására, míg az alacsonyabb IQ-val rendelkező betegek erre nem voltak képesek. Eredményeink összhangban vannak az úgynevezett „graded salient” hipotézissel (Giora, 1997, 2002), mely alapvetően elveti a klasszikus szó szerintiség/nem szó szerintiség dichotómiáját, és inkább egyfajta kontinuumot feltételez a kifejezések száliens jelentése szerint. Eredményeink alapján elmondható, hogy a konvencionális metaforák dekódolásához - „graded salient” hipotézisnek megfelelően - elegendő a megfelelő szemantikus feldolgozás, magas szintű mentalizációs aktivitás megértésükhöz valószínűleg nem szükséges. Ezzel szemben, az újszerű metaforák megértéséhez pontosan meg kell tudni becsülni a beszélő ágens szándékát, tehát az nagyobb mentalizációs aktivitást igényel, mint a konvencionális metaforák értelmezése. Úgy tűnik azonban, hogy az újszerű metaforák esetében is, mint az irónia esetében, a hiányzó képesség intelligencia-függő szociális készségek meglétével kompenzálható.

Az irodalmi adatoknak (Corcoran, Frith, 1996, Tényi és mtsai, 2002, Mazza és mtsai, 2008) megfelelően azt találtuk, hogy a szkizofrén betegek csoportja nem tudta helyesen értelmezni a társalgási implikátúrák implicit jelentését. Mindezekhez érdekes adalék még, hogy a szkizofrén csoport a maximasértések felismeréséhez (tehát a nyelvi kérdés megválaszolásához) neurokognitív képességeire is támaszkodott. Vizsgálatunkban tehát ki tudtunk mutatni magas szintű mentalizációs képesség zavart a szkizofrén csoportban a komplexebb pragmatikai képességeket igénylő társalgási implikátúra feladatok segítségével, amely deficit független volt az intellektuális funkcióktól. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy azok a szkizofrén betegek, akik jó szemantikus-, és - a Wechsler teszttel mérhető - jó neurokognitív készségekkel is rendelkeznek, részben képesek a hiányzó mentalizációs képességük kompenzálására a metaforákat és az iróniát tartalmazó társalgási helyzetekben. Ezzel szemben a nagyobb mentalizációs erőfeszítést igénylő társalgási implikátúrák dekódolási zavara a fent említett készségekkel már nem ellensúlyozható.

6.6 Szkizofrén betegek irónia értelmezésének és kontextus feldolgozásának vizsgálata funkcionális MRI-vel¹⁴

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.

Schnell Zs., Varga E., **Tényi T.**, Simon M., Hajnal A., Járai R., Herold R. /2016/: Neuropragmatics and irony processing in schizophrenia – Possible neural correlates of the meta-module of pragmatic construction. **Journal of Pragmatics**, 92, 74-99.

HÁTTÉR CÉLKITŰZÉS

A szkizofréniában észlelhető mentalizációs zavar funkcionális agyi háttérét feltáró tanulmányok tanulsága szerint, szkizofrén betegeknél a mentalizációs aktivitást igénylő feladatok alatt szignifikáns agyi aktivációs eltérések mérhetőek az egészséges személyek agyi aktivációihoz képest. Fokozott agyi aktivitást írtak le a parietális cortex, a temporális cortex superior és középső részén, bizonyos prefrontális területeken, a thalamus és a cerebellum egyes régióiban, míg csökkent aktivitás volt jellemző a temporális lebeny inferior részén, az inferior occipitalis cortex, a medialis prefrontális cortex és a prefrontális cortex laterális részén (Russel és mtsai, 2000, Brunet és mtsai, 2003, Brüne és mtsai, 2008, Andreasen és mtsai, 2008, Benedetti és mtsai, 2009, Dollfus és mtsai, 2008, Lee és mtsai, 2006, Walter és mtsai, 2009, Vistoli és mtsai, 2011).

Az irónia helyes értelmezésének, valamint megfelelő használatának egyik alapvető feltétele, hogy beszélgetőpartnereink mentális állapotait az adott kontextusban mindig megfelelően ítéljük meg. A szkizofréniában szenvedők sérült mentalizációs képessége

¹⁴ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam. Társpályázóként a „Developing the South-Transdanubian Regional University Competitiveness” Grant (SROP-4.2.1.B.10-/2/KONV-2010-0002) is támogatott.

így szerepet játszhat az irónia nem szó szerinti jelentésének értelmezési zavarában. A 2010-es évek elejéig – amikor ezt a kutatást indítottuk - alig néhány vizsgálat foglalkozott az irónia értelmezésének neuronális hátterével, az eredmények szerint jórészt az ismert mentalizációs hálózatok aktivitása a jellemző egészséges személyekben, mint a medialis prefrontalis cortex (Eviatar,Just,2006, Wakusawa és mtsai,2007, Shamay-Tsoory és mtsai, 2007, Rapp és mtsai,2010), a temporalis polus (Wakusawa és mtsai,2007, Wang és mtsai,2006), az inferior parietalis pólus(Rapp és mtsai, 2010) és a superior temporalis sulcus (Shibata és mtsai, 2010,Uchiyama és mtsai,2006). Vizsgálatunk az első volt, amely az iróniaértés neurális hátterének tanulmányozását tűzte ki célul szkizofréniában.

Vizsgálatunk célja a szkizofréniában megfigyelhető irónia értelmezési zavar agyi aktivációs hátterének feltérképezése volt fMRI technikával. Ennek érdekében az iróniaértést a kontextus fázis alatt, az ironikus kijelentés fázis alatt, valamint a kérdés/válasz fázis alatt elkülönítve vizsgáltuk. Célunk volt továbbá, hogy feltárjuk, vajon a megnyilatkozó érzelmi állapotát leíró nyelvi segítség implementálása a kontextus fázisba milyen hatással van a betegek irónia feldolgozására, és a kapcsolódó agyi aktivációs mintázatra. A vizsgálattal kapcsolatos hipotézisünk az volt, hogy a szkizofrén csoport az egészséges személyeknél rosszabbul teljesít az irónia feladatokban, és ezzel párhuzamosan egy atípusos agyi aktivációs mintázat is feltárható. Feltételeztük, hogy a nyelvi segítség hatására a betegek teljesítménye javul, ami módosítja az aktivációs mintázatot.

MÓDSZEREK

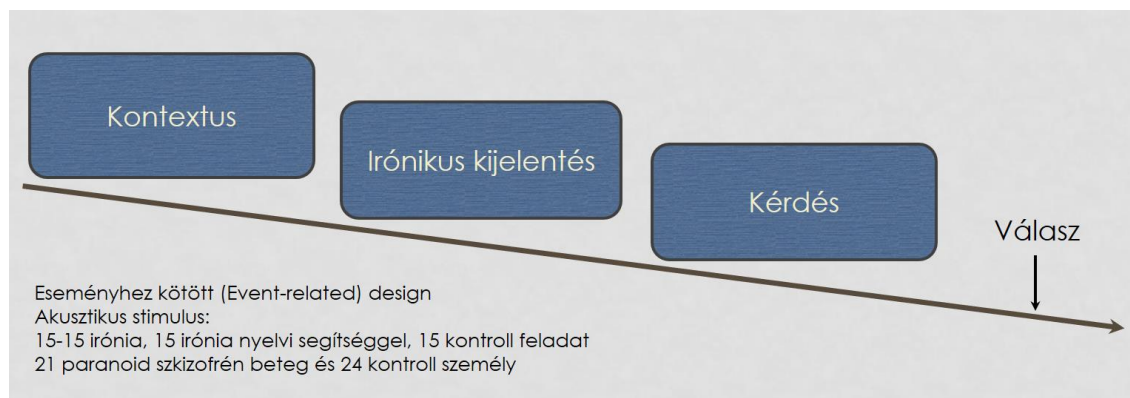
Vizsgálatunkban 21 paranoid szkizofréniával élő beteg és 24 életkor és iskolázottság szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt. A diagnózis a DSM-IV

kritériumai szerint került megállapításra (American Psychiatric Association, 1994). A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike jobbkezes volt, ezt az Edinburgh Handedness Inventory teszttel állapítottuk meg (Oldfield, 1971).

A funkcionális MRI vizsgálat alatt a résztvevőket háromféle kísérleti helyzetnek vetettük alá. 15 irónia- (I), 15 irónia segítségével- (IS) és 15 kontroll (K) feladatot kellett megoldaniuk, összesen tehát 45 történetbe ágyazott feladatot mutattunk be auditoros stimulusként (5.Függelék). Az irónia feladatok egy- két mondat hosszúságú „kontextus” fázissal kezdődtek. Ezt követte az „ironikus kijelentés” fázis, amelyben elhangzott az egy mondatos ironikus kijelentés. Az irónia segítségével feladatokban a „kontextus fázis” kiegészült egy úgynevezett nyelvi segítséggel, amely minden esetben egyetlen szó volt, és az ironikus kijelentést tevő személy érzelmi állapotát írta le. A kontroll feladatok rövid, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben különböző tárgyak fizikai kölcsönhatásai kerültek leírásra. A feladatok mindegyike után egy kérdés hangzott el. Az egyes feladatok, valamint a feladatok fázisai is terjedelmüket tekintve illesztve voltak. A résztvevőknek a kérdések elhangzása után 5-7 másodperc idejük volt a válaszadásra.

A feladatok bemutatására „event-related design”-t használtunk (10.ábra). A bemutatott feladatok mindegyike a „kontextus” fázissal (1) kezdődött. Ezt követte egy 2-4 másodperc (random változó/jittered) hosszúságú stimulusok közötti szünet (inter-stimulus interval, ISI). A következő az „ironikus kijelentés” fázis volt (2), végül a „kérdés/válasz” fázis (3) következett. A feladatok között 5-7 másodperces (jittered) feladatok közötti szünet volt (inter-trial interval, ITI). A résztvevők a feltett kérdésre gombnyomással tudtak válaszolni. Az összesen 45 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült feladatsort mutattuk be a résztvevőknek. Ezzel a módszerrel a valós társas interakciókat próbáltuk modellezni, melyek során az ironikus kijelentések váratlanul fordulnak elő.

10. ábra - A vizsgálat fázisai és módszertana.



A feldolgozás során a csoportok közötti különbségek megállapítására kétmintás t-próbát, khi-négyzet próbát és Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) teszteket használtunk.

A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. szoftver FEAT 5.98 programjával készült. A feladatok egyes fázisainak hatására létrejövő BOLD (blood-oxygen-level-dependent) válaszok modellezésére a következő regresszorokat használtuk: „kontextus” fázis az I, IS és K feladatokban, „ironikus kijelentés” fázis az I, IS és K feladatokban, valamint „kérdés/válasz” fázis az I, IS és K feladatokban. A regresszorokból különböző kontrasztokat hoztunk létre annak megfelelően, hogy milyen agyi aktivációkra voltunk kíváncsiak: kontextus fázis: $I > K$ és $IS > K$, kijelentés fázis: $I > K$ és $IS > K$, kérdés/válasz fázis: $I > K$ és $IS > K$. A Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $p = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Mivel a betegek átlagos intelligencia hányadosa szignifikánsan alacsonyabbnak adódott, mint az egészségesek átlaga ($t = 3.9$, $P < 0.001$), ezért a csoportanalízis során használt GLM statisztikában az átlagtalánított IQ értékek kovariánsként szerepeltek, hogy az IQ eltérésekből adódó esetleges járulékos aktivációk eltűnjenek.

EREDMÉNYEK

A vártak megfelelően a szkizofrén csoport szignifikánsan rosszabbul teljesített az irónia feladatokban, mint az egészséges csoport (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0.0001$, Kruskal-Wallis statistic = 37.14; Dunn's Multiple Comparison Test: difference in rank sum = 39.82, $P < 0.01$; median_{CG} = 15, range_{CG} = 10-15; median_{SG} = 13, range_{SG} = 7-15). Az irónia segítségével feladatok esetében, valamint a kontroll feladatok esetében a szignifikáns különbség eltűnt (Dunn's Multiple Comparison Test: difference in rank sum = 29.98; and 26, respectively, n.s.; IH condition: median_{CG} = 15, range_{CG} = 13-15, median_{SG} = 14, range_{SG} = 8-15; C condition: median_{CG} = 15, range_{CG} = 14-15, median_{SG} = 14, range_{SG} = 11-15).

A szkizofrénia csoportban nem találtunk szignifikáns összefüggést a PANSS értékek és az irónia, valamint az irónia segítségével feladatokban nyújtott teljesítmény között. Továbbá, nem volt szignifikáns összefüggés a PANSS pozitív skálán adott pontszámok, a PANSS depresszió skálán adott pontszámok és a kontroll feladatokban elért teljesítmény között sem. Ezzel szemben szignifikáns negatív korrelációt találtunk a PANSS negatív skálán kapott pontok és a kontroll feladatokban elért pontszámok között ($\rho = -0,6765$, $P < 0.001$), a PANSS általános pszichopatológia skálán kapott pontok és a kontroll feladatokban nyújtott teljesítmény ($\rho = -0,6427$, $P < 0.01$), valamint a PANSS összesített pontszáma és a kontroll feladatok során kapott pontszámok között ($\rho = -0,7297$, $P < 0.01$).

A szkizofrén csoportban az általános intelligencia hányados szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az irónia és az irónia segítségével feladatokban elért pontok között ($\rho = 0,5108$, $P < 0.05$, és $\rho = 0,5584$, $P < 0.05$). Ezzel szemben az IQ értékek és a kontroll feladatokban elért pontszámok között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Nem volt

kimutatható szignifikáns összefüggés az egyes demográfiai adatok, a betegség életkorban megadott kezdete, a betegségegizódok száma, a betegség hossza és a feladatokban elért teljesítmények között. A képzettség iskolai években kifejezett száma és a kontroll feladatokban nyújtott teljesítmény között viszont szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a betegcsoportban ($\rho = 0,4864$, $P < 0.05$). A szkizofrén csoporttal ellentétben a kontroll csoportban nem találtunk szignifikáns korrelációkat a feladatokban nyújtott teljesítmények és az egyes demográfiai és IQ adatok között.

Szignifikáns aktivációk a „kontextus” fázis alatt :

Az **irónia>kontroll** kontrasztban az egészséges csoport esetében a bal temporo-parietalis junctionban (BA 39) találtunk szignifikáns aktivációt. A szkizofrén csoportban ezzel szemben nemcsak a bal inferior parietalis lobulusnak megfelelően volt kiterjedt aktiváció (érintve a bal temporo-parietalis junctiont is), hanem több prefrontális, temporo-parietalis valamint subcorticalis régióban is.

Az **irónia segítségével>kontroll** kontrasztban az egészségesek a bal temporo-parietalis junction kívül a bal gyrus temporalis medialis posterior régióiban (BA 21), a jobb cuneus területén, a bal precuneus/posterior cingulum területén (BA 7/23), valamint két bal oldali frontális régióban (gyrus frontalis superior (BA 10), gyrus frontalis inferior pars triangularis (BA 45) is mutattak aktivációt. Érdekes módon, ugyanebben a kontrasztban, ahol a kontextus részben a nyelvi segítség is megjelent, a betegek aktivációs mintázata határozott hasonlóságot mutatott az egészségesek aktivációs mintázatával (bal gyrus temporalis mediális temporooccipitalis rész (BA 37), jobb cuneus (BA 17), bal precuneus (BA 7), bal gyrus frontalis medialis (BA 6), bal gyrus frontalis inferior pars triangularis (BA 45)).

A **csoportok közötti összehasonlításban** a kontextus részben az **irónia>kontroll kontraszt** esetében a betegek szignifikánsan nagyobb aktivációkat mutattak a bal inferior parietalis lobulus (BA 39) és a bal gyrus frontalis inferior (pars opercularis, BA 44) területén. Érdekes, hogy az irónia **segítséggel>kontroll kontraszt** kontextus részében nem találtunk szignifikáns csoportok közötti különbséget.

Szignifikáns aktivációk az „ironikus kijelentés” fázis alatt :

Az egészséges csoportban az **irónia>kontroll kontraszt** kijelentés része alatt a bal oldali sulcus temporalis superiorban, a jobb oldali gyrus temporalis medialisban, és ugyancsak a bal félteke medialis prefrontalis, dorsolateralis prefrontalis és medialis parietalis területeiben találtunk aktivációkat. A szkizofrén csoportban ugyanebben a kontrasztban a bal oldali gyrus frontalis inferior (BA 45), a jobb oldali gyrus temporalis superior, a bal gyrus temporalis medialis és a jobb gyrus temporalis superior (BA 22) aktiválódott.

Az **irónia segítséggel>kontroll kontraszt** kijelentés része alatt az egészségesek a jobb és bal féltekei sulcus temporalis superior (BA 21), a bal oldali posterior cingulum/precuneust (BA 23/7), a bal oldali thalamust és a bal medialis prefrontalis cortex anterior részét (BA 10) aktiválták. A betegek esetében ugyanekkor a bal oldali posterior cingulum/precuneusban és a jobb féltekei anterior medialis prefrontalis cortexben figyeltünk meg szignifikáns aktivációt.

A **csoportok közötti összehasonlításban** az egészségesek az **irónia>kontroll kontraszt** esetében szignifikánsan jobban aktiválták a jobb inferior parietalis lobulust (BA 40), a jobb temporalis pólust (BA 38) és a jobb gyrus frontalis medialis (BA 10). Ezzel szemben a **irónia segítséggel>kontroll kontraszt** esetében nem találtunk csoportok közötti szignifikáns aktivációkat.

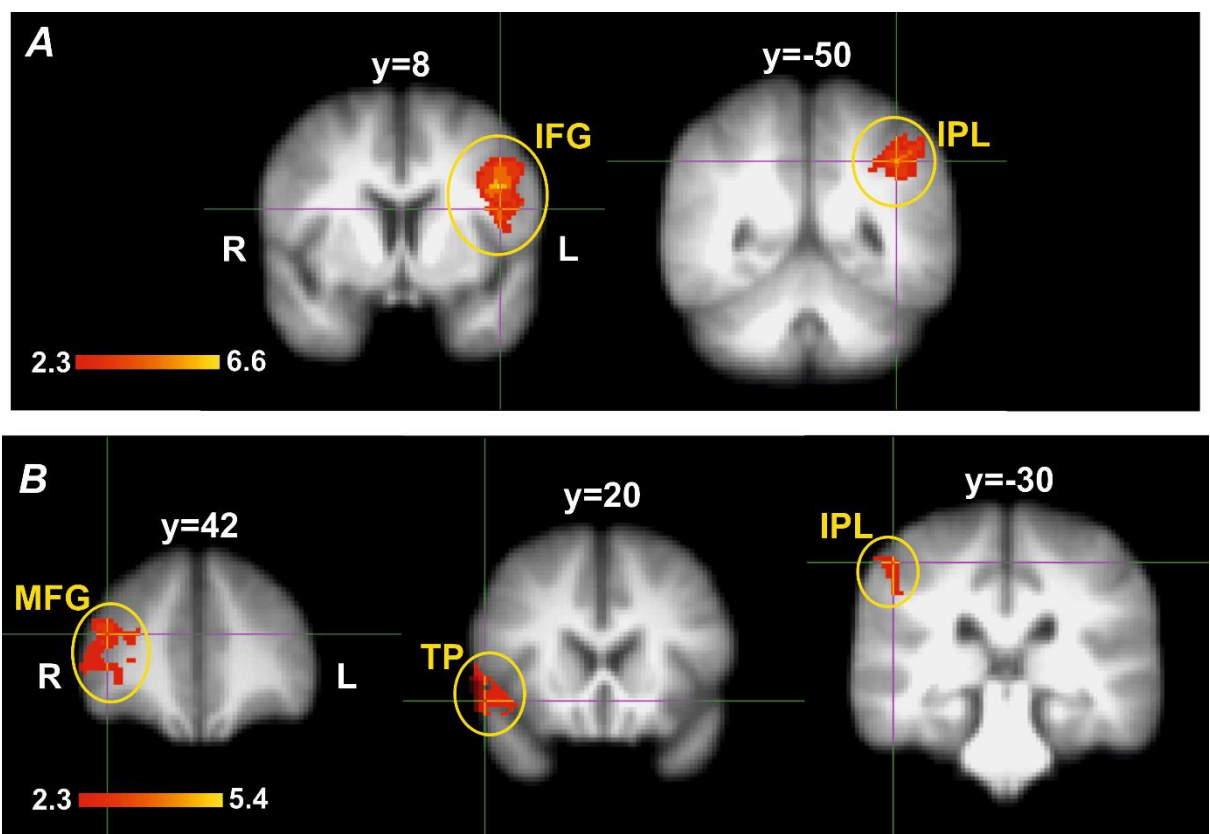
Szignifikáns aktivációk a „kérdés/válasz” fázis alatt:

Sem az egészséges csoportban, sem a szkizofrén csoportban nem találtunk szignifikáns aktivációkat egyik kontraszt esetében sem (irónia>kontroll és irónia segítségével>kontroll).

11.ábra – Aktivációk a kontextus és az ironikus kijelentés fázisban. Forrás: Varga és mtsai (2013)

A panel: Kontextus fázis, a csoportok közötti analízis eredménye a I>C kontrasztban. A jelölt agyterületek szignifikánsan nagyobb aktivációt mutatnak a szkizofrén betegekben, mint az egészségesekben.

B panel: Ironikus kijelentés fázis, a csoportok közötti analízis eredménye a I>C kontrasztban. A jelölt agyterületek szignifikánsan nagyobb aktivációt mutatnak az egészségesekben, mint a szkizofrén betegekben. A Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. A színskála a z értéket jelöli. L: bal; R: jobb;



IFG: Gyrus frontalis inferior; IPL: inferior parietalis lobula; MFG: gyrus frontalis medialis; TP: temporalis pólus.

MEGBESZÉLÉS

Eredményeink szerint a szkizofrén csoport nem volt képes dekódolni az ironikus kijelentések implicit tartalmát, hasonlóan korábbi vizsgálatokhoz (Gavilán,Garcia-Albea,2011, Herold és mtsai,2002, Mo és mtsai, 2008, Sprong és mtsai,2007). Érdekes módon, a nyelvi segítség hatására - amely a megnyilatkozó mentális állapotának leírásával a megnyilatkozás implicit tartalmát explicitté tette - a szkizofrén csoport teljesítménye nőtt, és a két csoport közötti szignifikáns különbség eltűnt. Ezzel összhangban, amíg az irónia feladatok megoldása közben a két csoport agyi aktivációs mintázata között szignifikáns különbségek mutatkoztak, addig a nyelvi segítséget tartalmazó irónia feladatok megoldása közben nem találtunk szignifikáns különbségeket a két csoport agyi aktivációs mintázata között. Az irónia feladatok kontextus fázisában a kontroll személyek a bal féltekei temporo-parietalis junctio és a bal precuneus területén mutattak szignifikáns aktivációkat. Ezzel ellentétben, a szkizofrén csoport nemcsak a temporo-parietalis junctio/precuneus területén mutatott aktivációt, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózatot detektáltunk, amely prefrontalis, temporo-parietalis és subcorticalis területeket is magába foglalt.

Az irónia feladatok esetében a kontextus fázis alatt a csoportok közötti összehasonlításban a betegek csoportjában figyeltünk meg szignifikánsan nagyobb aktivációkat a bal gyrus frontalis inferior pars opercularis területén, valamint a bal inferior parietalis lobulus (a lokális maximum az anterior intraparietalis sulcusban volt látható) régiójában. Látható, hogy a szkizofrén csoport nem tudta megfelelően értelmezni az irónia feladatokat. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a leírt, csoportok közötti aktivációk egyrészt a megnövekedett nyelvi igénybevétel kompenzálását szolgálhatják, másrészt a társas interakciókat tartalmazó információk értelmezésének megnövekedett erőfeszítését tükrözik. A kontextus fázis alatt megfigyelt eredményeink a szkizofréniában feltételezett kontextus feldolgozási zavarra utalnak.

Összhangban az eddig megjelent irodalmi adatokkal, az egészséges csoport az irónia feladatok ironikus kijelentés szakasza alatt az irodalmi adatok (Uchiyama és mtsai,2006, Shibata és mtsai,2010, Wakusawa és mtsai,2007) alapján feltételezett mentalizációs hálózat több régióját is aktiválta. Ennek megfelelően, szignifikáns aktivációkat találtunk a bal sulcus temporalis superior területén, a bal posterior cingulum/precuneus területén, a jobb anterior cingulumban egészen a paracingulumig és a medialis prefrontalis területekig terjedően, valamint a jobb inferior parietalis lobulus régiójában. Ezzel szemben a betegek aktivációi nem tükrözik mentalizációs erőfeszítést, esetükben inkább nyelvi és auditoros reprezentációval kapcsolatos területek működése figyelhető meg a bal oldali gyrus frontalis inferior, a jobb oldali gyrus temporalis superior, a bal gyrus temporalis medialis és a jobb gyrus temporalis superior területeinek aktiválásával. Az ironikus kijelentés fázisában is mutatkozott szignifikáns csoportok közötti különbség. Azt találtuk, hogy az egészséges csoport lényegesen jobban igénybe vette a jobb dorsolateralis prefrontalis kéreghez, a jobb temporalis pólushoz, valamint a jobb inferior parietalis lobulushoz köthető képességeket az ironikus kijelentés értelmezéséhez. Ennek értelmében a szkizofrén csoportban a jobb dorsolateralis prefrontalis kéreg területén megfigyelt gyengébb aktiváció a kontroll személyekhez képest egybevág a szkizofréniában leírt „hipofrontális” elmélettel (Weinberger,Berman,1996). Eredményeink azt mutatják, hogy szkizofréniában, az ironikus kijelentés indirekt tartalmának megértési zavarával párhuzamosan egy abnormális, szegényes neuronális működés figyelhető meg a frontális, a temporalis és a parietalis régiókban.

Az irónia segítségével feladatok kontextus fázisában - feltehetően a nyelvi segítség hatására - a szkizofrén csoport az egészségesekhez hasonlóan képes volt a temporo-parietalis junctio/precuneus területeket aktiválni. Ezen kívül, a kontroll csoporthoz hasonlóan működésbe lépett a bal dorsolateralis prefrontalis kéreg, a bal gyrus frontalis

inferior, és a bal gyrus temporalis medialis is. Továbbá lényeges, hogy a két csoport között nem volt szignifikáns eltérés az agyi aktivációkat tekintve.

Tanulmányunk egyik legérdekesebb eredménye, hogy míg a segítség nélküli irónia feladatok alatt nem tudtunk mentalizációs aktivitást mérni a betegeknél, addig a nyelvi segítség hatására az ironikus kijelentés alatt az anterior medialis prefrontalis kéreg és a posterior cingulum/precuneus területei is működésbe léptek, feltételezhetően segítve ezzel az irónia helyes dekódolását.

Eredményeink alapján felvethető, hogy a mentalizációs képességek fejlesztése lehetséges terápiás cél lehet a szkizofrénia komplex terápiájában, továbbá, hogy az eredményeinkre épülő tréning technikák beilleszthetők lehetnének a szkizofrén betegek szociális kognitív és interaktív képességeit fejlesztő remediációs terápiáiba. Pszichoszociális intervenciók eredményei bizonyítják, hogy a betegek képesek mentalizációs stratégiáik fejlesztésére (Horan és mtsai, 2008, Kayser és mtsai, 2006, Penn és mtsai, 2007, Roberts, Penn, 2009, Roncone és mtsai, 2004, Bosco és mtsai, 2016), amely a páciensek életminőségének és funkcionalitásának a javulását eredményezheti.

6.7 Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére szkizofréniában¹⁵

Varga E., Herold R., Schnell Zs., Simon M., Hajnal A., Járai R., Fekete S., Tényi T. /2015/: Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére szkizofréniában. Funkcionális MRI vizsgálat. **Psychiatra Hungarica**, 30, 308-317.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Korábbi vizsgálatainkhoz kapcsolódva ebben a tanulmányban arra voltunk kíváncsiak, hogy a jó neurokognitív képességekkel rendelkező szkizofrén betegek csoportjában milyen aktivációs mintázatot látunk irónia feladatok megoldása közben. A vizsgálattal kapcsolatos hipotézisünk az volt, hogy a betegek hasonlóan jól oldják meg a feladatokat, mint az egészségesek, ezzel szemben a két csoport agyi aktivációs mintázatában jelentős eltérések mutatkoznak, miszerint a betegek nem aktiválják a mentalizációval kapcsolatos neuronális hálózatokat.

MÓDSZEREK

14 szkizofrén beteget és 14 kontroll személyt vizsgáltunk fMRI-vel. A kontroll csoport tagjai neuropszichiátriai szempontból egészséges személyek voltak. A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike jobbkezes volt, ezt az Edinburgh Handedness Inventory teszttel állapítottuk meg (Oldfield, 1971). A vizsgált személyek általános intelligenciáját Wechsler teszttel mértük (Wechsler, 1986), mely szerint a vizsgált csoportokban az alanyok IQ-ja 100 fölött volt, valamint a két csoport IQ-ja között nem volt szignifikáns

¹⁵ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

különbség (két mintás t-próba: $p=0.16$). A betegek a DSM-IV kritériumoknak megfelelően lettek diagnosztizálva (American Psychiatric Association, 1994). A vizsgálat idején a betegek mindegyike antipszichotikus kezelést kapott. A kutatás ismertetése után a résztvevők írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatához. A vizsgálat etikai szempontból a Helsinki Deklarációnak megfelelt.

A stimulus prezentálása a NordicNeuroLab fMRI Hardware (AudioSystem, ResponseGrip, SyncBox) rendszerrel valósult meg. A rendszer a válaszokat rögzítette, így a csoportok teljesítményének kiértékelése utólag történt. A funkcionális MR képalkotás 3T MR szkennelvel valósult meg (Siemens Magnetom Trio, Siemens AG, Erlangen, Germany). A funkcionális MR képek készítését standard EPI (Echo Planar Imaging) szekvenciával végeztük. Egy résztvevő vizsgálata során összesen 567 szelet készült. Az anatómiai képek MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) szekvenciával készültek.

A feladatok megfeleltek a már említett korábbi vizsgálatunkban (Varga és mtsai, 2013) használt feladatoknak (5.Függelék). A feladatok bemutatására „event-related design”-t használtunk, korábbi (Varga és mtsai., 2013) vizsgálatunkkal megegyezően. A feldolgozás során a csoportok közötti különbségek megállapítására kétmintás t-próbát és Mann-Whitney tesztekkel használtunk. A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) szoftver FEAT (FMRIB Expert Analysis Tool) 5.98 programjával készült. A feladatok egyes fázisainak (kontextus, ironikus kijelentés, kérdés/válasz) hatására létrejövő BOLD válaszok modellezésére a következő regresszorokat használtuk: „kontextus” fázis az I és K feladatokban, „ironikus kijelentés” fázis az I és K feladatokban, valamint „kérdés/válasz” fázis az I és K feladatokban. A regresszorokból különböző kontrasztokat hoztunk létre annak megfelelően, hogy milyen agyi aktivációkra, illetve deaktivációkra voltunk

kíváncsiak (melyek azok az agyterületek, ahol szignifikánsan nagyobb BOLD válasz mérhető az ironikus kijelentésre, mint a kontroll „kijelentésre”?=aktiváció; melyek azok az agyterületek, ahol szignifikánsan nagyobb BOLD válasz mérhető a kontroll „kijelentésre” mint az ironikus kijelentésre?=deaktiváció): kontextus fázis: I>K, kijelentés fázis: I>K, kérdés/válasz fázis: I>K. Az I>K kontrasztok létrehozására azért volt szükség, hogy elimináljuk a szó szerinti feldolgozásból (kontroll feladat) adódó aktivációkat. Az első szintű statisztikai analízisben minden résztvevőre külön-külön kiszámoltuk az előzőekben leírt kontraszt képeket. A csoportanalízisben a program ezeket a képeket használta fel az egészséges és a betegcsoport szignifikáns aktivációinak és deaktivációinak kiszámításához, valamint a csoportok között észlelhető szignifikáns aktivációk kiszámításához is. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $p = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt.

EREDMÉNYEK

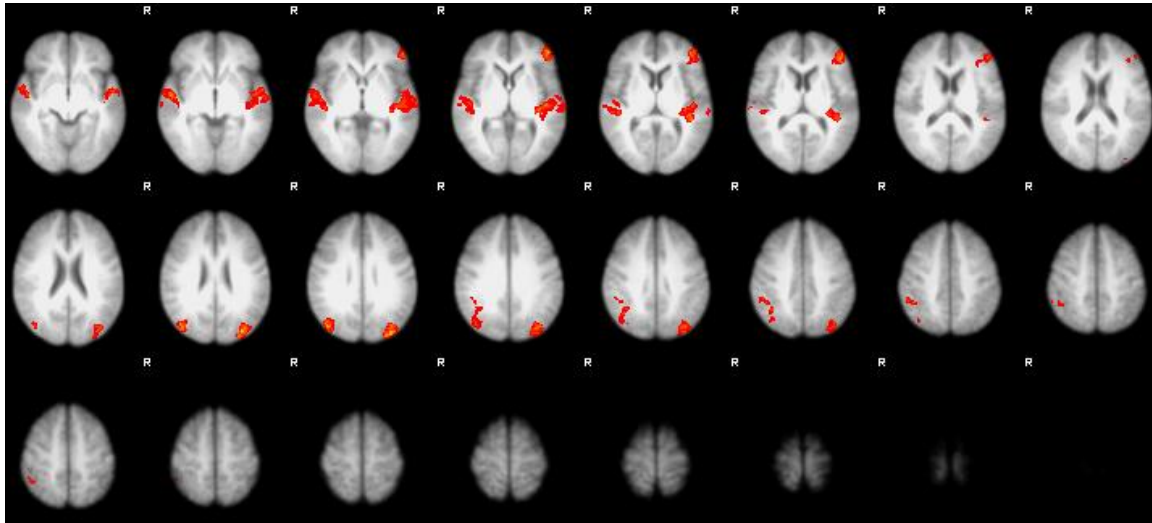
A két csoport feladatokban nyújtott teljesítménye között nem volt szignifikáns különbség (Mann-Whitney teszt: irónia: $p = 0.5$; kontroll: $p = 0.155$). Az aktivációs mintázatokat a 12.-14. ábra mutatja be. Az I>K kontrasztban a kontextus fázis alatt az egészségesek a bal féltekei inferior parietalis lobulus (IPL), a bal precuneus, valamint a bal oldali cuneus területén mutattak aktivációkat. A betegek ezzel szemben kiterjedt aktivációkat mutattak több corticalis és subcorticalis régióban, mindkét agyféltekében. A kontextus fázis alatt szignifikáns csoportok közötti különbségeket is detektáltunk, melyek szerint a betegek jobban aktiválták a bal féltekei gyrus frontalis medialis (MFG, BA 6), a bal inferior parietalis lobulust, valamint a bal thalamust, egészen a bal parietalis opercularis régióig

(gyrus supramarginalis anterior része) és a bal Heschl's gyrusig. A jobb féltekében ugyancsak a MFG (BA 6), az IPL, valamint a jobb dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) területén találtunk az egészségesekénél szignifikánsan nagyobb aktivációkat.

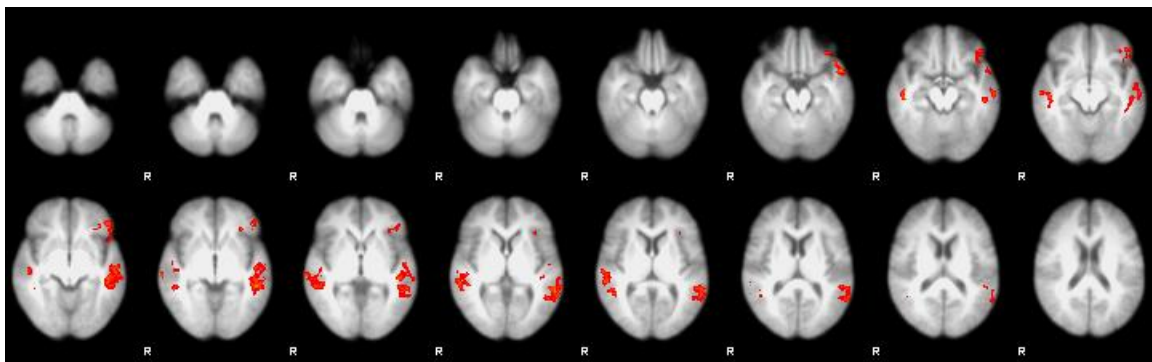
Az I>K kontrasztban az ironikus kijelentés fázis alatt az egészségesek a következő agyi régiókat aktiválták: gyrus frontalis superior (SFG) a bal féltekében, egészen a dorsomedialis prefrontalis cortexig (DMPFC) és a paracingulumig; a bal gyrus temporalis medialis anterior régióját (MTG), egészen a Broca régióig; a jobb oldali sulcus temporalis superior (STS). Ezzel szemben a betegek a bal oldali MTG posterior részét, egészen a gyrus temporalis superior (STG) hátsó régiójáig terjedően (ez megfelel a Wernicke areának), valamint az ezekkel homológ jobb oldali struktúrákat, illetve a bal temporalis pólust aktiválták egészen a Broca area-ig. Ebben a fázisban a két csoport között nem volt látható szignifikáns aktivációs különbség. A kérdés/válasz fázis I>K kontrasztban egyik csoport sem mutatott szignifikáns aktivációkat.

Mivel a kontextus fázis alatt jelentős aktivációs különbségeket detektáltunk a két csoport között – annak ellenére, hogy hasonlóan jól oldották meg a feladatokat – ezért post hoc megvizsgáltuk, hogy a betegek szignifikánsan nagyobb aktivációi nem tükrözhetnek-e deaktivációs elégtelenséget. Ezen hipotézis vizsgálatára deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a kontextus fázis alatt. Azt találtuk, hogy míg az egészséges személyek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak a jobb és bal oldali IPL területén, a bal gyrus frontalis medialis (premotor area, BA 6) területén, valamint a bal planum temporale régiójában egészen a Heschl's gyrusig terjedően, addig a betegek esetében ugyanebben a fázisban deaktiváció nem volt látható.

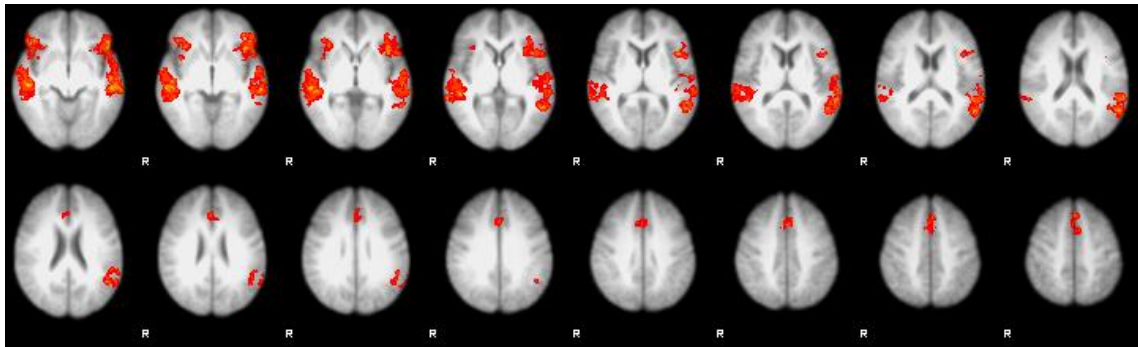
12. ábra - Az irónia>kontroll kontrasztban a kontextus rész értelmezése közben a kontroll személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg deaktivációkat: Bal féltekei planum temporale, bal gyrus temporalis medialis, jobb oldali inferior parietalis lobula, jobb gyrus occipitalis superior, valamint a bal oldali gyrus frontalis medialis. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Forrás: Varga és mtsai(2015).



13. ábra - Az irónia>kontroll kontrasztban az irónikus kijelentés rész értelmezése közben a szkizofrén személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg aktivációkat: Jobb és bal oldali gyrus temporalis medialis és bal temporalis pólus. A csoportanalízisben Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Forrás: Varga és mtsai(2015).



14. ábra - Az irónia>kontroll kontrasztban az irónikus kijelentés rész értelmezése közben a kontroll személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg aktivációkat: Bal gyrus temporalis medialis, jobb sulcus temporalis superior és a középvonali dorsomedialis prefrontalis cortex. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Forrás: Varga és mtsai(2015).



MEGBESZÉLÉS

Jelen vizsgálatunk eredménye szerint – hasonlóan egy előző vizsgálatunkhoz (Varga és mtsai, 2014) – szkizofrén betegek egy olyan csoportjában, melyben a betegek mindegyike jó neurokognitív képességekkel rendelkezett, a betegek a kontroll csoporthoz hasonlóan teljesítettek az irónia feladatokban. Annak ellenére, hogy a két csoport teljesítménye a feladatmegoldás terén hasonló volt, a betegek aktivációs mintázata az irónia feladatok kontextus fázisa alatt szignifikánsan eltért az egészségesekétől. Annak érdekében, hogy megtudjuk, vajon mi állhat e jelenség hátterében, deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a feladat kontextus fázisa alatt. Ennek eredményeképpen azt találtuk, hogy míg az egészségesek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak, addig a betegek esetében egyáltalán nem detektáltunk deaktivációt.

Az egészséges csoport esetében az előző vizsgálatainknak megfelelő neuronális hálózatok aktivációit találtuk. A kontextus fázis alatt aktiválódott bal oldali temporo-parietalis junctio a kommunikációs szándék felismerésében (Saxe, Wexler, 2005, Walter és mtsai, 2009), valamint a komplex szociális szituációk feldolgozásában (Wible, 2012),

míg a precuneus az önreflektív mechanizmusokban és az autobiografikus memória folyamatokban szerepel. A temporo-occipitalis területek a lingvisztikus információ magasabb szintű integrálásában vesznek részt, mely funkciót a ventralis occipitalis (cuneus) területek támogatják. Az ironikus kijelentés alatt az egészséges csoport az irodalomból ismert mentalizációs funkcióval kapcsolatos fő régiókat aktiválta. Ezek közül az irodalmi adatok szerint a leglényegesebbek a medialis prefrontalis-paracingularis struktúrák (Brunet-Gouet, Decety, 2006).

Az egészségesekkel ellentétben a betegek a kontextus fázisban nemcsak a temporo-parietalis junctio/precuneus területén mutattak aktivációkat, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózat volt megfigyelhető, amely prefrontalis, temporo-parietalis és subcorticalis területeket is magába foglalt. Ugyanebben a fázisban a csoportok közötti összehasonlítás során szignifikánsan nagyobb aktivációkat találtunk a betegeknél a jobb és bal premotor cortexben, valamint a jobb és bal IPL területén. Mindkét terület tükörneuron régió (Molenberghs és mtsai, 2012, Rizzolatti, Craighero, 2004), melyek valószínűleg az emberi interakciókat tartalmazó szövegek megértésében szerepet játszó mechanizmusokba is bekapcsolódnak. Aktivációkat találtunk ezeken kívül a Heschl's gyrus, és az IPL területén is, melyek a hallás-szövegértés folyamatában vesznek aktívan részt. Az ugyancsak aktiválódott DLPFC a munkamemória és az epizodikus memória funkciókért felelős régió (Gilbert és mtsai, 2006). Ezek az eredmények azt jelentik, hogy a betegek a kontextus fázis alatt jobban igénybe veszik a tükörneuron areákat, valamint a szövegértéssel és a memóriefunkciókkal kapcsolatos régiókat, mint az egészségesek.

Az ironikus kijelentés fázisban a betegek nem aktiválták a mentalizációs erőfeszítés kapcsán leírt legfontosabb területeket, annak ellenére, hogy a feladatokat képesek voltak megoldani. Azt találtuk, hogy a mentalizációs aktivitásért felelős régiók (mint az egészségeseknél látható DMPFC/paracingulum, STS területek) helyett a betegek inkább

a szövegértéssel kapcsolatos nyelvi területeket, tehát úgynevezett területáltalános (domain general) régiókat mozgósítottak. Ez utóbbi eredmény alátámasztja azt az elképzelésünket, hogy azok a betegek, akik jó neurokognitív képességekkel rendelkeznek, meg tudják oldani az irónia feladatokat, de nem mentalizációs mechanizmus útján, hanem feltehetően az úgynevezett nem mentalizáció-alapú kompenzációs stratégiák segítségével.

Mivel a kontextus fázis alatt szignifikánsan nagyobb aktivációkat mértünk a betegeknél a kétoldali frontális, parietális, valamint a bal oldali temporalis régiókban, ezért megvizsgáltuk, hogy ez a kiterjedt hiperaktivációs mintázat vajon nem deaktivációs elégtelenség következménye-e. Deaktiválódott régióknak nevezzük azokat az agyterületeket, ahol nagyobb BOLD válasz mérhető a kisebb kognitív igénybevételt jelentő feladatok, vagy az ún. „szünet” fázis (rest period) alatt, mint a célfeladatok alatt (Buckner és mtsai, 2008). Azt találtuk, hogy míg az egészségesek az úgynevezett „default mode network / alapértelmezett üzemmódú hálózat” (DMN) régióit deaktiválták a kontextus fázis alatt, addig a betegek egyáltalán nem mutattak deaktivációt, egyetlen régióban sem. Ennek alapján úgy gondoljuk, hogy a kontextus fázis alatt talált aktivációs különbségek abból adódnak, hogy a betegcsoport nem aktiválja szignifikánsan jobban a DMN-t a kisebb kognitív erőfeszítést jelentő feladatok alatt, ahogyan az az egészségeseknél látható. A „default mode network” akkor aktív, amikor az egyén nem alszik, viszont nem figyel a külvilágra, mereng, álmodozik, vagy éppen ellazultan pihen. Célorientált aktivitás alatt – mint amilyen a feladatmegoldás is – a DMN deaktiválódik (feladat indukálta deaktiváció), és helyette az a hálózat aktiválódik, mely adott feladat megoldásához szükséges. Több vizsgálat is foglalkozott szkizofrén betegek normálistól eltérő agyi deaktivációival (összefoglalja Pomarol-Clotet és mtsai, 2008). Ezek a vizsgálatok általában deaktivációs elégtelenséget detektáltak több régióban, köztük a

DMN-ban is, valamint a deaktivációs elégtelenség összefüggést mutatott a különböző kognitív feladatok megoldásának elégtelenségével is.

Összefoglalva eredményeinket látható, hogy a betegek nem mentalizációs stratégiával oldják meg az irónia feladatokat. Másrészt elképzelhetőnek tartjuk, hogy a betegek mentalizációs zavara adódhat abból, hogy nem képesek a DMN deaktivációjára a szövegkörnyezet/beszédhelyzet, vagyis a kontextus feldolgozása alatt.

7 Ritka pszichiátriai tünetek pszichopatológiai és pszichodinamikus vonatkozásai szkizofrén pszichózisokban

7.1 Bevezetés

Az elmúlt közel harminc évben született pszichopatológiai témájú dolgozataim, kazuisztikáim átdolgozása és kibővítése nyomán, 2009-ben - a hazai szakirodalomban elsőként - könyvet publikáltam, amelyben a ritka pszichiátriai tünetekkel kapcsolatos klinikai megfigyeléseimet adtam közre (Tényi, 2009¹⁶). Gyakorló klinikusként kezdő orvos korom óta érdeklődéssel fordultam a különböző ritka pszichiátriai tünetek és szindrómák felé. Mindig is vonzott, hogy ezen jelenségek tanulmányozása kapcsán a tudományos kutatás mondhatni ember és beteg közelben marad. Úgy vélem a ritka jelenségek tanulmányozása jó iskola minden kezdő pszichopatológus számára, nemcsak azért mert a „pszichiátriai általános műveltséghez” alapvetően hozzátartozik ismeretük, hanem mert a különböző etiológiai tényezők helyes súlyozásának készségszintű elsajátításában komoly segítséget jelent ezen jelenségek elmélyült tanulmányozása és értelmezése. Fontosnak éreztem egy magyar nyelvű részletes összefoglalás megjelentetését, amely reményeim szerint hasznos lehet mind a szakorvosok továbbképzése, mind a szakvizsgára készülő rezidensek felkészülése szempontjából. A kötet természetesen nem törekedhetett teljességre, számos fontos jelenség szükségszerűen nem került tárgyalásra, másrészt az irodalmi áttekintés mellett hangsúlyozottan tükrözni kívánta a területen végzett saját vizsgálódásaimat és klinikai tapasztalataimat. Ebben az értekezésben hat olyan ritka pszichopatológiai jelenséget mutatok be, amelyet a pszichiátriai szakirodalomban elsőként közöltem.

¹⁶ A könyvvel 2010-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

7.2 A megfertőzöttségi téveszme (Ekbom-tünet) és a sajátzag téveszme társulása szkizofréniában – az első szakirodalmi közlés

Tényi T. Trixler M./1990/: Az Ekbom-tünet megjelenéséről schizophren pszichózisokban. **Orvosi Hetilap**, 131, 2575- 2578.

Tényi T.,Trixler M. / 1993 /: Coexistence of the Delusions of Infestation and Body Smell in Schizophrenia : A Case Report. **Psychopathology**, 26, 292-293.

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

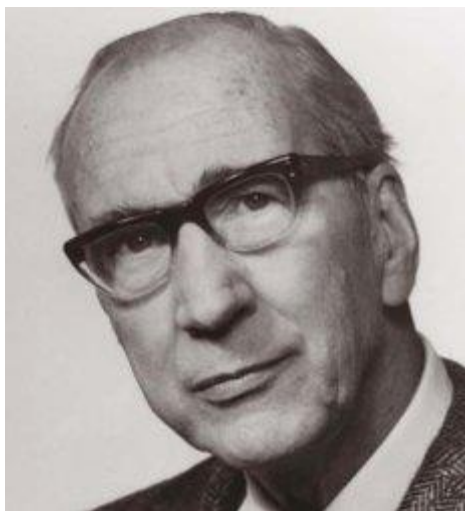
HÁTTÉR

Az Ekbom által leírt jelenség tünettani szempontból két részre bontható¹⁷. Így az lehet egyrészt taktilis hallucináció vagy illúzió, amely során a beteg bogarak, férgek, tetvek jelenlétét „tapasztalja”, másrészt az érzéksalódás talaján vagy az a nélkül kialakuló téboly a megfertőzöttség téveszméjével¹⁸. Az érzéksalódás talaján kibomló téboly koncepcióját a klasszikus pszichopatológiai irodalomban legmarkánsabban Bers és Conrad képviseli (Bers, Conrad, 1954), míg újabban az Ekbom jelenségen inkább téveszmét értenek (De Leon és mtsai,1992). Bár a jelenséget Ekbom (1938) nevével tárgyalja a pszichiátriai szakirodalom, első leírói valójában francia bőrgyógyászok, Thiedierge (1894) majd Perrin (1896) voltak (Enoch, Ball, 2001). A jelenség incidenciája és prevalenciája pontosan nem ismert, azzal kapcsolatosan csak néhány adat érhető el. 1690 beteg anyagának áttekintése során Enoch és Ball csupán három esetet talált (Enoch,

¹⁷ Zavart okozhat, hogy Karl Axel Ekbom (1907-1977) svéd neurológus neve után két szindrómát is rögzít az orvosi szakirodalom. A deluzív parazitózis mellett a paraszomniákhoz sorolt „nyugtalan lábak szindrómáját” (restless legs syndrome, RLS) is szokták Ekbom szindrómának nevezni, mivel 1945-ben Ekbom 8 RLS esetet mutat be egy dolgozatában (Ekbom,1945). Segíthet az elkülönítésben, ha az utóbbi esetben helyesebben a Wittmaack-Ekbom szindróma elnevezést használjuk, az RLS egyik korábbi leírója Theodor Wittmaack neve után.

¹⁸ Újabban elkülönítik a deluzív cleptoparasitosis jelenségét is, ahol a beteg nem a bőrén vagy a testében tételezi téveszmésen a bogarak vagy fertőző ágensek jelenlétét, hanem a lakásában (Grace, Kenneth,1987). 2004-ben jelenik meg a legújabb bőrgyógyászati irodalomban a Morgellons betegség leírása, ahol a páciens különböző bőrszenzációkról és a bőr alatti „fonalakról” számol be. A bőrgyógyászok nagy többsége a Morgellons betegséget az Ekbom jelenség egy variánsának tartja, ezzel szemben - a betegek érdekérvényesítő csoportja által szponzorált - Morgellons Research Foundation intenzív kutatásokat folytat a szerintük a tudomány által még nem ismert infekzív ágens kimutatására (Koblenzer,2006).

Ball,2001), míg Marneros és munkatársai (1988) 10 000 pszichiátriai beutalás között 7 esetet azonosítottak. Skott monográfiájában 354 esetet ismertet, amelyeket 82 - 1954 és 1961 között megjelent - publikáció áttekintése során gyűjtött össze (Skott,1978). Trabert 1223 eset elemzése során a téveszme előfordulását jóval gyakoribbnak találta idősebb betegek között, s a szociális izolációt jelentős premorbid sajátosságként adta meg (Trabert,1995). Valószínű, hogy az esetek nagyobb hányadát nem is pszichiáterek, hanem sokkal inkább bőrgyógyászok észlelik, a betegek egy nagyobb része soha nem is kerül pszichiáterhez (Robles és mtsai,2008).



Karl-Axel Ekblom (1907-1977)

A hazai pszichiátriai gyakorlatban leggyakrabban Ekblom szindróma néven leírt jelenség tudománytörténetében két szakaszt különíthetünk el. Míg az első szakaszt az adatgyűjtés periódusának nevezhetjük, s szinte kizárólag a német és skandináv irodalomban követhetjük nyomon, addig a második szakaszban, amelyhez tartozó közlemények jórészt angolszász területekről érkeztek, elsősorban az adatok rendszerezése, a jelenség nozológiai helyzetének a tisztázása történik. Az első szakaszt a jelenség első leírásától az 1970-es évek elejéig számíthatjuk. Már a különböző elnevezések támpontot adnak arra, hogy az egyes leírások a tünettan és a komplex etiológia melyik komponensét dolgozzák

ki részletesen. Ekbom „Dermatozoenwahn” (Ekbom,1938), Bers és Conrad „Chronische taktile Halluzinose” (Bers,Conrad,1954), Schwarz „Zirkumskripte Hypochondrien” (Schwarz,1929), Groen „Dermatophobies” (Groen,1925), Hopkinson „Delusion of infestation” (Hopkinson,1970) néven ismerteti a jelenséget. Ezen közlemények legnagyobb részében - a taktilis érzécsalódást, illetve a megfertőzöttségi téveszméket magában foglaló - tünetegyüttes mint önálló kórforma szerepel, összemosódva a jelenségnek különböző kórképekben tünetként való megjelenésével. Lényegesen változtat a jelenség nozológiai helyzetén, mikor angolszász szerzők (Munro,1982, Reilly,1988) elkülönítik a megtartott személyiség mellett, formális gondolkodási zavar nélkül kialakuló ún. monoszimptómás hipochondriás pszichózist (Munro,1982,1988), vagyis a bőrre és a saját testre vonatkozó téveszmés betegség szindrómáját, a jelenségnek (így a taktilis érzécsalódásnak és/vagy megfertőzöttségi doxasmának) különböző pszichiátriai kórképekben tünetként való megjelenésétől (Reilly,1988). Érdekesség, hogy gyakran társul az Ekbom tünet folie a deux-vel is, az indukált Ekbom tünet gyakorisága 1223 eset elemzése során 5-15%-ra volt becsülhető (Trabert,1995). A jelenség az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb lesz nők között (Trabert,1995). Extrém ritkaság, de talán éppen ezért említésre érdemes a megfertőzöttségi téveszme posztpartum megjelenése is (Lanczik és mtsai,1999). Ha a monoszimptómás hipochondriás pszichózist leválasztjuk, az Ekbom tünet pszichiátriai kórformákban történő megjelenését három csoportra különíthetjük el (Reilly, 1988).

1. Számos közlemény ismert, amely az Ekbom tünet affektív pszichózisokban történő megjelenéséről tudósít (Hopkinson,1970, Schwarz,1929, Enoch, Ball,2001).

2.A második csoportot az organikus pszichózisok képezik. Ezek közt leggyakoribb Alzheimer demenciákban (Bauer, Mosler,1970, Enoch,Ball,2001, Kovács,Tényi,2004). Ismert megjelenése agytumorban (Liebault,Klages,1961), a központi idegrendszer

infekcióiban (Ekbom,1938), alkohol, kokain¹⁹ és atropin okozta konfúziós állapotokban (Liebault,Klages,1961), illetve alkoholos Korsakow-pszichózisban (Munro,1982). A fentiekén túl, az újabb szakirodalomban az organikus tényezők vonatkozásában összefüggést írtak le az Ekbom-tünet és a hipoparatiroidozis valamint a Huntington chorea között is (Enoch, Ball,2001).

3. Bár a néhány esetre alapozott kazuisztikus tanulmányok között számos található, amely a megfertőzöttségi téveszme szkizofréniában történő megjelenéséről tudósít, valójában az Ekbom tünet megjelenése szkizofréniában ritka (Ziese,1967, Reilly,1988, Tényi,Trixler,1990,Tényi,2009). Ezen utóbbi ellentmondás okaként a paranoid pszichózisok korábban igen bizonytalan nozológiai helyzete említhető. Míg a német nyelvű szakirodalom az 1950-es évektől az 1970-es évekig többnyire a szkizofrénia határterületére teszi a paranoid pszichózisokat (Berner,1979), addig azok az újabb angol nyelvű szakirodalomban - a klasszikus kraepelini felfogáshoz visszatérve - önálló a szkizofréniától jól elhatárolt betegségegységként szerepelnek (Walker, Brodie,1980). A hazai szakirodalomban két közlemény található, amelyben a szerzők nagyobb összegyűjtött anyagot tanulmányoztak. Míg Hárdi és Saághy (Hárdi,Saághy,1978) 22 ideggondozói esetüknek az elemzése során leggyakoribbnak a szkizofréniát jelölik meg (pontos adatot nem közölnek), addig Ungvári és Pethő 3 év alatt összegyűjtött 27 betege között csak 3 esetben diagnosztizált szkizofréniát (Ungvári, Pethő,1978), mindhárom esetben idős beteg esetében. Fiatal szkizofréniás beteg esetében az Ekbom tünet megjelenése nagyon ritka (Reilly,1988, Ungvári,Pethő,1978). A hazai irodalom számára - az egyszerűség és az Ekbom elnevezés hagyományára való tekintettel - a monoszimptómás hipochondriás pszichózisra az Ekbom szindróma, a szekunderként

¹⁹ Pszichiátriatörténeti érdekesség, hogy Sigmund Freud egy betegénél - akit kokainnal kezeltek - is megjelent a vélt parazitózis (megfertőzöttségi téveszme) tünete (Becker,1963).

megjelenő jelenségre az Ekbom tünet elnevezést javasoltuk (Tényi,2009). A monoszimptómás hipochondriás pszichózist, azaz az Ekbom szindrómát :

1.a sajátzag téveszméje (halitózis)²⁰,

2.a megfertőzöttségi doxasmák és

3.a diszmorfia téveszméje (amely a beteg csúnyaságára vonatkozó körülírt, realitással nem ütköztethető gondolatot jelent) képezi (Munro,1988, Robles és mtsai,2008)²¹.

A pszichiátriai szakirodalomban – 1990-ben, majd 1993-ban - elsőként számoltunk be egy szkizofréniával élő páciens esetéről, akinél a sajátzag téveszme és a megfertőzöttségi doxasma koegzisztálása volt észlelhető.

BETEGBEMUTATÁS

1945-ben született nő. Tanulmányait mindig kitűnő eredménnyel végezte, orvostudományi egyetemre nyert felvételt, majd a közegészségtani és járványtani intézetbe került. Tanulmányai elvégzése után szüleiivel lakott, míg 1971-ben édesanyja hosszú szenvedés után elhunyt. Az anya halála és a szakvizsgára való felkészülés nehézségei között fokozatosan zárkózottá vált, szorongott. Az elhúzódó, lassan kialakuló dekompenzáció csúcspontján perszekutoros élmények, parazitózistól való félelmek jelentkezték. Olyan gondolatai támadtak, hogy vietnami kollégáitól valamilyen ismeretlen betegséget kapott. 1972-ben az akkori pécsi Honvéd Kórházba került. Elektrokonvulzív kezelés majd inzulinkezelés mellett fokozatosan kompenzálódik, visszatér munkájához, majd megismerkedik egy kollégájával, akivel 5 évig partnerkapcsolatban él. Második dekompenzációja előtt partnerkapcsolata megszakadt, feszültté vált, azt kezdte érezni, hogy valamilyen trópusi betegségben szenved, élőlényeket nem érzékelt, azonban a fertőzés tényében biztos volt. Fasygint kezdett szedni, majd több antimaláriás és féregellenes szert is kombinált. Úgy érezte valamilyen hasúri carcinomában szenved. Hospitalizációjakor a képet cönosztópátiák és a vélt parazitózis téveszméje dominálják. Elektrokonvulzív kezelés, major trankvillánsok mellett rendeződik, munkahelyére visszatér, kollégájával való

²⁰ Iwu és Akpata (1990) 32 esetet tekintenek át, ahol kiemelik, hogy a betegek korábban pszichiátriai betegségben nem szenvedtek, s a kórlefolyás krónikus jellegét hangsúlyozzák.

²¹ Fontos rámutatni itt arra, hogy az 1886-ban Morselli által leírt diszmorfofóbia jelensége az esetek nagy részében nem éri el a téveszme szintjét, s így ezen esetekben a jelenség a szomatiform zavarok közé sorolandó (Enoch, Ball,2001).

kapcsolatát felújítja. Az újabb relapszusra 1980-ban kerül sor, a kapcsolat megszakadása után 1/2 évvel. Úgy érezte munkahelyi főnöke leprás. **Korábbi nőgyógyászati vizsgálatáról azt gondolta, hogy a vizsgáló orvos felnyúlt a rekeszéig, illetve hogy a húgycsővébe skorpiót helyezett, amelyet a fertőzés egy lehetséges okaként gondolt. Azt vette észre, hogy munkatársai elhúzódnak tőle, mert a féregellenes szerektől bűzt áraszt. Úgy gondolta, hogy egy „kreolbőrű” munkatársa már át is vette tőle ezt a szagot. Úgy érezte, a nőktől távol kell tartania magát, mert a közelségük félelmet kelt benne. Klinikai kezelése során fokozatosan rendeződött, az Ekbom tünet a szkizofrénia egyéb tüneteivel párhuzamosan szűnt meg. 1988-ban partnerkapcsolatának újabb megszakadása után szubklinikus dekompenzáció zajlott, ideggondozó ambulanter kezelte, azonban néhány hónapos tünetmentesség után állapota ismét rosszabbodott. Idézünk explorációjából „...6 hónapos terhes vagyok...valaki járt a lakásban...kábulat állapotban voltam, mintha curaret kaptam volna... észrevettem hogy kitágult a vaginám mintha lebegnének a hasúri szerveim...” Talált a lakásban ászok bogarat is, amiről azt gondolta, hogy szintén nem a véletlen műve. Azt kezdte gondolni, hogy valaki járt a lakásában, úgy gondolta valaki, aki elvette a lakása kulcsát a barátjától. Felvételekor cönesztopátiás, terhességi, megfertőzöttségi doxasmaát ad elő. Az alkalmazott kezelés mellett állapota rendeződött.**

MEGBESZÉLÉS

Elemzésünket megkönnyíteni látszik, ha irodalmi ajánlásokat (Ungvári,Pethő,1978, Skott,1978,Enoch,Ball,2001,Janka,2016) követve, az Ekbom tünet megjelenésének etiopatogenetikai háttereként egy olyan spektrumot tekintünk, amelyet az endogén, az organikus és a pszichogén tényezők mentén rajzolhatunk meg. Az Ekbom tünet megjelenésének elemzésekor a fenti tényezők összjátékának részletes elemzése látszik célszerűnek. A páciens esetében egyértelműen a paranoid szkizofrénia diagnózisa volt felállítható. Tapasztalataink (Tényi,2009) azon irodalmi adatokkal (Enoch,Ball,2001) állnak összhangban, amelyek szerint az organikus háttér jelentőségének csökkenése a tünetképzésben a taktilis érzéksalódások háttérbe szorulásával korrelál, s így az Ekbom tünet kialakulásában egyéb tényezők (doxasma, cönesztopátia, projekció, indukció, pszichogén konverzió) kerülnek előtérbe²².

²² Ezt a kérdést Dunn és munkatársai (2007) úgy vetik fel, miszerint kérdéses, hogy a téveszme kialakulásának hátterében elsődlegesen abnormális testi szenzációk állnak-e (szenzoriális teória), vagy a doxasma primer, amely másodlagosan „indukál a téveszmét támogató” hallucinációkat (kognitív teória). A szerzők felfogása szerint az Ekbom jelenség háttere nem homogén, s míg egyes betegek esetében az egyik, addig más esetekben a másik kialakulási mechanizmus játszik szerepet (Dunn és mtsai,2007). A kurrens

A továbbiakban - betegünk elemzése kapcsán - a szkizofréniában megjelenő Ekbom tünet pszichogén és endogén komponenseinek pszichodinamikus analízisét kísérelem meg röviden (részletesen tárgyalom a kérdést monográfiám vonatkozó fejezetében, Tényi,2009). Az Ekbom tünet kialakulása mögött a test-Én zavarait (Schilder,1950) fedezhetjük fel. Az intrapszichés folyamatok projekciójaként betegeink testét, környezetét elborító bogarak, férgek, fertőző ágensek a Szelf és a külvilág közötti határok fundamentális változását jelenítik meg. A deperszonalizációhoz kapcsolódó test-Én zavaroknak a hipochondriás téveszmék kialakulásában játszott szerepe régóta ismert (Mayer-Gross,1935,Mellor,1988).A szkizofréniában megjelenő Ekbom-tünet pszichodinamikai értelmét a restitúció részeként kialakított patológiás tárgykapcsolatok képezik. Betegünk esetében egyértelműen processzuális szkizofrén folyamatról volt szó, etiopatogenetikai érdekességet a processzuális (endogén) és reaktíváló (pszichogén) tényezőknek az összképre gyakorolt hatásában fedezhettünk fel. Megfigyelhető volt, hogy a dekompenzációk tárgyvesztésekkel álltak időbeli kapcsolatban, mind a négy relapszus esetében nyomon követhető a tárgyvesztés és az Ekbom-tünet közötti kapcsolat. A vélt parazitózis tünetének pszichodinamikus felfogása szerint, betegeink a tárgyvesztés során elvesztett kapcsolatot, tárgyat pótolják úgy, hogy világukat - restitutív folyamat részeként - bogarakkal népesítik be (Hárdi,Saághy,1978). Ismert a modern pszichodinamikus pszichiátriai felfogás, miszerint szkizofréniában a külvilággal való

etiológiai elméletek közül kiemelendő még a hipotézis, amely a striatalis dopamin transzporter csökkent működését tartja centrálisnak a tünet kialakulásának hátterében (Huber és mtsai,2007). Ez a preszinaptikus fehérje felelős a dopamin visszavételért, modulálja a szinaptikus dopamin koncentrációt és a szinaptikus szignálok időtartamát. A transzporter csökkent funkcionálása az extracelluláris dopamin koncentráció diszregulációját eredményezi. A szerzők hipotézise szerint mind az elsődlegesen, mind a szekunder kialakuló megfertőzöttségi téveszme(vélt parazitózis) a diszfunkcionális striatalis dopamin transzporter következménye lehet. Az életkor előrehaladtával a striatalis dopamin transzporter denzitásának csökkenését írták le (ez harmonizál az adattal, hogy leggyakrabban 50 éves kor felett észlelhető a tünet), míg ismert hogy a pszichostimulánsok gátolják a striatalis dopamin transzportert és így emelik a dopamin szintet, illetve hogy szkizofréniában és depresszióban a striatalis dopamin transzporter binding csökkenését közölték. Érdemes utalni arra a SPECT-el nyert adatra is, amely a temporális és a parietális lebeny hipoperfúzióját találta a tünet hátterében, amely hipoperfúzió azonban megszűnt a sikeres farmakoterápia után (Hayashi és mtsai,2004).

kapcsolat fokozatos elvesztése történik (Gabbard, 2016), amely azonban a kapcsolat felvételére irányuló törekvéseket is mobilizál. A restitutív folyamat dinamikáját a bleuleri másodlagos tünetek elemzésével fedhetjük fel. A tárgyvesztéseknek a szkizofrén processzusra gyakorolt hatásával részletesen foglalkozik Manfred Bleuler monográfiája, amelyben 208 beteg és család 20 éves katamnesztikus vizsgálatának eredményeit mutatja be (Bleuler, 1978). Bleuler kiemeli, hogy a tárgyvesztések okozta behatások a szkizofrén folyamatra nőknél gyakrabban fordulnak elő, illetve hangsúlyozza, hogy a hatás a másodlagos tünetek kialakulásában egyértelműen nyomon követhető. Az endogén és pszichogén komponensek összjátékának tudható be, hogy a tárgyvesztések nem depressziós tüneteket, hanem megfertőzöttségi doxasmákat indukáltak. Esetünkben a szkizofrén tünettában a sajáttság téveszméjének és a megfertőzöttségi téveszmének koegzisztálása és egymásba történő átalakulása is megfigyelhető volt (Tényi, Trixler, 1993). Közlésünk - amely a szakirodalomban az első volt, amelyben a megfertőzöttségi téveszme és a sajáttság téveszme koegzisztálása leírásra került, s amelyben a jelenség pszichodinamikáját is elemeztük - után 14 évvel Dunn és munkatársai (2007) közöltek egy újabb esetet a két tünet társulásáról. A jelenség azért is érdekes, mert szkizofrén esetünk elemzésével, a paranoid pszichózisok közé sorolt Ekblom szindróma összetevőinek (sajáttság, megfertőzöttség és diszmorfia doxasmája) kialakulására nyerhettünk közvetett adatokat. Transzkulturális adatok ismertek, amelyek a szaggal kapcsolatos téveszmék kialakulásában a szociális, interperszonális szféra elsődleges jelentőségére utalnak (Pethő, Pintér, Zöld, 1979). A jelenség olyan közösségekben gyakoribb, ahol a kultúra a modern nyugati kultúrával szemben kevésbé individualisztikus szemléletű. Pszichodinamikus hipotézisünk szerint, a sajátszaggal kapcsolatos doxasma a megfertőzöttség téveszméjénél is kétségbeesettebb kísérlet a külvilággal való kapcsolat újrafelvételére.

7.3 A szelf klonális pluralizációja – a kóros identifikációk egy általunk leírt formája²³

Tényi T., Trixler M. /1992/: A Capgras- jelenségről. **Psychiatria Hungarica**, 7, 457-466.

Vörös V., Tényi T., Simon M., Trixler M. /2002/:Klonális pluralizáció - a kóros identifikációk újabb formája. **Psychiatria Hungarica**, 17, 622 - 633.

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.

Nagy Á., Tényi T., Kovács A., Fekete S., Vörös V./2009/: Clonal pluralization, as an interpretative delusion after a hallucinatory form of autoscopia. **The European Journal of Psychiatry**, 23,141-146.

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

HÁTTÉR

Ebben a fejezetben olyan pszichopatológiai jelenségekkel foglalkozom, melyekben a páciens önmaga vagy a külvilág észlelésével, érzékelésével, illetve felismerésével kapcsolatosan alakít ki téveszméket. Amióta Capgras és Reboul-Lachaux (Capgras, Reboul-Lachaux, 1923) 1923-ban elsőként leírták az „illusion des sosies”, a kettősség illúziója („illusion of doubles”) jelenségét, azóta a kóros identifikációk számos formájának felismerése történt meg (Tényi,Trixler, 1992, Tényi,2009). A klasszikusan kóros identifikációs tünetcsoportokként (az angol nomenklátúra szerint „deluzív miszidentifikációs szindrómák”)(Christodoulou,1986,Mojtabai, 1998) definiált jelenségeken a Capgras tüneten (Todd, Dewhurst, 1955), Frégoli tüneten (Courbon, Fail,1927), az intermetamorfózis (Courbon, Tusuques, 1932), valamint a szubjektív „double” (Christodoulou,1978) jelenségein kívül, lejegyezték az előbbieket „szubjektív” (például szubjektív Capgras, szubjektív Frégoli tünet (Silva,Leong,1991)) és „reverz”

²³ A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja és az Oktatási Minisztérium Békésy György Posztdoktori Ösztöndíja támogatásával dolgoztam.

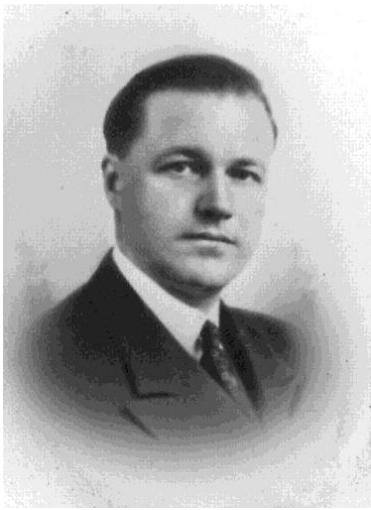
(például reverz intermetamorfózis) típusait is. Míg a klasszikus formákban a kóros identifikáció mindig egy másik, külső személyre vonatkozik, addig a „reverz” formákban a páciens saját identitásváltozását éli meg. A későbbiekben még számos egyéb miszidentifikációs formakörbe sorolható téveszmét is leírtak, például a „kicsérélt hasonmások téveszméje” („delusion of exchanged doubles”) (Silva, Leong,1993), a „MacCallum téveszme” („MacCallum delusion”) (MacCallum,1984), a „téveszmés hermafroditizmus” („delusional hermaphroditism”) (Jagadheesan és mtsai,2002), a „tárgy kettőződés téveszméje” („delusion of inanimate doubles”) (Anderson,Williams,1994), a „szelf szubsztitúció” („self substitution”) (Signer,1994) és a „személy klonális pluralizációja” („clonal pluralization of a person”) (Murai és mtsai,1998) jelenségét is. A fenti rövid áttekintésből is kitűnik, hogy bár számos kóros identifikációs jelenséget leírtak, a terminológia közel sem tekinthető világosnak és egységesen elfogadottnak. A kóros identifikációs szindrómák között gyakran átfedések találhatók, sokszor az egyes jelenségek nincsenek pontosan definiálva, illetve elhatárolva egymástól. Különböző szerzők ugyanazt a jelenséget más aspektusból szemlélik, esetlegesen egy már ismert jelenség jelentését bővítik ki, új jelentéstartalommal ruházva fel azt. További nevezéktani bonyodalmat okozott, hogy néhány szerző a fenti jelenségeket szindrómaként (például Capgras szindróma, főleg a francia terminológiában), míg mások szimptómaként (például Frégoli tünet, a német hagyományok szerint) írják le. Továbbá a téveszme (például Capgras delúzió, mint a gondolkodás tartalmi zavara) mellett az illúzió (például Frégoli illúzió, mint percepció zavar) is használatos a szakirodalomban. A reduplikatív paramnézia (RP) eredetileg Arnold Pick által 1903-ban leírt kórforma (Pick,1903), mely szintén e jelenségekörhöz kapcsolódik, de hangsúlyozni kell, hogy ez utóbbit a fenti kóros identifikációs tünetekkel szemben ma már szinte kizárólagosan organikus neurológiai betegségek (általában krónikus, diffúz bifrontális cerebrális deficit talaján kialakult akut

jobb féltekei, főleg frontális léziók (Devinsky,2009)) során jelentkező, leginkább helyekre vonatkozó kóros identifikációkra alkalmazzák, és az tulajdonképpen a memóriazavarok közé sorolt jelenség (Murai és mtsai,1998). A kóros identifikációkkal foglalkozó irodalom elkülönít egy szekunder, organikus etiológiájú, morfológiai eltéréseken alapuló neurológiai betegségekhez kapcsolódó tünetcsoportot, melybe az utóbb említett reduplikatív paramnézia is tartozik, illetve egy primer, funkcionális kategóriát, melyet inkább pszichiátriai kórképek kapcsán használnak (Fleminger, Burns,1993). A kóreredeten kívül egyéb szempontok szerint is csoportosították a kóros identifikációs jelenségeket. A kóros identifikáció vonatkozhat más személyre - például Capgras tünet esetén- vagy a betegre önmagára, mint a kóros identifikációk „reverz” formáiban. Vié (1930) eredetileg megkülönböztetett negatív vagy Capgras típusú kóros identifikációt, melyben a páciens nem létező különbségeket észlel a kórosan identifikált tárgy és annak „duplája” között, másrészt pozitív vagy Frégoli típusú kóros identifikációs zavarokat, melyekben a beteg nem létező azonosságot észlel, vagy más megfogalmazásban egyértelmű különbségeket hagy figyelmen kívül a „félreismert” tárgy és annak „mása” között. Ezen álláspontot a későbbiekben Christodoulou (1978) revideálta, és hipo- (például a Capgras tünet), valamint hiperidentifikációkra (például a Frégoli tünet, vagy az intermetamorfózis téveszme) osztotta fel a fenti jelenségeket az észlelt tárgy és a mása közötti hasonlóságra vonatkozó tagadás, vagy felismerés szempontjából. Fentiekén kívül Silva és munkatársai (1990), Fleminger és Burns (1993), valamint De Pauw (1994) alkottak különböző klasszifikációs szempontokat és rendszereket a kóros identifikációs jelenségekre vonatkozóan. 1993-ban, Párizsban egy tematikus konferencia keretében próbáltak egységes terminológiát és klasszifikációs rendszert kialakítani, ennek összegzett anyagát és eredményeit a Psychopathology szaklap egy különszámában foglalta össze 1994-ben (De Pauw, 1994, Ellis és

mtsai,1994)²⁴. A témában újabb közlések és klasszifikációs szisztémák Murai, (klasszikus Capgras típusú kóros identifikáció, illetve klonális pluralizáció) (Murai és mtsai, 1998), valamint Rössner (2002) nevéhez fűződnek. Az 1990-es évek legvégén japán szerzők (Murai és mtsai, 1998) írták le azt a jelenséget, melyet a „személy klonális pluralizációjának” neveztek el, és melyben egy beteg más személyekről úgy vélte, hogy belőlük több „példány” is létezik, tulajdonképpen „klónokat” képzelt el és minden „hasonmást” azonos néven nevezett. Azokat mind fizikailag, mind pszichológiailag teljesen egyformának tartotta, hiszen egy bizonyos személy többes megjelenésének vélte őket. Hogy a már fentebb említett nevezéktani bizonytalanságot tisztázzák, Murai és munkatársai (1998) megkülönböztetni javasoltak két alapvetően különböző típusú mechanizmust a deluzív miszidentifikációk körében. ***Az egyik a Capgras típusú kóros identifikáció*** (ebbe a csoportba tartozik a Capgras tünet mellett például a Frégoli tünet is), melyben a központi jelenség egy létező személy félreismerése, miszidentifikációja. ***A másik a klonális pluralizációs típus***, melyben nem maga a miszidentifikáció a kulcskérdés, tehát nincs a szigorú értelemben vett felismerési zavarról szó, hanem a pluralizáció a központi jelenség, vagyis egy téveszme egy személy többes, több példányban való létezéséről. A klonális pluralizáció koncepcióját, a Pick (1903) által leírt klasszikus reduplikatív paramnézia jelenségére alapozták, mely hagyományosan organikus agyi betegségek során kialakuló, főleg helyekre vonatkozó reduplikatív kóros azonosítást jelent (Murai és mtsai,1998). A reduplikatív paramnézia tehát neurológiai betegség jelenlétét implikálja és Murai és munkatársai (1998) voltak az elsők, akik a fenti

²⁴ Fontos klinikai szempontból kiemelni, hogy a deluzív miszidentifikációs jelenségek esetében a betegek az összes - pszichózisban szenvedő - betegnél veszélyesebbek lehetnek környezetükre (Silva és mtsai,1994). Silva és munkatársai 82 beteg (58 férfi és 24 nő) kórtörténetét tekintették át, s azt találták, hogy 50 beteg (61%) esetében fordult elő, hogy a beteg tünetei hatására veszélyesen fenyegetett és/vagy fizikailag is megtámadott valakit a környezetéből.

jelenséget funkcionális pszichózisban is leírták, mely esetben a reduplikáció, vagyis a klonális pluralizáció egy személyre vonatkozott.



Jean Marie Joseph Capgras (1873-1950)



Arnold Pick (1851-1924)

Ezen áttekintés után fejezetünk további részében bemutatjuk egy paranoid szkizofréniában szenvedő páciensünk esetét, aki úgy érezte, hogy belőle több is létezik. A tárgyalt esetben a Murai és munkatársai (1998) által leírt esethez hasonló jelenséget észleltünk, betegünk esetében azonban a páciens a klonális pluralizációt nem külső személyre, hanem önmagára vonatkoztatta. Ilyen jellegű esetismertetéssel a vonatkozó szakirodalom áttekintése során nem találkoztunk, így az újonnan leírt jelenséget a „szelf klonális pluralizációjának” (Vörös, Tényi, Simon, Trixler, 2002, 2003, Tényi, 2009) javasoltuk elnevezni. Később került közlésre több eset is, ahol a beteg téveszméje szerint önmagából és környezete személyeiből több létezett (Ranjan és mtsai, 2007, Sarkhel és mtsai, 2015), valamint munkacsoportunk is beszámolt – 2009-ben - egy idős férfibeteg esetéről, ahol az autoszkópikus jelenség hallucinátoros formáját magyarázó, szekunder doxasmaként észleltük a klonális pluralizáció téveszméjét (Nagy, Tényi, Kovács, Fekete, Vörös, 2009).

BETEGBEMUTATÁS

A 22 éves férfibeteg pszichotikus állapotban került felvételre klinikánkra. Korábban pszichiátriai kezelés alatt nem állt, családjában pszichiátriai betegség nem fordult elő. Koraszülött volt, születésekor a köldökzsinór a nyakára tekeredett, elszűrült, újraéleszteni azonban nem kellett. 8 hónapos korában apja, aki rendszeres alkoholfogyasztó volt, alkoholosan intoxikált állapotban vízbe fulladt. 15 éves koráig édesanyja nevelte, aki ekkor élettársával külföldre távozott, azóta a kapcsolatot nem tartják, nagyszülei nevelték. Általános iskolában közepes tanuló volt, azonban a középiskola első félévét már nem tudta elvégezni. Pincér szakmát tanult, de rendszeresen sosem dolgozott. Premorbid személyiségére jellemző, hogy mindig is kissé furcsa, időnként bizarr, visszahúzódó volt, habár 17 éves koráig definitív pszichiátriai betegségre utaló tünete nem volt. Azóta észlelik, hogy magatartása fokozatosan megváltozott, heteroanamnézis alapján feltehetően 2 éve vannak pszichotikus tünetei. Azt állította, hogy belőle több is létezik, akusztikus érzéksalódásokról számolt be, ezek magatartását is befolyásolták. Magában, illetve nem létező, képzelt személyekhez beszélt, gyakran agitált, agresszív volt. Rendőrségi eljárásokat is folytattak ellene antiszociális, bizarr, dezorganizált magatartása miatt, a pszichopatológiai háttérre azonban nem derült fény a rendőrségi intézkedések során. Gyakran női ruhákban járt, fekete rúzzsal és festékekkel festette magát, szexuális identitásával kapcsolatban azt hangoztatta, hogy ő valójában nő, szexuális magatartását tekintve biszexuálisnak vallotta magát, promiszkuitás jellemezte. Első észlelésekor tömeges akusztikus hallucinációk befolyásolták magatartását. Viselkedése dezintegrált, beszéde inkoherens volt, szkizofázia jellemezte, neologizmusokat („ikri”, „ikri vonal”, „arcképviszonyrendszer”, „szívkörpálya”) használt. Arról számolt be, hogy belőle több is létezik (összesen kb. 23-30), **„ők” testileg és lelkileg is teljesen ugyanolyanok mint ő, mindenben egyformák. Úgy vélte a „többiek”, akiket „ikrik”-nek nevezett, az utcán sétálgatnak.** Az „ikri” szó egy neologizmus, melyet az iker szó többes számaként használt, ezzel egy „dupla többes számot” létrehozva, jelezve azt, hogy ikrekből is több van, nem két személy (mint egy ikerpár esetében), hanem például 23 példány létezik belőle. Hasonmásainak számát nem határozta meg pontosan, legtöbbször húsz és harminc közötti számot említett, emittálásakor 6 „ikri” létezéséről számolt be. Ezeket a tulajdonképpeni „klónokat” (a klón fogalmat a beteg nem használta) a páciens nem látta, de tudta, hogy léteznek. A tükörképét is egy hasonmásnak észlelte. Úgy vélte létezik egy „ikri vonal”, melyen keresztül zajlik a kommunikáció az „ikrik” között, így hallhatta, amit a hasonmásai beszéltek és a hasonmások is hallhatták őt. Pluralizációs élményét kiterjesztette más személyekre, a kezelőszemélyzetre, sőt tárgyakra is. Úgy vélte, rajta kívül más embereknek is léteznek „ikrijük”, kimerítve ezzel a más személyre és önmagára vonatkozó klonális pluralizáció jelenségét. Emellett beszámolt róla, hogy ő tulajdonképpen nő, azt képzelte nemi szervét -melyet „ez a dolog”-nak nevezett - csak valaki odatette, „odahágta”, az nem tartozik hozzá valójában. Péniszét több alkalommal el akarta távolítani, fanszörzetét öngyújtóval leégette, kezéről a szórt borotvával levágta, leégette. Részletes fizikális, laboratóriumi és eszközös vizsgálatokkal - beleértve vírus-szerológiai tesztek, EEG, koponya CT-vizsgálatokat is -, a tüneteket magyarázó, azokkal összefüggő kórjelző eltérés nem volt észlelhető. Nagy dózisú kombinált antipszichotikus, valamint szorongásoldó medikáció, illetve egyéni és csoportos pszichoterápia alkalmazása mellett magatartása fokozatosan konszolidálódott, konvencionálisabbá vált viselkedése, téveszméi (hogy belőle több létezik, illetve, hogy nőnek érzi magát) - habár azok intenzitása és magatartást befolyásoló ereje csökkent - továbbra is perzisztáltak és

explorálhatók voltak, emittálásakor betegségelátása csekély volt. Akut pszichiátriai osztályos kezelését követően rehabilitációs programban vett részt egy pszichiátriai rehabilitációs osztályon.

MEGBESZÉLÉS

Páciensünk azt képzelte, hogy belőle több „példány” is létezik, ő „többes számban” létezik. Úgy vélte hasonmásai mind fizikailag, mind lelkileg vele teljesen megegyezők, azokat ugyanazon néven, saját nevén nevezte. A funkcionális pszichózisokban megjelenő, fent ismertetett jelenséget, mely a klonális pluralizáció jelenséghalmazába tartozik, mint nem organikus variánsát a reduplikatív paramnéziának - japán szerzők (Murai és mtsai,1998) alapján javasoltuk - a „Szelf klonális pluralizációjának” (Vörös, Tényi,Simon,Trixler,2003,Tényi,2009) nevezni, jelezve annak elkülönülését a klasszikus, Capgras típusú kóros identifikációktól. A klasszikus Capgras típusú kóros identifikációkkal szemben, a „Szelf klonális pluralizációja” során nincs a valódi értelemben vett miszidentifikációról szó, nincs tulajdonképpeni kórosan identifikált személy, hanem inkább egy téveszme létezik a saját személynek, a Szelfnek a többes létezéséről. A reduplikatív paramnéziát a szakirodalomban több értelemben is használták, a Pick által leírt alapjelenség azonban valójában az, hogy egy személy azt állítja, hogy egy bizonyos hely, vagy egy személy többes számban létezik (Pick,1903,Murai és mtsai,1998). Ezen tünet fenomenológiailag megegyezik az általunk leírt esettel, azonban két fontos megjegyzést kell tennünk. Japán szerzők (Murai és mtsai,1998) - tekintettel arra, hogy jelenleg a reduplikatív paramnézia értelmezését a szakirodalom leszűkítette a neurológiai betegségekben jelentkező, főképp helyekre vonatkozó reduplikatív kóros identifikációkra – vezették be a „személy klonális pluralizációja” terminust, melyet először írtak le szkizofréniában, és fenntartották azt funkcionális pszichózisokban a személyre vonatkozó tulajdonképpeni reduplikációs jelenségekre. Tehát az eredetileg

Pick (1903) által leírt jelenség a kiindulópont, miszerint az mindkét kórformát fedi, de abban jelenleg elkülönítendő az organikus betegségekben jelentkező helyre vonatkozó kóros identifikáció, melyet javasolt a mai irodalom alapján reduplikatív paramnéziának hívni, illetve a funkcionális pszichózisban észlelt személyre vonatkozó miszidentifikáció (duplikáció, reduplikáció), melyet javasolnak klonális pluralizációnak hívni (Murai és mtsai,1998). Az általunk észlelt eset is, tehát az eredeti értelemben vett reduplikatív paramnézia jelenségekörébe tartozik, de a fent vázolt újabb terminológia szerint a reduplikatív paramnézián belül a klonális pluralizáció jelenségébe sorolandó. A reduplikatív paramnézia és a „személy klonális pluralizációja” közösek abban, hogy a páciens úgy gondolja, hogy számos ember létezik, aki teljesen ugyanolyan, valamint ezeket a tulajdonképpeni klónokat azonos néven nevezi. Osztjuk tehát itt Murai és munkatársai (1998) nézetét, mely szerint többfajta miszidentifikáció lehetséges, így a Capgras típusú, melyben valódi miszidentifikációról (létező személy „félrefelismerése”) van szó, illetve a pluralizációs típusú, melyben nem a miszidentifikáció a kulcsjelenség, hanem a pluralizáció, a „többségben való létezés” a központi. Egyértelműen megkülönbözteti viszont a „Szelf klonális pluralizációját” a „személy klonális pluralizációjától”, hogy míg az utóbbiban más személyre vonatkozik a többszöröződés, addig esetünkben a saját személyre vonatkozó klonális pluralizációról van szó. Érdekes fejlemény, hogy - amint már említettük – néhány évvel később, egy olyan beteg esetét is közzöltük, ahol a klonális pluralizáció hallucinátoros autoszkópikus élmény interpretációjaként bomlott ki (Nagy, Tényi, Kovács, Fekete, Vörös, 2009).

7.4 Korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme – az első szakirodalmi közlés

Simon M., Vörös V., Herold R., Fekete S., **Tényi T.**/2009/: A posztpartum megjelenő terhességi téveszme integratív megközelítése. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 11, 103-110.

Simon M., Vörös V., Herold R., Fekete S., **Tényi T.** /2009/ : Delusions of pregnancy with post-partum onset: and integrated, individualized view. **The European Journal of Psychiatry**, 23, 234-242.

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

HÁTTÉR

Gyakori nem terhes nők körében, hogy tévesen terhesnek vélik magukat. Egyes esetekben ezek a fantáziák visszatérő jellegűek, különösen, ha tudattalan belső konfliktusok, bűntudat vagy éppen kifejezett ambivalencia társul az esetleges terhességhez. A téves terhességi hiedelem időnként téveszmés formát is ölthet: vagyis olyan szilárd meggyőződés alakulhat ki a nem létező terhességgel kapcsolatban, mely racionális érveléssel nem korrigálható. A terhességi téveszme a szomatikus (hipochondriás) téveszmék egy sajátos formájának tekinthető. Megjelenhet szkizofréniában, deluzív zavarban, affektív kórképekben, epilepsziában, demenciában és más organikus agyi pszichoszindrómában, valamint olyan testi betegségekhez társulóan, mint például húgyúti fertőzés, gyógyszer indukálta galaktorea, valamint polidipszia (részletes áttekintést nyújt, Tényi, 2009).



Jean-Étienne Dominique Esquirol
(1772-1840)

A XIX. század elején Esquirol írta le egy terhességi téveszmében szenvedő, 31 éves nő esetét (Jenkins és mtsai,1962). Esquirol esete egyebekben azt is jól példázza, hogy a terhességi téveszme gyakran erotomán talajon bukkan fel: betege úgy vélte, hogy híres professzorától esett teherbe, akivel egyébként még csak nem is beszélt (Brockington, 1996). E kezdeti beszámolót követően számos alkalommal dokumentálták a terhességi téveszmét - nem csak nőkben, hanem férfiakban is (összefoglalja a szakirodalmat Kornischka, Schneider,2003, magyarul Tényi,2009). Férfiban a terhességi téveszme különösen szokatlan és bizarr jelenség, talán ennek tudható be, hogy oly gyakran közlik az irodalomban (Kornischka,Schneider,2003). Ezen kívül a terhességi téveszme egyéb bizarr megjelenési formáit is leírták: például a többszörös terhességi téveszmét (Michael és mtsai,1994, Chengappa és mtsai,1989), a visszatérő terhességi téveszmét (Radhakrishnan és mtsai, 1999), olyan terhességi téveszmét, mely a vajúdás és szülés élményével is társult (Rajagopalan,Varna,1997), lombik-bébi terhesség téveszméjét (Manoj és mtsai, 2004), széles körben indukált terhességi téveszmét (Brockington,1996), elsődleges sterilitás esetén fellépő terhesség téveszméjét (Griengl,2000), valamint

évtizedekig tartó terhesség téveszméjét (De Pauw, 1990, Kornischka, Schneider, 2003). A fentiekhez hasonlóan, a posztpartum megjelenő terhességi téveszme is bizarr szomatikus téveszmének tekinthető. Az alábbiakban a posztpartum terhességi téveszme két esetét mutatom be. Az első egy posztpartum kezdődő szkizoaffektív pszichózis esete, akinek családi anamnézisében az anya szkizoaffektív zavara és szülési élménnyel járó álterhessége szerepel. A másik eset egy már ismert szkizofrén nőbetegben megjelenő posztpartum terhességi téveszme bemutatása.

BETEGBEMUTATÁS

1. Beteg A 19 éves nőbeteget akut pszichotikus tünetek miatt utalták klinikánkra azt követően, hogy 8 nappal korábban - terhességének 39. hetén - komplikációtól mentes, spontán szüléssel egészséges leánygyermeket szült. Anamnézisében pszichiátriai kezelés nem szerepelt. Ez volt a harmadik terhessége, az előző kettőt (15 és 16 éves korában) művi vetéléssel szakították meg az első trimeszterben. Jelenlegi partnerével 17 éves kora óta élt együtt. Tradicionális, falusi közegben éltek, ahol a gyermektelen párokat „megszólják”, így a családi környezet kezdettől fogva nagy nyomást gyakorolt a fiatal párra, hogy minél előbb legyen gyermekük. Ebben az időben a beteg aggódott, hogy a korábbi terhességmegszakítások miatt nem lehet gyermeke. Két év múlva esett teherbe, s a terhesség során felmerülő anyagi nehézségek mellett aggódott a szülés és az anyaság miatt is, nem tudta elképzelni magát jövőbeni anyaszerepében. Mikor egy idős asszony szörnyű történeteket mesélt neki halálos kimenetelű szülésekről, ambivalenciái tovább erősödtek. Nem táplálkozott egészségesen és dohányzott. A szülést követő napokban rendezett volt, sokat foglalkozott a gyermekkel, s úgy tűnt, minden rendben zajlik. Ám a hatodik napon - már otthonában - magatartása megváltozott, egyre nyugtalanabb lett, nem evett, nem aludt, éjszaka mezítelenül járkált a kertben. **Bizarr és grandiózus, többszörös posztpartum terhességi téveszmét hangoztatott, emellett nem létező személyekkel beszélt, és teljesen elhanyagolta az újszülöttet. Osztályos felvételekor elmondta, hogy szülése óta további harminc szülése volt. Nem tudta ugyan, hová lettek az újszülöttek, de folyamatosan hallotta a gyermekek sírását. Lüktetést érzett a hasában, melyet további magzatok mozgásának és szív működésének tulajdonított. A páciens gyermekkorra traumákkal volt teli. Hét gyermekből harmadikként született házasságon kívül. Két bátyját nem ismerte, ők állami gondozásban nőttek fel. Apját sem ismerte, anyja úgy mondta, hogy erőszakos közöszlővel fogant, melynek elkövetője egy, a szomszédságban lakó férfi volt. Három éves volt, amikor anyja házasságot kötött, majd további négy gyermeke született. Betegünk perifériás szerepet foglalt el a családban, érzelmileg-fizikailag elhanyagolt volt, s gyakran volt tanúja anyja és nevelőapja dulakodásának és közöszlőjének. Az anya első pszichiátriai kezelésére a hetedik gyermek születését követően, a korai posztpartum időszakban került sor akut pszichotikus tünetek miatt. Ez idő alatt a nevelőapa molesztálta az akkor 12 éves betegünket, aki a rákövetkező**

éjszaka megszökött és rokonoknál kért menedéket, akik jelentették a történeteket a gyermekjóléti szolgálatnak, így az elhanyagolt és bántalmazott lány 12 évesen állami gondozásba került, ahol 16 éves koráig nevelkedett. Nem sokkal azt követően, hogy kikerült az állami gondozásból a beteg elhagyta a szülői házat és jelenlegi partneréhez, valamint annak népes családjához költözött, ahol rendezett körülmények között élt. Ezt követően anyjával csak felszínes kapcsolata volt. Az anyának visszatérően voltak pszichotikus epizódjai (szkizoaffektív pszichózis diagnózis szerepel a klinikai dokumentációiban). Megemlítendő, hogy betegünk szülése előtt öt évvel a beteg anyját pseudocyesis és hallucinátoros szülésélmény miatt vettük fel klinikánkra. Betegünk ezidőtájt nem állt szoros kapcsolatban anyjával, de később elmesélték neki, hogy anyja „álterhes volt”. Ismertetett páciensünk szkizoaffektív pszichózis diagnózist kapott és hangulatstabilizáló (lítium karbonát) és antipszichotikum (kezdetben haloperidol, majd olanzapin) kombinált gyógyszeres terápiában részesült. Pszichotikus tünetei fokozatosan elhalványultak, két hét múlva arról beszélt, hogy már csak egyetlen magzat van a hasában (egy fiú magzat). A negyedik hétre megszűntek az általa érzett magzatmozgások, s úgy vélte, a hasában levő magzat „felszívódott”. Nem sokkal ezután stabil állapotban otthonába bocsátható volt, ahol addig a család nőtagjai gondoskodtak az újszülöttről, s akik ezután is támogatták őt abban, hogy ellássa a gyermekét. Egy év tünetmentesség után a beteg elhagyta a gyógyszereit, amelyet követően ismét felvételre került szkizoaffektív pszichózis kórjelzéssel (terhességi téveszmék ezúttal azonban nem voltak észlelhetők).

2.Beteg A 27 éves nőbeteg, akinél 22 éves korában paranoid szkizofréniát diagnosztizáltak, a 40. héten császármetszéssel történt szülést követő 4. napon került át klinikánkra a szülészeti osztályról. Ezzel egyidejűleg az újszülöttet csecsemőotthonban helyezték el. **Közvetlenül azután, hogy betegünk egészséges fiút hozott a világra továbbra is terhesnek érezte magát,** melyet a posztpartum időszak fiziológiai jeleivel is alátámasztott (hasa előredomborodó volt, fáradtnak, álmosnak érezte magát). Nem sokkal később kismencedei és hasi érzetekről számolt be, melyeket magzatmozgásoknak tulajdonított. Terhességi téveszméje a kombinált antipszichotikus kezelés ellenére hetekig megingathatatlanul fennállt. **A terhesség eredetét illetően magyarázó téveszmék voltak feltárhatók. Úgy vélte, hogy terhessége 6.-7. hónapjában az italába csempészett altatókkal és nyugtatókkal elkábították, s miközben mélyen aludt, anyja által felbérlet férfiak megerőszakolták és teherbe ejtették. Azt állította, hogy az ily módon fogant második magzat a szülést követően továbbra is a méhében maradt, s majd ezután fog világra jönni.** Betegünk városi munkáscsaládban nőtt fel. Apja alkoholbeteg volt, daganatos betegségben hunyt el. A páciens számos, durva családi veszekedésre tudott visszaemlékezni gyermekkorából. Anyja érzelmileg távolságtartó és nehezen elérhető volt, apjával meghittebb kapcsolatban állt, aki azonban ittas állapotban néha csábító megjegyzéseket tett a kamaszodó lány külsejére. Miután apja beteg lett, betegünk ápolta őt. Az apa halála után betegünk azt kezdte hangoztatni, hogy valójában az nem is a biológiai apja volt, csak nevelőapja. Egyre inkább bevonódott ezen téves geneológiai elképzelésekbe, iskolai teljesítménye romlott, érettségije nem sikerült. Anyjával szemben is egyre ellenségesebbé vált. Első alkalommal 22 éves korában került sor pszichiátriai osztályos kezelésére, ekkor azt hangoztatta, hogy anyja ál-babákat bérlet, akik megtermékenyítették őt, majd nem sokkal később álmában ollóval kivágták a méhéből a gyermekét, miközben összevagdosták a hüvelyét is. 2 évvel később valóban terhes lett, azonban anyja nyomására megszakította a terhességet, amely eset végleg meggyőzte őt arról, hogy anyja nem az igazi anyja. Ettől fogva egyre promiszkuisabb életmódot folytatott, azt hitte, nem eshet teherbe, hisz oly „durván megsérült a méhe”. Váratlanul

észlelte, hogy mégis állapotos - feltehetően attól a férfitől, akivel évek óta tartó, laza kapcsolata volt. A beteg örült a terhességnek, jóllehet az apa nem ismerte el az apaságot, anyja pedig a közelgő anyagi gondokra hivatkozva a terhesség megszakítását szorgalmazta, miközben azt vetítette előre, hogy a gyermek úgyis csecsemőotthonba kerül majd. Miután anyja mindennemű támogatást megvont betegüktől, a páciens korábbi téveszméi fellángoltak, és terhességének 8. hetén ollóval megtámadta és felületesen megsebesítette az anyját. Pszichiátriai osztályos felvételre került sor, ahol 10 mg/nap olanzapinra lett beállítva, amit a terhesség hátralevő részében rendszeresen szedett. A 40. gesztációs héten császármetszéssel egészséges fiúgyermeket szült. Akut pszichotikus állapotban lévén, nem tudott megfelelően gondoskodni az újszülöttről. A szülészetről a pszichiátriai osztályra került, ahol korábbi üldöztetési téveszméi mellett terhességi téveszméről is beszámolt. Miután anyja nem kívánt gondoskodni az újszülöttről, a gyermekjóléti szolgálat csecsemőotthonban helyezte el az újszülöttet. Betegünk kombinált antipszichotikus kezelésben részesült, s amint állapota engedte látogatni kezdte az újszülöttet. A szülés utáni nyolcadik hétre téveszméi elhalványodtak, reziduális tünetekkel távozott otthonába.

MEGBESZÉLÉS

Közlésünk a korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme első leírása.

Brockington (1996) elemezte a posztpartum pszichózisok során megjelenő téveszméket és azt találta, hogy a kóros gondolatok és ideák szinte egész spektruma megjelenhet ilyenkor, jóllehet némelyik téveszme speciálisan a gyermekszüléssel kapcsolatos (pl. a gyermek származását illető nagyzásos elképzelések, a gyermek isteni avagy ördögi eredetével kapcsolatos fantáziák, a gyermek elcserélésével kapcsolatos üldöztetési téveszmék). Néhány ritka téveszme megjelenését is észlelték: például posztpartum Capgras tünetet (Cohn és mtsai, 1977), valamint posztpartum Frégoli tünetet (O'Sullivan, Dean, 1991). Manoj és munkatársai (2004) hívják fel a figyelmet arra, hogy a terhességi téveszme általában etiológiailag heterogén jelenségnek tekinthető: egyes esetekben pusztán organikus tényezők indukálják mindennemű pszichodinamikus háttér nélkül, máskor organikus (pl. endokrin, neurokognitív) eltérések hatásaként és/ vagy környezeti-pszichológiai stresszre adott válaszként értelmezhető.

Neuroendokrin tényezők

Az irodalomból ismert egy posztpartum tireoiditiszhez kapcsolódó eset, melyben a szülést követően három hónappal tireoiditisszel egyidejűen jelentek meg a terhességi téveszme tünetei, melyek zavartsággal, tájékozatlansággal is társultak (Bokhari és mtsai,1998). A biokémiai eutireózis elérésével párhuzamosan a páciens pszichés állapota rendeződött. Ismert továbbá, hogy az antipszichotikus kezelés által kiváltott prolaktinemelkedés is indukálhat terhességi téveszmét már előzőleg pszichotikus nőbetegekben feltehetőleg azért, hogy megerősíti a terhességgel kapcsolatos, többnyire ambivalens fantáziákat (Ahuja és mtsai,2008, Ali és mtsai,2003). Jóllehet nem bizonyított a prolaktin közvetlen patogenetikus szerepe, Ali és munkatársai (2003) felvetik, hogy a terhességi téveszmének esetleg közvetlen összefüggése lehet a megnövekedett prolaktin szinttel. Ezt az elképzelést támogatja egy újabb irodalmi áttekintés is (Levy és mtsai,2014). De Pauw (1990), Michael és munkatársai (1994), Ahuja és munkatársai (2008) pedig úgy vélik, hogy nemcsak a hiperprolaktinémia, hanem egyéb antipszichotikus kezelés indukálta testi tünetek (pl. tejsorgás, hízás, haspuffadás és ebből fakadó diszkomfort) is előhívhatják vagy megerősíthetik a terhességgel kapcsolatos vágyakat, félelmeket, s így terhességi téveszmét idézhetnek elő korábban már pszichózis miatt kezelt betegekben. Bemutatott eseteink kapcsán nem hagyható figyelmen kívül, hogy a korai gyermekágyas időszakban a prolaktin koncentrációja fiziológiásan emelkedett, ám annak meghatározó etiológiai szerepét kétségbe vonja, hogy a posztpartum időszakban a terhességi téveszme megjelenése igen ritka. Mindkét páciensünk nagy dózisú antipszichotikumot kapott, ám közvetlenül felvételüket követően gyógyszeres ablaktálásuk is megkezdődött. Több hétig tartott ugyan, míg a tejelválasztás teljesen megszűnt és a prolaktin szint is normalizálódott, de a terhességi téveszme ettől eltérő (elhúzódóbb) időbeli mintázatot mutatott, így a magas prolaktin szint oki szerepe

nem valószínű. Pácienseink pajzsmirigy státusza normális volt, fizikális vizsgálattal neurológiai kórjel nem volt észlelhető, az elvégzett EEG vizsgálat sem jelzett kórosat.

Pszichodinamikus és neurokognitív tényezők

A hagyományos pszichoanalitikus értelmezések vágyteljesítő és énvédő szerepet tulajdonítanak a téves hiedelmeknek. Klasszikus összefoglaló munkájában Helene Deutsch (1945) kifejti, hogy a terhesség, mint az anya és magzata zavartalan egysége, lehetővé teszi az egyedüllét és elhagyatottság élményének mágikus elkerülését, mely a téveszmeképződés alapjául is szolgálhat. Hasonlóképpen feltételezhető, hogy a szeretet elvesztése, a szeretet tárgyának vagy éppen a termékenységnek az elvesztése is aktiválhat vágyteljesítő módon terhességi téveszmét (Shankar,1991). A szülést követő időszakban az anyaszerephez való ambivalens viszonyulás, az anyasággal kapcsolatos félelmek, bizonytalanságok további kiváltó okként szolgálhatnak a terhességi téveszme kialakulásában. Mindkét bemutatott esetünkben tetten érhető a saját anyával való azonosulás nehezítettsége, az elhanyagolás és az anya érzelmi elérhetetlensége, mely gyakori oka a saját anyaszereppel kapcsolatos félelmeknek és ambivalenciáknak.

Ha a téveszmék kialakulásának kurrens kognitív modelljeit tekintjük át, akkor azt találjuk, hogy e modellek két nagy csoportra oszthatók: az ún. deficit és a motivációs modellek csoportjába (Bentall és mtsai,2001). A deficit modellek a doxasmákat kognitív diszfunkciók és perceptuális abnormalitások eredményeként fogják fel, míg a motivációs modellek figyelembe veszik a téveszmeképzésben az elviselhetetlen disztressz avagy a dezintegráló szorongás feloldására tett erőfeszítést is. A legszélesebb körben elfogadott deficit modell az ún. „két-faktor modell” (két-deficit modell), melyet Langdon és Coltheart (2000) dolgozott ki. E „két-faktor modell” a szenzoros percepció anomáliáit tekinti a téveszmeképződés „első faktorának” (vagyis első deficitnek), mely azután

egyfajta „kognitív elfogultság” (ez általában „túl gyors előreugrás a következtetésre”) révén határozza meg a kialakuló téveszme tartalmát. Az elmélet szerint az első faktor mellett egy második faktor is szükséges ahhoz, hogy egy szokatlan feltételezésből téveszme bontakozzon ki (vagyis - bemutatott példáiknál maradva -egy második tényező is szükséges ahhoz, hogy a beteg eljusson a posztpartum időszak általa nem megfelelően észlelt fiziológiás jeleitől a posztpartum terhesség téveszmés szintű meggyőződéséig). A kognitív deficitmodellek a téveszmeképződés több lényeges mozzanatát is megragadják, úgy tűnik azonban, hogy nem magyarázzák meg teljesen a téveszmék kialakulását és fennmaradását. A motivációs felfogás felől közelítve McKay és munkatársai (2005) azt javasolják, hogy célszerű a téveszméket „az elme szemfényvesztésének” tekinteni, melyek azért alakulnak ki, hogy csökkenjen a páciens által átélt félelem, az elviselhetetlen diszkomfort és distressz, azaz egy patológiás helyzet kialakulásával bár, de így mégis hozzájárulnak egy integráltabb állapot kialakulásához. Ennek kapcsán a szerzők felvetik, hogy célszerű a „két-faktor modell” első faktorát újragondolni, s azt a motivációs elemekkel is kibővíteni. Érdekes figyelni arra, hogy a motivációs modellek bizonyos értelemben magukban foglalják a pszichoanalitikus hagyományok néhány tipikus aspektusát is (például az elhárítás fogalmát vagy a téveszmék vágyteljesítő szerepét). A téveszmeképződés kognitív modelljének motivációs aspektussal való bővítése tehát egy árnyaltabb és individuálisabb megközelítést tesz lehetővé (McKay és mtsai,2007).

A kulturális környezet hatása

A terhességgel kapcsolatos gondolatok, hiedelmek megértésekor nem hagyható figyelmen kívül az a szociokulturális közeg, melyben a páciens él. Chowdhury és munkatársai (2003) a „téveszmés kutyakölyök terhesség” 6 esetét (5 férfi és egy nő) írták le, melyet a falusi Nyugat-Bengáliai övezet kultúrához kötött jelenségeként értelmeznek. A részletes fenomenológiai elemzés feltárta ugyanis, hogy India bizonyos területein egy

igen erős meggyőződés él az emberek körében: a kutyaharapás állatkölyök terhességhez vezet - akár férfiakban is. Ez a pszichopatológiai ritkaságnak számító eset tehát egyebek mellett a szociokulturális tényezők jelentős szerepét is hangsúlyozza. A keresztény kultúrában a terhességet „áldott állapotnak” tartják, s a várandóst tisztelet és elismerés övezi. A keresztény anyakultusz vélhetően az archaikus népeknél megfigyelhető termékenység kultusz továbbélése. A falusi cigány közösség Magyarországon egy olyan etnikai csoportnak tekinthető, mely mindmáig megőrizte archaikus matriarchális kultúrájának sok elemét, s ahol a termékenység - egyebek között - egy olyan tényezőnek számít, mely nagyban meghatározza az egyén társadalmi megítélését, s ahol a szülés mágikus és kontrollálhatatlan aktusként jelenik meg. Első betegünk e kulturális környezet közegéből származott.

A téveszmeképződés integratív megközelítése

Az összes fent bemutatott tényezőt és modellt figyelembe véve összeállítható a posztpartum terhességi téveszme integratív és egyénre szabott megközelítése. A nő életében a szülést követő időszak a legviharosabb testi és hormonális változások időszaka, amikor rövid időn belül a pubertással és a klimaktériummal egyenértékű, ám sokkal gyorsabb változások történnek, mellyel párhuzamosan a testséma, a test külső megjelenése is gyors változást mutat. Emellett az anyának alkalmazkodni kell a szoptatáshoz, mely első szülés után teljesen szokatlan testélménnyel járhat, valamint a szülést követően jelen levő különféle fájdalomtünetekhez is. Szembetűnő volt, ahogy kezelése során mindkét páciensünk fokozott jelentőséget tulajdonított a gyermekágyas időszak amúgy fiziológiás testi változásainak, elsősorban a kismencedei és abdominális érzeteknek. Mindkét nőbeteg észlelte az uterus fiziológiás, szülést követő involúcióját is (mely első szülést követően különösen kifejezett érzetekkel járhat), majd egy idő után ezeket az érzeteket magzatmozgásként értelmezte, sőt az első esetben még a szülési

fájdalmak szubjektív élménye is megjelent. A „két-faktor modell”-t követve úgy vélhetjük, hogy a páciensek kezdetben az amúgy normális fizikális jeleket, folyamatokat abnormálisnak értelmezték, vagyis nem tartották azokat a szülés utáni élettani változások részének, s végül egyre kifejezettebben kóros jelentést tulajdonítottak az anomáliás percepcióknak. A motivációs teóriát is figyelembe véve azonban nem hanyagolható el, hogy az észlelés és a kognitív feldolgozás hiányosságai mellett, jelen volt az anyává válás kiváltotta stressz, az anyaszerepben mutatott inszufficienciától való félelem, a szülést követő magárahagyatottság élménye. Ez mindkét esetben motiválhatta egy olyan téveszme kialakulását, mely kiszolgálja az anya-magzat passzív és zavartalan egység visszaállításának vágyát, és beépíti a terhesség restitutív és védő szerepét. A korai gyermekágyban megjelenő terhességi téveszme tehát felfogható úgy, mint a várandósság idejének kiterjesztése. A téveszme fenntartásában szerepet játszó tényezők között megtaláljuk a megerősítést is, melyet a téveszme megjelenése okozta megkönnyebbülés és a terhességgel kapcsolatos kulturális tradíciók váltanak ki. Mindezek eredményeként, végül a valószínűségi okfejtés durva hibája a téveszme kialakulását és megszilárdulását eredményezi.

Klinikai jelentőség

A korai puerperiumban megjelenő terhességi téveszme a jelenség biológiailag lehetetlen jellegéből kifolyólag bizarr (vagyis képtelen, lehetetlen) tartalmú téveszmenek tekinthető, mely - az affektív vagy a deluzív zavarral szemben - mindenképpen szkizofreniform vagy szkizoaffektív kórkép lehetőségét veti fel, s maga után vonja e diagnózisok minden terápiás és prognosztikai következményét. Tekintve, hogy a terhességi téveszmék esetében sokkal gyakoribb az ellenséges magatartás és a terápiarezisztencia (Rosch és mtsai,2002), ezen esetekben a gyermekágyi időszakban is fokozott figyelem és több körütekintés szükséges. Az esettanulmányok többnyire a

demográfiai jellemzők, a terápiás válasz és/vagy az etiológia felvetésére szorítkoznak. A terhességi téveszme megértését illetően a neurofiziológiai, endokrin és pszichodinamikai tényezők mellett sikeresen integrálhatók a téveszme képződés újabb kognitív modelljei. A téveszmék integratív megközelítése egy sikeresebbnek ígérkező integrált és egyénre szabott terápia alapjául is szolgálhat.

7.5 Terhességi téveszme és megfertőzöttségi téveszme megjelenése férfi betegben – az első szakirodalmi közlés

Tényi T., Herold R., Fekete S., Kovács A., Trixler M. /2001/ : Coexistence of Delusions of Pregnancy and Infestation in a Male. **Psychopathology**, 34, 215 - 216.

Tényi T., Herold R., Trixler M. /2001/ : Terhességi téveszme megjelenéséről férfi betegekben. **Psychiatria Hungarica**, 16, 423 - 425.

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

HÁTTÉR

Ebben a fejezetben egy igen ritka pszichopatológiai jelenséggel, a férfi pácienseknél megjelenő terhességi téveszmével foglalkozom, s a rövid áttekintést egy saját megfigyelt esetünk bemutatásával is kiegészítem. A terhességi téveszme a szomatikus doxasmák egy variánsa, amely megjelenhet mind organikus pszichiátriai zavarokban (Chaturvedi,1989, Jenkins és mtsai,1962) mind funkcionális pszichózisokban (DePauw,1990, Shankar, 1991). A jelenség első leírása még a XIX. századból, Esquiroltól származik (idézi Jenkins és mtsai,1962). Esquirol egy 31 éves hajadon esetét ismerteti, aki azt kezdte gondolni, hogy tanárától gyermeke fogant. Táplálkozási negativizmus, súlyvesztés lépett fel a nőbetegnél, aki a doxasma megjelenése után 18 hónappal meghalt. Esquirol kiemeli, hogy a beteg a 18 hónap során sem adta fel kóros meggyőződését, annak ellenére, hogy a szülés az általa várt időben és utána sem következett be. Az Esquirolt követő pszichopatológiai irodalomban megoszlanak a vélemények a nő/férfi arány vonatkozásában (Chaturvedi,1989, Radhakrishnan és mtsai,1999), a jelenség ritkasága és a közlésre került kevés eset alapján a kérdés nem tekinthető eldöntöttnek. A terhességi téveszmét 4 egyéb pszichopatológiai jelenségtől kell elkülöníteni, s fontos ezen differenciáldiagnosztikai - pszichopatológiai törekvés akkor is, ha tény, hogy bizonyos esetekben a terhességi doxasma és ezen elkülönítendő jelenségek akár társulhatnak is. (DePauw,1990, Adityanjee,1995). Elkülönítendő így a jelenség: 1. az álterhességtől, ahol egy nem terhes

nő esetében a terhességre jellemző jelek és tünetek jelentkeznek, amelyek alapján a páciens arra gondol, hogy terhes, 2. a szimulált terhességtől, amikor egy nem terhes személy bár tudja, hogy nem terhes, arról környezetét meggyőzni akarja, 3. a pszeudoterhességtől, amely azt jelenti, hogy egyes tumorok következtében fellépő endokrinológiai változások utánózhatják a terhesség jelenségét, megtévesztve így a beteget²⁵, és végül 4. a couvade szindrómától, amely esetében egy terhes nő férjénél jelentkeznek terhességi jelenségek, annak ellenére, hogy a férj tisztában van azzal, hogy nem lehet terhes, realitásítéletét nem veszti el (Tényi, Trixler, 1994).

Egy másik fontos pszichopatológiai vonatkozás - s itt leszűkítjük tárgyalásunkat a férfiak esetében megjelenő tünetképzésre - hogy lényegi különbség mutatkozik a tünet realitáshoz való viszonya vonatkozásában a két nem esetében (Adityanjee, 1995). Kiindulva a téveszme definíciójából, miszerint az egy irreális gondolat, amely a beteg énjével összefügg és annak irrealitásáról a beteg nem meggyőzhető, világos, hogy egy nem létező terhesség esetében az azt állító és a negatív leleteket figyelmen kívül hagyó páciens esetében a doxasma meglete bizonyítható. Míg azonban a jelenség nők esetében a valóságban megtörténhet/megtörténik, azaz a téveszme egyértelműen nem bizarr, addig férfiak esetében kimeríti a bizarr doxasma definícióját, miszerint az olyan vélekedés, amely a beteg kulturális környezetét, világképét tekintve, egy tartalmában soha meg nem valósulható tényt állít. Míg tehát pszichotikus nőbetegünk esetében a terhességi téveszme tematikájában realitás is lehetne és a beteg akár terhes is lehetne, a tünetképzés így mint vágyteljesítő projekció pszichodinamikusan hitelesen értelmezhető, addig a férfi beteg esetében - nem kizárva itt sem a pszichogenetikus aspektusok valamilyen szintű szerepét - egyéb etiológiai komponenseket is számításba kell vennünk (intellektuális deficit,

²⁵ Ahuja és munkatársai (2008) számolnak be 12 beteg esetéről, ahol az antipszichotikus terápia mellékhatásaként kialakuló hiperprolaktinémia kapcsán 4 beteg esetében alakult ki terhességi téveszme. Ugyanez a munkacsoport nem sokkal később egy újabb kazuisztikát is közzétett (Ahuja és mtsai, 2008).

érzéksalódások, markáns hangulatzavar), ha a tünettan megformálódására tekintünk. A férfiakban megjelenő terhességi téveszme leírásra került szkizofréniában, paranoid zavarban, mániában, pszichotikus depresszióban, demenciában, paralysis progresszívában, valamint encephalitis és epilepszia esetében is (összefoglalja, Tényi,2009). Ha áttekintjük a jelenséget tárgyaló kazuisztikákat azt láthatjuk, hogy alapvetően négy kóroktani megközelítés dominálja a jelenség interpretációját. *i.* A pszichodinamikus megközelítés a vágyteljesítő projekciók szerepét hangsúlyozza, ahol a tünet mint egy reális vagy fantáziált valamely tárgyvesztés restitúciójaként kerül tárgyalásra (Jenkins és mtsai,1962, Adityanjee, 1995). *ii.* A második megközelítés, mint - elsősorban krónikus paranoid szkizofréniában megjelenő — értelmezhetetlen bizarr téveszmetöredéket fogja fel a férfiak terhességi doxasmáját. *iii.* Egy harmadik etiológiai felfogás szerint a jelenség lényege, hogy az másodlagos, interpretatív doxasma, azaz valamely valós testi szenzáció (endokrin zavar, hasi tumor) vagy érzéksalódás (legyen az epilepsziás alapú testi szenzáció, cönesztopathia, vagy egyéb szomatikus hallucináció) talaján, a percepciót magyarázva formálódna a gondolkodás ezen tartalmi zavara. *iiii.* A negyedik - általunk markánsan elkülönülni látszó - kóroktani hipotézis Chaturvedi, indiai pszichiáter nevéhez kötődik, aki valamely organikus agyi károsodásnak megkerülhetetlen szerepet juttat (Chaturvedi,1989). Ezen utóbbi szerző az organikus komponens kapcsán az intellektuális károsodás fontosságát hangsúlyozza (mentális retardáció, demencia), amelyet egyes szerzők megerősítettek (Bhate és mtsai,1989), míg mások ezzel ellentétes tapasztalatokról is beszámolnak (Chengappa és mtsai,1989,Tényi és mtsai,2001).

Fejezetünket egy saját betegünk esetének rövid ismertetésével és értelmezésével zárjuk.

BETEGBEMUTATÁS

Betegünk 33 éves férfi, akinek anamnéziséből 9 éves korában elszenvedett fejsérülése, koponyaalap-törése és az ennek kapcsán elvégzett bifrontalis craniotomia emelendő ki. 5

évvel később, a beteg 14 éves korában jelentkezett a páciens első epilepsziás rohama, amely nappali típusos nagyroham volt, generalizált, tónusos - klónusos jelleggel. Ezt a később bevezetett tartós antiepileptikus kezelés során parciális-averzív rohamok követték. Kombinált antiepileptikus medikáció (lamotrigin, karbamazepin, clonazepam) mellett a poszttraumás epilepszia stabilizálható volt, pszichiátriai tünete felvétele előtt nem volt. Intézetünkbe egy vidéki kórházból került, ahova bizarr, szkizofréniaszerű, paranoid-hallucinátoros állapotban vették fel, s ahol az alkalmazott pszichofarmakológiai kezelés (clozapin, quetiapin) mellett állapota javulást nem mutatott. **Vizsgálata során agítált, szorongó, beszámol arról, hogy terhes és hogy képes mások gondolataiban olvasni. Arról is beszámolt, hogy fertőző betegségeket, AIDS-t és egy halálos, eddig ismeretlen trópusi betegséget kapott el. A páciens elmondja, hogy természetfeletti képességei révén bármely nőt vagy férfit képes teherbe ejteni.** Finom inkoherencia, fellazult asszociációk, akusztikus kommentáló jellegű hallucinációk kerültek feltárára, téveszméi, hallucinációi és alaki gondolkodási zavara mellett egyebekben rendezett volt, tudata tiszta, orientált, mnesztikointellektuálisan eltérés nem észlelhető. IQ-ja 112-es az elvégzett MAWI vizsgálat alapján. EEG vizsgálata epilepsziás aktivitást nem igazolt. MR vizsgálata bifrontalis állományhiányt igazolt. „Akut polimorf pszichózis (szkizofrénia tüneteivel)” diagnózist állítottunk fel. Antipszichotikus medikációjának módosítása történt (riszperidont és haloperidolt kapott négy hétig), amely kezelés második hetének végére a terhességi téveszme és a megfertőzőtségi doxasma is megszűnt, állapota azonban összességében csak mérsékelten javult, így gyógyszerelését thioridazinnal egészítettük ki. A hármas kombináció mellett pszichotikus tünettana újabb három hét után teljesen megszűnt, otthonába bocsátottuk.

MEGBESZÉLÉS

Bár a legtöbb közlés, amely a terhességi téveszme férfiak körében való megjelenésére vonatkozik, krónikus paranoid szkizofrén betegekről számol be, vannak esettanulmányok, amelyek organikus pszichiátriai zavarokban is leírják a tünetet. Kiemelendő az is, hogy találtunk közlést, amely epilepsziás beteg esetéről számol be (Chaturvedi,1989), azonban Chaturvedi ezen közlésében a tünet posztiktálisan jelent meg, az interiktális szakaszban megjelenő terhességi téveszméről eddig még nem történt beszámoló. Egy másik érdekesség, hogy míg az ismertetett organikus is megalapozott eseteknél súlyosabb vagy enyhébb intellektuális károsodás is legtöbbször leírásra került (Chaturvedi,1989, Bhate és mtsai,1989), addig az általunk megfigyelt esetben a beteg IQ-ja magasabb volt az átlagnál. Bár a leggondosabb exploratív aktivitással sem tudtunk olyan percepciók zavart feltárni betegünk esetében, amely alapján az észlelhető terhességi

doxasma interpretatív, másodlagos jellegűnek lehetne tartható, áttekintve az irodalmi adatokat és tekintetbe véve páciensünk formális gondolkodási zavarát és pszichomotoros nyugtalanságát is, ezen lehetőséget azonban nem vethettük el teljesen a tünet kibomlásának okaként.

7.6 Folie communiquée és folie simultanée együttes megjelenése – az első szakirodalmi közlés

Tényi T., Somogyi A., Hamvas E., Herold R., Vörös V., Trixler M./2006/: Coexistence of folie communiquée and folie simultanée. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, 2006, 10, 220-222.

Somogyi A., **Tényi T.**, Hamvas E., Hegedűs É., Herold R., Trixler M. / 2004 /: Folie á deux ritka variánsa. **Psychiatria Hungarica**, 19, 61- 64.

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

HÁTTÉR

Az indukált pszichózis ritka kórkép, első leírói közt említendő Primrose (1635), Harvey (1651), Hofbauer(1846) és Jules Baillarger (1860) (ismerteti, Enoch,Ball,2001). A folie a deux elnevezés Laségue és Falret 1877-ben közölt hét esete óta elterjedt (Lasegue, Falret,1877). Általában két személy (anya-gyermek, férj-feleség, két lánytestvér), ritkábban három, de akár lehet egy egész család is érintett (Enoch,Ball,2001, Shimizu és mtsai,2007). A kórkép lényege, hogy egy krónikus pszichotikus pácienssel (induktor) szoros kapcsolatban levő személy (indukált) átveszi az induktor téveszméjét. A DSM-IV megosztott pszichotikus zavar, a BNO-10 indukált paranoid zavar néven tárgyalja a kórképet. A DSM-5-ből mint önálló kategória a kórkép kikerült, az az „Egyéb meghatározott szkizofrénia spektrum és más pszichotikus zavar” fejezetben kerül leírásra 4. pont alatt. A leggyakoribb paranoid tematika mellett ismert azonban indukált álterhesség (Greenberg,1956), hallucináció (Dantendorfer és mtsai, 1997,Tényi és mtsai,1999), disszociatív zavar (Chapman és mtsai,1998), Münchhausen-szindróma (Janofsky,1986) és kényszerbetegség (Torch,1996) is. Az induktor legtöbbször paranoid szkizofréniában vagy paranoid pszichózisban szenvedő beteg, de az induktor betegségeként organikus pszichotikus kórképeket is leírtak, így Ritalin okozta pszichózist

(Greenberg,1956), alkoholos hallucinózist (Tényi és mtsai,1999) és Huntington-kórt is (Roth és mtsai,2010). Klasszikusan az induktor domináns személyiség, míg a recipiens szubmisszív, dependens, máskor súlyosan neurotikus, esetleg hipoparanooid személy. Ritkábban dependens személyiségzavar is fennállhat az indukált személy esetében (Enoch, Ball,2001). A recipiensek egy kisebb, de pontosan nem ismert hányadában (kb. 20-30%) fordul elő alacsonyabb intellektuális színvonal, elsősorban is mentális retardáció (Ghaziuddin,1991). Az indukált személyek negyedénél testi károsodások - halláskárosodás, cerebrovaszkuláris zavarok - vannak jelen (Greenberg,1956). A doxazmák tartalmilag leggyakrabban perszekutoros, szomatikus vagy grandiózus tematika köré csoportosulnak (Enoch,Ball,2001). Az érintettek szociális izolációja, szimbiotikus viszonyrendszere kedvez a kórkép kialakulásának²⁶. Elkülönítés után az indukált személyben a tünetek csak 10-40%-ban szűnnek meg, s a klasszikus felfogással szemben a recipiens kezelése legtöbbször szükségessé válik (Enoch, Ball,2001). Kevésbé ismert talán, hogy Alexander Gralnick 1942-ben (Gralnick,1942) 103 eset elemzése alapján a folie a deux négy alcsoportját különítette el:

1. folie imposée (egy pszichotikus téveszméjének egy nem pszichotikus általi átvétele, mely szeparáció után megszűnik);
2. folie simultanée (szimultán megjelenése valamilyen paranooid vagy depresszív téveszmének két pszichiátriai betegségre predisponált személy esetében);
3. folie communiquée (tünetindukció, ahol a téveszme az induktortól való szeparáció után is perzisztál);

²⁶ Leírták a folie a deux társulását Münchausen szindrómával, Capgras jelenséggel, De Clérambault szindrómával, Frégoli tünettel, Cotard szindrómával és a Koro jelenséggel is (Enoch,Ball,2001).A Koro Ázsiában évszázadok óta ismert ún. "kultúrához kötött betegség", amely heves szorongással kísért meggyőződés, miszerint a beteg nemi szerve visszahúzódik a hasüregbe, majd a genitália teljes eltűnése halállal jár (Osváth, Kovács,Lajtai,2009)

4. folie induite (a recipiensnél az indukció után új, a korábbtól eltérő tematikájú doxazmák jelentkeznek).

Gralnick felosztását követi egy nagyobb európai anyag feldolgozása során Soni és Rockley is (Soni, Rockley, 1974). Tekintettel arra, hogy az indukált pszichózisok a maguk partikuláris, talán tünettanilag jelentőségükön kívül abból a szempontból is izgalmas területet képeznek, hogy jól elemezhetők esetükben a genetikai és a pszichoszociális pszichózisgenesis interakciói, úgy véljük, hogy a Gralnick nevéhez kapcsolódó finomabb fenomenológiai leírások adaptálása és az ezzel kapcsolatos esetek elemzése a ritka kórképek iránti érdeklődésen túl, a nagy pszichiátriai kórképek kóreredet kutatása számára is gyümölcsözőek lehetnek. A továbbiakban egy esetünk bemutatása és elemzése során, az indukált pszichotikus zavarok egy ritkábban megjelenő és a klasszikus formától eltérő variánsát mutatom be.

BETEGBEMUTATÁS

A 69 éves férjet és 52 éves feleségét rendőri segítséggel, mentőszolgálat szállította klinikánkra, sürgős pszichiátriai szükség miatt háziorvosi beutalóval. A beutalóban agresszív viselkedés miatt kéri az ismert paranoid szkizofrén férj és felesége felvételét. Felvételük reggelén lakóhelyükön (szociális otthon) a házaspár hirtelen agresszívvá vált, a férj bottal akarta ütni a nővéreket, az ott dolgozó orvost, valamint a többi gondozott beteget, fenyegetőzött, gorombán beszélt. A feleségtől érkezésekor regresszív állapota, agitált magatartása miatt érdemi anamnézis nem volt nyerhető, paranoid doxazmatöredékeket hangoztatott, sztereotíp módon anyja megkeresését követelte, annak hollétét kérte számon, kérdésekre nem válaszolt. Parenterálisan 10 mg haloperidol és 1 mg klonazepam medikációban részesült, amely hatására explorációja lehetővé vált. Rekonstruálható volt, hogy a feleség nevelőanyja, akivel addig rendszeresen tartotta a beteg a kapcsolatot, a felvétel előtti időszakban nem jelentkezett a betegnél. A páciens elmondta, hogy szerinte nevelőanyját megölték, gyilkosának megkeresésében kérte segítségünket. Az otthonban történt agresszív viselkedését a nevelőanya gyilkosának az otthonban lakókkal való azonosításával magyarázta. Elmondta, hogy az utóbbi időben félve evett, mert úgy gondolta, hogy a szociális otthonban megmérgezik. A klinikánkon reaktív depressziós epizód miatt már korábban kezelt nőbeteg pszichiátriai anamnézisében többszöri pszichiátriai hospitalizáció és rendszeres gondozás szerepelt dependens személyiségzavar, visszatérő depressziós epizódok, valamint szuicid kísérletek

miatt. Fizikális státuszából csökkent vízús emelhető ki. Szemben a korábbi nem pszichotikus szintű dekompenzációkkal, most magatartását bizalmatlanság, agitáltság, indulati kontrollzavar, paranoid-szenzitív készenlét, valamint paranoid doxazmatöredékek spontán hangoztatása jellemezték. Marginális intellektusa a későbbi explorációk során egyértelművé vált. A recipiensként azonosított feleségnél az elvégzett vizsgálatok tükrében organikus eltérés kizárható volt. A páciens korábbi osztályos kezelése alatt készült MAWI (IQ:75, VQ:81, PQ:73,) és a pszichológiai tesztvizsgálat alacsony mentális színvonal mellett neurotikus tünetképzést véleményezett. Osztályos kezelése alatt férjétől elkülönítettük és szupportív pszichoterápiában részesítettük, azonban mivel ez három nap után sem eredményezte a tünetek megszűnését, így napi 20 mg haloperidol, 600 mg karbamazepin és 2 mg klonazepam medikációban részesítettük, szupportív betegvezetése folytatódott. Az alkalmazott terápia hatására a reaktív paranoid regresszív magatartás megszűnt, magatartása irányíthatóvá vált. Perszekutoros doxazmái megszűntek, amellyel párhuzamosan feszültsége is oldódott. Megfigyelésünk során depressziós tünettan nem volt észlelhető. A témánk perspektívájából induktorként azonosított férjtől érdemi anamnézis felvételekor szintén nem volt nyerhető. Elmondta, hogy lakóhelyükön az életükre törnek, többször „falhoz szorították”, nem látják el megfelelően, feleségét molesztálják, a felesége anyját biztos megölték, mivel az hónapok óta nem jelentkezett. A vizsgálat végén megkérdezte: „Akkor fel leszek akasztva?”. További explorációja során infantilis magatartásmódot észleltünk, sztereotípiák mentén elmondja, hogy „más férfiak az ő asszonyát akarják, zaklatják”, nem tudja, hogyan reagáljon rá. Feleségével kapcsolatos túlértékelés szintű féltékenység került felszínre. Az ismert paranoid szkizofrén férj korábban hat alkalommal állt klinikánkon kezelés alatt „szkizofrénia és atrophia cerebri” diagnózisokkal, rendszeres pszichiátriai gondozásban részesül. Szomatikus anamnéziséből magas vérnyomás betegsége emelendő ki. Vizsgálatakor feszült, agitált, paranoid doxazmatöredékek, szenzitív élményfeldolgozás, affektív sivárság, konkretizációs tendencia, infantilis viselkedés jellemzi. Enyhe mentális hanyatlás jelei észlelhetők. MMSE: 28. Osztályos kezelése alatt feleségétől elkülönítettük. Korábban beállított quetiapin dózisának napi 400 mg-ra, klonazepam dózisának 3,5 mg-ra való emelése mellett antihipertenzív medikációban részesítettük. Az alkalmazott medikáció és a szupportív betegvezetés az induktor perszekutoros doxazmáinak halványulását eredményezte, magatartása irányíthatóvá vált. Az induktor férj és a recipiens feleség négy napig tartó, egymástól elkülönített, külön kezelőorvos által folytatott osztályos kezelése után, javult állapotban a szociális otthonba bocsátottuk betegeinket.

MEGBESZÉLÉS

Az 52 éves, korábban pszichotikus epizód miatt sosem észlelt, neurotikus elhárításokat használó, depressziós, marginális intellektusú, szenzitív élményfeldolgozású nőbeteg és 69 éves szkizofrén, alacsony intellektusú, paranoid-szenzitív élményfeldolgozású férje szociálisan izolált körülmények között szimbiotikus kapcsolatban él. A szociális otthonban tapasztalt, realitásként rekonstruálható hosztilis ápolói attitűd hatására az

ápolókkal kapcsolatosan perszekutoros doxazmák és ellenséges gyanakvó attitűd jelent meg az induktor férjénél, amelyben a beteg nem megfelelő terápiás együttműködése is szerepet játszott. Egy későbbiekben megjelenő pszichoszociális stresszor mentén (miszerint a recipiens feleség nevelőanyja nem látogatta a házaspárt), az ápolókkal szembeni bizalmatlanság és perszekutoros tematika átvitele jelent meg a recipiens nőbetegen (folie communiquée: a pszichotikus egyén transzferálja delúzióját a nem pszichotikus egyénre, amely azonban a szeparáció után is fennáll). Ezt követően a nevelőanya köré csoportosuló deluzív tartalmak szimultán (folie simultanée: a paranoid, vagy depresszív téveszme szimultán jelenik meg) ráépítése történt az ápolókkal kapcsolatos tematikára. Összefoglalva: az induktor szkizofrén férfi üldöztetési téveszméit az addig pszichózis miatt sosem észlelt recipiens feleség a klasszikus formának megfelelően átvette, ez a folie communiquée jelensége, majd ennek talaján közösen bontották tovább a tébolytematikát azon „vörösfonal” mentén, hogy az ápolók általi üldöztetés és a nevelőanya eltűnése között szoros összefüggés van, s ennek kibontásában már az induktor és a recipiens közti klasszikus megosztott szerepfelosztás megszűnt, s a folie simultanée jelenségének megfelelően párhuzamosan építették tovább az akkor már valóban közös pszichózisukat. A bemutatott esetben az indukált pszichózis ismert jellemzőiként volt azonosítható a házaspár szociális elszigetelődése és kapcsolatuk szimbiotikus jellege. Szintén kiemelésre érdemes konstelláció a krónikus pszichotikus betegséggel bíró, magasabb képzettségű, feleségénél tizenhét évvel idősebb induktor, valamint tipikus az indukált személy szenzoros deficitje is (Gralnick,1942). A nemzetközi szakirodalomba esetünk, mint a két - Gralnick által leírt - altípus (a folie communiquée és a folie simultanée) együttes megjelenésének első leírása vonult be (Tényi és mtsai,2006).

8 Minor fizikális anomáliák és szteroid-profilok vizsgálata hangulatzavarokban

8.1 Minor fizikális anomáliák nem-familiáris unipoláris major depresszióban²⁷

Tényi T., Trixler M., Csábi Gy., Jeges S. /2004/: Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. **Journal of Affective Disorders**, 79, 259-262.

Tényi T., Csábi Gy., Jeges S., Trixler M. /2002/: Informatív morfogenetikus variánsok vizsgálata rekurrens major depresszióban. **Psychiatria Hungarica**, 17, 255 - 258.

Tényi T., Trixler M., Csábi Gy. /2009/: Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, 112, 11-18.

Berecz H., Csábi Gy., Herold R., Trixler D., Fekete J. **Tényi T.** /2017/: Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders. A systematic review of the literature. **Psychiatria Hungarica**, 32,108-127.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Bár az unipoláris major depresszió etiológiáját illetően a multifaktoriális eredettel kapcsolatos felfogás a legelterjedtebb (Johnson és mtsai,2000, Van den Berg és mtsai,2001, Pena és mtsai,2014, Gong, He,2015), bizonyos tanulmányok - már az 1990-es évek végén -hangsúlyozták, az egyes agyterületek esetében észlelhető fejlődési zavarok meglétét is(Soares, Mann,1997, Steffens, Krishnan,1998), amelyet aztán számos újabb vizsgálat adatai is megerősítettek (Redlich és mtsai,2014, O'Connor, Agius,2015, Wise és mtsai,2016). Így nem meglepő, hogy a tudományos érdeklődés az idegfejlődéssel összefüggésbe hozható klinikai stigmák (minor fizikális anomáliák, abnormális dermatoglyphikus rajzolat) vizsgálata felé fordult az unipoláris major depressziós zavar

²⁷ A kutatást ebben az időszakban, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja támogatásával folytattam, amelyet második alkalommal nyertem el.

esetében is (áttekintik a szakirodalmat Tényi és mtsai, 2009, Berecz és mtsai,2017). A témában publikált tanulmányok eredményeit a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat - A MFA-k prevalenciája unipoláris major depresszióban

Vizsgálatok	Betegek száma	Vizsgálati eszköz
Lohr és mtsai. (1997) *	11 unipoláris major depressziós beteg	Waldrop-skála
Ivković és mtsai. (2003)	28 unipoláris major depressziós beteg	Waldrop-skála
Tényi és mtsai. (2004)	30 nem-familiáris unipoláris major depressziós beteg	Méhes-skála
Čulav-Sumić és Jukić (2010)*	50 rekurrens pszichotikus depressziós beteg, 50 nem pszichotikus rekurrens unipoláris major depressziós beteg	Waldrop-skála + 33 MFA
Heslin és mtsai. (2016)	43 unipoláris pszichotikus major depressziós beteg	Lane-skála
Wang és mtsai. (2016)	19 unipoláris major depressziós beteg	5 kvantitatív craniofacialis MFA vizsgálata MRI-vel

* vizsgálatok, amelyek szignifikánsan magasabb gyakoriságot mutattak a major depressziós betegek körében konrollokkal összehasonlítva.

Vizsgálatunk időszakában azonban összesen két publikáció volt elérhető, amely unipoláris major depressziós betegek körében tanulmányozta a MFA-k prevalenciáját. 1993-ban publikált munkájukban, Lohr és Flynn (1993) 33 affektív zavarban szenvedő beteg esetében végeztek a minor fizikális anomáliák gyakoriságára vonatkozó vizsgálatot, amelyek között 18 major depressziós és 15 bipoláris beteg volt. Sajnálatos módon ebben

a szkizofrénekkel folytatott összehasonlító tanulmányban a szerzők a két affektív csoportra vonatkozó adathalmazt külön-külön nem tették elemzés tárgyává, azonban megállapították, hogy az affektív csoport nem különbözött a kontrollokkal összehasonlítva a MFA profil tekintetében. Az első és akkor egyetlen tanulmány, amely a minor fizikális anomáliák megjelenését unipoláris major depressziós betegek között vizsgálta, szintén Lohr és munkatársaitól származott (Lohr és mtsai,1997), ahol a szerzők 11 beteg profilja alapján azt a megállapítást tették, hogy a MFA-k szignifikánsan gyakrabban észlelhetők unipoláris major depressziós betegek között, mint a kontrollcsoportban.

A 2000-es évek elején kezdeményezett, majd publikált vizsgálatunk (Tényi és mtsai, 2002,2004) célja az volt, hogy – az általunk a vizsgálatainkban használt és már ismertetett Méhes-skála segítségével - adatokat nyerjünk a MFA-k gyakoriságára unipoláris rekurrens major depressziós betegek esetében, amely révén indirekt információkhoz juthattunk az unipoláris major depresszió etiológiájában esetlegesen szerepet játszó idegfejlődési komponenssel kapcsolatosan, illetve úgy véltük, hogy kapcsolódhatnak eredményeink a funkcionális pszichózisok un.kontinuum elméletéhez (Crow,1990, Torrey,1999, Akabaliyev és mtsai, 2014) is. Ez utóbbihoz kapcsolódva, csak olyan unipoláris major depressziós betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknek a családi anamnézise hangulatzavarok és szkizofrénia vonatkozásában negatív volt.

MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálatban 30 unipoláris, rekurrens major depresszióban szenvedő beteg és 30 pszichiátriai betegségben nem szenvedő kontrollszemély MFA vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, korábbi munkáinkban is használt és már publikált

(Trixler,Tényi,2000, Trixler és mtsai,2001) skála segítségével.A MFA-k vizsgálata minőségi kritériumok alapján történt (jelen van vagy nincs jelen). A vizsgálatról történt előzetes tájékoztatás után írásos beleegyezést kértünk a vizsgált személyektől. A két, vizsgálatot végző munkatárs (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) közül az egyik tudta, míg a másik nem, hogy beteget vagy kontroll személyt vizsgál-e. Interrater reliabilitás mérést végeztünk, a kappa koefficiens megfelelő mértéket mutatott valamennyi MFA esetében ($\text{kappa} > 0,75$). A két csoport tagjait nem, kor és etnikai szempontok szerint párosítottuk. A betegek és a kontrollok csoportjába is csak olyan személyeket vettünk fel, akik esetében a családi anamnézis hangulatzavarok és szkizofrénia szempontjából negatív volt. A betegek esetében a betegségkezdet 20 és 45 éves kor között volt. A pszichiátriai diagnózis megállapítása a DSM-IV (American Psychiatric Association,1994) kritériumai szerint történt. A mérési technikát és a sztenderdeket Méhes (1988) monográfiájából vettük át. Az összmarker szám elemzésére a Mann-Whitney U-próbát, majd három alcsoport (1: nincs MFA 2: egy vagy két MFA van, 3: három vagy több MFA van) kialakítása után, a Pearson khi-négyzet próbát alkalmaztuk. Az egyes MFA-k gyakoriságát a Pearson khi-négyzet próba és a Fisher-egzakt teszt alkalmazásával vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

A 30 unipoláris major depresszió diagnózissal kezelt beteg esetében a MFA-k kumulatív száma 46 volt, míg a kontrollcsoport esetében 29 MFA-t találtunk. A depressziós csoportban egy betegnek sem volt több mint öt MFA-ja, 2 beteg esetében volt öt MFA, 7 esetben három vagy négy MFA, 6 esetben kettő, míg 15 beteg esetében egyetlen MFA sem volt észlelhető. A kontrollok között senkinek sem volt ötnél több MFA-ja, 1 személy

esetében volt öt, 4 egyén esetében három vagy négy MFA, 6 kontrollnak egy vagy két MFA-ja volt, míg 19 személy esetében MFA-t nem találtunk.

A MFA-k gyakoriságát a betegek és a kontrollok esetében a Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze, s a depressziós csoport nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoporttól ($p=0.200$). Az MFA-k kumulatív prevalenciáját három alcsoport kialakításával és összehasonlításával vizsgáltuk, amely során nem találtunk szignifikáns különbséget a beteg és a kontrollcsoport között ($p=0.446$). Minor malformációk és fenogenetikai variánsok csoportjára bontva a 57 minor fizikális anomáliát sem találtunk különbséget a depressziós és a kontroll csoport között. Az egyes MFA-kat külön-külön elemezve (khi-négyzet próba, Fisher-egzakt teszt), egyetlen MFA esetében sem találtunk szignifikáns különbséget a két csoportot összehasonlítva.

MEGBESZÉLÉS

Ebben a vizsgálatban nem találtunk különbséget a nem-familiáris, unipoláris rekurrens major depressziós betegek és a kontrollszemélyek minor fizikális anomália profilja között. Az általunk használt, a Waldrop-skálánál jóval részletesebb és megfelelőbbnek tartható skála alkalmazásával, nem tudtuk megismételni Lohr és munkatársai (1997) eredményét, akik szignifikánsan gyakoribbnak találták a MFA-k megjelenését unipoláris depresszióban. Az anomáliák individuális elemzése során sem találtunk különbséget, így nem észleltük Lohr és munkatársai (1997) azon megfigyelését sem, hogy a depressziós csoportban az anomáliák elsősorban a fülre vonatkoznának. Culav-Sumic és Jukic (2010) MFA vizsgálatukban elkülönítették a pszichotikus tüneteket is mutató unipoláris major depressziós betegeket a nem pszichotikus unipoláris betegektől, s nem találtak szignifikáns összefüggést a magasabb MFA prevalencia és a pszichotikus tünetek

gyakorisága között. Legújabbán craniofacialis MFA-k kvantitatív MRI vizsgálata során Wang és mtsai (2016) nem találtak különbséget major depressziós betegek és kontroll személyek között, míg az első pszichotikus epizódos betegek utánkövetését elemző AESOP vizsgálat adatai sem igazolták a minor fizikális anomáliák gyakoriságának összefüggését a későbbi pszichotikus major depresszió diagnózisával (Heslin és mtsai, 2016).

Eredményeink csak óvatos következtetéseket engedtek meg, azonban az elmondható volt, hogy ezen negatív vizsgálat arra mutathat rá, hogy a nem-familiáris unipoláris major depresszió - a pszichózisok kontinuumán (Crow,1990, Akabaliev és mtsai,2014) - a kongenitális szkizofréniához viszonyítva a másik póluson helyezkedik el, amely kórkép esetében azok a hasonlóságok, amelyek a szkizofrénia és a bipoláris zavarok marker-profilja esetében észlelhetők, eltűnni látszanak. Bár az unipoláris depresszió idegfejlődési eredetével kapcsolatosan lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre, mint a szkizofrénia vagy a bipoláris zavar esetében (Crow,1990, Torrey,1999), fontos szempontokra mutattak rá van Os és munkatársai (1997) egy brit kohorszvizsgálat adatai alapján, miszerint a később affektív zavarban megbetegedők között gyakoribbnak mutatkoztak a gyermekkori magatartási és tanulási nehézségek, azonban a bipoláris és az unipoláris betegek elkülönített elemzését ebben a vizsgálatban a szerzők nem végezték el. Az első pszichotikus epizódos betegek utánkövetését elemző AESOP vizsgálatban, a később pszichotikus major depresszió diagnózissal kezelt személyek esetében az enyhe neurológiai jegyek szignifikánsan gyakoribbak voltak (Heslin és mtsai,2016). Egy posztmortem immunkémiai vizsgálatban a szerzők nem találtak bizonyítékokat az idegfejlődési zavarral kapcsolatosan unipoláris depressziós betegek körében (Kozlovsky és mtsai,2001). Végezetül; előremutató és inspiratív adat, hogy Balgir (1992) szignifikáns különbségeket talált a pozitív és a negatív családi anamnézisű unipoláris depressziós

betegek bőrlécrajzolatát vizsgálva, amely alapján joggal felvethető, hogy a későbbiekben a MFA-k vizsgálatát fontos lehet kiterjeszteni pozitív családi anamnézisű, unipoláris major depressziós betegek körére is. Ez utóbbira irányuló vizsgálatunk jelenleg áll tervezés alatt.

8.2 Minor fizikális anomáliák bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban²⁸

Berecz H., Csábi Gy., Jeges S., Herold R., Simon M., Halmai T., Trixler D., Hajnal A., Tóth Á.L., **Tényi T.** /2017/: Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders- Results with the Méhes Scale. **Psychiatry Research**, 249, 120-124.

Tényi T., Trixler M., Csábi Gy. /2009/: Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, 112, 11-18.

Berecz H., Csábi Gy., Herold R., Trixler D., Fekete J., **Tényi T.** /2017/ : Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders. A systematic review of the literature. **Psychiatria Hungarica**, 32,108-127.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A szkizofrénia esetében feltárható idegfejlődési zavar kutatásához kapcsolódva, már a 2000-es évek elején beszámoltunk egy vizsgálatról (Tényi és mtsai, 2000, Trixler és mtsai, 2001), amelyben a MFA-k prevalenciáját hasonlítottuk össze szkizofrénia és bipoláris affektív zavar esetében. A 2000-es évek elején publikált tanulmányunkkal együtt 2017-ig a szakirodalomban csupán 13 publikáció volt elérhető 11 vizsgálatról, amely a minor fizikális anomáliák gyakoriságát tanulmányozta bipoláris zavarban (áttekintik Tényi és mtsai,2009, Berecz és mtsai,2017), míg 6 vizsgálat ismert a MFA-k gyakoriságáról hangulatzavarokban, amelyek azonban nem különítik el a specifikus zavarokat. Az eredmények azonban ellentmondásosak (15. és 16. táblázat).

²⁸ A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

15. táblázat - Az MFA-k gyakorisága hangulatzavarokban, amely vizsgálatok nem különítik el a specifikus zavarokat.

Vizsgálatok	Betegek száma	Mérőeszköz
Lohr,Flynn (1993)	33 hangulatzavarban szenvedő beteg	Waldrop-skála
McGrath és mtsai (1995)*	31 szkizoaffektív zavarban szenvedő beteg, 24 mániás beteg, 13 unipoláris major depresszióban szenvedő beteg	Módosított Waldrop-skála
McGrath és mtsai (2002)**	9 pszichotikus depresszióban szenvedő beteg, 21 bipoláris beteg, 10 szkizoaffektív zavarban szenvedő beteg	15 a fejet és az arcot érintő MFA
Dean és mtsai (2006)*	60 funkcionális pszichózisban szenvedő beteg	Rövidített Lane-skála
Dean és mtsai (2007)*	51 mániás beteg, 44 pszichotikus depresszióban szenvedő beteg	Rövidített Lane-skála
Lloyd és mtsai (2008)**	110 affektív pszichózisban szenvedő beteg	Rövidített Lane-skála

* vizsgálatok, amelyek szignifikánsan magasabb MFA értékeket találtak kontrollokkal összehasonlítva

** vizsgálatok, amelyek egyes MFA-kat szignifikánsan gyakoribbnak találtak a kontrolloknál

16. táblázat - MFA-k gyakorisága bipoláris affektív zavarban

Vizsgálatok	Betegek száma	Mérőeszköz
Alexander és mtsai (1992)	11 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Waldrop-skála
Alexander és mtsai (1994)	8 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Waldrop-skála
Green és mtsai (1994)	26 bipoláris mániában szenvedő beteg	Módosított Waldrop-skála
Torrey és mtsai (1994)	8 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Waldrop-skála
Trixler és mtsai (2001)**	30 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Méhes-skála
Kelly és mtsai (2004)*	60 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Kraniofaciális MFA-k
Akabaliev és mtsai (2011)* Sivkov és mtsai (2013) Akabaliev és mtsai (2014)	61 bipoláris I-es affektív zavarban szenvedő beteg	Módosított Waldrop-skála
Goswami és mtsai (2011)*	30 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Módosított Waldrop-skála
Praharaj és mtsai (2012)***	37 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	20 külső fül abnormalitás
Heslin és mtsai (2016)*	49 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	Lane-skála
Wang és mtsai (2016)	17 bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg	5 kvantitatív craniofacialis MFA vizsgálata MRI-vel

* vizsgálatok, amelyek szignifikánsan magasabb MFA értékeket találtak kontrollokkal összehasonlítva

** vizsgálatok, amelyek egyes MFA-kat szignifikánsan gyakoribbnak találtak a kontrolloknál

*** egészséges kontrolcsoportot nem integráló vizsgálat

Ebben a - legújabbban közölt - vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy bipoláris I-es és - a szakirodalomban először – bipoláris II-es zavar esetében tanulmányozzuk a minor fizikális anomáliák prevalenciáját.

MÓDSZEREK

30 bipoláris I-es zavarban és 30 bipoláris II-es zavarban szenvedő beteget vizsgáltunk, összehasonlításként 30 egészséges kontroll személyt vontunk be a vizsgálatba. A kontrollok esetében kizártuk a személyt, ha egyéni vagy családi anamnézisében pszichiátriai betegség szerepelt, szintén kizártuk azon személyeket a kontrollok közül, akiknek családi anamnézisében befejezett szuicídium szerepelt. A betegek családi anamnézisének bipoláris betegség és egyéb hangulatzavarok vonatkozásában rögzítettük. A bipoláris I-es csoportban 12 bipoláris I-es hozzátartozó és 4 major depresszióban szenvedő hozzátartozó volt, míg a bipoláris II-es csoportban 2 bipoláris I-es hozzátartozó, 2 bipoláris II-es hozzátartozó és 7 major depressziós rokon volt azonosítható. A családi anamnézist a betegek és a hozzátartozók beszámolóinak alapján vettük fel. A betegek életkora a bipoláris I-es csoportban 52.3 ± 10.0 , míg a bipoláris II-es csoportban 52.1 ± 14.1 volt, a betegség kezdete a bipoláris I-es csoportban 31.6 ± 6.4 , míg a bipoláris II-es csoportban 36.7 ± 8.8 év volt. A betegség hossz a bipoláris I-es csoportban 20.8 ± 8.3 , a bipoláris II-es csoportban 15.8 ± 8.8 év volt. A diagnózis felállítása a DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) segítségével történt. Korábbi vizsgálatainkhoz hasonlóan a Méhes-skálát használtuk a minor fizikális anomáliák prevalenciájának meghatározására. A vizsgálatot két független vizsgáló (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) végezte, interrater reliabilitást számolva a kappa érték megfelelőnek bizonyult ($\text{kappa} > 0.75$). A statisztikai analízis a Kruskal-Wallis teszt felhasználásával és a Fisher-

egzakt teszttel történt, a csoportok többszörös összehasonlítása esetén Bonferroni korrekciót alkalmaztunk ($p=0.016$).

EREDMÉNYEK

A három csoport összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk a csoportok között a minor anomáliák összesített száma, a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok prevalenciája, valamint a fül és a száj régiói esetében észlelhető MFA gyakoriság vonatkozásában (17.-22. táblázat)

17. táblázat - Vizsgált személyek és az MFA-k száma

MFA-k száma

Csoportok	0	1	2	3	4	5	6	7
Kontroll (no. 30)	14	13	3	0	0	0	0	0
Bipoláris I-es betegek (no. 30)	5	5	8	4	5	1	2	0
Bipoláris II-es betegek (no. 30)	11	4	6	4	4	0	0	1

18. táblázat – Személyek, a minor malformációk száma, páros összehasonlítása*.

Minor malformációk száma

Csoportok	0	1	2	3	4	5	Kontroll	Bipoláris I	Bipoláris II
Kontroll (no. 30)	17	11	2	0	0	0	-	0.001	0.007
Bipoláris I-es betegek (no. 30)	6	8	10	3	2	1		-	0.159
Bipoláris II-es betegek (no. 30)	15	3	8	2	2	0			-

* Fisher-egzakt teszt (kétoldali), szignifikancia szint ($p=0.016$)

19. táblázat – Személyek, a fenogenetikai variánsok száma, páros összehasonlítása*.

Fenogenetikai variánsok száma

Csoportok	0	1	2	3	Kontroll	Bipoláris I	Bipoláris II
Kontroll (no. 30)	26	4	0	0	–	0.001	0.041
Bipoláris I-es betegek (no. 30)	15	10	5	0		–	0.717
Bipoláris II-es betegek (no. 30)	18	7	4	1			–

* Fisher-egzakt teszt (kétoldali), szignifikancia szint (p=0.016)

20. táblázat – Személyek, a fül abnormalitások száma, páros összehasonlítása*.

Csoportok	0	1	Kontroll	Bipoláris I	Bipoláris II
Kontroll (no. 30)	30	0	–	0.001	0.006
Bipoláris I-es betegek (no. 30)	20	10		–	0.567
Bipoláris II-es betegek (no. 30)	23	7			–

* Fisher-egzakt teszt (kétoldali), szignifikancia szint (p=0.016)

21. táblázat – Személyek, a száj abnormalitások száma, páros összehasonlítása*.

Csoportok	0	1	2	3	Kontroll	Bipoláris I	Bipoláris II
Kontroll (no. 30)	30	0	0	0	–	< 0.001	< 0.001
Bipoláris I-es betegek (no. 30)	16	9	4	1		–	0.590
Bipoláris II-es betegek (no. 30)	16	12	1	1			–

* Fisher-egzakt teszt (kétoldali), szignifikancia szint (p=0.016)

22. táblázat – Három csoport összehasonlítása.

	Kruskal-Wallis teszt érték	Szignifikancia (kétoldali)
MFA-k száma	17.8	< 0.001
Minor malformációk száma	13.9	0.001
Fenogenetikai variánsok száma	10.1	0.006
	Fisher egzakt teszt érték	Monte Carlo szignifikancia (kétoldali)
Fül abnormalitások	13.6	0.002
száj abnormalitások	25.8	< 0.001

Páros összehasonlításokat használva ($p=0.016$ -os szignifikancia szint esetén), a bipoláris I-es és a bipoláris II-es csoport nem különbözött egymástól egyetlen vonatkozásban sem, míg a bipoláris I-es csoport szignifikánsan magasabb MFA számot mutatott az összsám, a minor malformációk, a fenogenetikai variánsok és a fül és száj abnormalitások gyakoriságában a kontrollokkal összehasonlítva. A bipoláris II-es csoport szignifikánsan eltért a kontrollcsoporttól az összes MFA szám, a minor malformációk száma és a fül és száj abnormalitások vonatkozásában, azonban nem volt szignifikáns különbség a fenogenetikai variánsok vonatkozásában. Az individuális elemzés rámutatott, hogy a barázdált nyelv és a gótikus szájpad esetében volt szignifikáns különbség a csoportok között, azonban míg a gótikus szájpad mind a bipoláris I-es, mind a bipoláris II-es csoportban gyakoribb volt összehasonlítva a kontrollcsoporttal (7 eset a bipoláris I-es csoportban, $p=0.011$, 8 eset a bipoláris II-es csoportban, $p=0.005$, míg 0 eset a kontrollcsoportban), addig a barázdált nyelv csak a bipoláris I-es csoportban volt magasabb prevalenciájú a kontrollokhöz képest (9 versus 0 eset, $p=0.002$).

15. ábra - Gótikus szájpád



Forrás: <https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=51755789482fe3a8ten>

MEGBESZÉLÉS

Adataink támogatják a bipoláris I-es és bipoláris II-es zavar háttérében feltételezhető idegfejlődési deficit meglétét. Eredményeink nem támogatják azokat az adatokat, amelyek nem találtak magasabb prevalenciát bipoláris betegek minor anomália-profiljában (Alexander és mtsai,1992,1994, Lohr,Flynn,1993, Green és mtsai,1994, Torrey és mtsai,1994, Trixler és mtsai,2001, Lloyd és mtsai,2008), s fontos felhívni a figyelmet, hogy mind a bipoláris I-es, mind a bipoláris II-es betegek esetében a minor fizikális anomáliák gyakrabban fordultak elő a fej és a száj régiójában, valamint, hogy a mindkét csoportban a minor malformációk gyakoribbak voltak a kontrollokhoz képest, amely adatok hangsúlyosan utalhatnak egy korai - az első trimeszterben elszenvedett - genetikai és/vagy környezeti inzultus jelentőségére a kórkép etiológiájában. Dolgozatunk az első volt a szakirodalomban, amely a MFA-k prevalenciáját vizsgálta bipoláris II-es zavar esetében, s a vizsgálat támogatja az abnormális neurodevelopmentális folyamatok szerepét ebben az alcsoportban is.

8.3 Vizeletszteroid-profilok vizsgálata unipoláris rekurrens major depresszióban

Poór V., Juricskay S., Gáti Á., Osváth P., **Tényi T.** /2004/: Urinary steroid metabolites and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with unipolar recurrent major depression. **Journal of Affective Disorders**, 81, 55-59.

Poór V., Bufa A., Biro I., Telegdy E., **Tényi T.**, Gáti Á., Osváth P., Wilhelm F., Juricskay S. /2005/: Urinary steroid measurements in some endocrine and psychiatric diseases. **Current Medicinal Chemistry**, 12, 1339 - 1342.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely diszfunkcionális működése és ennek kapcsán a szteroid metabolizmus változása major depresszióban régóta számos evidenciával bír (Bradley,2000, Young és mtsai,2002). A vizsgálatok többsége a 2000-es évekig elsősorban a szérum kortizol emelkedett szintjére irányult (Heuser és mtsai,1998, Takebayashi és mtsai,1998, Weber és mtsai,2000), s ismertek voltak nyálmintákból származó az emelkedett kortizol szintre vonatkozó kutatási eredmények is (Goodyer és mtsai,1998). Ezzel szemben a dehidroepiandroszteron (DHEA) és a dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) szintjére vonatkozóan ellentmondásos eredmények álltak rendelkezésre a szakirodalomban. Így emelkedett plazma DHEAS (Takebayashi és mtsai,1998) és DHEA szintek (Hansen és mtsai,1982, Heuser és mtsai,1998) kerültek leírásra egyes munkacsoportok által, míg mások nem találtak eltérést a plazma (Fava és mtsai,1988, Ferguson és mtsai,1964, Reus és mtsai,1993) vagy a nyál DHEAS szintjében (Goodyer és mtsai,1996). DHEA hiposzekréciót írtak le nyálminták (Goodyer és mtsai,1996, Micheal és mtsai,2000) és plazma DHEA minták (Schmidt és mtsai,2002) esetében. Az emelkedett kortizol/DHEA arány a depresszió lehetséges állapotmarkereként került leírásra (Young és mtsai,2002, van Niekerk és

mtsai,2001), amelynek prediktív értékét is azonosították serdülőkorban major depresszió vonatkozásában (Goodyer és mtsai,1998).

A 24 órán át gyűjtött vizeletből történő gázkromatográfiás mérés átfogó képet nyújt a szteroidok metabolikus útjairól és a szintézisben résztvevő enzimek működéséről is, kiküszöbölve az egyes szteroidokra jellemző napi ingadozásokból adódó mérési eltéréseket (Csábi és mtsai,2000). Előnyei közé tartozik, hogy a mintavételi eljárás fájdalommentes és kevesebb stresszel jár, mint a vérvétel, amely fontos szempont stresszel kapcsolatos betegségek, mint a depresszió vizsgálata esetében. Vizsgálatunk előtt emelkedett 24 órás vizelet DHEA szintet írtak le egyes munkacsoportok (Kronfol és mtsai,1995, Casper és mtsai,1988, Tollefson és mtsai,1990), míg szignifikánsan magasabb (Maes és mtsai,1998) és normál kortizol szintekről (Oldehinkel és mtsai,2001) is ismertek voltak beszámolók. Vizsgálatunk egy másik jelentős irányát az a pszichoendokrinológiai aktualitás képezte, amely a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim (11β -HSD) aktivitásának major depresszióban történő változásaira irányult. Raven és Taylor (1998) alacsonyabb 11β -HSD aktivitásról számoltak be depressziós nőket vizsgálva, míg a jelenség depressziós férfiak körében nem volt igazolható. Ezzel szemben vizsgálatainkat nem sokkal megelőzve, Weber és mtsai (2000) nem találtak eltérést súlyos major depressziós betegek szérum 11β -HSD aktivitásában.

A fentiek alapján szükségesnek láttuk megvizsgálni a vizelet szteroid-profilokat unipoláris rekurrens major depressziós betegek körében, s vizsgálatunkat kiterjesztettük a 11β -HSD aktivitásának a meghatározására is.

MÓDSZEREK

Vizsgálatunk során 24 óráig gyűjtött vizeletmintákat dolgoztunk fel, amelyeket ugyanazon évszakban gyűjtöttünk, hogy elkerüljük a szteroid metabolizmus ismert évszaki ingadozásával (Arató, Rihmer,1986) kapcsolatos hatások befolyását. 9 depressziós férfit, 11 depressziós nőt, 8 kontroll férfit és 21 kontroll nőt vontunk be a vizsgálatba. Valamennyi unipoláris rekurrens major depressziós beteg gyógyszermentes volt legalább 7 nappal a vizsgálat előtt. Minden bevont betegnek legalább egy major depressziós epizódja volt már korábban, azonban azon betegeket, akiknek több mint három epizódja volt, kizártuk a vizsgálatból. Olyan járóbetegek kerültek kiválasztásra, akik esetében a DSM-IV (American Psychiatric Association,1994) kritériumai szerint major depressziót diagnosztizáltak. A kórházi tartózkodás (hospitalizációs hatás) stresszforrás lehet a betegek számára, amely befolyásolhatja a kortizol metabolizmust, és ezáltal módosíthatja a mérési eredményeket (Szádóczky és mtsai,1986). Azzal, hogy csak járóbetegek vettek részt a vizsgálatban, elkerültük a hospitalizáció esetleges befolyásoló hatásának a kialakulását. Mivel vizeletmintákkal dolgoztunk, kiküszöböltük a vérvétel okozta stressz pillanatnyi módosító hatását is. A vizsgálatok a Helsink Deklarációnak megfelelően történtek, a kiértékelés pedig az alábbi egyezményes irányelvek szerint történt: a vizsgálatban azon betegek vehettek részt, akik 18-nál magasabb pontszámot értek el a Hamilton-féle Depressziós Skálán (HAMD) (Williams,1978) és 20-at, vagy többet a Beck-féle Depressziós Skálán (Beck és mtsai,1961). Kizáró feltételek voltak: drog, vagy alkoholfogyasztás a megelőző 12 hónapban, major nem affektív vagy bipoláris affektív zavar, egyéb egyidejű betegség, olyan gyógyszerek szedése, amelyek befolyásolják a hipotalamusz-agyalapimirigy- mellékvese tengelyt (dextromfetamin, neuroleptikumok, fogamzásgátlók, antidepresszánsok). Pszichotikus tüneteket is mutató betegeket kizártunk a vizsgálatból, mivel ismert a pszichotikus tünetek befolyása a

szteroid metabolizmusra (Rihmer és mtsai,1984). A betegek és kontroll személyek nem voltak elhízva, egyikük sem fogyasztott grapefruit levet vagy édesgyökér kivonatot, fizikai aktivitásuk hasonló volt. A kontroll csoport tagjai egészséges személyek voltak.

A vizelet szteroid metabolitokat a C. H. L. Shackleton és munkatársai által kidolgozott gázkromatográfiás módszerrel (Shackleton,Honour,1976, Poór és mtsai,2002) határoztuk meg.

A betegek mintáiban mért szteroid metabolitok 24 órás mennyiségét (mikromol/24 óra), a fontosabb szteroid termelést jellemző metabolit összegeket és enzimműködést jellemző metabolit arányokat a minta eloszlásának megfelelő statisztikai próbákkal hasonlítottuk össze (kétmintás t-próba, Mann-Whitney U próba, varianciaanalízis /ANOVA/) az egészséges kontrollok szteroid értékeivel.

EREDMÉNYEK

A major depresszióban szenvedő betegek és a kontrollok vizeletszteroid szintjeit (mikromol/24h) (átlag±átlag standard hibája), a 11 β -HSD aktivitást és a szignifikancia szinteket a 23. táblázatban mutatom be.

23. táblázat - Major depresszióban szenvedő betegek és kontrollok vizeletszteroid szintjei(mikromol/24h), (átlag±standard hiba átlaga), 11β-HSD aktivitás, szignifikancia szintek

	Férfi		Nő	
	Betegek	Kontrollok	Betegek	Kontrollok
Androszteron	6.01±1.859	6.42±0.806	3.29±0.919	3.29±0.291
Etiokolanolon	4.42±1.764	5.08±0.849	2.39±0.446*	4.20±0.551
Androsztanediol	0.30±0.157	0.31±0.049	0.13±0.013	0.23±0.055
Dehidroepiandroszteron	0.73±0.249**	5.60±2.201	0.54±0.190	0.89±0.411
Androsztanediol	0.40±0.148	1.04±0.292	0.28±0.027	0.70±0.145
11-Keto-androszteron	0.94±0.327	1.36±0.355	0.79±0.248	1.35±0.240
11-Hidroxi-androszteron	4.24±1.147	2.58±0.399	1.78±0.369	2.13±0.212
11-Hidroxi-etiolanolon	1.31±0.475	1.95±0.509	0.73±0.198	1.30±0.293
16-Hidroxi-dehidroepiandroszteron	2.13±0.713	3.41±0.726	1.32±0.153	2.53±0.344
Androsztenirol	1.22±0.510	1.39±0.292	0.66±0.136	1.10±0.128
Tetrahidro-11-deoxikortizol	0.43±0.185	0.85±0.257	0.36±0.083	0.57±0.127
Tetrahidrokortizon	10.96±4.617	12.75±1.831	4.61±0.731	6.40±0.716
Tetrahidro-11-dehidrokortikoszteron	1.18±0.519	2.54±0.412	0.53±0.074	1.48±0.309
Tetrahidrokortikoszteron	0.83±0.361**	2.75±0.374	2.04±0.507	1.41±0.253
Allo-tetrahidrokortikoszteron	2.98±1.068*	7.99±1.971	2.51±0.360*	1.49±0.171
Tetrahidrokortizol	10.08±4.379	6.43±0.863	4.87±0.725	4.25±0.516
Allo-tetrahidrokortizol	5.44±1.282	3.10±0.281	2.34±0.451	2.04±0.387
α-Kortolon	5.34±2.341	6.18±1.202	3.18±0.517	2.76±0.322
β-Kortolon	2.22±0.709**	5.26±0.787	1.24±0.184**	2.39±0.321
α-Kortol	1.44±0.433	1.50±0.309	0.87±0.135	0.90±0.137
kortizol	1.47±0.538	0.69±0.310	0.98±0.201**	0.46±0.082
6β-Hidroxi-kortizol	2.96±1.230	1.10±0.183	1.29±0.249	1.03±0.196
20α-Hidroxi-kortizol	0.23±0.118	0.35±0.404	0.47±0.154	0.86±0.233
11β-HSD index (14+18+19)/(16+17+20)	1.04±1.123**	2.28±0.310	1.13±0.307**	1.71±0.108

* p<0.05.

** p<0.01.

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk mindkét nemnél több vizeletszteroid szintjében a normál értékekhez képest, azonban a változások többnyire eltérőek voltak az egyes nemeknél. A DHEA, a tetrahidrokortikoszteron(THB), a β-kortolon(β-CL)(p<0.01), az

allo-tetrahydrokortikoszteron(aTHB)($p<0.05$) szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak a depressziós férfiak körében.

Az etiokolanolon(E)($p<0.05$) és a β -CL($p<0.01$) szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziós nők csoportjában, míg emelkedett szabad kortizol($p<0.01$) és aTHB($p<0.05$) szinteket találtunk depressziós nők körében kontrollokkal összehasonlítva. A DHEA szintjének változásában nemi különbséget tapasztaltunk ($F=6,617$, $p<0,05$). Míg a komponens szintje lényeges csökkenést mutatott a depresszióban szenvedő férfiaknál, addig a nőknél nem mutatott változást a kontroll értékekhez képest. Hasonlóan nemi különbséget találtunk aTHB esetében is ($F=13.406$, $p<0.001$)

A 11β -HSD aktivitása szignifikánsan csökkent ($p<0,01$) mindkét nemű betegcsoport esetében a kontrollokéhoz képest, de a változás mértéke nagyobb volt a depresszióban szenvedő férfiak esetében ($F=4,107$, $p<0,05$).

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk célja depressziós betegek dehidroepiandroszteron és kortizol metabolizmusának vizsgálata volt, továbbá lehetséges markerként használható vizelet metabolit arányok felderítésére tettünk kísérletet. Szakirodalmi adatok főleg a DHEA esetében voltak ellentmondásosak (Takebayashi és mtsai,1998, Hansen és mtsai, 1982, Fava és mtsai, 1988, Reus és mtsai,1993), nehezen összevethetőek voltak az eredmények az alkalmazott módszerek, a választott korcsoportok és a nemek különbözősége miatt. Ezért indokoltnak láttuk, hogy a depressziós betegek eredményeit, nemek szerint elkülönítve vizsgáljuk.

Lényeges és az addigi adatok (Bradley 2000, Young és mtsai,2002) alapján várható eredmény volt, hogy a DHEA és a kortizol szint módosul a depressziós betegek esetében. Fontos különbségekre mutattak azonban rá eredményeink az egyes nemek esetében. A kortizol szint emelkedése a depressziós nők és a DHEA szint csökkenése a depressziós férfiak körében utalhat arra, hogy a hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely működése eltérően módosul a két nemnél depresszió esetében. Érdekes információkkal szolgálhat annak megvizsgálása, hogy az endokrin változások mértéke és a depresszió tüneteinek súlyossága között van-e kapcsolat, azaz, hogy mennyiben tekinthető vonás- és mennyiben állapot markernek a normálistól eltérő szteroid-profil. Legújabb Mocking és munkatársai (2015) remisszióban levő rekurrens major depressziós betegek esetében végeztek kutatást, amely során a normál kontrolloktól eltérő diurnális DHEA profilokat és kortizol/DHEAS arányokat találtak nyálmintákat vizsgálva. A szerzők felvetik, a szteroid háztartás zavara kapcsán, az endofenotipikus vulnerabilitás lehetőségét.

A vizeletszteroid metabolit arányok alapján igazolódott, hogy a 11β -HSD enzimrendszer működése nemtől függetlenül módosult a depresszióban szenvedő betegeknél, azonban a változás mértéke nagyobb volt a depresszióban szenvedő férfiak esetében. Depressziós betegeknél több kortizon alakult át aktív kortizollá, mint a kontrolloknál. Míg Raven és Taylor (1998) - szintén 24 órás vizeletszteroid metabolit arányokat vizsgálva - csak depressziós nőknél tapasztalt szignifikánsan megváltozott 11β -HSD aktivitást, addig Weber és mtsai (2000) plazmából végzett vizsgálataik nem mutattak ki eltérést ezen enzim működésében. Eredményeink alapján felvetettük, hogy hasznos lehet a depresszió hátterében álló biokémiai változások felderítéséhez a nemek elkülönített vizsgálata. Vizsgálatunkat követően több évvel Römer és mtsai (2009) vizeletmintákat elemezve, a 11β -HSD2 csökkent aktivitását írták le major depresszióban. A csökkent DHEA szint megfontolandó lehetőséget vet fel az alkalmazott gyógyszeres kezelés szempontjából is,

mivel egyes tanulmányok beszámolnak olyan esetekről és vizsgálatokról, amelyekben a DHEA pótlás hatására enyhültek a depresszió klinikai tünetei (Wolkowitz és mtsai, 1997, Morales és mtsai, 1994, van Niekerk és mtsai, 2001, Maric, Adzic, 2013, Peixoto és mtsai, 2014).

9 A minor fizikális anomáliák és a szociális kogníció vizsgálata gyermekpszichiátriai kórképekben

9.1 Minor fizikális anomáliák vizsgálata Tourette-szindrómában

Tényi T., Gádoros J., Csábi Gy., Jeges S., Gyenge E., Trixler M. /2003/: Informatív morfogenetikai variánsok vizsgálata Tourette-szindrómában. **Gyermekegyógyászat**, 54, 43-48.

Tényi T., Csábi Gy. /2006/: Gyermekpszichiátriai tanulmányok. **Pécsi Tudományegyetem, Pécs.**

Csábi Gy., Gádoros J., Jeges S., Gyenge E., Trixler M., **Tényi T.** /2008/: Minor physical anomalies in Tourette syndrome. **The European Journal of Psychiatry**, 22, 173-180.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A Tourette-szindróma gyermekkorban manifesztálódó neuropszichiátriai betegség, melynek tünettanát krónikus motoros és vokális tikkek jellemzik. A tikkek gyors, akarattól független, nem-ritmikus mozgások és a legkülönbözőbb hangadások formájában jelentkeznek. A vokális tikkek lehetnek egyszerűek (ugatás, torokköszörülés, nyögdecseles, dünnyögés) vagy komplexek (szavak, félmondatok), illetve ennek megfelelően beszélünk egyszerű motoros tikkekről (szemforgatás, grimaszolás), valamint összetettekről (megérintés, elhajolás, combütögetés, szökkenés) is (Mink,2001, Greene és mtsai,2013). Bár a betegség háttérében húzódó patofiziológiai jelenségek még csak részben ismertek, számos adat utal arra, hogy a Tourette-szindróma családokban halmozódást mutató olyan zavar, amelynél a frontális lebenyt, a bazális ganglionokat és a thalamust összekötő neurális körökben kóros dopaminerg-glutaminerg interakciók tárhatók fel (Peterson és mtsai,1993, Singer és mtsai,1993, Gerard, Peterson,2003, Greene és mtsai, 2013,2015, Worbe és mtsai, 2015, Zapparoli és mtsai,2015), amelyek a neurokognitív funkcionálás szempontjából is konzekvenciákkal bírnak (Kéri és

mtsai,2002). A kórkép kórereditének tisztázásában mind a strukturális, mind a funkcionális képalkotó eljárások számos adatot szolgáltatottak (Peterson és mtsai, 1993, Singer és mtsai,1993, Gerard,Peterson,2003, Hyde és mtsai,1995, Peterson és mtsai,2003, Church,Schlaggar, 2014, Greene és mtsai, 2015, Zapparoli és mtsai,2015, Worbe és mtsai,2015). Már az első - Tourette-szindrómát vizsgáló - MRI-vizsgálatok beszámoltak a baloldali bazális ganglionok volumencsökkenéséről (Peterson és mtsai,1993, Singer és mtsai,1993, Gerard,Peterson,2003) majd a későbbiekben a corpus callosum és a jobb oldalkamra vonatkozásában kerültek kiros eredmények publikálásra (Hyde és mtsai,1995, Peterson és mtsai,2003, Worbe és mtsai,2015) Ahogy az a neurodevelopmentális spektrumhoz tartozó más betegségek (autizmus, figyelemzavar, diszlexia, szkizofrénia, bipoláris affektív zavar, kényszerbetegség) esetében is (Keshavan, Murray,1997,Ryan,1999) tapasztalható, úgy a Tourette-szindróma kutatására is érvényes: a fenotipikus markerprofil megismerése és az abban feltárt eltérések támogatják a strukturális képalkotó eljárások révén nyert és a kóros agyfejlődésre utaló eredményeket.

Az itt ismertetett vizsgálat célja az volt, hogy adatokat nyerjünk a MFA-k gyakoriságára Tourette-szindrómában, amely révén indirekt adatokat nyerhetünk a kórkép etiológiájában esetlegesen szerepet játszó idegfejlődési komponensről. Mivel az irodalmat áttekintve nem találtunk közlést a Tourette-szindrómában szenvedő betegek MFA vizsgálatáról, és tekintve a kórkép kórereditével kapcsolatosan egyre inkább előremutató morfológiai tanulmányokat, lényegesnek ítéltük, hogy - korábbi felnőtt pszichiátriai betegségekben folytatott - markervizsgálatainkat kiterjesszük a krónikus motoros és vokális tic zavarban szenvedő betegek MFA-profiljának feltárására is.

MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálatban 24 ambuláns kezelésre vagy diagnosztikus konzultációra érkező Tourette-szindrómában szenvedő gyermek és 24 egészséges kontrollgyermek minor fizikális anomáliákra vonatkozó vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, s korábbi munkáinkban is használt és publikált skálát (Trixler és mtsai,2001, Tényi és mtsai, 2015) felhasználva. A vizsgálatot két munkatárs (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) végezte, akik vonatkozásában interrater reliabilitás mérést végeztünk, a kappa együttható megfelelő mértéket mutatott ($\kappa > 0,75$). A két csoport tagjait nem, kor és etnikai szempontok szerint párosítottuk. A betegek esetében erős fiú dominancia mutatkozott, 21 fiút és 3 lányt vizsgáltunk. Ez az adat megegyezett epidemiológiai vizsgálatok eredményeivel (Singer,2005). A Tourette-szindrómában szenvedő betegek csoportjában a betegség kezdete 5 és 13 éves kor között volt. A vizsgálat időpontjában a gyermekek életkora 11 és 16 év között volt. Valamennyi beteg családjával élt és normál, valamint életkorának megfelelő szintű iskolába járt. A pszichiátriai diagnózis felállítására a DSM-IV (American Psychiatric Association,1994) kritériumait alkalmaztuk. 13 Tourette-szindrómás gyermek esetében a kényszerbetegség (OCD), míg 2 Tourette-szindrómás gyermek esetében a figyelemzavar-hiperaktivitás zavar (ADHD) komorbid diagnózis volt felállítható. Egyéb komorbid diagnózis esetén (mentális retardáció, I. vagy II. tengelyen jelölt egyéb eltérés) a beteget kizártuk a vizsgálatból.

A statisztikai elemzés során az összes marker számának elemzésére a Mann-Whitney U-próbát alkalmaztuk, az egyes MFA-k gyakoriságának különbségeit a kétoldali Fisher-próba alkalmazásával számoltuk ki, Bonferroni korrekciót is alkalmaztunk ($p=0.001$)

EREDMÉNYEK

A Tourette-csoportban 12 betegnek volt több mint 5, 4 betegnek 5, 5 betegnek 3 vagy 4, 3 betegnek 2 MFA-je és egyetlen beteg sem volt, akinek ne lett volna minor fizikális anomáliája. A kontrollcsoportban egyetlen gyermeknek sem volt több mint 5 MFA-je, 4 gyermeknél 3, 10 gyermeknél 1 vagy 2 MFA volt észlelhető, míg 10 esetben nem találtunk MFA-t.

Az MFA-k gyakoriságát a Mann-Whitney U-teszttel számolva, a Tourette-szindrómás csoport esetében szignifikánsan magasabbnak találtuk azt a kontrollcsoporttal összehasonlítva (Mann Whitney U érték: 49.50, $-Z = -4.92$, $p = 0.001$). A Tourette csoportban az átlag: 5.458, standard deviáció: 2.146, standard hiba: 0.438. A kontroll csoportban az átlag: 1.108, standard deviáció: 1.178, standard hiba: 0.241. Hét MFA esetében, a Tourette-szindrómás betegekénél szignifikánsan nagyobb számban találtunk elváltozást a Fisher-teszt alkalmazásával. Ahogy a 24. táblázaton látható, 4 minor malformáció (járulékos emlőbimbó, kiugró homlok, nyelv sima vagy durva pontokkal, többszörös hajforgó) és 3 fenogenetikai variáns (antimongoloid szemrés, epicanthus, gótikus szájpad) esetében találtunk szignifikánsan nagyobb számban MFA-t. Bonferroni korrekció ($p = 0.001$) alkalmazásával a többszörös hajforgó és a gótikus szájpad mutatott szignifikánsan magasabb gyakoriságot a Tourette csoportban a kontrollokkal összehasonlítva (24. táblázat).

24. táblázat – Szignifikánsan gyakoribb MFA-k Tourette-szindrómában

MINOR MALFORMÁCIÓK	Tourette-betegek	Kontrollok	Statisztikai szignifikancia (Fisher-egzakt teszt)
járolékos emlőbimbó	8	1	p=0.023
kiugró homlok	5	0	p=0.05
nyelv sima vagy durva pontokkal	6	0	p=0.022
többszörös hajforgó*	10	0	p=0.001
FENOGENETIKAI VARIÁNSOK	Tourette-betegek	Kontrollok	Statisztikai szignifikancia (Fisher-egzakt teszt)
antimongoloid szemrész	6	0	p=0.022
epicanthus	10	1	p=0.004
gótikus szájpad*	12	0	p=0.0001

* Bonferroni korrekció (p=0.001) után szignifikánsan gyakoribb MFA-k.

MEGBESZÉLÉS

Mivel a minor fizikális anomáliák az embrionális és foetalis élet korai szakaszaiban érvényesülő folyamatok következtében alakulnak ki, ezen kis fejlődési jegyek átlagosnál gyakoribb megjelenése Tourette-szindrómában arra utal, hogy a betegség kóreredete – más tényezők mellett - az idegfejlődés korai szakaszaival is összefüggést mutat. Vizsgálatunk aláhúzza a Tourette-szindrómában leírt strukturális morfológiai tanulmányok (Peterson és mtsai,1993, Singer és mtsai,1993, Gerard, Peterson,2003, Hyde és mtsai,1995, Peterson és mtsai,2003, Church,Schlaggar, 2014, Greene és mtsai, 2015, Zapparoli és mtsai,2015, Worbe és mtsai,2015) jelentőségét. Hyde és munkatársai (1995) 10 monoizigóta ikerpár MRI-vizsgálatának morfometriai elemzését végezték el, az ikerpárok a Tourette-szindróma tünettannának súlyossága vonatkozásában diszkordánsok

voltak, de a tikkek megléte szempontjából kondordánsnak mutatkoztak. A tünettaniilag súlyosabb ikreknél a jobb oldali nucleus caudatus és bal oldali oldalkamra vonatkozásában szignifikáns volumencsökkenést találtak. A legutolsó évek kutatásai különbségeket találtak a corticalis szürkeállományvolumenek (Ganos és mtsai,2014, Greene és mtsai,2015) és a subcorticalis szürkeállományvolumenek (Debes és mtsai,2015, Greene és mtsai,2015) esetében is, Tourette-szindrómában szenvedő gyermekek és kontroll személyek összehasonlítása során.

Vizsgálatunkban négy - az organogenezis időszakában kialakult - minor malformáció és három - az organogenezist követő időszakban megjelenő - fenogenetikai variáns esetében találtunk szignifikánsan gyakoribb megjelenést Tourette szindrómában a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Fontos rámutatni arra is, hogy ezen 7 MFA közül 6 a fej régióban volt fellelhető, amely még nyomatékosabban utalhat a kóros idegfejlődéssel kapcsolatos összefüggésre. Hangsúlyozni szeretnénk a járulékos emlőbimbó és a többszörös hajforgó gyakoribb megjelenésének informatív jelentőségét, mivel a járulékos emlőbimbó kóros állapotok széles skálájával mutat összefüggést (Schmidt,1998, Brown, Schwartz,2003), míg az abnormális hajforgók a központi idegrendszer korai fejlődésének fontos jelzőiként kerültek leírásra (Smith,Gong,1974, Méhes,1988, Frias, Carey,1996).

Az agyfejlődést érintő esetleges genetikai vagy epigenetikai inzultus idejére egyetlen MFA-vizsgálatból csak nagyon óvatosan következtethetünk, biztosnak látszik, hogy újabb klinikai populációkon végzett vizsgálatok lesznek még szükségesek a Tourette-szindrómára jellemző MFA-profil megismerésére. Egy - a Tourette szindróma és a praenatalis rizikó faktorok összefüggéseit vizsgáló - szisztematikus áttekintő tanulmány (Chao,Pringsheim,2014), a praenatalis anyai dohányzás és az alacsony születési súly esetleges patogenetikai szerepére hívta fel a figyelmet, amely adatok – a strukturális képalkotó eljárásokkal nyert eredmények mellett – illeszkednek vizsgálatunk

konklúziójához. Mivel a Tourette-csoport esetében nem állnak rendelkezésünkre képzővizsgálati adatok, eredményeink az esetleges agyi eltérésekkel összefüggésben nem voltak elemezhetőek. Ennek ellenére vizsgálatunkat fontosnak és első lépésőnek érezzük vagy abban az irányban, hogy feltárható lesz egy a Tourette-szindrómára jellemző specifikus MFA-profil, vagy abban a vonatkozásban, hogy a gyakoribb MFA-k, mint nemspecifikus informatív markerek, támogathatják a Tourette-szindróma kóreredetének idegfejlődési hipotézisét.

9.2 Minor fizikális anomáliák vizsgálata autizmusban

Tényi T., Jeges S., Halmai T., Csábi Gy. /2013/: Minor fizikális anomáliák autizmusban. **Ideggyógyászati Szemle**, 66,269-272.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az autizmus súlyos idegfejlődési (neurodevelopmentális) zavar, amelyet a szociális interakciók és kommunikáció zavarai jellemeznek, s amely jelenségekhez repetitív és sztereotíp magatartás, valamint a környezet irányában mutatott csökkent érdeklődés is társul (Ozgen és mtsai,2010). A tünetek az élet első három éve során megjelennek és az élet végéig fennállnak. A pervazív zavar prevalenciája 150 gyermek esetében 1, amely a kórképet az egyik leggyakoribb gyermekpszichiátriai betegséggé teszi (Ozgen és mtsai,2010). Kórereditében a genetikai meghatározottság jelentős, azonban jelentős szerepet játszik a betegség kialakulásért felelős gének és esetleges környezeti inzultusok interakciója, amely az idegfejlődés zavarában manifesztálódik.

Több tanulmány dokumentálta a MFA-k gyakoribb megjelenését autizmusban, amely adatok a kórkép idegfejlődési hátterére utalnak (Ozgen és mtsai,2010, Tripi és mtsai,2008, Cheung és mtsai,2011, Angkustrisi és mtsai,2011). Egy nemrégiben közölt meta-analízisben Ozgen és mtsai 7 – a 18 MFA-t mérő Waldrop-skálát használó – tanulmány adatait összegezték, és a MFA-k szignifikánsan gyakoribb megjelenését találták (Ozgen és mtsai,2010). A Waldrop skálával kapcsolatos problémák miatt és mivel az egyes MFA-k individuális vizsgálatával kapcsolatosan alig vannak irodalmi adatok (Ozgen és mtsai, 2010), szükségesnek láttuk megvizsgálni a MFA-k összprevalenciáját és fontosnak találtuk elvégezni az adatok individuális elemzését a Méhes skála felhasználásával.

MÓDSZEREK

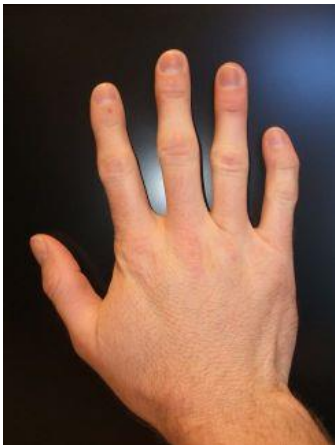
20 autisztikus zavarral élő gyermek és 20 neuropszichiátriai zavarban nem szenvedő kontroll gyermek minor fizikális anomáliákra vonatkozó vizsgálatát végeztük el a Méhes skála felhasználásával. A minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönítve vizsgáló Méhes-skálát ezen értekezés korábbi fejezeteiben már bemutattuk. A MFA-k vizsgálata minőségi kritériumok alapján történt (jelen van vagy nincs jelen), nem használtunk pontozást, viszont ahol lehetséges és szükséges volt, méréseket végeztünk mérőkörről és szalag felhasználásával. Az autizmus diagnózisát a DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) kritériumai alapján állítottuk fel, amely során figyelembe vettük a korábbi kivizsgálások eredményeit is, az autizmus súlyosságára irányuló vizsgálatokat nem végeztünk. A vizsgált autista gyermekek a pécsi Életes Mátyás Egységes Gyógypedagógiai, Módszertani Intézmény tanulói közül kerültek ki, a kontroll gyermekek a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján álltak kezelés alatt felső légúti infekció miatt. Az autista csoportban az életkor átlaga $9,1 \pm 2,9$ év volt, a fiúk aránya magasabb volt 14 (70%). A vizsgált autista gyermekek között 6 gyermek (30%) esetében enyhe mentális retardáció is fennállt, az IQ értéke ezen gyermekek esetében 61 és 68 között volt, amely gyermekek között szindromatológiai eset nem fordult elő, a mentális retardáció ezen esetekben idiopathiás volt. Epilepszia diagnózis nem szerepelt a vizsgált autista gyermekek esetében és nem találtunk major anomáliát sem. A vizsgált autista csoport tagjai között testvérek, rokonok nem fordultak elő. A kontroll csoport tagjait nem, kor és etnikai eredet szerint illesztettük. A vizsgálatról történt előzetes tájékoztatás után a gyermekek szülei írásos beleegyezést adtak a Helsink Deklarációnak megfelelően. A vizsgálatot két vizsgáló (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) végezte, akik esetében korábbi kutatásaink (Trixler és mtsai, 2001, Tényi és mtsai, 2004, Csábi és mtsai, 2008) során az interrater reliabilitás értéke több alkalommal is megfelelő

értéket mutatott ($\kappa > 0,75$). Eredményeinket a Mann-Whitney U-teszt, a Fischer-egzakt teszt és a Pearson-féle korrelációs analízis segítségével elemeztük.

EREDMÉNYEK

A MFA-k szignifikánsan gyakrabban jelentek meg a beteg csoportban a kontrollokkal összehasonlítva (Mann-Whitney U-teszt, $p < 0,001$). Az 57 MFA individuális elemzése során négy MFA esetben találtunk szignifikánsan gyakoribb előfordulást a Fisher egzakt tesztet használva (primitív fül $p = 0,047$, abnormális filtrum $p = 0,001$, clinodactylia $p = 0,002$, 1. és 2. lábujj közti széles rés $p = 0,003$). Pearson-féle korrelációs analízissel nem találtunk korrelációt a 4 szignifikánsan gyakoribb MFA esetben.

16. ábra - Clinodactylia



Forrás: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3f/Sampleclinodactyly.jpg>

MEGBESZÉLÉS

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a minor fizikális anomáliák gyakoribb megjelenése autizmusban támogatja a kórkép idegfejlődési elméletét, így adataink megerősítették a korábbi vizsgálatok eredményeit (Ozgen és mtsai,2010, Tripi és mtsai,2008, Cheung és mtsai,2011, Angkustrisi és mtsai,2011). Egy 2010-ben publikált, 7 tanulmányt elemző meta-analízis eredményei szerint a minor fizikális anomáliák szignifikánsan gyakrabban vannak jelen autizmussal élő egyének körében (Ozgen és mtsai,2010). Tripi és munkatársai vizsgálatában - amely során a Waldrop-skála egy módosított változatát használták – az abnormális fejkörfogat, az abnormális cephalikus index és az abnormális szájpád különítette el leginkább az autizmus spektrum zavarban szenvedő gyermekek csoportját a kontroll csoporttól, amely eredmények alapján arra következtetnek, hogy a MFA-k autizmusban az első trimeszter után alakulnak ki (Tripi és mtsai,2008). Cheung és munkatársai az inter-orbitális távolságot találták szignifikánsan nagyobbak autisták között (Cheung és mtsai,2011). Egy újabban közölt vizsgálatban, ahol a szerzők 324 autizmussal élő gyermek fényképének elemzését végezték el, az autizmussal élő gyermekek esetében szignifikánsan több diszmorfias jeget találtak (Angkustrisi és mtsai,2011). Jelen vizsgálatunk során a minor fizikális anomáliák individuális elemzése arra mutatott rá, hogy a 4 szignifikánsan gyakoribb MFA közül egy volt minor malformáció (primitív fül) és három fenogenetikai variáns (abnormális filtrum, clinodactylia, 1. és 2. lábujj közti szélesebb rés), amely alapján az első és a második trimeszter során is bekövetkező, az agyfejlődést érintő inzultus valószínűsíthető. Közlésünk megjelenése után egy svéd kutatócsoport közölt – a minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat hozzánk hasonlóan elkülönítve elemző - tanulmányt, amelyben autizmus spektrum zavarban szenvedő felnőtt betegek körében szignifikánsan magasabb összes MFA gyakoriságot közöltek, valamint gyakoribbnak

találták a MFA-k megjelenését a craniofacialis régióban, azon belül is a fül esetében (Manouilenko és mtsai,2014). Eredményeink alapján szükségesnek látszik a vizsgálat kiterjesztése nagyobb beteganyagra, illetve a minor fizikális anomáliák Méhes skálával történő vizsgálata más autista mintákon is.

9.3 Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél²⁹

Tényi T., Csábi Gy., Szili I., Hamvas E., Herold R., Trixler M. /2005/: Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél. **Gyermekgyógyászat**, 56, 45-49.

Tényi T., Csábi Gy. /2006/: Gyermekpszichiátriai tanulmányok. **Pécsi Tudományegyetem, Pécs.**

Tényi T., Csábi Gy., Hamvas E., Varga E., Herold R. /2008 /: The decoding of the flouting of the Gricean relevance maxim is impaired in mental retardation caused by perinatal hypoxia. A brief report. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 10, 271-274.

HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az elmeműködéssel foglalkozó korszerű moduláris és konnekcionista elméletek fényében izgalmas kognitivistai kutatási irányra vált a különböző gyermek és felnőtt pszichiátriai kórképek esetében észlelhető tudatelméleti és nyelvpragmatikai deficitek feltárása (Lukács, Pléh, 2003, Pinker, 1999). Mint azt már említettük, nyelvfilozófiai és kognitív tudományi tézis, hogy a mások tudásáról való gondolkodásunk és a nyelv adekvát használata szorosan összefüggenek egymással, így a tudatelméleti és a nyelvpragmatikai kutatások eredményei között szoros kölcsönhatás áll fenn (Pinker, 1999, Shatz, 1994). A gyermekpszichiátrián belül elsősorban a pervazív zavarok (autizmus, Asperger szindróma) és bizonyos mentális retardációk (elsősorban a Williams-szindróma), esetében van hagyománya a tudatelmélettel kapcsolatos kutatásoknak (Lukács, Pléh, 2003). Több közlés is megjelent, amely a kromoszómaaberrációk vagy az ismeretlen etiológiájú mentális retardációk esetében vizsgálja a tudatelméleti készségeket, illetve azok zavarát. Míg korábban alapelveként fogalmazódott meg, hogy mentális retardáció esetében nincs mentalizációs deficit (Happé, 1994, Tager-Flusberg, Sullivan, 1994), az utóbbi években több tanulmányban is ennek ellenkezőjéről számoltak

²⁹ A kutatást az Oktatási Minisztérium Békésy György Posztdoktori Ösztöndíja támogatásával folytattam.

be (Benson és mtsai, 1993, Klusek és mtsai, 2014, Selas, Helland, 2016). Yirmiya és mtsai (1998) három vizsgálat metaelemzése alapján arra a következtetésre jutottak, hogy mentális retardáció esetén mentalizációs deficit van jelen, de az etiológia fontos változónak tekinthető.

Az elmúlt 20-25 év során több közlés is született a mentalizációt vizsgáló eljárásokkal kapcsolatosan mentális retardáció esetében, mellyel szemben sokkal kevesebb kutatás történt a nyelvpragmatikai deficitre irányulóan. Ismert olyan közlés, amely szerint autista gyermekek sikertelenül igyekeznek dekódolni a társalgási maximák megsértésével kifejezett üzenetet (Surian és mtsai, 1996). Legújabbban autista és fragilis X szindrómában szenvedő gyerekek pragmatikai nyelvi deficitjéről számoltak be (Klusek és mtsai, 2014). Abbeduto és munkatársai (2004) a gyenge mentalizáció összefüggéseit vizsgálva intellektuális deficit esetén gyengébb narratív nyelvi készségeket találtak, amely összefüggést mutatott a mentalizációs feladatokban nyújtott rosszabb teljesítménnyel. Down szindrómás betegek esetében Johnston és Stansfield (1997) a normál tartományba tartozó nyelvpragmatikai teljesítményt talált, míg Selas és Helland (2016) Noonan szindrómás betegek esetében észlelt pragmatikai deficitet kontrollokkal összehasonlítva. Jelen vizsgálatunkban a grice-i relevancia maxima megsértésének dekódolási zavarát tanulmányoztuk közepesen retardált, perinatalis hypoxiás etiológiájú gyermekeknél.

MÓDSZEREK

20 mentálisan retardált és 20 normál kontroll gyermek esetében végeztünk vizsgálatot. A pácienseket és a kontroll személyeket nem, mentális kor, etnikai hovatartozás alapján illesztettük egymáshoz. A gyermekek intelligenciáját a Budapest-Binet teszt alapján állapítottuk meg, és az a 45 és 50-es IQ érték közöttinek adódott. A gyermekek egy

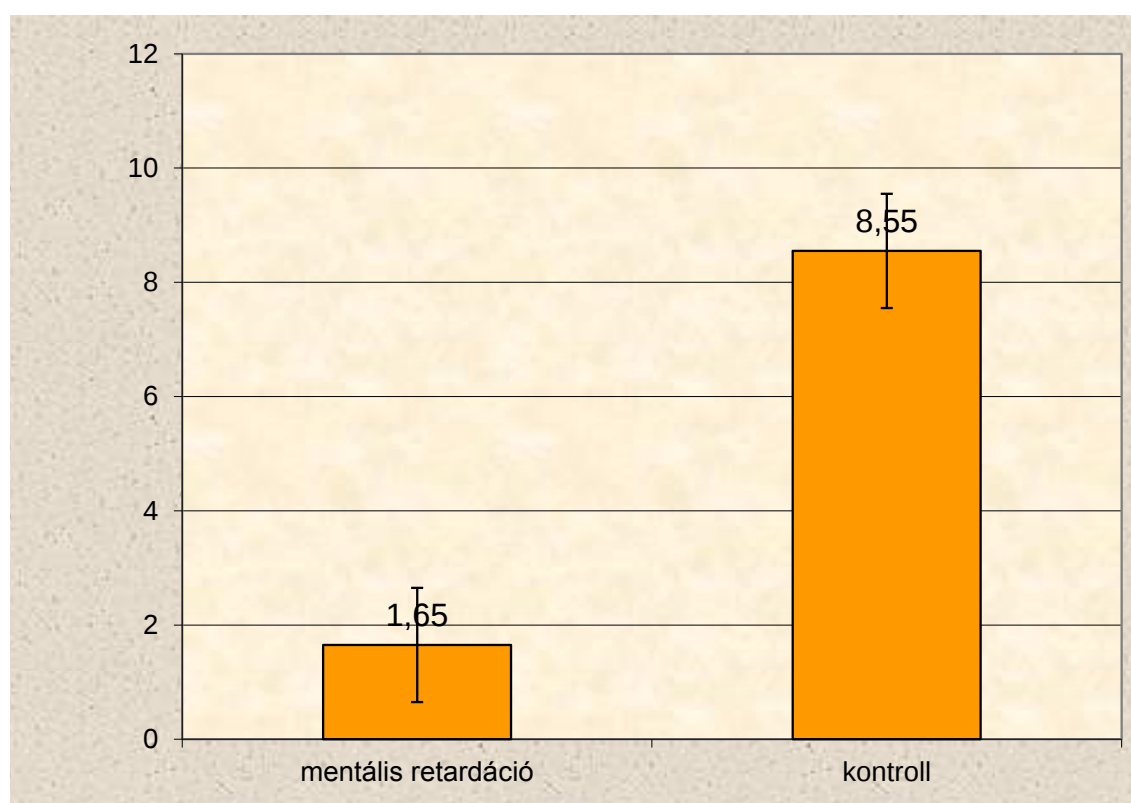
gyógypedagógiai iskola tanulói voltak, a vizsgálatba csak perinatalis hypoxiás etiológiájú mentálisan retardált személyeket vettünk fel. A gyermekek az értelmi fogyatékoság mellett egyéb szomatikus betegségben nem szenvedtek, farmakoterápiában nem részesültek. Komorbid diagnózisú gyermekeket kizártunk a vizsgálatból. A beteg gyermekek életkora 12 és 14 között, a mentális elmaradás 5 és 6 év között volt. Valamennyi gyermek szülője beleegyező nyilatkozatot írt alá a vizsgálat előtt. A pragmatikai deficit mérésére a grice-i relevancia maxima megsértését objektiváló 5 rövid "kérdés-felelet párt" használtunk, amely során a vizsgált személynek fel kellett ismernie a rejtett tartalmat (6.Függelék). A vizsgált személyeknek értelmezni kellett a párbeszédekben adott válaszokat, a vizsgálók 0 és 2 pont közötti tartományban pontoztak minden választ, ahol 0 járt akkor, ha a vizsgált személy egyáltalán nem értette a válaszban rejlő valódi véleményt és 2 pont, ha helyesen értelmezte a valós üzenetet. Egy-egy vizsgált személy így maximum 10 pontot kaphatott. A vizsgálatot két vizsgáló (Csábi Györgyi, Tényi Tamás) végezte, akik egy vizsgálat előtt végzett mérés során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a kappa értéke 0.75 felett volt. Az eredményeket kétmintás t-próbával és a kis esetszámba való tekintettel a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel értékeltük ki.

EREDMÉNYEK

A mentálisan retardált gyermekek szignifikánsan több hibát vétettek a relevancia maxima megsértésének dekódolása során (a betegek átlaga: 1,65; SD: 1,395; SE: 0,312; a kontrollok átlaga: 8,55; SD: 1,872; SE: 0,418). A Student t-próba magasan szignifikánsnak adódott ($t=13,08$; $p=0,0001$; 95% CI: [5,795, 8,005]). A kis esetszámba tekintettel eredményeinket a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel is ellenőriztük,

amely megerősítette a talált statisztikailag szignifikáns különbséget a mentálisan retardált és az egészséges gyermekek között ($p=0,0001$) (17. Ábra).

17.ábra – Relevancia maxima megsértésének dekódolási különbsége a két csoportban.



MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk először mutatott rá, hogy a perinatalis hypoxiával összefüggő közepesen mentális retardált gyermekek esetében nyelvpragmatikai deficit mutatható ki. Lényegesnek tartjuk ebből a szempontból, hogy egy etiológiailag homogén csoport esetében mutattuk ki a pragmatikai zavart, hiszen vannak olyan vizsgálatok, melyek arra hívják fel a figyelmet, hogy a mentális retardáció etiológiai faktorai nagymértékben befolyásolják, hogy milyen kognitív zavarok alakulnak ki (Yirmiya és mtsai,1998). Így szemben a mi eredményeinkkel, Down szindróma esetén a normál tartományba tartozó nyelvpragmatikai teljesítményt észleltek (Johnston és Stansfield,1997), míg legújabban

Selas és Helland (2016) Noonan szindrómás betegek esetében pragmatikai deficitet észlelt kontrollokkal összehasonlítva. Eredményeink részben magyarázhatják a mentális retardáció esetén fennálló szociális inkompetencia bizonyos dimenzióit, mint ahogyan markáns adatok utalnak arra, hogy az intellektuális deficit esetén jelenlévő nyelvpragmatikai zavar összefüggést mutat a mentalizációs teljesítménnyel (Abbeduto és mtsai,2004). Hasonlóan látja ezt Shatz (1994) a normál fejlődési folyamatok szempontjából is, mivel adatai szerint a gyermekek mentalizációs képességeinek fejlődése specifikusan kötődik a társalgási konvenciók elsajátításához.

A már említett, szemiózis neuropszichológiájával kapcsolatos eredmények (Kuperberger és mtsai, 2000, Lukács,Pléh, 2003, Tényi és mtsai,2002) fényében különösen fontos lehet, hogy egy-egy közös etiológiájú és súlyosságú mentális retardáció esetében részletes tudatelméleti és nyelvpragmatikai vizsgálatokat kezdeményezzünk, ahogy az a ritka Williams szindróma esetében az úgynevezett "koktél-parti psziché" háttérében húzódó tudatelméleti sajátság feltárásával már részben megtörtént (Lukács,Pléh,2003). Ugyanakkor Cascella (1999) arra hívja fel a figyelmet, hogy a mentálisan retardált gyermekek esetében a kommunikációs készségek stimulálása és a mindennapi nyelvpragmatikai készségeket igénylő rutinok támogatása és fejlesztése az egyik legfontosabb feladat, azaz a szociális percepciók és az elvárások területén levő deficitek feltárása és fejlesztése az egyik legjelentősebb kihívás a mentálisan retardált gyermekekkel való gyógypedagógiai foglalkozásban. Általánosabban azonban ez azt is jelenti, hogy a fejlődést globálisan érintő mentális retardációk esetében perspektívái lehetnek egy, a korábbinál markánsabb - etiológiai és agypatológiai értelemben vett - terület-specifikus kutatási és intervenciós stratégiának is.

10 Új eredmények összefoglalása

- A szkizofréniával élő és alkoholdependens betegek körében folytatott minor fizikális anomália vizsgálatunk az első volt a szkizofrénia kutatás szakirodalmában, amely a minor fizikális anomáliák gyakoriságát egy olyan mérőeszköz (Méhes-skála) felhasználásával tanulmányozta, amely elkülöníti az organogenezis időszaka alatt kialakult minor malformációkat és az organogenezist követően kialakuló fenogenetikai variánsokat. Ez az elkülönítés segítséget nyújthat az idegfejlődési deficit idejének pontosabb megismerésében (első vagy második trimeszter, esetlegesen későbbi prae-natalis/perinatalis időszak). Megállapítottuk, hogy a szkizofrén csoportban az abnormalitások 60%-a az organogenezis során alakult ki, míg 40%-a az azt követő időszakban, s hogy mind a minor malformációk, mind a fenogenetikai variánsok esetében magasabb prevalencia volt igazolható egyes individuális minor fizikális anomáliákat vizsgálva.
- Alátámasztottuk a minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás közötti összefüggést szkizofréniában, azaz a minor fizikális anomáliák megnövekedett száma együtt járt a kromoszóma fragilitás megnövekedésével.
- Szkizofrén betegek és kontroll személyek kromoszómaaberrációkra és időelőtti centroméra szétválásra vonatkozó adatai statisztikailag szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak a szkizofrén csoportban.
- A szkizofrén és a bipoláris zavarban szenvedő betegek minor anomália-profiljára irányuló vizsgálatunk eredményei igazolták, hogy a szkizofrén csoportban, de kisebb prevalenciával a bipoláris csoportban is, a száj és a fej régióinak minor fizikális anomáliái gyakoribbak a kontroll csoport adataival összehasonlítva. A kutatás a bipoláris csoport

esetében az első volt, amely a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok gyakoriságát elkülönítve elemezte.

- A szakirodalomban elsőként vizsgáltuk homicídiumot elkövetett vagy megkísérelt szkizofréniával élő betegek minor fizikális anomália-profilját, nem erőszakos páciensekkel összehasonlítva. Az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknél nagyobb számban találunk minor fizikális anomáliákat, amely támogatja azon feltételezést, hogy a betegek ezen alcsoportjában súlyosabb neurobiológiai deficit azonosítható.

- A szakirodalomban elsőként számoltunk be minor fizikális anomáliák, minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetésével történő elemzéséről szkizofrén páciensek hozzátartozói körében, rámutatva, hogy az abnormális agyi fejlődést okozó károsodások megjelenhetnek az első és második trimeszter alatt is (csak a fenogenetikai variánsok voltak gyakoribbak szkizofrén betegek hozzátartozói között), azonban jelentős adat, hogy egy minor malformáció (lapos homlok) nagyobb gyakoriságot mutatott a betegek hozzátartozóinak csoportjában. Eredményeink a minor fizikális anomáliák endofenotípus jellegére utalnak.

- Korábbi vizsgálatok a szkizofréniában észlelhető mentalizációs deficitet az akut fázishoz kötődő állapotmarkerként értelmezték, és nem találtak eltérést a remissziós fázisban. Kutatásunkban – a szakirodalomban elsőként - azt találtuk, hogy a páciensek mentalizációs teljesítménye remissziós fázisban is gyengébb volt, amit leginkább az irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozott meg. Megállapítottuk, hogy a mentalizációs deficit szkizofréniában vonásmarker.

- A nyelvpragmatikai készségeket tanulmányozó vizsgálatunk eredményei támogatták a nyelvpragmatikai diszfunkcionalitás meglétét szkizofréniában. Új eredmény volt, hogy

szemben az addig egyetlen, a grice-i maximákra irányuló szisztematikus vizsgálattal, kutatásunkban deficitet találtunk a relevancia maxima megsértésének dekódolása során is.

- Voxel-alapú morfometriás MRI vizsgálatunk a szakirodalomban az első volt, amely kapcsolatot igazolt a mentalizációs deficit és a szürkeállomány eltérő volumene között szkizofréniában. Eredményeink a temporalis és az orbitofrontalis területek strukturális abnormalitására mutattak rá a mentalizációs deficit háttereként szkizofrénia korai fázisában, s aláhúzták a korai felismerés és a megfelelő kezelés szükségességét.

- A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata szkizofréniában azt az eredményt igazolta, hogy azok a szkizofrén betegek, akik jó szemantikus-, és - a Wechsler teszttel mérhető - jó neurokognitív készségekkel is rendelkeznek, részben képesek a hiányzó mentalizációs képességük kompenzálására a metaforákat és az iróniát tartalmazó társalgási helyzetekben. Ezzel szemben a nagyobb mentalizációs erőfeszítést igénylő társalgási implikatív dekódolási zavarra ezen kompenzáló készségekkel már nem ellensúlyozható.

- Funkcionális MRI vizsgálatunk a szakirodalomban az első volt, amely az iróniaértés neurális hátterének tanulmányozását tűzte ki szkizofréniában. Eredményeink azt mutatják, hogy szkizofréniában, az ironikus kijelentés indirekt tartalmának megértési zavarával párhuzamosan egy abnormális, szegényes neuronális működés figyelhető meg a frontális, a temporalis és a parietalis régiókban.

- Egy következő fMRI vizsgálatunk eredményei szerint, szkizofrén betegek egy olyan csoportjában, melyben a betegek mindegyike jó neurokognitív készségekkel rendelkezett, a betegek a kontroll csoporthoz hasonlóan teljesítettek az irónia feladatokban. Annak ellenére, hogy a két csoport teljesítménye a feladatmegoldás terén hasonló volt, a betegek aktivációs mintázata az irónia feladatok kontextus fázisa alatt

szignifikánsan eltért az egészségesekétől. Annak érdekében, hogy megtudjuk, vajon mi állhat e jelenség hátterében, deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a feladat kontextus fázisa alatt. Ennek eredményeképpen azt találtuk, hogy míg az egészségesek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak, addig a betegek esetében egyáltalán nem detektáltunk deaktivációt.

- A szakirodalomban elsőként írtam le a megfertőzöttségi téveszme (Ekbom-tünet) és a sajátság téveszme társulását szkizofréniában.
- A kóros identifikációk egy formáját írtuk le, amellyel kapcsolatban a „szelf klonális pluralizációja” elnevezést javasoltuk.
- A szakirodalomban elsőként közöltem a korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme jelenségét.
- Szintén első szakirodalmi közlés volt a terhességi téveszme és a megfertőzöttségi téveszme férfi betegben történt társulásáról közölt esettanulmány.
- A szakirodalomban elsőként számoltam be, a folie a deux – Gralnick által leírt – két altípusa (a folie communiquée és a folie simultanée) együttes megjelenéséről.
- A szakirodalomban elsőként közzétettünk minor fizikális anomália vizsgálatot, amelyben nem-familiáris unipoláris major depressziós betegeket hasonlítottunk össze kontroll személyekkel. Ezen negatív vizsgálat arra mutathat rá, hogy a nem-familiáris unipoláris major depresszió – a pszichózisok kontinuumán (Crow,1990, Akabiev és mtsai, 2014)
- a kongenitális szkizofréniához viszonyítva a másik póluson helyezkedik el, amely kórkép esetében azok a hasonlóságok, amelyek a szkizofrénia és a bipoláris zavarok marker-profilja esetében észlelhetők, eltűnni látszanak.

- A minor fizikális anomáliák prevalenciájára vonatkozó adataink támogatják a bipoláris I-es és bipoláris II-es zavar hátterében feltételezhető idegfejlődési deficit meglétét. Mindkét csoportban a minor malformációk gyakoribbak voltak a kontrollokhoz képest, amely adatok hangsúlyosan utalhatnak egy korai - az első trimeszterben elszenvedett - genetikai és/vagy környezeti inzultus jelentőségére a kórkép etiológiájában. Dolgozatunk az első volt a szakirodalomban, amely a minor fizikális anomáliák prevalenciáját bipoláris II-es zavar esetében vizsgálta, tanulmányunk támogatja az abnormális neurodevelopmentális folyamatok szerepét ebben az alcsoportban is.
- Vizeletszteroid-profilokat depresszióban vizsgálva, azt találtuk, hogy a kortizol szint emelkedése a depressziós nők és a DHEA szint csökkenése a depressziós férfiak körében, utalhat arra, hogy a hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely működése eltérően módosul a két nemnél depresszió esetében. A vizeletszteroid metabolit arányok alapján igazolódott, hogy a 11β -HSD enzimrendszer működése nemtől függetlenül módosult a depresszióban szenvedő betegeknél, azonban a változás mértéke nagyobb volt a depresszióban szenvedő férfiak esetében.
- A szakirodalomban elsőként vizsgáltuk a minor fizikális anomáliák gyakoriságát Tourette-szindrómában. A magasabb prevalencia a betegek esetében arra utal, hogy a betegség kóreredete az idegfejlődés korai szakaszaival mutat összefüggést.
- A minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönítve vizsgáló tanulmányunk az első ilyen volt az autizmus kutatásában. Jelen vizsgálatunk során a minor fizikális anomáliák individuális elemzése arra mutatott rá, hogy a 4 szignifikánsan gyakoribb minor fizikális anomália közül egy volt minor malformáció (primitív fül) és három fenogenetikai variáns (abnormális filtrum, clinodactylia, 1. és 2. lábujj közti

szélesebb rés), amely alapján az első és a második trimeszter során is bekövetkező, az agyfejlődést érintő inzultus valószínűsíthető.

- A szociális kogníciót mentális retardációban tanulmányozó vizsgálatunk először mutatott rá, hogy a perinatalis hypoxiával összefüggő közepesen mentális retardált gyermekek esetében nyelvpragmatikai deficit mutatható ki.

11 Irodalom

- Abbeduto, L., Short-Meyerson, K., Benso, G., Dolish, J. 2004. Relationship between theory of mind and language ability in children and adolescents with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 48:150-159.
- Abu-Akel, A. 1999. Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics & Cognition*, 7:283-311.
- Abu-Akel, A., Abushua'leh, K. 2004. 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophr Res*, 69:45-53.
- Adityanjee, A.M. 1995. Delusion of pregnancy in males. A case report and literature review. *Psychopathology*, 28:307-311.
- Agnew, H.W., Webb, W.B., Williams, R.C., 1967. Sleep patterns in late middle age males: an EEG study. *Electroenceph. Clin Neurophysiol*, 23:168-171.
- Ahuja, N., Vasudev, K., Lloyd, A. 2008. Hyperprolactinaemia and Delusion of Pregnancy. *Psychopathology*, 41:65-68.
- Ahuja, N., Moorhead S., Lloyd, A.J., Cole, A.J., 2008. Antipsychotic induced hyperprolactinemia and delusion of pregnancy. *Psychosomatics*, 49:163-167.
- Akabaliev, V.H., Sivkov S. T., 2007. Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 150:81-88.
- Akabaliev, V., Sivkov, S., Mantarkov, M., Ahmed-Popova, F. 2011. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord*, 135:193-200.
- Akabaliev, V., Sivkov, S., Mantarkov, M. 2014. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord*, 16:633-641.
- Akbarian, S., Bunney, W.E., Potkin, S.G., Wigal, S.B., Hagman, J.O., Sandman, C.A., Jones, E.G., 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 169-177.
- Akbarian, S., Vinuela, A., Kim, J.J., Potkin, S.G., Bunney, W.E., Jones, E.G. 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:178-187.
- Aksoy-Poyraz, C., Poyraz, B.C., Turan, S., Arikan, M.K., 2011. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*, 190: 85-90.
- Alexander, R.C., Reddy, R., Mukherjee, S. 1992. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 31 :209A
- Alexander, R.L., Mukherjee, S., Richter, J., Kaufmann, C.A. 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia. *J. Nerv Ment Dis*, 182:639-644.

- Ali, J.A., Desai, K.D., Ali, L.J. 2003. Delusions of pregnancy associated with increased prolactin concentrations produced by antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6:111-115.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR) American Psychiatric Association, Washington DC.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Amin, S., Singh, S.P., Brewin, J., Jones, P.B., Medley, I., Harrison, G. 1999. Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. *Br J Psychiatry*, 175:537-543.
- Anderson, D.N., Williams, E. 1994. The delusion of inanimate doubles. *Psychopathology*, 27: 220-225.
- Andreasen, N.C., Hoffman, R.E., Grove, W.M. 1985. Mapping abnormalities in language and cognition. In: Alpert (ed.) *Controversies in Schizophrenia: Changes and Constancies*. New York, Guilford Press, 199-226.
- Andreasen, N.C., Rezzi, K., Alliger, R., Swayze, I.I., Falum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic - naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 943-958.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., Flaum, M. 1995. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 52:341-351.
- Andreasen, N.C., Calage, C.A., O'Leary, D.S. 2008. Theory of Mind and Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study of Medication-Free Patients. *Schizophr Bull*, 34: 708-719.
- Angkustrisi K., Krakowiak P., Morghaddam B. et al. 2011. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorders. *Autism*, 6:746-760.
- Angst, J., Felder, W., Lohmeyer, B. 1979. Schizoaffective disorders. Results of a genetic investigation. *J Affect Disord*, 1:139-153.
- Arató, M., Rihmer, Z. 1986. Seasonal influence on the dexamethasone suppression test results in unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 813.
- Arnold, S.E., Hyman B.T., van Hoesen, G.W., Damasio, A.R., 1991. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 625-632.
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., McIntosh, A.M., 2009. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195:194-201.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., Murray, R.M. 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184:110-117.

- Ashburner, J., Friston, K.J. 2000. Voxel-based morphometry- the methods. *NeuroImage*, 11:805-821.
- Axelson, R., Walstrom, J. 1984. Chromosome aberrations in patients with psychosis. *Hereditas*, 100:19-31.
- Balgir, R.S. 1982. Dermatoglyphics in unipolar depression. Relevance of family history. *Hum Hered*, 32: 428–431.
- Bánki M. Cs. 2000. Szkizofrénia: neurotranszmisszió és farmakoterápia. In: Bitter I., Füredi J. (szerk.) *Szkizofrénia*. Budapest, Medicina Kiadó, 60-94.
- 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.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. 1985. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21: 37-46.
- Bauer, A., Mosler, A. 1970. Die Behandlung des Dermatozoenwahns. *Arzneimittel Forschung*, 20: 884-886.
- Bearden, C.E., Rosso, I.M., Hollister, J.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Cannon, T.D. 2000. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26: 395-410.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mochd, J.E., Erbaugh, J.K. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
- Becker, H.K. 1963. Karl Koller and cocaine. *Psychoanal Q*, 32: 309-373.
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A., et al. 2009. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 114:154-160.
- Benes, F.M., Davidson, J., Bird, E.D., 1986. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 43:31-35.
- Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., Sangiovanni, J.P., Vincent, S.I., 1991. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatr*, 48:998-1001.
- Benson, G., Abbeduto, L., Short, K., Nuccio, J.B., Maas, F. 1993. Development of a theory of mind in individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard*, 98:427-433.
- Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., Kindermann, P. 2001. Persecutory delusions, a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*, 21:1143-1192.
- Bergen, S.E., O'Dushlaine, C.T., Ripke, S., Lee, P.H., Ruderfer, D.M., Akterin, S. et al. 2012. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 17:880-886.
- Berner, R. 1979. *Psychiatrische Systematik*. H. Huber V. Bern—Stuttgart—Wien.
- Berrios, B.E., Beer, D. 1994. The notion of a unitary psychosis: a conceptual history. *Hist Psychiatry*, 5:13-36.

- Bers, N., Conrad, K.1954. Die chronische taktile Halluzinose. *Fortschr Neurol*, 22:254-270.
- Bhate, M.S., Spear, J.C.M., Robertson, P.E.1989.Delusions of pregnancy in men. *Br J Psychiatry*,155:423.
- Biederman, J., Lerner, Y., Belmaker,R.H.1979. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*,36:327-333.
- Bleuler, E.1911/1950. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York, International Universities Press.
- Bleuler, M.1978.*The Schizophrenic Disorders. Long-term Patient and Family Studies*. New Haven and London, Yale Univ. Press.
- Bogerts, B., Meerts, E., Schonfeld-Bausch, R., 1985. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 42:784-791
- Bokhari, R., Bhatara, V.S., Bandettini, F., McMillin, J.M.1998. Postpartum psychosis and postpartum thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology*,23:643-650.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res*, 109:1-9.
- Bosco,F.M.,Gabbatore, I.,Gastaldo, L.,Sacco,K. 2016. Communicative-narrative treatment in schizophrenia: a pilot study. *Front Psychol*,7:166.
- Bradley, S.J.2000. *Affect regulation and the development of psychopathology*. New York, The Guilford Press.
- Braff, D.L.2015. The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophr Res*, 163:1-8.
- Brockington,I. 1996. *Motherhood and mental health*.Oxford, Oxford University Press.
- Brown, A. S., van Os, J., Driessens, C., Hoek, H.W., Susser, E.S., 2000. Futher evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry*, 157: 190-195.
- Brown, J., Schwartz, RA.2003. Supernumary nipples: an overview. *Cutis*,71: 344-346.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.-C., & Decety, J. 2003. Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 41: 1574-1582.
- Brunet-Gouet E., Decety J., 2006. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res*, 148:75–92
- Bruton, C.J., Crow, .TJ., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C., Roberts, G.W., 1990. Schizophrenia and the brain: a prospective cliniconeuropathological study. *Psychol Med*, 20: 285-304.
- Brüne, M. 2005. „Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*, 31: 21-42.

- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämer, C., Sonntag, C. 2007. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res*,92:151-159.
- Brüne, M., Lissek, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Peters, S., Nicolas, V., Juckel, G., et al. 2008. An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with “passivity” symptoms. *Neuropsychologia*, 46:1992-2001.
- Buckley, P.F.,1998. The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 186:79-86.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124:1-38.
- Cannon, M., Murray,R.M. 1998. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child*,78: 1-8.
- Cannon, T.D., van Erp, T.G., Rosso,I.M., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Pirkola,T. et al.2002. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*,59:35-41.
- Capgras, J., Reboul-Lachaux, J.1923.Illusion des Sosies dans un delire systématique chronique. *Bull Soc Clin Méd Ment*, 11:6-16.
- Cascella, P.W.1999. Communication disorders and children with mental retardation. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 8:61-75.
- Caseras, X., Lawrence, N. S, Murphy, K.,Wise, R.G., Phillips,M.L., 2013. Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry*, 170:533-541.
- Casper,R.C., Kocsis, J., Dysken,M., Stokes, P., Croughan, J., Maas, J.1988. Cortisol measures in primary major depressive disorder with hypersomnia or appetite increase. *J Affect Disord*, 15:131-140.
- Chan, R.C.K., Gottesman, I.I. 2008. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or a Northern star? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32:957-971.
- Chang,W.C., Pang,S.L.,Chung,D.W.,Chan,S.S.2009. Five-year stability of ICD-10 diagnoses among Chinese patients presented with first-episode psychosis in Hong-Kong. *Schizophr Res*, 115:351-357.
- Chao,T-K.,Pringsheim,T. 2014. Prenatal risk factors for Tourette syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*,14:53,1-19.
- Chapman, A.H., Vieirea, Silva, D.1998. Folie a deux dissociative disorder in prepubertal children. Report of two cases with EEGs. *Arch Neuropsychiatry*,56: 646-649.
- Chaturvedi, S.K.1989. Delusions of pregnancy in men, case report and review of literature. *Br J Psychiatry*,154:716-718.
- Chen, V.C.H., Shih H.H.,Wang-Wuu, S., Tai,J.J., Wun,K.D.1998. Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia. *Hum Gen*,103:702-706.

- Chengappa, K.N.R., Steingard, S., Brar, J.S., Keshavan M.S.1989. Delusion of pregnancy in men. *Br J Psychiatry*, 155:422.
- Cheung C., McAlonan G.M., Fung Y.Y. et al.2011. MRI study of minor physical anomaly in childhood autism implicates aberrant neurodevelopment in infancy. *PLOS One*, 6: e20246.
- Chew,L.J.,Fusar-Poli, P., Schmitz, T. 2013. Oligodendroglial alternations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*, 35:102-129.
- Chodirker, B.N.,Chudley, A.E.,Ray,M.,Wickstrom, D.E.,Riordan,D.I.1987. Fragile 19p13 in a family with mental illness. *Clin Genet*,31:1-6.
- Chowdhury,A.N.,Mukherjee, H.,Ghosh, K.K., Chowdhury,S.2003. Puppy pregnancy in humans: a culture-bound disorder in rural West Bengal, India. *Int J Soc Psychiatry*,49:35-42.
- Christodoulou, G.N.1978. Syndrome of subjective doubles. *Am J Psychiatry*,135: 249-251.
- Christodoulou G.N. (ed),1986. *The Delusional Misidentification Syndromes*. Karger, Basel.
- Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C., 1987. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol*,22: 487-497.
- Church, J.A., Schlaggar, B.L.2014. Pediatric Tourette syndrome: insights from recent neuroimaging studies. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 3:386-393.
- Class, Q.A., Abel, K.M., Khashan, A.S., Rickert, M.E., Dalman, C., Larsson, H. et al. 2014. Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychol Med*, 44:71-84.
- Cohn, C.K., Rosenblatt, S., Faillace L.A.1977.Capgras' syndrome presenting as postpartum psychosis. *South Med J*, 70:942.
- Compton, M.T., Bollini, A.M., McKenzie, Mack.,L., Kryda, A.D., Rutland, J., et al., 2007. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*, 94: 64–73.
- Compton, M.T., Chan, R.C.K., Walker, E.F., Buckley, P.F., 2011. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 29:245–250.
- Consoli, A.,Brunelle, J.,Bodeau, N., Louet,E.,Deniau,E., Perisse, D. et al.2014. Diagnostic transition towards schizophrenia in adolescents with severe bipolar disorder type I: an 8-year follow-up study. *Schizophr Res*,159:284-291.
- Corcoran, R., Frith, C.D.1996.Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1:305-318.
- Courbon, P., Fail, G.1927. Syndrome d'illusion de Fregoli et schizophrenie. *Bull Soc Clin Med Ment*, 5:121-124.

- Courbon, R., Tusques, J. 1932. Illusions de intermetamorphose et de charme. *Ann Med Psychol*, 9:401-406.
- Courchesne, E., 1997. Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science*, 197: 589-592.
- Coyle, J.T., 1996. The glutaminergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry*, 3:241-253.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B., Faraone, S.V., Purcell, S.M. et al. 2013. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*, 45:984-994.
- Crow, T.J. 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*, 280:66-68.
- Crow, T.J. 1986. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry*, 149:419-429.
- Crow, T.J. 1990. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley Lecture *Br J Psychiatry*, 156: 788–797
- Crowner, M.L., Jaeger, J., Convit, A., Brizer, D., Volavka, J. 1987. Minor physical anomalies in violent adult inpatients. *Biol Psychiatry*, 22: 1163–1166.
- Culav-Sumic J., Vukic, C. 2010. Minor physical anomalies in women with recurrent unipolar depression. *Psychiatry Res*, 176:22-25.
- Csábi, Gy., Juricskay, S., Molnár, D. 2000. Urinary cortisol to cortisone metabolites in hypertensive obese children. *J Endocrinol Invest*, 23:435-439.
- Daniels, J.L., Forssen, U., Hultman, C.M., Cnattingius, S., Savitz, D.A., Feychting, M. et al. 2008. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*, 121:e1357-1362.
- David, A. S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P., Lewis, G., 1997. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med*, 27:1311-23.
- Davis, K.L., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148: 1474-1486.
- Danterdorfer, K., Maierhofer, D., Musalek, M. 1997. Induced hallucinatory psychosis. (Folie a deux hallucinatoire): pathogenesis and nosological position. *Psychopathology*, 30:309-315.
- Dean, K., Fearon, P., Morgan, K., Hutchinson, G., Orr, K., Chitnis, X., et al. 2006. Grey matter correlates of minor physical anomalies in the AeSOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry*, 189:221-8.
- Dean, K., Dazzan, P., Lloyd, T., Morgan, C., Morgan, K., Doody, G.A., et al. 2007. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res*, 89:86-90.
- Debes, N., Jeppesen, S., Raghava, J.M., Groth, C., Rostrup, E., Skov, L. 2015. Longitudinal magnetic resonance imaging (MRI) analysis of the developmental changes of Tourette

syndrome reveal reduced diffusion in the cortico-striatal-thalamo-cortical pathways. *J Child Neurol*, 30: 1315-1326.

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.

Dennett, D. 1983. Intentional systems in cognitive ethology: The Panglossian paradigm "defended". *Behavioral and Brain Sciences*, 6: 343-355.

Delice, M., Gurbuz, O., Oflezer, C., Kurt, E., Mandali, G., 2016. Palate size and shape in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 244: 273-278.

de la Serna, E., Baeza, I., Toro, J., Andrés, S., Puig, O., Sánchez-Guistau, V. et al. 2010. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res*, 116:159-167.

De León, J., Antelo, R.E., Simpson, G. 1992. Delusion of parasitosis or chronic tactile hallucinosis: hypothesis about their brain physiopathology. *Comp Psychiatry*, 33:25-33.

De Lisi, L.E., Reiss, A.L., Withe, B., Gerosn, E.S. 1988. Cytogenetic studies of males with schizophrenia. Screening for the fragile X chromosome and other chromosomal abnormalities. *Schizophr Res*, 1:277-281.

De Lisi, L.E. 2008. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34:312-321.

De Pauw, K. W. 1990. Three thousand days of pregnancy: A case of monosymptomatic delusional pseudocyesis responding to pimozide. *Br J Psychiatry*, 157:924-928.

De Pauw, K. W. 1994. Delusional Misidentification: A plea for an agreed terminology and classification. *Psychopathology*, 27:123-129.

Deutsch, H. 1945. *The Psychology of Women*. New York, Grune & Stratton.

Devinsky, O. 2009. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology*, 72:80-87.

Dollfus, S., Razafimandimby, A., Maiza, O., Lebain, P., Brazo, P., Beaucousin, et al. 2008. Functional deficit in the medial prefrontal cortex during a language comprehension task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 99:304-311.

Doody, G.A., Götz, M., Johnstone, E.C., Frith, C.D., Cunningham, Owens D.G. 1998. Theory of mind and psychosis. *Psychol Med*, 28: 397-405.

Done, D.J., Johnstone, E.C., Frith, C.D., Golding, J., Shephred, P.M., Crow, T.J. 1991. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ*, 302:1576-1580.

Drury, V.M., Robinson, E.J., Birchwood, M. 1998. "Theory of mind" skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med*, 28: 1101-1112.

Dunn, J., Murphy, J.B., Fox, K.M. 2007. Diffuse pruritic lesions in a 37-year-old man after sleeping in abandoned building. *Am J Psychiatry*, 164:1166-1172.

- Ekbom, K.A.1938.Der praesenile Dermatozoenwahn. *Acta Psychiat Neurol*,13: 227-259.
- Ekbom, K.A.1945.Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scan, Suppl*, 158:1-123.
- Ellis, H.D.,Luaute,J.P.,Retterstol,N. 1994. Delusional Misidentification Syndromes. *Psychopathology*, 27:117-120.
- Endicott, J., Spitzer, R.L. 1978. A diagnostic interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35:837-844.
- Enoch D., Ball H.2001. Uncommon psychiatric syndromes. London, Hodder Arnold.
- Eviatar, Z.,Just,M. A.2006.Brain correlates of discourse processing: an fMRI investigation of irony and conventional metaphor comprehension. *Neuropsychologia*, 44: 2348-2359.
- Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M., 1988. Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region - a morphometric study. *Biol Psychiatr*, 24:515-521.
- Falkai, P., Honer, W.G.,David, S., Bogerts, B., Majtenyi, C., Bayer, T.A. 1999. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25:48-53.
- Falkai,P., Schmitt,A.,Cannon, T.D.2011. „Pathophysiology of schizophrenia”. In: Gaebel,W. (ed.) *Schizophrenia: current science and clinical practice*. New York, Wiley-Blackwell,31-65.
- Fananas. L., Fuster,C., Guillamat, R., Miró, R. 1997. Chromosomal fragile site 1q21 in schizophrenic patients.(letter) *Am J Psychiatry*,154:716.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F.,MacLaughlin, R.A., Tesar,G.E., Pollack,M.H., Cohen, L.S. et al.1988. Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder. *Psychiatry Res*, 28:345-350.
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J.R., Grann, M. 2009. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 6, e1000120.
- Fatemi, S. H., Folsom,T.D.2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, 35:528-548.
- Feinberg, I., Koresko, R.L., Heller, N., 1967. EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging. *J Psychiatr Res*, 6: 107-144.
- Feinberg, I., 1974. Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiatr Res*, 10: 283-306.
- Feinberg, I., 1997. Schizophrenia as an emergent disorder of late brain maturation. In.: Keshavan, MS., Murray, RM. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ. Press. 237-252.
- Feingold, M., Bossert, W.H. 1974. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. *Birth Defects Orig Artic Ser*,10:1-16.
- Ferguson, H.C., Bartram,A.C.G., Fowlie,H.C., Cathro, D.M., Birchall, K., Mitchell, F.L.1964. A preliminary investigation of steroid excretion in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Acta Endocrinol*, 47:58-68.

- Fleminger, S., Burns, A. 1993. The delusional misidentification syndromes in patients with and without evidence of organic cerebral disorder: A structural review of case reports. *Biol. Psychiatry*, 33:22-32.
- Frias, J.L., Carey, J.C. 1996. Mild errors of morphogenesis. *Adv in Pediatr*, 43:27-75.
- Frith, C.D., Corcoran, R. 1996. Exploring "theory of mind" in people with schizophrenia. *Psychol Med*, 26:521-530.
- Frith, C.D., Allen, H.A. 1988. Language disorders in schizophrenia and their implication for neuropsychology. In: Bebbington P., McGuffin P. (eds.) *Schizophrenia: The Major Issues*. Oxford, Heinemann, 172-186.
- Gabbard, G.O. 2016. *A pszichodinamikus pszichiátria tankönyve*. Oriold és Társa, Budapest.
- Ganos, C., Kühn, S., Kahl, U., Schunke, O., Brandt, V., Bäumer, T. et al. 2014. Prefrontal cortex volume reductions and tic inhibition are unrelated in uncomplicated GTS adults. *J Psychosom Res*, 76:84-87.
- Garofalo, G., Ragusa, R.M., Argiolas, A., Scavuzzo, C., Spina, E., Barletta, C. 1993. Evidence of chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. *Ann Génét*, 36:132-135.
- Gavilán, J., M., García-Albea, J., E. 2011. Theory of mind and language comprehension in schizophrenia: Poor mind-reading effects figurative language comprehension beyond intelligence deficits. *J Neurolinguistics*, 24: 54-69.
- Gerard, E., Peterson, B.S. 2003. Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 55: 13-22.
- Ghaziuddin, M. 1991. Folie á deux and mental retardation: review and case report. *Can J Psychiatry*, 36:48-49.
- Giegling, I., Hosak, L., Mössner, R., Serretti, A., Bellivier, F., Claes, S., et al. 2017. Genetics of schizophrenia: a consensus paper of the WFSB task force on genetics. *World J Biol Psychiatry*, 23:1-14.
- Gilbert, S.J., Spengler, S., Simons, J.S., Steele, J.D., Lawrie, S.M., Frith, C.D., Burgess, P.W., 2006. Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J Cogn Neurosci*, 18:932-948.
- Gilmore, J.H., Murray, R.M. 2006. Prenatal and perinatal factors. In: Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O. (eds.) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc, 55-68.
- Giora, R. 1997. Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis. *Cogn Linguist*, 8-3: 183-206.
- Giora, R. 2002. Literal vs. figurative meaning: Different or equal? *J Pragmat*, 34:457-486.
- Gold, J.M., Herman, B.P., Randolp, C., Wyler, A.R., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1994. Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: a neuropsychological analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 51:265-272.

- Gong, Q., He, Y. 2015. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 77:223-235.
- Good, C.D., Johns, R., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14:21-36.
- Goodyer, I.M., Herbert, J., Altham, P.M.E., Pearson, J., Secher, S.M., Shiers, H.M. 1996. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year olds: Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone at presentation. *Psychol Med*, 26:265-273.
- Goodyer, I.M., Herbert, J., Altham, P.M.E. 1998. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year olds: III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychol Med*, 28:265-273.
- Goswami, K, Ram, D, Praharaj, SK. 2011. Minor physical anomalies and neurological signs in bipolar disorders: a comparative study. *Bipolar Disord*, 13:50.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:636–645.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2006. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav*, 2006:5:113-9.
- Gottesman, I.I. & Shields, J., 1972. *Schizophrenia and Genetics; a Twin Study Vantage Point*. Academic Press Inc, New York.
- Gottesman, I.I. & Shields, J., 1973. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 122: 15–30.
- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.-C., Bayle, F. J., Millet, B., Olie, J.-P., Krebs, M.-O., 2003. Neurological soft signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res*, 63:181–187.
- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.C., Bayle, F. J., Loo, H., Krebs, M.O., 2004. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res*, 125:21–28.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J. P., Loo, H., Krebs, M.O., 2004. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res*, 67:23–31.
- Grace, J.K., Kenneth, J. 1987. Delusory cleptoparasitosis: Delusions of Antropod Infestation in the home. *Pan-Pacific Entomologist*, 63:1.
- Gralnick, A. 1942. Folie á deux - the psychosis of association. A review of 103 cases and entire English literature: with case presentations. *Psychiatric Quarterly*, 16:230-236.
- Green, M.F., Satz, P., Gaier, D.J., Ganzell, S., Kharabi, F., 1989. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 15:91–99.
- Green, M.F., Satz, P., Christenson, C., 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr Bull*, 20:433–440.

- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J. 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff”? *Schizophr Bull*, 26:119-136.
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*, 34:1211-20.
- Greenberg, H.P. 1956. Crime and folie á deux. A review and case history. *J Ment Sci*, 102: 772-779.
- Greene, D.J., Black, K.J. Schlaggar, B.L. 2013. Neurobiology and functional anatomy of tic disorders. In: Martino, D., Leckman, J.L. (eds.) *Tourette syndrome*. Oxford University Press, Oxford. 238-275.
- Greene, D.J., Schlaggar, B.L., Black, K. 2015. Neuroimaging in Tourette syndrome: research highlights from 2014-2015. *Curr Dev Disord Rep*, 2:300-308.
- Greenwood, C., Husted, J., Bomba, M., Hodgkinson, K., Basset, A. 2004. Elevated rates of schizophrenia in a familial sample with mental illness and intellectual disability. *J Intellect Disability Res*, 48:531-539.
- Grice, H.P. 1968. Utterer's meaning, sentence meaning and word meaning. *Foundations of Language*, 4:225-242.
- Griengl, H. 2000. Delusional pregnancy in a patient with primary sterility. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 21:57-59.
- Griffiths, M.T., Sigmundsson, T., Takei, N., Frangou, S., Birkett, P.B., Sharma, T., Reveley, A.M., Murray, R.M., 1998. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64:56–60.
- Groen, K. 1925. Les dermatophobies. *Förhandlingar vid Nordisk Dermatologisk Förenings*. 6 möte 80.
- Gualtieri, C.T., Adams, A., Shen, C.D., Loiselle, D., 1982. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J Psychiatry*, 139:640-643.
- Gutiérrez-Galve, L., Bruno, S., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Summers, M., Cipolotti, L., Ron, M.A., 2012. IQ and fronto-temporal cortex in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 18:370-374.
- Gutiérrez, B., van Os, J., Vallés, V., Guillaumat, R., Campillo, M., Fananas, L. 1998. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 78:133-140.
- Hagberg, H., Gressens, P., Mallard, C. 2012. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurological and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*, 71:444-457.
- Hajek, T., Kopecek, M., Hoschl, C., Alda, M. 2012. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 37:333-343.

- Halverson, C.F., Victor, J.B. 1976. Minor physical anomalies and problem behavior in elementary school children. *Child Dev*, 47:281–85.
- Hamburger V., Oppenheimer, R.W., 1982. Naturally occurring neuronal death in vertebrates. *Neurosci Comment*, 1:39-55
- Hansen, C.R., Kroll, J., MacKenzie, T.B. 1982. Dehydroepiandrosterone and affective disorders. *Am J Psychiatry*, 139:386-387.
- Happé, F.G. 1993. Communicative competence and theory of mind in autism: a test of relevance theory. *Cognition*, 48:101-119.
- Happé, F.G. 1994. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped and normal children and adults. *J Autism Dev Disord*, 24:129-154.
- Hare, E.H. 1978. Variations in the seasonal distribution of births of psychotic patients in England and Wales. *Br J Psychiatry*, 132:155-158.
- Harvey, I., Ron, M.A., Duboulay, G., Wicks, D., Lewis, S.W., Murray, R.M., 1993. Reduction of Cortical Volume in Schizophrenia on Magnetic-Resonance-Imaging. *Psychol Med*, 23:591-604.
- Hayashi, H., Oshino, S., Ishikawa, J., Kawakatsu, S., Otani, K. 2004. Paroxetine treatment of delusional disorder, somatic type. *Hum Psychopharmacol*, 19:351-352.
- Hárdi, I., Saághy, M. 1978. Vél paraziták pszichiátriai problémái. *Orv Hetil*, 119:1831-1834.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., et al. 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*, 13:318-378.
- Haukvik, U.K., McNeil, T., Lange, E.H., Melle, I. Dale, A.M., Andreasen, O.A. et al. 2014. Pre- and perinatal hypoxia associated with hippocampus/amygdala volume in bipolar disorder, *Psychol Med*, 44: 975-985.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Neuropsychology*, 12:426-445.
- Herold, R., Simon, M., Kállai, J. 2016. Gondolkodás, cselekvéstervezés, döntési képességek neurobiológiája. Intencionalitás és pszichózis. In: Csernus, V., Kállai, J., Komoly, S. (szerk.) *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig*. Pécs, Dialóg Campus Kiadó, 1314-1329.
- Heslin, M., Deasi, R., Lappin, J.M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U. et al. 2016. Biological and psychosocial risk factors for psychotic major depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 51:233-245.
- Heuser, I., Deuschle, M., Luppa, P., Schweiger, U., Standler, H., Weber, B. 1998. Increased diurnal plasma concentration of DHEA in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:3130-3133.

- Hibar, D.P., Westlye, L.T., van E.T., Rasmussen, J., Leonardo, C.D., Faskowitz, J. et al. 2016. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 21:1710-1716.
- Hill, S.K., Reilly, J.L., Keefe, R.S., Gold, J.M., Bishop, J.R., Gershon, E. et al. 2013. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network, on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry*, 170:1275-1284.
- Hoek, H.W., Brown, A.S., Susser, E. 1998. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33:373-379.
- Hollis, C., Taylor, E. 1997. Schizophrenia: a critique from the developmental perspective. In: *Neurodevelopment and Adult Psychopathology* (ed. Keshavan, M.S., Murray R.M.), Cambridge, UK, Cambridge University Press, 213-233.
- 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.
- Hopkinson, G. 1970. Delusions of infestation. *Acta Psychiatr Scand*, 46: 111-119.
- Horan, W., Kern, R., Shokatfadaei, K., Sergi, M., Wynn, J., & Green, M. 2008. Social cognitive skills training in schizophrenia: An initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophrenia Research*, 107:47-54.
- Hozer, F., Houenou, J., 2016. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *J Affect Disord*, 195:199-214.
- Huber, M., Kirchler, E., Karner, E., Pscha, E. 2007. Delusion of parasitosis and the dopamine transporter: a new insight of etiology? *Med Hypotheses*, 68:1351-1358.
- Hultman, C.M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R.M., Cnattingius, S. 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*, 318: 421-426.
- Huttenblocher, P.R., 1979. Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163: 195-205.
- Hyde, T.M., Stacey, M.F., Coppola, R., Handel, S.F., Rickler, K.C., Weinberger, D.R. 1995. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*, 45: 1176-1182.
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., 1998. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 155:1695-1702.
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., 2000. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res*, 34: 45-56.
- Ivkovic, M., Damjanovic, A., Paunovic, V.R. 2003. Correlation of neurodevelopmental disorders in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek*, 131:294-299. Serbian.
- Iwu, C.O., Akpata, O. 1990. Delusional halitosis. Review of the literature and analysis of 32 cases. *Br Dent J*, 168:294-296.
- Jagadeassan, K., Sandil, R., Haque Nizamie, S. 2002. Delusional hermaphroditism: A rare variant of delusional misidentification syndrome. *Psychopathology*, 35:52-54.

- Jakob, H., Beckmann, H., 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenia. *J Neural Transmission*, 65:303-326.
- Janka, Z.1995. A szkizofrénia kutatás modern neurobiológiai irányzatai. *Psychiatria Hungarica*,10:185-188.
- Janka, Z.2016. Hétköznapi gyanakvás: életünk a paranoia. *Orvosi Hetil*,157:1979-1988.
- Janofsky, J.S. 1986.Münchhausen syndrome in a mother and daughter: an unusual presentation of folie á deux. *J Nerv Ment Disord*,174:368.
- Javitt, D.C., Laurelle, M.2006. Neurochemical theories. In: Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Perkins, D.O.(eds.) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc,85-116.
- Jenkins, S.B., Revita, D.M., Tousignant, A.1962. Delusions of child-birth and labour in a bachelor. *Am J Psychiatry*, 118: 1048-1050.
- Jeste, D.V., Lohr, J.B., 1989. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46 :1019-1024.
- Job, D.E.,Whalley, H.C.,Johnstone, E.C.,Lawrie,S.M. 2005. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage*, 25:1023-1030.
- John, J.P., Arunachalam, V., Ratnam, B., Isaac, M.K. 2008. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiatry*, 49:78–86.
- Johnson, G. Andersson-Lundman, A. Aberg-Wistedt, A.A. ,Mathé A. A.2000. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors *J Affect Disord*, 59:139–148.
- Johnston, F., Stansfield,J. 1997. Expressive pragmatic skills in pre-school children with and without Down syndrome: parental perceptions. *J Intellect Disabil Res*, 41:19-29.
- Johnstone, E., Crow, T., Frith, C.D., Husband, J., Kreel, L., 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*,7992:924-926.
- Jones, P.B., Guth, C., Lewis, S. M., Murray, R. M., 1994. Low intelligence and poor educational achievement precede early onset schizophrenic psychosis. In.: David, AS., Cutting, J. (eds.) *The neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum, Hove, 131-144.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. M., Marmot, M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344:398-402.
- Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R. 2012. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*,17:1174-1179.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261–76.
- Kayser, N., Sarfati, Y., Besche, C., & Hardy-Baylé, M.-C. 2006. Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of “theory of mind” impairment in schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 16:83-95.

- Kelly, B.D., Lane, A., Waddington, J., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2004. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 67:139.
- Kendell, R.E., Gourlay, J. 1970. The clinical distinction between the affective psychoses and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 117:261-266.
- Kendler, K.S., Masterson, C.C., Davis, K.L. 1985. Psychiatric illness in first-degree relatives of patients with paranoid psychosis, schizophrenia and medical illness. *Br J Psychiatry*, 147:524-531.
- Kendler, K.S., Gallagher, T.J., Abelson, J.M., Kessler, R.C. 1996. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of non-affective psychosis as assessed in a US community sample. The National Community Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 53:1022-1031.
- Kennedy, C., Sokoloff, L., 1957. An adaptation of the nitrous oxide method in the study of the cerebral circulation in children: normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate during childhood. *J Clin Invest*, 36:1130-1137.
- Keshavan, M.S., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., 1990. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry*, 30:34-47.
- Keshavan, M.S., Berger, G., Zipursky, R.B., Wood, S.J., Pantelis, C. 2005. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry*, Suppl. 48:s8-s18.
- Keshavan, M.S., Murray, R.M., (edit). 1997. *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, New York, Melbourne: Cambridge University Press.
- Keshavan, M.S. 1997. Neurodevelopment and schizophrenia: quo vadis? In: Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ Press., 1997, 267-277.
- Keshavan, M.S., Hogarty, G.E. 1999. Brain maturational processes and delayed onset of schizophrenia. *Dev Psychopathol*, 11:525-543.
- Keshavan, M., Montrose, D.M., Rajarethinam, R., Diwadkar, V., Prasad, K., Sweney, J.A. 2008. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res*, 103:114-120.
- Kéri, Sz., Szlobodnyik, C., Benedek, G., Janka Z., Gáboros J. 2002. Probabilistic classification learning in Tourette syndrome. *Neuropsychologia*, 40: 1356-1362.
- Kéri, Sz., Janka Z. 2004. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 110: 83-91.
- Kéri, Sz. 2008. *Skizofrénia a kognitív deficit tükrében*. Budapest, Gondolat Kiadó.
- King, K., Fraser, W.I., Thomas, P., Kendell, R.E. 1990. Re-examination of the language of psychotic subjects. *Br J Psychiatry*, 156:211-215.
- Klusek, J., Martin, G.E., Losh, M. 2014. A comparison of pragmatic language in boys with autism and fragile X syndrome. *J Speech Lang Hear Res*, 57: 1692-1707.
- Koblenzer, C.S. 2006. The challenge of Morgellons disease. *J Am Acad Dermatol*, 55:920-922.

- Kornischka, J., Schneider, F. 2003. Delusion of pregnancy. A case report and review of the literature. *Psychopathology*, 36:276-278.
- Kotrla, K., Sater, A.K., Weinberger, D.R., 1997. Neuropathology, neurodevelopment and schizophrenia. In.: Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ Press., 1997, 187-198.
- Kovács, A., Tényi, T. 2004. The appearance of Ekbom-symptom in dementias. *Clinical Neuroscience / Ideggyógyászati Szemle*, 57:332.
- Kozlovsky, N., Belmaker, R.H., Agam, G. 2000. Low GSK-3 immunoreactivity in postmortem frontal cortex of schizophrenic patients. *Am J Psychiatr*, 157:831-833
- Kraepelin, E. 1893. *Psychiatrie*. 4th ed. Barth. Leipzig.
- Kraepelin, E., Barclay, R.M., Roberston, G.M. 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, E. and S. Livingstone.
- Kretschmer, E., 1936. *Psyche and character*. London, Kegan Paul
- Kronfol, Z., Singh, V.J., Zhang, Q., Starkman, M., Schteingart, D.E. 1995. Plasma cytokines, acute phase proteins and cortisol in major depression. *Biol Psychol*, 37:609.
- Kuperberg, G.R., McGuire, P.K., David, A.S. 1998. Reduced sensitivity to linguistic context in schizophrenic thought disorder: Evidence from on-line monitoring for words in linguistically anomalous sentences. *J Abnorm Psychol*, 107:423-434.
- Kuperberg, G.R., McGuire, P.K., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Rabe-Hesketh, S., Wright, I.C., et al. 2000. Common and distinct neural substrates for pragmatic, semantic and syntactic processing of spoken sentences: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*, 12:312-341.
- Lanczik, M., Hofberg, K., Brockington, I.F. 1999. Delusion of infestation with postpartum onset: case report. *Psychopathology*, 32:277-280.
- Lane, A., Kinsella, A., Murphy, P., Byrne, M., Keenan, J., Colgan, K., et al. 1997. The antropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med*, 27:1155-1164.
- Langdon, R., Coltheart, M. 1999. Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71: 43-71.
- Langdon, R., Coltheart, M. 2000. The cognitive neuropsychology of delusions. *Mind and Language* 15:184-218.
- Langdon, R., Davies, M., Coltheart, M. 2002. Understanding Minds and Understanding Communicated Meanings in Schizophrenia. *Mind and Language*, 17: 68-104.
- Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., Vestegaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E. et al. 2005. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*, 161:916-925.
- Lasegue, C., Falret, J. 1877. La folie a deux. *Ann Med Psychol*, 18:321.
- Leberbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H. Schuch, P. et al. 2011. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474:498-501.

- Lee, K.-H., Brown, W. H., Egleston, P. N., Green, R. D. J., Farrow, T. F. D., Hunter, M. D., et al. 2006. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry*, 163:1926-1933.
- Levy, F., Mouchabac, S., Peretti, C.S. 2014. Etiopathogeny of the delusion of pregnancy using a literature review: role of hyperprolactinemia and application of the theory of abductive inference. *Encephale*, 40: 154-159. (Article in French)
- Lewis, C., Osborne, A. 1990. 'Three-year olds' problems with false belief: Conceptual deficit or linguistic artifact? *Child Development*, 61:159-174.
- Lewis, S.W., 1997. Psychopathology and brain dysfunction: structural imaging studies. In: Keshavan, M., Murray, R. M. (Eds.), *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge University Press, Cambridge; 1997, pp.178-186.
- Liberg, B., Rahm, C., Panayiotou, A., Pantelis, C. 2016. Brain change trajectories that differentiate the major psychoses. *Eur J Clin Invest*, 46:658-674.
- Lichtenstein, P., Yip, B.H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F. et al. 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: population-based study. *Lancet*, 373:234-239.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. et al. 2005. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62:361-370.
- Liebault, G., Klages, W. 1961. Morphologische Befunde bei einer „isolierten chronischen taktilen Dermatozoenhalluzinosen“, Versuch einer Deutung. *Nervenarzt*, 32:157.
- Lin, A.S., Chang, S.S., Lin, S.H., Peng, Y.C., Hwu, H.G., Chen, W.J. 2015. Minor physical anomalies and craniofacial measures in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychol Med*, 45:1839-1850.
- Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1993. Neonatal excitotoxic hippocampal damage as an animal model of schizophrenia. *ACNP Abstracts 32nd Annual Meeting* p. 54.
- Lohr, J.B., Flynn, K., 1993. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull*, 19:551-556.
- Lohr, J.B., Alder, M., Flynn, M.J., Harris, M.J., McAdams, L.A. 1997. Minor physical anomalies in older patients with late-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, depression and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 5:318-323.
- Lloyd, T., Dazzan, P., Dean, K., Park, S.B., Fearon, P., Doody, G.A., et al. 2008. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: Their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med*, 38:71-77.
- Lukács, A., Pléh, Cs. 2003. A nyelv idegrendszeri reprezentációja. In: Pléh, Cs., Kovács, Gy., Gulyás B. (szerk.): *Kognitív idegtudomány*. Osiris Kiadó, Budapest, 528-560.
- Lumey, L.H., Stein, A.D., Susser, E. 2011. Prenatal famine and adult health. *Annu Rev Public Health*, 32:237-262.
- MacCallum, W.A.G. 1984. A syndrome of misinterpreting role changes as changes of person. *Br J Psychiatry*, 144:649-650.

- MacKenzie, E.M., Odontiadis, J., Le Melledo, J.M., Prior, T.I., Baker, G.B. 2007. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders. *Cell Mol Neurobiol*, 27:541-574.
- Machon, R.A., Mednick, S.A., Schulsinger, F. 1983. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. *Br J Psychiatry*, 143: 383-388.
- Machon, R.A., Mednick, S.A., Huttunen, M.O. 1997. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 54:322-328.
- Madle, S., Obe, G., Schröter, H., Herha, J., Pietzker, A. 1980. Possible mutagenicity of the psychoactive phenothiazine derivative perazine in vivo and vitro. *Hum Genet*, 53:357-361.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van Hunsel, F., van Gastel, A., Delmerie, L. et al. 1998. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*, 98:328-335.
- Maier, W., Zobel, A., Wagner, M. 2006. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry*, 19:165-170.
- Maller, J.J., Thaveenthiran, P., Thomson, R.H., McQueen, S., Fitzgerald, P.B., 2014. Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *J Affect Disord*, 169:118-127.
- Manoj, P.N., John, J.P., Gandhi, A., Kewalramani, M., Murthy, P., Chaturvedi, S.K., Isaac, M.K. 2004. Delusion of test-tube pregnancy in a sexually abused girl. *Psychopathology*, 37:152-154.
- Manouilenko, I., Eriksson, J.M., Humble, M.B., Bejerot S. 2014. Minor physical anomalies with adults with autism spectrum disorder and healthy controls. *Autism Res Treat*, 2014:743482. doi: 10.1155/2014/743482. Epub 2014 Mar 24.
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J.P., van Os, J. 1998. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med*, 28:871-879.
- Maric, N.P., Adzic, M. 2013. Pharmacological modulation of HPA axis in depression- new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatria Danubina*, 25:299-305.
- Markham, J.A., Koenig, J.I. 2011. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl.)* 214:89-106.
- Marneros, M., Deister, A., Rohde, O. 1988. Delusional parasitosis. *Psychopathology*, 21:267-274.
- Mayer-Gross, W. 1935. On depersonalisation. *Br J Med Psychol*, 15:103-122.
- 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.
- Mazza, M., Michele, V., D., Pollice, R., Casacchia, M., & Roncone, R. 2008. Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology*, 41:254-263.

- McGlashan, T.H., Johannessen, J.O. 1996. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull*, 22:201-222.
- McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K., Berk, M. et al. 2014. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, 13:211-223.
- McGrath, J.J., van Os, J., Hoyos, C., Jones, P.B., Harvey, I., Murray, R.M. 1995. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res*, 18:9-20.
- McGrath JJ, El-Saadi O, Grim V, Cardy, S., Chapple, B., Chant, D., Lieberman, D., Mowry, B., 2002. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 59:458-64.
- McKay, R., Langdon, R., Coltheart, M. 2005. "Sleights of mind": delusions, defences and self-depiction. *Cognit Neuropsychiatry*, 10:305-326.
- McKay, R., Langdon, R., Coltheart, M. 2007. Models of misbelief: Integrating motivational and deficit theories of delusions. *Conscious Cogn*, 16:932-941.
- McKenna, P., Oh, T. 2005. *Schizophrenic speech*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Mednick, S., Parnas, J., Schulsinger, F., 1987. The Copenhagen High Risk Project. *Schizophr Bull*, 13:485-495.
- Mednick, S.A., Machon, R.A., Huttunen, M.O. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 45:189-192.
- Méhes, K., Bühler, E.M. 1995. Premature centromere division: a possible manifestation of chromosome instability. *Am J Med Genet*, 98:76-79.
- Méhes, K., 1988. *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Méhes, K. 2000. Errors of morphogenesis in malignancy: macroscopic manifestation of genetic instability? (editorial). *Med Pediatr Oncol*, 34:111-112.
- Méhes, K. 1992. *A centroméra szétválás sorrendje*. Budapest, Akadémiai Kiadó.
- Mellor, C.S. 1988. Depersonalisation and Self Perception. *Br J Psychiatry*, 153: suppl.2. 15.
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M. et al. 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64:543-552.
- Michael, A., Joseph, A., Palién, A. 1994. Delusions of pregnancy. *Br J Psychiat*, 164:244-246.
- Micheal, A., Jenaway, A., Paykel, E.S., Herbert, J. 2000. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry*, 48:989-995.
- Mink, J.W. 2001. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: A new hypothesis. *Pediatr Neurol*, 25:190-198.

- 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.
- Mocking, R.J., Pellikaan, C.M., Lok, A., Assies, J., Ruhé, H.G., Koter, M.W. et al. 2015. DHEAS and cortisol/DHEAS-ratio in recurrent depression: state or trait predicting 10-year recurrence? *Psychoneuroendocrinology*, 59:91-101.
- Mojtabai, R. 1998. Identifying misidentifications: A phenomenological study. *Psychopathology*, 31:90-95.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., Mattingley, J.B., 2012. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36:341-349.
- Morales, A.J., Nolan, J.J., Nelson, J.C., Yen, S.S.C. 1994. Effects of a replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, 78:1360-1367.
- Munro, A. 1982. Paranoia revisited. *Br J Psychiatry*, 141: 344-349.
- Munro, A. 1988. Monosymptomatic Hypochondriacal Psychosis. *Br J Psychiatry*, 153: suppl.2, 37-40.
- 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.
- Murphy, K.C., Owen, M.J. 1996. Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 168:139-142.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., Reveley, A.M. 1985. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet*, 326:1023-1026.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J*, 295: 681-682.
- Murray, R. M., O'Callaghan, E., Castle, D.J., Lewis, S.W. 1992. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18:319-332.
- Nasrallah, H. A. 1997. Neurodevelopmental models of affective disorders. In: Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.) *Neurodevelopment and adult psychopathology*. Cambridge Univ Press, 199-205.
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R.M., Cnattingius, S., Lambe, M.P., Yin, L. et al. 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*, 69: E1-E8.
- O'Callaghan, E., Larkin, C., Kinsella, A., Waddington, J. 1991. Familial, obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148: 479-483.
- O'Connor, S., Agius, M. 2015. A systematic review of structural and functional MRI differences between psychotic and nonpsychotic depression. *Psychiatria Danubina*, 27: Suppl. 1, S235-239.

- Offord, D.R., Cross, L.A., 1971. Adult schizophrenia with scholastic failure and low IQ in childhood. *Arch Gen Psychiatry*, 24:431-435.
- Offord, D.R., 1974. School performance of adult schizophrenics, their siblings and age mates. *Br J Psychiatry*, 125:12-19.
- Oldehinkel, A.J., van den Berg, M.D., Flentge, F., Bouhuys, A.L., ter Horst, G.J., Ormel, J. 2001. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Res*, 104:39-47.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97-113.
- Opitz, J.M., 1985. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*, 144: 252-254.
- Osváth, P., Kovács, A., Lajtai L. 2009. A kultúrához kötött szindrómák. In: A pszichiátriai magyar kézikönyve. (Szerk. Füredi J., Németh A., Tariska P.) Medicina, Budapest, 803-816.
- O'Sullivan, D., Dean, C. 1991. The Fregoli syndrome and puerperal psychosis. *Br J Psychiatry*, 159:274.
- Owen, M.J., O'Donovan, M., Thapar, A., Craddock, N., 2011. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198:173-175.
- Ozgen, H., Hop, J.W., Hox, J.J., Berner, F.A., van Engeland, H., 2010. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 15:300-307.
- Paulus, D.L., Martin, C.L. 1986. Predicting adult temperament from minor physical anomalies. *J Pers Soc Psychol*, 50:1235-39.
- Pedersen, C.B., Mortensen, P.B. 2001. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58:1039-1046.
- Peen, J., Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Dekker, J. 2010. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 121:84-93.
- Peixoto, C., Devicari Cheda, J.N., Nardi, A.E., Veras, A.B., Cardoso A. 2014. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of depression and depressive symptoms in other psychiatric and medical illnesses: a systematic review. *Curr Drug Targets*, 15:901-914.
- Pena, C.J., Bagot, R.C., Labonté, B., Nestler, E.J. 2014. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *J Mol Biol*, 426:3389-3412.
- Penn, D., Roberts, D., Combs, D., & Sterne, A. 2007. Best Practices: The Development of the Social Cognition and Interaction Training Program for Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatric Services*, 58:449.
- Peters, B.D., Szeszko, P.R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P. et al. 2012. White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophr Bull*, 38:1308-1317.

- Peterson, B.S., Riddle, M.A., Cohen, D.J., Katz, L.D., Smith, J.C., Hardin, M.T. 1993. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*, 43:941-949.
- Peterson, B.S., Thomas, P. Kane, M.J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., et al. 2003. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 415-424.
- Pethő, B., Pintér, K., Zöld, B. 1979. A sajátság-tébolról. Egy ritka syndroma kóriszmézésének és therapiájának néhány tapasztalata. *Orv Hetil*, 120:1129.
- Pettegrew, J.W., Keshavan, M.S., Panchalingam, K., Trychor, S., Kaplan, D.B., Treatta, M.G., Allen, M., 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and phospholipid metabolism in first episode, drug - naive schizophrenia. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo ³¹P NMR spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 48:563-568.
- Pick, A. 1903. On reduplicative paramnesia. *Brain*, 26:260-267.
- Pickup, G.J., Frith, C.D. 2001. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med*, 31:207-220.
- Pinker, S. 1999. A nyelvi ösztön. Hogyan hozza létre az elme a nyelvet? Budapest, Typotext.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L. 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 143:167-178.
- Pino, O., Guílera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., Rojo, E. 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 42: 185-195.
- Pinsky, L., 1985. Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *Issues Rev Teratol*, 3:135–170.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, A., et al. 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med*, 38:1185-1193.
- Poór, V., Juricskay, S., Telegdy, E. 2002. Urinary steroids in men with male pattern alopecia. *J Biochem Biophys Methods*, 53:123-130.
- Powell, A., Thomson, N., Hall, D.J., Wilson, L. 1973. Parent-child concordance with respect to sex and diagnosis in schizophrenia and manic-depressive psychosis. *Br J Psychiatry*, 123:643-648.
- Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. 2012. External ear abnormalities in existing scales for minor physical anomalies: are they enough? *Psychiatry Res*, 198:324-326.
- Procopio, M. 2005. Does god play dice with schizophrenia? A probabilistic model for the understanding of causation in mental illness. *Med Hypotheses*, 64:872-877.
- 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.

- Purves, D., 1990. *Body and brain: a trophic theory of neural connections*. Cambridge, Harvard Univ. Press.
- Radhakrishnan, R., Satheeshkumar, G., Chaturvedi, S.K. 1999. Recurrent delusions of pregnancy in a male. *Psychopathology*, 32:1-4.
- Rahm, C., Cullberg, J. 2007. Diagnostic stability over years in a total group of first-episode psychosis patients. *Nord J Psychiatry*, 61:189-193.
- Rajagopalan, M., Varna S.L. 1997. Urinary tract infection and delusion of pregnancy. *Aust NZ J Psychiatry*, 31:775-776.
- Raine, A. 2002. Annotation: the role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 43:417-34.
- Ranjan, S., Chandra, P.S., Gupta, A.K., Prabhu, S. 2007. Clonal pluralization of self, relatives and others. *Psychopathology*, 40:465-467.
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N. 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17:1228-1238.
- Rapp, A. M., Mutschler, D. E., Wild, B., Erb, M., Lengsfeld, I., Saur, R., et al. 2010. Neural correlates of irony comprehension: The role of schizotypal personality traits. *Brain and Language*, 113: 1-12.
- Raven, P.W., Taylor, N.F. 1998. 11 β -HSD and 17 β -HSD as biological markers of depression: sex differences and correlation with symptom severity. *Endocrinol Res*, 24:659-662.
- Redlich, R., Almeida, J.J., Grotegerd, D., Opel, N., Kugel, H., Heindel, W. et al. 2014. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression. A voxel-based morphometry-pattern classification approach. *JAMA Psychiatry*, 11:1222-1230.
- Reilly, T. M. 1988. Delusional Infestation. *Br J Psychiatry*, 153: suppl.2, 44-46.
- Réthelyi J., Benkovits J., Bitter I. 2013. Genes and environments in schizophrenia: the different pieces of a manifold puzzle. *Neurosci Biobehav Rev*, 37:2424-2437.
- Reus, V.I., Wolkowitz, O.M., Roberts, E., Chan, T., Turetsky, N., Manfredi, F. et al. 1993. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and memory in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 9:66S.
- Rihmer, Z., Arató, M., Szádóczy, E., Révai, K., Demeter, E., György, S. et al. 1984. The dexamethasone suppression test in psychotic versus nonpsychotic endogenous depression. *Br J Psychiatry*, 145:508-511.
- Rizzolatti, G., Craighero, L., 2004. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27:169-192.
- Roberts, G.W., Colter, N., Lofthouse, R., Bogerts, B., Zech, M. Crow, T.J., 1986. Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biol Psychiatry*, 21:1043-1050.
- Roberts, D. L., & Penn, D. L. 2009. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Res*, 166:141-147.

- Robles, D.T., Romm, S., Combs, H., Olson, J., Kirby, P. 2008. Delusional disorders in dermatology: brief review. *Dermatol Online J*, 14:2.
- Rodduck, C., Franzen, G. 1983. A new heritable fragile site on human chromosome 3. *Hereditas*, 98:297-299.
- Roncone, R., Falloon, I.R., Mazza, M., De Risio, A., Pollice, R., Necozone, S. et al. 2002. Is theory of mind in schizophrenia is more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology*, 35:280-288.
- Roncone, R., Mazza, M., Frangou, I., de Risio, A., Ussorio, D., Tozzini, C. et al. 2004. Rehabilitation of theory of mind deficit in schizophrenia: a pilot study of metacognitive strategies in group treatment. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14:421- 435.
- Rochester, S., Martin, J.R. 1979. *Crazy Talk: A Study of the Discourse of Schizophrenic Speakers*. New York, Plenum.
- Rosch, D.S., Sajatovic, M., Sivec, H. 2002. Behavioral characteristics in delusional pregnancy: a matched control study. *Int J Psychiatry Med*, 32:295-303.
- Roth, C., Stüwe, R., Böger, A., Serafin, S., Franz, M. 2010. Shared psychotic disorder (Folie à deux) and Huntington's disease. *Psychiatr Prax*, 37:43-45.
- Römer, B., Lewicka, S., Kopf, D., Lederbogen, F., Hamann, B., Gilles M. et al. 2009. Cortisol metabolism in depressed patients and healthy controls. *Neuroendocrinology*, 90:301-306.
- Rössner, V. 2002. A new classification of the delusional misidentification syndromes. *Psychopathology*, 35:3-7.
- Russel, T.A., Rubia, K., Bullmore, E.T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M.J. et al. 2000. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157:2040-2042.
- Rutter, D.R. 1985. Language in schizophrenia: The structure of monologues and conversations. *Br J Psychiatry*, 146:399-404.
- Rutter, M., 1988. Epidemiological approaches to developmental psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*, 45:486-495.
- Ryan, S.G. 1999. Genetic susceptibility to neurodevelopmental disorders. *J Child Neurol*, 14:187-195.
- Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M.E., McCarley, R.W. 2007. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64:521-529.
- Sanches M, Keshavan M.S., Brambilla P, Soares JC., 2008. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1617-1627.
- Sarfati Y., Hardy-Bayle, M.C. 1999. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med*, 29:613-20.
- Sarkhel, S., Singh, N., Praharaj S.K. 2015. Are reduplicative paramnesia and clonal pluralization overlapping constructs? *Psychiatria Danubina*, 27:67-69.

- Saxe, R., Wexler, A., 2005. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*, 43:1391–1399.
- Schilder, R.1950.The image and appearance of the human body. Int. Univ. Press. New York.
- Schimmelmann, B.G.,Conus,P.,Edwards, J.,McGorry,P.D.,Lambert,M. 2005. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry*,66:1239-1246.
- Schmidt, H. 1998. Supernumerary nipples: prevalence, size, sex and side predilection - a prospective clinical study. *Eur J Pediatr*, 157:821-823.
- Schmidt, P.J., Murphy,J.H., Haq,N., Danaceau, M.A., St Clair, L.2002. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 27:907-920.
- Schmitt, A., Malchow,B.,Hasan,A.,Falkai,P.2014. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci*, Vol8, Article 19,1-10.
- Schneider, K.1959. Clinical psychopathology. Grune and Stratton, New York.
- Schneider, T.P., Dwork, A.J.2011. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, Enero,69:134-139.
- Schug, R.A.,Yang, Y., Raine, A., Han, C., Liu, J., Li, L. 2011. Resting EEG deficits in accused murderers with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194: 85–94.
- Schultz, S.K., Andreasen,N.C.1999. Schizophrenia. *Lancet*,353:1425-1430.
- Schwab, S.B., Hallmayer, J.,Lerer, B.,Albus,M., Borrmann,M., Hönig,S. et al. 1998. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet*, 63:1140-1153.
- Schwarz, H.1929. Zirkumskripte Hypochondrien. *Mschr Psychiat Neurol*, 72: 150-164.
- Sebat, J.,Levy, D.L., McCarthy, S.E.2009. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder,multiple mutations, one mutation, multiple disorders. *Trends Genet*,25:528-535.
- Selas,M., Helland W.A.2016. Pragmatic language impairment in children with Noonan syndrome.*Clin Linguist Phon*, 27:1-12.
- Shackleton, C., Honour, J. 1976. Simultaneous estimation of urinary steroids by semi-automated gas chromatography, investigation of neonatal infants and children with abnormal steroid syntheses. *Clin Chim Acta*, 69:267-283.
- 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.
- Shankar, R.1991. Delusions of pregnancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry*,159:285-286.
- Shapero, B.G.,Black, S.K., Liu, R.T.,Klugman, J., Bender, R.E., Abramson, L.Y. et al. 2014. Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *J Clin Psychol*,70:209-223.

- Shatz, M. 1994. Theory of mind and the development of social linguistic intelligence in early childhood. In: Lewis C, Mitchell P (eds.) *Children's Early Understanding of Mind: Origins and Development*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 311-329.
- Shenton, M.E., Chandlee, C.D., Frumin, M., McCarley, R.W. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49:1-52.
- Shenton, M. E., Kubicki, M., 2009. Structural brain imaging in schizophrenia. In: Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P. (Eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Ninth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2009, pp.1497-1507.
- Shibata, M., Toyomura, A., Itoh, H., Abe, J.-I. 2010. Neural substrates of irony comprehension: A functional MRI study. *Brain Research*, 1308:114-123.
- Shimizu, M., Kubota, Y., Toichi, M., Baba, H. 2007. Folie à deux and shared psychotic disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 9:200-205.
- Signer, S.E. 1994. Self-substitution as a variant of the Capgras syndrome. *Psychopathology*, 27:232-239.
- Silva, J.A., Leong, J.B., Shaner, A.L. 1990. A classification system for misidentification syndromes. *Psychopathology*, 23: 27-32.
- Silva, J.A., Leong, G.B. 1991. A case of subjective Frégoli syndrome. *J Psychiatry Neurosci*, 16:103-105.
- Silva, J.A., Leong, G.B. 1993. Syndrome of exchanged doubles. *Can J Psychiatry*, 38:368.
- Silva, J.A., Leong, G.B., Wienstock, R., Sharma, K.K., Klein, R.L. 1994. Delusional misidentification syndromes and dangerousness. *Psychopathology*, 27:215-219.
- Singer, H.S., Reiss, A.L., Brown, J.E., Aylward, E.H., Shih, B., Chee, E. 1993. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*, 43:950-956.
- Singer, H.S. 2005. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol*, 4: 149-159.
- Sivkov S, Akabaliev V, Mantarkov M, Ahmed-Popova F, Akabalieva K. 2013. Discriminating value of total minor physical anomaly score on the Waldrop scale between patients with bipolar I disorder and normal controls. *Psychiatry Res*, 210:451-6.
- Skott, A. 1978. Delusions of infestation, Ekblom's Syndrome. Goteburg, Sweden.
- Smith, D.W., Gong, B.T. 1974. Scalp hair pattering: Its origin and significance relative to early brain and upper facial development. *Teratol*, 9:17-34.
- Snitz, B, MacDonald, A.W., Carter, C., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 32:179-194.
- Soares, J.C., Mann, J.J. 1997. The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies *Biol Psychiatry*, 41:86–106.
- Soni, S.D., Rockley, G.J. 1974. Socio-cultural substrates of folie à deux. *Br J Psychiatry*, 125: 230-235.

- Soyka, M. 2011. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37: 913– 920.
- Sperber, D., Wilson, D. 1987. *Précis of Relevance: Communication and Cognition*. Behavioral and Brain Sciences, 10, 697-754.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiatry*, 191: 5-13.
- Stanley, J.E., Drost, D.J., Williamson, P.C., Carr, T., 1995. In vivo proton MRS study of glutamate and schizophrenia. In: HA. Nasrallah, Pettegrew, JW. (eds.) *NMR spectroscopy in psychiatric brain disorders*. Washington DC. Amer. Psychiatric Press., 1995, 21-44.
- St. Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F. et al. 2005. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*, 294:557-562.
- Steffens, D.C., Krishnan, K.R.R. 1998. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions *Biol Psychiatry*, 43:705–712
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T. 1998. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*, 10:640-656.
- Strasser, H.C., Lilyestrom, J., Ashby, E.R., Honeycutt, N.A., Schretlen, D.J., Pulver, A.E., et al. 2005. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 57:633-639.
- Stroufe, L.A., Rutter, M., 1984. The domain of developmental psychopathology. *Child Devel*, 83: 173-189.
- Sullivan, H.S. 1974. *Schizophrenia as a human process*. Norton Library.
- Sullivan, P.F., Daly M.J., O'Donovan, M. 2012. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*, 13:537-551.
- Surian, L., Baron-Cohen, S., Van der Lely, H. 1996. Are children with autism deaf to Gricean maxims? *Cognitive Neuropsychiatry*, 1:55-71.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D. et al. 1996. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 53:25-31.
- Szádóczky, E., Rihmer, Z., Arató M. 1986. Influence of hospital admission on DST results in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143:1315-1316.
- Tager-Flusberg, H., Sullivan, K. 1994. Predicting and explaining behavior: a comparison of autistic, mentally retarded and normal children. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 35:1059-1075.
- Takebayashi, M., Kagaya, A., Uchitomi, Y., Kugaya, A., Muraoka, M., Yokota, N. et al. 1998. Plasma dehydroepiandrosterone-sulfate in unipolar depression. *J Neurol Transm*, 105:537-542.

- Tamminga, C.A., Ivleva, E.I., Keshavan, M.S., Pearlson, G.D., Clementz, B.A., Witte, B. et al. 2013. Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry*, 170:1263-1274.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, „Just the Facts” What we know in 2008. *Epidemiology and etiology, Schizophr Res*, 102:1-18.
- Teicher, M.H., Samson J.A. 2013. Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170:1114-1133.
- Tikka, S.K., Nizamie, S.H., Das, B., Katshu, MZUH, Goyaé, N. 2013. Increased spontaneous gamma power and synchrony in schizophrenia patients having higher minor physical anomalies. *Psychiatry Res*, 207:164–72.
- Tikka, S.K., Nizamie, S.H., Goyal, N., Pradhan, N., Tikka, D.L., Katshu, M.Z.U.H., 2015. Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*, 40:43–51.
- Thomas, P., King, K., Fraser, W.I., Kendell, R.E. 1990. Linguistic performance in schizophrenia: a comparison of acute and chronic patients. *Br J Psychiatry*, 156:204-210, 214-215.
- Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd J.N. 2001. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:11650-11655.
- Todd, J., Dewhurst, K. 1955. The double: It's psycho-pathology and psycho-physiology. *J Nerv Ment Dis*, 122:47-55.
- Tollefson, G.D., Haus, E., Garvey, M.J., Evans, M., Tauson, V.B. 1990. 24 hour urinary dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar depression treated with cognitive and/or pharmacotherapy. *Ann Clin Psychiatry*, 2:39-45.
- Torch, E.M. 1996. Shared obsessive-compulsive disorder in a married couple: a new variant of folie à deux? *J Clin Psychiatry*, 57:489.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N. 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand, Suppl.* 17-26.
- Torrey, E.F., Bowler, A.E., Taylor, E.H., Gottesman, I.I., 1994. Schizophrenia and Manic-Depressive Disorder: The Biological Roots of Mental Illness as Revealed by a Landmark Study of Identical Twins. Basic Books, New York.
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., Yolken, R.H., 1997. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, 28:1-38.
- Torrey, E.F. 1999. Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 39:101–106
- Trabert, W. 1995. 100 years of delusional parasitosis. Meta-analysis of 1223 cases. *Psychopathology*, 28:238-246.

- Tripi G., Roux S., Canzaiani T., Brilhault F.B., Barthélémy C., Canzaiani F. 2008. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev*, 84:217-223.
- Trixler, M., Kosztolányi, Gy., Méhes, K. 1975. Nemi chromosoma rendellenességek szűrése férfi elmebetegek körében. *Ideggyógyászati Szemle*, 28:1-8.
- Trixler, M., Kosztolányi, Gy., Méhes, K. 1976. Reihenuntersuchungen der gonosomalen chromosomen-aberration bei männlichen geisteskranken. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 221:273-282.
- Tsai, I-N., Lin, J-J., Lu, M-K., Tan, H-P., Jang, F-L., Gan, S-T. et al. 2016. Improving risk assessment and familial aggregation of age at onset in schizophrenia using minor physical anomalies and craniofacial measures. *Medicine (Baltimore)*, 95(30):e4406.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Faraone, S.V. 1990. Heterogeneity of schizophrenia: conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*, 156:17-26.
- Tsuang, M.T. 2001. Defining alternative phenotypes for genetic studies: what can we learn from studies of schizophrenia? *Am J Med Genet (Neuropsych Genet)* 105:8-10.
- Uchiyama, H., Seki, A., Kageyama, H., Saito, D. N., Koeda, T., Ohno, K., et al. 2006. Neural substrates of sarcasm: a functional magnetic-resonance imaging study. *Brain Research*, 1124: 100-110.
- Ungvári, G., Pethő, B. 1978. Az Ekbom-szindrómáról. *Orv Hetil*, 119:1835-1840.
- Van den Berg, M.D., Oldehinkel, A.J., Bouhuys, A.L., Brilman, E.I., Beekman, A.T.F., Ormel, J. 2001. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord*, 65:19-26.
- van Erp, T.C., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Andreassen, O.A. et al. 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21:547-553.
- van Niekerk, J.K., Huppert, F.A., Herbert, J. 2001. Salivary cortisol and DHEA association with measures of cognition and well being in normal older men and effects of three months of DHEA supplementation. *Psychoneuroendocrinology*, 6:591-612.
- van Os, J., Jones, P., Lewis, G., Wadsworth, M., Murray, R., 1997. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 54:625-31.
- van Winkel, R., Stefanis, N.C., Myin-Germeys, I. 2008. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull*, 34:1095-1105.
- Vie, J. 1930. Un trouble de l'identification des personnes, l'illusion des sosies. *Ann. Med. Psychol.*, 88: 214-237.
- Vistoli, D., Brunet-Gouet, E., Lemoalle, A., Hardy-Baylé, M.-C., & Passerieux, C. 2011. Abnormal temporal and parietal magnetic activations during the early stages of theory of mind in schizophrenic patients. *Social Neuroscience*, 6:316-326.

- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82:75-88.
- Waddington, J. L. 1993. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet*, 341:531-536.
- Waddington, J. L., O'Callaghan, E., Buckley, P., Madigan, C., Redmond, O., Stack, J.P. et al. 1995. Tardive dyskinesia in schizophrenia, relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry*, 167:41-44.
- Wakusawa, K., Sugiura, M., Sassa, Y., Jeong, H., Horie, K., Sato, S., et al. 2007. Comprehension of implicit meanings in social situations involving irony: A functional MRI study. *NeuroImage*, 37: 1417–1426.
- Waldrop, M.F., Pedersen, F.A., Bell, R.Q. 1968. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev*, 39: 391-400.
- Waldrop, M.F., Goering, J.D., 1971. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry*, 41, 602–607.
- Walker, J.I., Brodie, H.K.H. 1980. Paranoid disorders. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 3. ed. Williams and Wilkins, 1980, Baltimore, London. 1288.
- Walker, E., Lewine, R.J., 1990. Prediction of adult onset schizophrenia from childhood home movies. *Am J Psychiatry*, 147:1052-1056.
- Walker, E., Grimes, K.E., Davis, D.M., Smith, A., 1993. Childhood precursors of schizophrenia: facial expression of emotion. *Am J Psychiatry*, 150:1654-1660.
- Walker, E., Savoie, T., Davis, D., 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20:441-451.
- Walter, H., Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Vasic, N., Ardito, R.B., Erk, S. et al. 2009. Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4:166-176.
- Wang, A. T., Lee, S. S., Sigman, M., & Dapretto, M. 2006. Developmental changes in the neural basis of interpreting communicative intent. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 1:107-121.
- Wang, A.T., Deng, Y., Li, Z., Zhang, C.Y., Jin, Z., Fan, M.X. et al. 2016. A trend toward smaller optical angles and medial-ocular distance in schizophrenia spectrum, but not in bipolar and major depressive disorders. *Psych J*, 5:228-237.
- Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., Vecsei, P., Heuser, I. 2000. Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 1133-1136.
- Wechsler, D. 1986. Wechsler adult intelligence scale, revised. New York, Psychological Corporation.
- Weinberg, S.M., Jenkins, E.A., Marazita, M.L., Maher, B.S., 2007. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 89:72–85.

- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-667.
- Weinberger D.R., 1991. Anteromedial temporal - prefrontal connectivity: a functional neuratomical system implicated in schizophrenia. In.: Carrol, B., Barret, J. (eds.): *Psychopathology and the Brain*. New York, Raven Press., 1991.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R., Torrey, F.F., 1992. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatr*, 149: 890-897.
- Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346:552-557.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F. 1996. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 351: 1495-1503.
- Wible, C.G., 2012. Schizophrenia as a disorder of social communication. *Schizophrenia Research and Treatment Article ID 920485*, 12 pages doi:10.1155/2012/920485
- Williams, J.B.W. 1978. A structured interview guide for Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry*, 45:742-747.
- Williams, D.R., Gonzalez, H.M., Neighbors, H., Nesse, R., Abelson, J.M., Sweetman, J. et al. 2007. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry*, 64:305-315.
- Williams, N.M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R. et al. 2010. Rare chromosomal deletions and duplications are associated with attention deficit hyperactivity disorder and overlap with those conferring susceptibility to autism and schizophrenia. *Lancet*, 376:1401-1408.
- Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A.J., Young, A.H., Arnone, D. 2016. Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 79:293-302.
- Witt, K., van Dorn, R., Fazel, S. 2013. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLOS One*, 8(2), e55942.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Roberts, E., Manfredi, F., Chan, T., Raum, W.J. et al. 1997. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry*, 41:311-318.
- 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.
- Woods, B.T. 1998. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*, 155:1661-1670.
- Worbe, Y., Leherici, S., Hartmann, A. 2015. Neuroimaging of tic genetics: present status and future perspectives. *Mov Disord*, 30:1179-1183.

- Xu, M.Q.,Sun, W.S.,Liu, B.X.,Feng, G.Y., Yu, L., Yang,L. et al. 2009. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull*, 35:568-576.
- Xu, T., Chan, R.C.K., Compton, M.T., 2011. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoSOne*, 6 (9), e24129.
- Yao, L.,Lui,S., Liao,Y.,Du,M.Y.,Hu,N.,Thomas,J.A. et al. 2013. White matter deficits in first-episode schizophrenia:an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,45:100-106.
- Yirmiya, N., Erel, O., Shaked, M., Solomonica-Levi, D. 1998. Meta-analyses comparing theory of mind abilities with autism, individuals with mental retardation and normally developing individuals. *Psychol Bull*, 124:283-307.
- Yoshitsugu,K.,Yamada, K.,Toyota, T.,Aoki-Suzuki,M.,Minabe,Y.,Nakamura, K. et al. 2006. A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res*,145:249-258.
- Young,A.H.,Gallagher,P.Poter,R.J.2002.Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug free depressed patients. *Am J Psychiatry*,159:1237-1239.
- Zaidel, E., Kasher, A., Soroker, N., Batori, G., Giora, R., Graves, D. 2000. Hemispheric contribution to pragmatics. *Brain Cogn*, 43: 438-443.
- Zapparoli, L., Porta, M., Paulesu, E.2015.The anarchic brain in action: the contribution of task-based fMRI studies to the understanding of Gilles de la Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*, 28:604-611.
- Ziese, R.1967.Dermatozoenwahn bei Konfabulatorische Paraphrenie. *Münch Med Wschr*, 2584-2587.
- Zipursky, R.B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., Brown, B.W., Pfefferbaum, A., 1992. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49:195-205.

12 A szerző értekezéshez kapcsolódó könyveinek, tudományos közleményeinek és könyvfejezeteinek listája.

(Folyóiratok besorolása az MTMT táblázata szerint, az idézettségi adatok az MTA V. Orvostudományi Osztály előírásai szerint)

A PhD fokozat megszerzése (1998) előtti tudományos közlemények:

1. **Tényi T.**, Trixler M./1990/: Az Ekbom- tünet megjelenéséről schizophren pszichózisokban. **Orvosi Hetilap**, 131, 2575- 2578.

Független idéző: 1, Összes idéző: 1

2. **Tényi T.**, Trixler M. /1992/ : A Capgras- jelenségről. **Psychiatria Hungarica**, 7, 457-466.

3. **Tényi T.**, Trixler M. /1993/: Coexistence of the Delusions of Infestation and Body Smell in Schizophrenia: A Case Report. **Psychopathology**, 26, 292-293.

Független idéző:4, Összes idéző: 5

4. Trixler M., **Tényi T.**, Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. /1997/: Informative Morphogenetic Variants in Patients With Schizophrenia and Alcohol- Dependent Patients: Beyond the Waldrop Scale. **The American Journal of Psychiatry**, 154, 691-693.

Független idéző: 40, Összes idéző: 53

5. Trixler M., **Tényi T.**, Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. /1998/: Az informatív morfogenetikus variánsok jelentősége a szkizofrénia idegfejlődési elméletében. **Psychiatria Hungarica**, 13, 671 - 678.

A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni könyv:

1. **Tényi T.** /2000/: A pszichodinamikus pszichiátria a legújabb pszichoanalitikus eredmények tükrében. **Budapest, Animula**, 116 old. ISBN 963 408 176 2³⁰

2. **Tényi T.**, Csábi Gy. /2006/: Gyermekpszichiátriai tanulmányok. **Pécsi Tudományegyetem**, 122 old. ISBN - 10: 963-642-1145, ISBN 13: 978-963-642-114-4.

3. **Tényi T.** /2009/: Ritka pszichiátriai tünetek és szindrómák. **Budapest, Animula**, 160 oldal., ISBN 978 963 9751 34 7³¹

³⁰ A könyv egy Egyesült Államokban töltött tanulmányút során született, amelyet az Amerikai Pszichiátriai Társaság támogatott.

³¹ A könyvvel 2010-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni közlemények:

1. **Tényi T.**, Trixler M./1999/: Az idegfejlődés és a felnőttkor pszichopatológiája. **Psychiatria Hungarica**, 14, 319 - 334.

2. Trixler M., **Tényi T.**/2000/: Problems With the Waldrop Scale. **The American Journal of Psychiatry**, 157, 486.

Független idéző:8, Összes idéző: 18

3. **Tényi T.**, Csábi Gy., Szabó R., Trixler M. /2000 /: Informatív morfogenetikus variánsok megjelenése szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban. **Psychiatria Hungarica**, 15, 163 - 169.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 1, Összes idéző:1

4. Trixler M., **Tényi T.** /2000/: A szkizofrén és affektív pszichózisok közötti genetikai összefüggés. **Psychiatria Hungarica**, 15, 632 - 640.

Folyóirat besorolása: Q4

5. Herold R., **Tényi T.**, Lénárd K., Trixler M./2000/: Mentalizáció és szkizofréniá. Tudatelméleti deficit remisszióban levő szkizofréneknél. **Pszichoterápia**, 9, 370 - 375.

6. Trixler M., **Tényi T.**, Csábi G., Szabó R./2001/: Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. **Schizophrenia Research**, 52, 195 - 201.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 42, Összes idéző: 51

7. Méhes K., Trixler M., **Tényi T.**, Kosztolányi Gy. /2001/: Premature centromere division in schizophrenia? Preliminary report. **International Journal of Human Genetics**, 1,183-186.

8. **Tényi T.**, Herold R., Lénárd K. Trixler M. /2001/: Tudatelmélet és pszichopatológia. Referátum. **Pediáter**, 10, 5 - 6.

9. **Tényi T.**, Herold R., Fekete S., Kovács A., Trixler M. /2001/: Coexistence of Delusions of Pregnancy and Infestation in a Male. **Psychopathology**, 34, 215 - 216.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző:4, összes idéző: 6

10. **Tényi T.**, Herold R., Trixler M. /2001/: Terhességi téveszme megjelenéséről férfi betegekben. **Psychiatria Hungarica**, 16, 423 - 425.

Folyóirat besorolása: Q4

11. **Tényi T.**, Herold R., Szili I.M., Trixler M. /2002/: Schizophrenics show a failure in the decoding of violations of conversational implicatures. **Psychopathology**, 35, 25-27.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző:50, Összes idéző: 54

12. **Tényi T.**, Herold R., Szili I., Trixler M. /2002/: A szkizofrén nyelvhasználatra jellemző pragmatikai deficit egy vonatkozásáról. A maximák dekódolásának zavara. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 4, 27-30.

13. Herold R., **Tényi T.**, Lénárd K., Trixler M. /2002/: Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. **Psychological Medicine**, 32, 1125-1129.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző:96, Összes idéző: 104

14.**Tényi T.**, Csábi Gy., Jeges S., Trixler M. /2002/: Informatív morfogenetikus variánsok vizsgálata rekurrens major depresszióban. **Psychiatra Hungarica**, 17, 255 - 258.

Folyóirat besorolása: Q4

15.Trixler M., **Tényi T.**, Kosztolányi Gy. /2002/: Az informatív morfogenetikus variánsok és a kromoszóma fragilitás összefüggése szkizofréniában. **Psychiatra Hungarica**, 17, 450-457.

Folyóirat besorolása: Q4

16.Herold R., **Tényi T.**, Simon M., Jeges S., Trixler M./2002/: A nyelvpragmatika szerepe a szkizofrén betegek tudatelméleti deficitjében. **Psychiatra Hungarica**, 17, 458-468.

Folyóirat besorolása: Q4

17.Vörös V., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M./2002/: Klonális pluralizáció - a kóros identifikációk újabb formája. **Psychiatra Hungarica**, 17, 622 - 633.

Folyóirat besorolása: Q4

18.**Tényi T.**, Gádos J., Csábi Gy., Jeges S., Gyenge E., Trixler M./2003/ : Informatív morfogenetikai variánsok vizsgálata Tourette-szindrómában. **Gyermekegyógyászat**, 54, 43-48.

19.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.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 14, Összes idéző: 16

20.**Tényi T.**, Trixler M., Csábi Gy., Jeges S. /2004/: Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. **Journal of Affective Disorders**, 79, 259-262.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 12, Összes idéző: 19

21.Herold R., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M./2004/: A mentalizációs zavar nyelvpragmatikai és neurokognitív összefüggései szkizofréniában. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 6, 72 - 78.

Független idéző: 0 Összes idéző:2

22.Herold R., Simon M., **Tényi T.**, Trixler M./2004/: Mentalizáció és életminőség összefüggései szkizofréniában. **Psychiatra Hungarica**, 19, 507-513.

23.Herold R., **Tényi T.** /2004/: Irónia-mentalizáció-humor. **Psychiatra Hungarica**, 19, 419-428.

24.Poór V., Juricskay S., Gáti Á., Osváth P., **Tényi T.** / 2004 /: Urinary steroid metabolites and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with unipolar recurrent major depression. **Journal of Affective Disorders**, 81, 55-59.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 28, Összes idéző: 29

25.Somogyi A., **Tényi T.**, Hamvas E., Hegedűs É., Herold R., Trixler M. /2004/: Folie á deux ritka variánsa. **Psychiatra Hungarica**, 19, 61- 64.

26. Poór V., Bufa A., Biro I., Telegdy E., **Tényi T.**, Gáti Á., Osváth P., Wilhelm F., Juricskay S. / 2005 / : Urinary steroid measurements in some endocrine and psychiatric diseases. **Current Medicinal Chemistry**, 12, 1339 - 1342.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 8, Összes idéző: 8

27. Poór V., Biró I., Bufa A., Gáti Á., Fenyvesi I., Juricskay S., **Tényi T.**, Kilár F. / 2004 / : Urinary steroids in young women with eating disorders. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, 61, 199-205.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 6, Összes idéző: 7

28. **Tényi T.**, Csábi Gy., Szili I., Hamvas E., Herold R., Trixler M. / 2005 / : Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél. **Gyermekgyógyászat**, 56, 45-49.

29. Trixler M., **Tényi T.**, Kosztolányi Gy. / 2005 / : Minor physical anomalies and chromosomal fragility as potential markers in schizophrenia. Preliminary report. **International Journal of Human Genetics**, 5, 173 - 177.

30. Herold R., **Tényi T.** / 2005 / : A mentalizáció neurobiológiája és kezelése szkizofréniában. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 7, 187-193.

Folyóirat besorolása: Q4

31. **Tényi T.**, Somogyi A., Hamvas E., Herold R., Vörös V., Trixler M. / 2006 / : Coexistence of folie communiquée and folie simultanée. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, 2006, 10, 220-222.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

32. Csábi Gy., **Tényi T.** / 2006 / : Magatartási fenotípusok és kognitív sajátosságok mentális retardációban. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 8, 127-142.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

33. Csábi Gy., Aradi P., Hollódy K., **Tényi T.** / 2007 / : Mentális retardáció gyermekkorban. Az informatív morfogenetikai variánsok prevalenciája. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 9, 197-200.

Folyóirat besorolása: Q3

34. Feldmann Á., Kovács N., Kövér F., **Tényi T.**, Fekete S., Herold R. / 2007 / : Strukturális MR-vizsgálat szkizofréniában optimalizált voxel-alapú morfometriával. Előtanulmány. **Psychiatria Hungarica**, 22, 456-461.

Folyóirat besorolása: Q4

35. Varga E., **Tényi T.**, Fekete S., Herold R. / 2008 / : Mentalizációs deficit vizsgálata faux pas teszttel szkizofréniában. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 10, 75-80.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

36. Csábi Gy., Gádos J., Jeges S., Gyenge E., Trixler M., **Tényi T.** / 2008 / : Minor physical anomalies in Tourette syndrome. **The European Journal of Psychiatry**, 22, 173-180.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 2, Összes idéző: 6

37.**Tényi T.**, Csábi Gy., Hamvas E., Varga E., Herold R./2008/: The decoding of the flouting of the Gricean relevance maxim is impaired in mental retardation caused by perinatal hypoxia. A brief report. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 10, 271-274.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

38.Simon M., Vörös V., Herold R., Fekete S., **Tényi T.**/2009/: A posztpartum megjelenő terhességi téveszme integratív megközelítése. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 11, 103-110.

Folyóirat besorolása: Q3,

39.Simon M.,Vörös V., Herold R., Fekete S., **Tényi T.** /2009/ : Delusions of pregnancy with post-partum onset: and integrated,individualized view. **The European Journal of Psychiatry**, 23, 234-242.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző:3, Összes idéző: 3

40.Nagy Á., **Tényi T.**, Kovács A., Fekete S., Vörös V. /2009/: Clonal pluralization, as an interpretative delusion after a hallucinatory form of autoscopia. **The European Journal of Psychiatry**, 23,141-146.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 3, Összes idéző: 3

41.**Tényi T.**, Trixler M., Csábi Gy. /2009/: Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, 112, 11-18.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 16, Összes idéző: 21

42.Herold R.,Feldmann Á.,Simon M.,**Tényi T.**,Kövé F.,Nagy F.,Varga E.,Fekete S. /2009/:Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 119, 199-208.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 37, Összes idéző: 42

43.Varga E., **Tényi T.**, Simon M., Fekete S., Herold R./2009/: Szkirozfrén betegek mentalizációs készségének vizsgálata funkcionális képalakotó eljárásokkal. Szisztematikus áttekintő közlemény. **Psychiatria Hungarica**, 24, 108-123.

Folyóirat besorolása: Q4

44.Simon M., Varga E., Hajnal A., Schnell Zs., **Tényi T.**, Fekete S., Herold R./2011/: Theory of mind deficits of euthymic patients with bipolar I. disorder. Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. **Psychiatria Hungarica**,26,178-187.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 0, Összes idéző: 1

45.**Tényi T.**/2011/: Neurodevelopment and schizophrenia: data on minor physical anomalies and structural brain imaging. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 13, 229-232.

Folyóirat besorolása: Q3 Független idéző: 10, Összes idéző: 10

46.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.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 7, Összes idéző: 9

47.**Tényi T.**, Jeges S., Halmai T., Csábi Gy. /2013/: Minor fizikális anomáliák autizmusban. **Ideggyógyászati Szemle**, 66,269-272.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 0, Összes idéző: 1

48.Halmai T., **Tényi T.** /2013/: Psychosis as a process – new implications of staging models of schizophrenia. **Ideggyógyászati Szemle**, 66,383-390.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző:0, Összes idéző: 1

49.Varga E., Schnell Zs., **Tényi T.**, Németh N., Simon M., Hajnal A., Horváth R.A., Hamvas E., Járai R., Fekete S., Herold R. /2014/: Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: A preliminary study. **Journal of Neurolinguistics**, 29, 1-16.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 2, Összes idéző: 5

50.Halmai T., **Tényi T.**/2014/: Pszichózis és erőszak – szakirodalmi áttekintés preventív nézőpontból. **Psychiatria Hungarica**, 29,35-47.

Folyóirat besorolása: Q4

51.**Tényi T.**, Hajnal A., Halmai T., Herold R., Simon M., Trixler D., Varga E., Fekete S., Csábi Gy. /2014/: Minor fizikális anomáliák szkizofrén betegek hozzátartozói között. Szisztematikus áttekintő közlemény. **Psychiatria Hungarica**, 29,208-213.

Folyóirat besorolása: Q4

52.Hajnal A., **Tényi T.**,Varga E., Simon M., Halmai T., Németh N., Fekete S., Trixler D., Herold R./2014/: Szociális kognitív eltérések szkizofrén páciensek első fokú hozzátartozói között. Szisztematikus áttekintő közlemény. **Psychiatria Hungarica**, 29, 301-307.

Folyóirat besorolása: Q4

53.Csábi Gy., Zsuppán R., Jeges S., **Tényi T.** /2014/: Minor physical anomalies are more common in children with idiopathic epilepsy. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 16, 115-120.

Folyóirat besorolása: Q2 Független idéző: 1 Összes idéző: 2

54.**Tényi T.**, Halmai T., Antal A., Benke B., Jeges S.,Tényi D., Tóth L.Á.,Csábi Gy. /2015/: Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with the history of homicide. **Psychiatry Research**, 225,702-705.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 1, Összes idéző: 4

55.Tényi T., Hajnal A., Csábi Gy. /2015/: The Importance of Research on the Relatives of Schizophrenia Patients – Towards Endophenotypic Markers. **International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience**, 17, No 2, 545.

56.Varga E., Herold R., Schnell Zs., Simon M., Hajnal A., Járai R., Fekete S., **Tényi T.**/2015/: Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére szkizofréniában. Funkcionális MRI vizsgálat. **Psychiatra Hungarica**, 30, 308-317.

Folyóirat besorolása: Q4

57.Herold R., Varga E., Mike A., **Tényi T.**, Simon M., Hajnal A., Fekete S., Illés Zs./2015/: Mentalizációs deficit neurológiai betegségekben: összefoglaló közlemény. **Ideggyógyászati Szemle**, 68, 364-373.

Folyóirat besorolása: Q4

58.Schnell Zs., Varga E., **Tényi T.**, Simon M., Hajnal A., Járai R., Herold R./2016/: Neuropragmatics and irony processing in schizophrenia – Possible neural correlates of the meta-module of pragmatic construction. **Journal of Pragmatics**, 92, 74-99.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

59.Hajnal A., Csábi Gy., Herold R., Jeges S., Halmai T., Trixler D., Simon M., Tóth Á.L., **Tényi T.** /2016/: Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients – Results with the Méhes Scale. **Psychiatry Research**, 237, 224-228.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 0, Összes idéző: 2

60.Varga E., Herold R., Schnell Zs., Horváth R., Simon M., Hajnal A., **Tényi T.**/2016/: The processing of humour by individuals suffering from schizophrenia. **European Journal of Humour Research**, 4, 102-121.

61.Berecz H., **Tényi T.**, Herold R./2016/: Theory of Mind in Depressive Disorders: A Review of the Literature. **Psychopathology**, 49,125-134.

Folyóirat besorolása: Q2

62.**Tényi T.**, Csábi Gy. /2016/: Tünetmentes hozzátartozók vizsgálata szkizofréniában – endofenotipikus markerek azonosítása felé. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 18, 74-75.

63.Berecz H., **Tényi T.** /2016/: Neurokognitív funkciók vizsgálata bipoláris betegek elsőfokú hozzátartozói körében. **Psychiatra Hungarica**, 31,364-375.

Folyóirat besorolása: Q4

64.Berecz H. **Tényi T.** /2016/: Szociális kognitív funkciók vizsgálata bipoláris betegek elsőfokú hozzátartozói körében. **Psychiatra Hungarica**, 31, 376-381.

Folyóirat besorolása: Q4

65.Berecz H., Csábi Gy., Jeges S., Herold R., Simon M., Halmai T., Trixler D., Hajnal A., Tóth Á.L., **Tényi T.**/2017/: Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders- Results with the Méhes Scale. **Psychiatry Research**, 249, 120-124.

Folyóirat besorolása: Q1

66.Halmai T., **Tényi T.**, Gonda X./2017/: Symptom profiles and parental bonding in homicidal versus non-violent male schizophrenia patients. **Ideggyógyászati Szemle**, 70,43-52

Folyóirat besorolása: Q4

67.Berecz H., Csábi Gy., Herold R., Trixler D., Fekete J., **Tényi T.** /2017/: Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders. A systematic review of the literature. **Psychiatria Hungarica**, 32,108-127.

Folyóirat besorolása: Q4

A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni könyvfejezet:

1.Herold R., **Tényi T.**, Lénárd K., Trixler M. /2002/: Tudatelméleti deficit szkizofréniában. In: **Architektúra és patológia a megismerésben. /szerk. Racsmány M., Kéri Sz./ Budapest, BIP., 145-159.**

2.Herold R., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M. /2004/: Szkizofrénia és mentalizáció - tünettan, neurokognitív és nyelvi összefüggések. In: **A reprezentáció szintjei. / szerk. László J., Kállai J., Bereczkei T. / Budapest, Gondolat Kiadó, 176-183.**

3.**Tényi T.** /2012/: A pszichopatológiai állapotok genetikai háttere. In: **Gének, gondolkodás, személyiség. Bevezetés a humán viselkedésgenetikába. (szerk. Bereczkey T., Hoffmann Gy.) Akadémiai Kiadó, Budapest, 343-359.**

4.Vörös V., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M./2015/: Klonális pluralizáció. A kóros identifikációk újabb formája. In: **Gáti Á. Tényi T. (szerk.) „Az eltűnt idő nyomában” Trixler Mátyásra emlékezve, Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs,181-197.**

5.Csábi Gy., **Tényi T.** /2015/: Magatartási fenotípusok és kognitív sajátosságok mentális retardációban. In: **Gáti Á. Tényi T. (szerk.) „Az eltűnt idő nyomában” Trixler Mátyásra emlékezve, Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs,199-234.**

13 A szerző értekezéshez nem kapcsolódó könyveinek, tankönyveinek, tankönyvfejezeteinek, tudományos közleményeinek, könyvfejezeteinek és konferenciakötetben megjelent fejezeteinek listája

Könyvek

1. Kállai J., Karádi K., **Tényi T.**/1998/: A térlélmény kultúrtörténete és pszichopatológiája. **Tertia Kiadó, Budapest**, 206 old. ISBN 963 85866 0 5
2. **Tényi T.**/2007/: Nietzsche és a pszichológia. **Pécsi Tudományegyetem**, 159 old., ISBN: 978-963-642-168-7
3. **Tényi T.**/2013/: Pszichiátria és művészet Válogatott írások. **Pécsi Tudományegyetem**, 191 old., ISBN 978-963-642-551-7³²

Tankönyvek, jegyzetek

1. **Tényi T.**/1999/: Családorvosi Vademecum. Pszichiátria. POTE Továbbképző Központ, Phare Program HU - 9405. Pécs. ISBN 963 7178 147. 124 pp.
2. **Tényi T.** /2002/: A pszichiátriai betegvizsgálat alapvonalai. Egyetemi jegyzet. Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika, Pécs.

Szerkesztett könyvek

1. Fekete S., **Tényi T.** /szerk./: Pszichiátria Művészet Kutatás. Trixler Professzor hatvan éves. Pécs, Pécsi Tudományegyetem. 2000 ISBN: 963-641-810-1.
2. Trixler M., **Tényi T.** /szerk./: A szkizofrénia pszichoterápiája. Budapest, Medicina Kiadó, 2006.
3. Gáti Á., **Tényi T.**/2015/: Az eltűnt idő nyomában” Trixler Mátyásra emlékezve. Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs. 2015. ISBN 978-963-642-802-0
4. **Tényi T.**/2017/: Személyiségzavarok – klinikum és kutatás. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017.

Tankönyvfejezetek

1. **Tényi T.** /2009/: Személyiségzavarok. In : Füredi J., Németh A., Tariska P. (szerk.) A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Kiadó, Budapest, 400-412.

³² A könyvvel 2014-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

2. Trixler M., **Tényi T.** /2009/ : Szkizofrénia, szkizotípiás és paranoid zavarok. In : Füredi J., Németh A., Tariska P. (szerk.) A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Kiadó, Budapest, 263-285.
3. **Tényi T.**, Fekete S. /2011/ : Személyiségzavarok. In: A pszichiátriai rövidített kézikönyve (szerk. Németh A.) Medicina, Budapest, 379-394.
4. Herold R., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M., Fekete S. /2011/ : Szkizofrénias, szkizotípiás és paranoid kórképek. In: A pszichiátriai rövidített kézikönyve (szerk. Németh A.) Medicina, Budapest, 239-263.
5. Osváth P., **Tényi T.**, Fekete S. /2011/ : Disszociatív (konverziós) és szomatiform zavarok. In: A pszichiátriai rövidített kézikönyve (szerk. Németh A.) Medicina, Budapest, 309-324.
6. Vörös V., Osváth P., **Tényi T.** /2011/ : Sürgősségi pszichiátria – pszichiátriai sürgősségi állapotok. In: A pszichiátriai rövidített kézikönyve (szerk. Németh A.) Medicina, Budapest, 575-613.
7. **Tényi T.** /2012/ : A pszichózisban szenvedők pszichoterápiája és gondozása. In: A pszichoterápia alapjai (szerk. Unoka Zs., Purebl Gy., Túry F., Bitter I.) Semmelweis Kiadó, Budapest, 233-239.
8. **Tényi T.** /2015/ : A pszichoterápiák helye és sajátosságai pszichotikus betegek kezelésében. In: A pszichoterápia tankönyve. (szerk. Szőnyi Gábor), Medicina Kiadó, Budapest, 479-486.
9. Herold R., Simon M., Fekete S., **Tényi T.** /2015/ : Szkizofréniaspektrum és más pszichotikus zavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 233-255.
10. Osváth P., Tiringier I., Ozsváth K., **Tényi T.**, Fekete S. /2015/ : Disszociatív zavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 302-312.
11. Tiringier I., Osváth P., Ozsváth K., **Tényi T.**, Fekete S. /2015/ : Szomatiform (szomatikus tünet) zavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 313-325.
12. **Tényi T.**, Fekete S. /2015/ : Személyiségzavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 432-442.
13. Vörös V., Osváth P., **Tényi T.** /2015/ : Pszichiátriai sürgősség – pszichiátriai sürgősségi állapotok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 706-728.
14. Kállai J., **Tényi T.** /2016/ : Jutalom, büntetés, impulzivitás és viselkedéskontroll alapmechanizmusai. In: Csernus V., Kállai J., Komoly S. (szerk.) Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Pécs, Dialóg-Campus Kiadó, 1245-1258.
15. Kállai J., **Tényi T.** /2016/ : The basic mechanism of reward, punishment, impulsivity and behavior control. In: Csernus V., Kállai J., Komoly S. (szerk.) Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Pécs, Dialóg-Campus Kiadó, 1234-1247.
16. Kállai J., **Tényi T.** /2016/ : Neurobiologie der Belohnung, Bestrafung, Impulsivität und Verhaltenskontrolle. In: Csernus V., Kállai J., Komoly S. (szerk.) Neurologische

Regulierung humaner Lebensprozesse – vom Neuron zum Verhalten. Pécs, Dialóg-Campus Kiadó, 1331-1346.

Az értekezéshez nem kapcsolódó tudományos közlemények listája

1.Trixler M., Jádi F., Koltai M., Gáti Á., **Tényi T.** /1989/ : A szkizofrén pszichózisok intenzív pszichoterápiája. **Psychiatra Hungarica**, 4, 291-297.

2.**Tényi T.**, Trixler M. /1990/ : A Self reintegrációjának folyamata egy akut szkizofrén pszichózis esete kapcsán - a tárgykapcsolati megközelítés. **Psychiatra Hungarica**, 5, 17 - 22.

3.**Tényi T.** /1991/ Jakab Irén pszichopathológiai művészetkutatása. **Orvosi Hetilap**, 132, 315- 316.

4.**Tényi T.**, Trixler M. /1991/: A Capgras- tünet szkizofrén pszichózisokban. **Psychiatra Hungarica**, 6, 243-247.

Független idéző: 2, Összes idéző: 2

5.Martin L., Pórszász G., **Tényi T.** /1991/: Többszintű csoportpszichoterápiás rendszer kialakítása nyílt pszichózis osztályon I. **Psychiatra Hungarica**, 6, 209-218.

6.Martin L., Pórszász G., **Tényi T.** /1991/: Többszintű csoportpszichoterápiás rendszer kialakítása nyílt pszichózis osztályon. II. **Psychiatra Hungarica**, 6, 219 - 229.

7.**Tényi T.**, Trixler M., Koltai M., Gáti Á./1991/: A szkizofrén pszichózisok csoportpszichoterápiájának elemzése. **Psychiatra Hungarica**, 6, 291- 299.

8.**Tényi T.**, Trixler M. /1992/ : A mágikus befolyásoltság és a démonikus megszállottság pszichopathológiai vonatkozásairól cigányok szkizofrén pszichózisaiiban.**Psychiatra Hungarica**.7, 167-173.

9.**Tényi T.** / 1993 /: Psychopathological Art Research by Irén Jakab. **Therapia Hungarica**, 41, 43-45.

10.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1993/: The Integration of Art Therapy into the Complex Therapy of Schizophrenic Patients.**Dynamic Psychiatry**, 26, 138-141.

11.**Tényi T.**, Trixler M./1992/: Our experiences with the group-psychotherapy of schizophrenic psychoses. **Schizofrenia**, 92, 1-2, 21-25.

12.Fekete S., **Tényi T.** /1993/ Zeneterápia és pszichiátria. Áttekintés és tapasztalatok pszichotikusok zene csoportterápiája kapcsán. **Pszichoterápia**, 2, 93-99.

13.**Tényi T.**, Csizyné N. Cs. /1993 /: The case of the crisis of adolescent identity induced by the movie " Exorcist ". **Psychiatra Danubina**, 5, 303 - 306.

Független idéző: 1, Összes idéző:1

14.**Tényi T.**, Trixler M. /1993/: Adatok a nem euklédesszi geometria kórlélektanához. **Pszichoterápia**, 2, 109-111.

15. **Tényi T.**, Csizyné N Cs. /1993/: Az Ördögűző című film indukálta traumás neurózis esete. **Pszichoterápia**, 2, 129-130.
 16. Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1992/: The psychotherapeutic approach of the complex therapy of schizophrenics. **Schizophrenia**, 92, 3-4, 23-28.
 17. Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. Jádi F. /1993/: A művészet pszichoterápia jelentősége szkizofrén pszichózisok komplex terápiájában. **Psychiatria Hungarica**, 8, 353-359.
 18. **Tényi T.**/1994/: Egy Spiró-dráma Self-pszichológiai elemzése. **Pszichoterápia**, 3, 31-37.
 19. **Tényi T.** /1994/: Adatok az obesitas tudománytörténetéhez. **Orvosi Hetilap**, 135, 1092-1093.
 20. **Tényi T.** /1994/: Egy posztmodern Self-konceptió megjelenéséről egy korai John Barth regényben. **Pszichoterápia**, 3, 107-110.
 21. **Tényi T.**, Csábi Gy., Trixler M., Molnár D. /1994/: Az obesitas pszichológiai vonatkozásai. **Orvoseképzés**, 69, 261-264.
 22. **Tényi T.**, Trixler M., Vereczkey G., Dorka A. /1994/: Clozapine alkalmazásáról terhesség során. **Orvosi Hetilap**, 135, 1967-1969.
- Független idéző: 8, Összes idéző: 9
23. **Tényi T.** /1994/: Gondolatok a pszichoterápia etikájáról. **Pszichoterápia**, 3, 217-218.
 24. Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /1994/: A pszichoszintetikus viszontlátás szerepe pszichotikus páciensek pszichoterápiájában. **Pszichoterápia**, 3, 221-222.
 25. **Tényi T.**, Trixler M. /1994/: Pszichotikus couvade esete / Pszichodinamikai elemzés /. **Orvosi Hetilap**, 135, 527-529.
 26. **Tényi T.**, Trixler M. /1994/: A couvade-szindróma. **Orvoseképzés**, 69, 371-374.
 27. **Tényi T.** /1995/: A módszerspecifikusság és annak filozófiai antropológiai konzekvenciái a pszichózis kezelése során. **Pszichoterápia**, 4, 45-46.
 28. **Tényi T.** /1995/: Álom és pszichózis. **Pszichoterápia**, 4, 195-198.
 29. **Tényi T.** /1995/: Az Austen Riggs Center: múlt és jelen. **Psychiatria Hungarica**, 10, 537-544.
 30. **Tényi T.** /1995/: A pszichoanalitikus pszichológia új korszaka. A Self-szerveződés elmélete. **Pszichoterápia**, 4, 407-422.
 31. **Tényi T.** /1996/: A borderline személyiségzavar kóroktanának újabb szemlélete. **Psychiatria Hungarica**, 11, 55-64.
 32. **Tényi T.** /1996/: A pszichoanalitikus pszichológia új korszaka. Az affektus-szerveződés elmélete. **Pszichoterápia**, 5, 87-92.
 33. Trixler M., Gáti Á., **Tényi T.** /1995/: Risks associated with childbearing in schizophrenia. **Acta Psychiatrica Belgica**, 95 / 3. 159-162.

Független idéző: 14 Összes idéző: 18

34. **Tényi T.**, Goldstein E., Pogány I. / 1996 /: A Self-koherencia hiánya és korrekciója zenei élmények közegében. A Self-szerveződési megközelítés. **Pszichoterápia**, 5, 183-186.

35. Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /1996/: Katatónia és Self-működés. **Pszichoterápia**, 5, 317-324.

36. **Tényi T.**, Trixler M., Jádi F. /1996/: Psychotic couvade: 2 Case Reports. **Psychopathology**, 29, 252-254.

Független idéző: 6 Összes idéző: 8

37. **Tényi T.**, Trixler M., Herold R., Clerici M., Bertrando P, Cazzullo C.L. /1995/: Comparative Italian - Hungarian Study of the psychosocial profiles of schizophrenic patients and their families. **The Italian Journal of Psychiatry and Behavioural Sciences**, 5, 95-105.

38. Hegedűs É, **Tényi T.**, Trixler M. /1997/: Az impulzus-kontroll zavarainak igazságügyi elmekórtani jelentősége. **Szenvedélybetegségek**, 5, 49-56.

39. **Tényi T.** /1997/: A nonverbális terápia az újabb pszichoanalitikus elméletek tükrében. **Psychiatria Hungarica**, 12, 217-224.

40. Trixler M., **Tényi T.** /1997/: Antipsychotic Use in Pregnancy. What are the Best Treatment Options? **Drug Safety**, 6, 403-410.

Független idéző: 39, Összes idéző: 42

41. **Tényi T.**, Trixler M. /1997/: A megértés modelljei a pszichiátriai művészetben. **Psychiatria Hungarica**, 12, 729 - 733.

42. **Tényi T.** /1997/ : Bálint és Stern : A flash-technika a Self-szerveződési elmélet fényében **Pszichoterápia**, 6, 31- 36.

43. **Tényi T.**, Trixler M. /1998/: Margaret I. Little költészete és munkássága. **Pszichoterápia**, 7, 213 - 214.

44. **Tényi T.** /1998/: A szkizofrénia komplex terápiájáról az újabb neurobiológiai és pszichodinamikus eredmények tükrében. **Pszichoterápia**, 7, 278-282.

45. **Tényi T.**, Trixler M. /1998/: Clozapine in the treatment of pregnant schizophrenic women. **Psychiatria Danubina**, 10, 15 - 18.

Független idéző: 5, Összes idéző: 6

46. **Tényi T.**, Ábrahám I., Lénárd K., Trixler M. /1999/: Frégoli Delusion Rooted in Sexual Behavior. **Psychiatria Danubina**, 11, 61 - 63.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 0, Összes idéző: 1

47. **Tényi T.**, Trixler M., Jádi F. /1999/: Psychotic couvade. **Psychiatria Danubina**, 11, 65 - 67.

48. Csábi Gy., **Tényi T.**, Molnár D. /1999/: Depressziós tünetek megjelenése elhízott gyermekekben. **Gyermekegyógyászat**, 50, 23 - 26.

49. **Tényi T.** /1999/: Pszichoanalitikus fejlődéslélektan. **Pszichoterápia**, 8, 189 - 201.

50.**Tényi T.**, Tamás L., Pásztor A., Herold R., Trixler M./1999/: " Folie a deux hallucinatoire " - indukált hallucinózis újabb esete. Új entitás? **Orvosi Hetilap**, 140, 1417 - 1418.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

51.**Tényi T.**, Ábrahám I., Trixler M., Lénárd K./1999/: Frégoli - tünet és szexuális magatartás - a kognitív neuropszichológia megközelítése. **Psychiatra Hungarica**, 14, 307 - 310.

52.Osváth P., Nagy A., Fekete S., **Tényi T.**, Trixler M., Radnai I./2000/: Csattanómaszlag- mérgezés esete - a differenciáldiagnózis gyakorlati kérdései . **Orvosi Hetilap**, 141, 133-136.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 2, Összes idéző: 2

53.**Tényi T.**, Csábi Gy., Trixler M. /2000/: Antipsychotics and Breast-Feeding. A Review of the Literature. **Paediatr. Drugs**, 2, 23 - 28.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 14, Összes idéző: 14

54.Csábi Gy., **Tényi T.**, Molnár D./2000/: Depressive symptoms among obese children. **Eating and Weight Disorders**, 5, 43 - 45.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 22, Összes idéző: 22

55.**Tényi T.** /2000/: A meghasadt magány. Kettősség és pszichopatológia. **Café Babel**, 69 - 73.

56.**Tényi T.**, Herold R., Lénárd K. /2000/: A találkozás pillanata. **Pszichoterápia**, 9, 117 - 123.

57.Trixler M., Gáti Á., **Tényi T.**/2000/: Recent approaches in the Psychotherapy of Psychotic and Borderline Patients. **Dynamic Psychiatry**, 33, 180/ 181, 3 - 12.

Folyóirat besorolása: Q3

58.**Tényi T.**, Csábi Gy., Trixler M., Marton K., Molnár D./2000/: Az anya - gyerek kapcsolat ábrázolásának sajátosságai felnőtt pszichiátriai betegek és pszichoszomatikus betegségben szenvedő gyermekek rajzaiban. **Psychiatra Hungarica**, 15, 445 - 449.

Folyóirat besorolása: Q4

59.Marton K., Szabó G. , **Tényi T.**, Trixler M./2000/ : Művészetsoportpszichoterápia integrációja nyílt pszichózis osztály komplex terápiás rendszerébe. **Psychiatra Hungarica**, 15, 466 - 471.

Folyóirat besorolása: Q4

60.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /2000/: A grafikus kifejezőmód szerepe pszichotikus betegek diagnózisában és terápiájában. **Psychiatra Hungarica**, 15 , 479 - 482.

Folyóirat besorolása: Q4

61.**Tényi T.**, Herold R., Lénárd K., Trixler M. /2000/: Psychodynamic Psychiatry in the Light of Recent Infant Research. The Flash and the Senses of the Self. **Dynamic Psychiatry**, 33, 3-4, 224 - 244.

Folyóirat besorolása: Q3

62.Simon M., Lénárd K., **Tényi T.**, Trixler M. /2000/: An Art-Therapy Group with Chronic Schizophrenic Out-Patients. **Dynamic Psychiatry**, 33, 3 - 4, 282 - 298.

Folyóirat besorolása: Q3

63.Nagy A., **Tényi T.**, Lénárd K., Herold R., Wilhelm F., Trixler M./2001/ : Olanzapin és terhesség. **Orvosi Hetilap**, 142, 137 - 138.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző:19, Összes idéző:20

64.**Tényi T.**, Lénárd K./2001/: Alkotás - szenvedély - egyedüllét. Szelfpszichológia szempontok. **Pszichoterápia**, 10, 123 - 126.

65.**Tényi T.** / 2001/: A Klinikai Napló implicit csecsemőképének ellentmondásossága. **Pszichoterápia**, 10, 191 - 196.

66.Lénárd K., **Tényi T.** /2001/: A kései Ferenczi-írások és az interszubjektivitás-elméletek néhány vonatkozása. **Thalassa**, 12, 2. - 3., 155-168.

67.**Tényi T.**, Gáti Á., Lénárd K., Trixler M. /2001/: Création - Passion - Solitude.Aspects de la psychologie du Self. **La Revue Francaise de Psychiatrie et de Psychologie Médicale**, 2001 November, TOME V, N50, 24 - 26.

68.Simon M., **Tényi T.**, Trixler M. /2001/ : Memóriaajták a pszichodinamikus megközelítés tükrében. **Pszichoterápia**, 10, 332 - 341.

69.Gáti Á., **Tényi T.**, Túry F., Wildmann M. /2002/: Anorexia nervosa following sexual harassment on the internet: A case report. **International Journal of Eating Disorders**, 31, 474-477.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 18, Összes idéző: 18

70.**Tényi T.**, Trixler M., Keresztes Zs. /2002/: Quetiapine and pregnancy. **The American Journal of Psychiatry**, 159, 674.

Folyóirat besorolása: D1, Független idéző: 48, Összes idéző: 49

71.**Tényi T.** /2002/: A nonverbális terápiaák szemantikai státuszáról és hatásmechanizmusáról az újabb csecsemő kutatások tükrében. **Psychiatria Hungarica**, 17, 17-23.

Folyóirat besorolása: Q4

72.Simon M., Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /2003 / : Az életminőség mérésének problémái krónikus szkizofréniában. A " szubjektív jóllét neuroleptikus kezelés során " skála magyar változata. **Psychiatria Hungarica**, 18, 17-26.

Folyóirat besorolása: Q4

73.Lénárd K., **Tényi T.** /2003/: Ferenczi's concept on trauma, connected with the Katonadolog- ' Soldiers can take it ' concept. **International Forum of Psychoanalysis**, 12, 22-29.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

74.Simon M., Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /2003/: A kognitív funkciók változása krónikus szkizofréniában: a quetiapin hatása a kognitív funkciókra. **Psychiatria Hungarica**, 18, 154-163.

Folyóirat besorolása: Q4

75.Simon M., Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /2003/ : A szubjektív életminőség atipikus antipszichotikumok tartós szedése során. **Psychiatra Hungarica**, 18, 241-250.

Folyóirat besorolása: Q4

76.**Tényi T.** /2004/: Újabb Self-elméletek. **Ideggyógyászati Szemle**,57,104.

Folyóirat besorolása: Q4

77.Gáti Á., **Tényi T.**, Trixler M. /2004/: A gyermekkori pszichotraumák szerepe a pszichózisok kialakulásában. **Psychiatra Hungarica**, 19, 497-506.

78.Sümege Sz., Herold R., **Tényi T.** /2005/ : Szkizofrénia és kényszerbetegség néhány összefüggéséről egy betegünk kapcsán. **Psychiatra Hungarica**, 20, 35-39.

79.Trixler M., Gáti Á., Fekete S., **Tényi T.** /2005 / : Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. **Drugs**, 65, 1193 - 2006.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző:42, Összes idéző: 42

80.**Tényi T.** /2005/: Sikeres kezelés tartós hatású risperidoninjekcióval. **Lege Artis Medicinae**, 15,(Suppl.2), 519-520.

81.**Tényi T.** /2005/: A hasítás rajza. **Szkizofrénia Figyelő**, 2, 3., 2-7.

82.**Tényi T.** /2006/: A pszichodinamikus pszichoterápia helye a szkizofrén pszichózisok kezelésében. **Szkizofrénia Figyelő**, 3, 2-11.

83.**Tényi T.**, Vörös V. / 2006 / : Successful switch to olanzapine after rhabdomyolysis caused by water intoxication and clozapine use. A case report. **Pharmacopsychiatry**, 39, 157-158.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 11, Összes idéző: 12

84.Csábi Gy., **Tényi T.** /2007/ : A táplálkozási magatartás zavarai mentálisan retardált gyermekekben. **Gyermekorvos Továbbképzés**, 6, 166-169.

85.**Tényi T.** / 2007 / : Dionüszosz és a Szőke Bestia – Nietzsche és Jung. **Pszichoterápia**, 16, 296-303.

86.**Tényi T.** / 2007 / : Pátosz – Velence- Zene – Éj. **Északi Korona**, XXIX-XXX, 30-33.

87.**Tényi T.** / 2007 /. Nietzsche betegsége.**Északi Korona**,XXIX-XXX, 44-48.

88.Simon M., Herold R., Fekete S., **Tényi T.** /2007/ : A tükroneuronok - avagy újabb adatok az interszubjektívitás neurobiológiájáról. **Psychiatra Hungarica**, 22,418-429.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző:2, Összes idéző: 2

89.Vörös V.,Osváth P., Fekete S., **Tényi T.** /2008/: Elevated serum creatine kinase levels in psychiatric practice : differential diagnosis and clinical significance : A brief, practical guideline for clinicians. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, 12,147-150.

Folyóirat besorolása: Q3, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

90.Nagy Á., Vörös V., Tényi T. /2008/: A Cotard-jelenségről. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 10,213-224.

Folyóirat besorolása: Q3

91.Tényi T.,Móricz P.,Stefánits J.,Barsi P.,Janszky J. /2009/ : Co-existent acquired hearing loss and right fronto-parietal meningioma as causes of musical hallucination. **Music and Medicine**, 1, 97-101.

Független idéző: 1, Összes idéző: 1

92.Vörös V.,Osváth P.,Fekete S.,Tényi T. /2009/: Antipszichotikumok és rhabdomyolízis.A magas szérumban kreatinin-kináz érték differenciáldiagnosztikája és klinikai jelentősége a pszichiátriai gyakorlatban. **Psychiatria Hungarica**,24,175-184.

Folyóirat besorolása: Q4

93.Vörös V.,Kovács A.,Herold R., Osváth P.,Simon M., Fekete S., Tényi T. /2009/ : Effectiveness of intramuscular aripiprazole injection in patients with catatonia: report on three cases. **Pharmacopsychiatry**, 42,286-287.

Független idéző: 2, összes idéző: 4

94.Tényi T., Trixler M./2010/: A művészetterápia helye a pszichiátriai betegek kezelésében. **Orvostovábbképző Szemle**,17,12-15.

95.Tényi T./2010/ : Tér és forma. A pszichózisok térvonatkozásainak egzisztenciál-analízise. **Helikon**, 1-2, 220-226.

96.Vörös V., Tényi T./2010/: Az aripiprazol alkalmazása katatóniában. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 12, 373-376.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 8, Összes idéző: 8

97.Trixler M., Gáti Á., Tényi T. /2010/ : A művészi alkotás a jungi analitikus pszichológia megközelítésében. **Psychiatria Hungarica**, 25,353-358.

Folyóirat besorolása: Q4

98.Tényi T. /2010/: A Szelf pszichológiai vázlatai Nietzsche életművében. **Psychiatria Hungarica**, 25,333-352.

Folyóirat besorolása: Q4

99.Tényi T., Fekete S. /2010/: A betegségbeletés hiánya,az anozgnózia szerepe a terápiás együttműködésben és a kezelés eredményességében szkizofrén betegeknél. **Psychiatria Hungarica**, 25, Supplementum 1, 12-19.

Folyóirat besorolása: Q4

100.Pilling J.,Tényi T., Fehér L./2010/: KOMP: Szkizofrén betegek terápiás együttműködését segítő kommunikációs módszer. **Psychiatria Hungarica**, 25, Supplementum 1, 36-48.

Folyóirat besorolása: Q4

101.Tényi T. /2010/ : A bipoláris mánia fenntartó kezelésével kapcsolatos újabb eredmények. **Adherencia és pszichiátria**, 1, 2, 13-18.

102.Orsi G., Perlaki G. Kovács N., Aradi M., Papp Z., Karádi K., Szalay C.,Karádi Z., Lénárd L., **Tényi T.**, Plózer E., Gabriel R., Nagy F.,Dóczi T., Komoly S., Jokeit H., Schwarcz A., Janszky J./2011/ : Body weight and the reward system : the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men. **Brain Imaging and Behavior**, 5,149-157.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 5, Összes idéző: 6

103.Horváth R.,Schwarz A.,Aradi M.,Auer T., Fehér N.,Kovács N.,**Tényi T.**,Szalay Cs.,Perlaki G.,Orsi G.,Komoly S., Dóczi T., Woermann F.G., Gyimesi Cs., Janszky J. /2011/: Lateralisation of non-metric rhythm. **Laterality**, 16,620-635.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 3, Összes idéző: 3

104.**Tényi T.** /2012/ : The madness of Dionysus – Six hypotheses on the illness of Nietzsche. **Confinia Psychopathologica**, Vol 1, No. 2., 149-162.

105.**Tényi T.** /2012/ : The madness of Dionysus – Six hypotheses on the illness of Nietzsche. **Psychiatria Hungarica**, 27, 420-425.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

106.**Tényi T.**, Nagy Á., Herold R., Fekete S. /2013/ : Extended release quetiapine fumarate and pregnancy. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 15, 49-50.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 3, Összes idéző: 3

107.**Tényi T.**/2013/: A (haldok)ló : a Szelf ellentmondásosságának mintázatai egy Raszkolnyikov álomban és Nietzsche összeomlásában. **Psychiatria Hungarica**,28, 239-260.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 0, Összes idéző: 1

108.Lohner Sz., Vágási J., Marosvölgyi T., **Tényi T.**, Decsi T. /2014/: Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients. **Psychiatry Research**, 215,9-13.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 1, Összes idéző: 1

109.Tényi D., Rajna P., Janszky J., Horváth Zs., **Tényi T.**, Gyimesi Cs. /2014/: Dosztojevskij epilepsziájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében. **Ideggyógyászati Szemle**, 67,52-55.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 0, Összes idéző: 2

110.Szekeres Gy., Herold R., **Tényi T.**, Németh A., Fehér L. és a „Szakértői Csoport a Szkizofrénia Terápiás Ösvény Magyar Verziójának létrehozásához” /2014/ : Terápiás ösvény a szkizofrénia kórházi kezeléséhez – ajánlás hazai szakértői konszenzus javaslatai alapján. **Psychiatria Hungarica**, 29, 441-453.

111.Bitter I., Fehér L., **Tényi T.**, Czobor P. /2015/: Treatment adherence and insight in schizophrenia. **Psychiatria Hungarica**, 30, 18-26.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző:3,Összes idéző:3

112.Kovács A., Kovács A.,Hamvas E., Szabó Zs., Varga-Bodó Zs., **Tényi T.**/2015/: Induced Psychosis or Psychotic Relapse? – An Unexpected Effect of Anti-Parkinson

Treatment. **International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience**, 17, No 2, 443-445.

Folyóirat besorolása: Q3

113.Varga É.J., **Tényi T.**/2015/ : Almodóvar filmjeinek alkotás-lélektani és befogadás-lélektani megközelítése. **Pszichoterápia**, 24, 176-184.

114.Hau L., Csábi Gy., **Tényi T.** /2015/ : Anti-N-metil-D-Aszpartát-receptor-encephalitisz – útmutató a diagnosztikus és terápiás kihívásokhoz. **Psychiatra Hungarica**, 30,402-408.

Folyóirat besorolása: Q4

115.Árkovits A., **Tényi T.** /2015/ : Psychosis in adolescence – an anthropological approach. **Psychiatra Hungarica**, 30,418-423.

Folyóirat besorolása: Q4

116.Tényi D., Gyimesi Cs., Kovács N., **Tényi T.**, Janszky J. /2016/: The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. **Journal of Behavioral Addictions**, 5, 542-547.

Folyóirat besorolása: Q1

117.Magyar É.E., Csábi Gy., **Tényi T.**, Tényi D. /2016/ : A Yale Ételaddikciós Skála – irodalmi áttekintés. **Psychiatra Hungarica**, 31,256-260.

Folyóirat besorolása: Q4

118.Hau L., Csábi Gy., Rózsai B., Stankovics J., **Tényi T.**, Hollódy K. /2016/: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse- the probable role of molecular mimicry or the overstimulation of CB receptors in a 17-year-old adolescent - case report. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 18, 162-164.

Folyóirat besorolása: Q2 Független idéző:1 Összes idéző:1

119.Varga É.J., Herold R., **Tényi T.** /2016/ : A kultúra hatása a téveszmékre: A Truman Show téveszme bemutatása. **Psychiatra Hungarica**, 31,359-363.

Folyóirat besorolása: Q4

Az értekezéshez nem kapcsolódó könyvfejezetek és konferenciakötetben megjelent fejezetek listája

1.**Tényi T.**, Martin L., Pórszász G. /1990/: A zenei élmény transzformációja a potenciális térben : schizofrének receptív zeneterápiájával kapcsolatos tapasztalatok. In : Zeneterápiás előadások 2. / szerk. Konta I./ **Intaháza**. 55-60.

2.Martin L., **Tényi T.** Pórszász G. /1990/: Csoportos induktív zeneterápia helye pszichotikusok többszintű csoportterápiás rendszerében.In: Zeneterápiás előadások.2. / szerk. Konta I. / **Intaháza**. 61-66.

3. Pórszász G., Martin L., **Tényi T.** /1990/: Csoportos induktív zeneterápia pszichotikus betegekkel. In : Zeneterápiás előadások 2. / szerk. Konta I. / **Intaháza**. 67 - 72.
4. **Tényi T.** / 1992 / : The Capgras - Delusion in Fiction. : Dimensions of Interpretation. In : Proceedings of the 8th International Conference on Literature and Psychoanalysis. /ed.F.Pereira / **Inst. Sup. Psychol. Aplicada Lisbon.Intst. Psychol. Studies of the Art.Univ.of Florida**.197-199.
- 5.a. Bókay A., **Tényi T.** /1992/ : Nyelv és pszichózis. In: Múzsák a diványon. Pszichoterápia és kultúra./ szerk. Füredi J., Buda B. / **MPT.Budapest Animula**.185-204.
- 5.b. Bókay A., **Tényi T.** / 1992 / : Nyelv és pszichózis. In: Múzsák a diványon. Pszichoterápia és kultúra./ szerk. Füredi J., Buda B. / **Medicina, Budapest**,245-273. (második változatlan kiadás)
6. **Tényi T.**, Trixler M. /1992/ : Approaches to Schizophrenic Poetry. In: Psychopathology of Expression and Art Therapy in the World. / eds.I. Jakab, I. Hárdi / . **Budapest Animula**, 208-210.
7. Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1992/ : The Importance of Art Psychotherapy in the Complex Therapy of Psychotic Patients. In: Psychopathology of Expression and Art Therapy in the World. / eds. I Jakab, I. Hárdi / **Budapest.Animula**. 139- 144.
8. **Tényi T.**, Trixler M. /1996/: A módosított pszichoanalízis helye a schizophrén pszichózisok kezelésében. In : A schizophrénia pszichoterápiája. / szerk. Trixler M. / **POTE Pécs.Agora**. 46-70.
9. **Tényi T.** /1996/ : Csoportpszichoterápiás vonatkozásokról a tárgykapcsolat-elmélet rendszerében. In : A schizophrénia pszichoterápiája. / szerk. Trixler M. / **POTE. Pécs. Agora**. 124-134.
10. **Tényi T.**, Trixler M. / 1995 / : The Influence of Magical Beliefs on the Art and Delusions of Hungarian Schizophrenic Gypsies. In: The Influence of the Recent Socio-Political Events on Fine Arts and Patients Art. / ed. I. Jakab / . **Proceedings of The International Congress of Psychopathology of Expression.Boston**. 247-258.
11. **Tényi T.** /1997 / : A pszichoanalitikus terápiaelmélet a legújabb csecsemőmegfigyeléses eredmények tükrében. In: Szeretet és harag az analitikus pszichoterápiában. / szerk. Lukács D./ **Budapest. Animula**. 116-123.
12. **Tényi T.**, Trixler M. /1998/ : A megértés modelljei a pszichiátriai művészetben. In : Félelmek és boldogságok. /szerk. Fodor I. / Pécs, 1998, Devi Art Alapítvány. 73-78.
13. Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1998/: A grafikus kifejezőmód szerepe pszichotikus betegek diagnózisában és terápiájában. In : Félelmek és boldogságok / szerk. Fodor I. / Pécs, 1998, Devi Art Alapítvány, 67 - 71.
14. **Tényi T.** /2000/ : Ketté nyit a Másik. In: Pszichiátria Művészet Kutatás. / szerk. Fekete S., Tényi T. / Pécs, Pécsi Tudományegyetem. 43 - 51.
15. **Tényi T.**, Lénárd K., Simon M., Trixler M. /2001/: The Poetry and Work of Margarite Little. In: Developmental Aspects of Creativity. / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 233 - 242.

- 16.Simon M., Lénárd K., **Tényi T.**, Trixler M. /2001/ : Creativity - Affect - Form. In: Developmental Aspects of Creativity. / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 243 - 251.
- 17.Lénárd K., Simon M. , **Tényi T.**, Gáti Á., Trixler M. /2001/ : The Intersubjective Aspects of Psychiatric Patients' Mother-Child Drawings. In: Developmental Aspects of Creativity. /ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 253- 262.
- 18.Trixler M. , Gáti Á., **Tényi T.** /2001/ : From Psychopathology of Expression to Art Therapy and Art Psychotherapy. In: Developmental Aspects of Creativity . / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 93 - 99.
- 19.**Tényi T.**/2002/: Ráhangolódások.A nonverbális gyógymódok jelentőségéről és hatásmechanizmusáról az újabb csecsemő kutatások tükrében. In: Hang és lélek.Új utak a zene és társadalom kapcsolatában./ szerk. Csengery Adrienn /. **Budapest, Magyar Zenei Tanács**.52-61.
- 20.**Tényi T.** /2002/ : A zene mint nonverbális kifejezési eszköz. In: **Szép Kelet, Szép Nap.** Zenepedagógiai szimpózium. / szerk.Fleck Erika /.Pécs. 38 - 41.
- 21.Lénárd K., **Tényi T.**, Simon M. /2003/: A korai interszubjektív interakciók a projektív rajzvizsgálat tükrében. Az anya-gyerek rajzteszt. In : **Új távlatok a klinikai pszichológiában.** /szerk. Kállai J., Kézdi B./ **Budapest, Új Mandátum Kiadó**, 97-111.
- 22.**Tényi T.** /2003/: Megelőzhető-e a szkizofrénia ? Biológiai és pszichoszociális szempontok. In:**Család - pszichiátria - terápia.**/ szerk. Koltai M. /Budapest, Medicina,49-63.
- 23.**Tényi T.** /2004/ : The theory of psychoanalytic therapy of psychoses in the light of recent infant research. In: **Dynamik psychischer Prozesse in Diagnose und Therapie. Dynamics of Psychological Processes in Diagnosis and Therapy. Festschrift für István Hárdis.** / eds. W. Sehringer, Z. Vass /,Budapest, Flaccus, 265-275.
- 24.**Tényi T.** /2005/ : Csecsemőkutatás és pszichoanalitikus terápiaelmélet. In: **Lelki folyamatok dinamikája a képi világ diagnosztikában és terápiában.** / szerk.W.Sehringer, Vass Z./ , Budapest, Flaccus Kiadó, 309-319.
- 25.**Tényi T.**, Simon M., Gáti Á. /2005/: The Internet and the Danger of Psychopathology. In: Mass Media and Mental Health Their Influence on Each Other. **Proceedings of the ASPE International Congress on Mass Media and Mental Health and on Psychopathology of Expression 2004.** (ed. I.Jakab) 85 - 90.
- 26.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /2006/: A szkizofréniafelfogás változásának terápiás következményei. In : **A szkizofrénia pszichoterápiája** (szerk. Trixler M., Tényi T.) **Medicina, Budapest**, 15-50.
- 27.**Tényi T.**, Trixler M. /2006/ : A pszichodinamikus pszichoterápia helye a szkizofrén pszichózisok kezelésében. In : **A szkizofrénia pszichoterápiája** (szerk.Trixler M.,Tényi T.) **Medicina, Budapest**, 51-96.
- 28.**Tényi T.** / 2006 / : Az akut szkizofrén beteg csoportanalitikus kezeléséről.**A szkizofrénia pszichoterápiája** (szerk. Trixler M., Tényi T.) **Medicina, Budapest**, 97-111.

- 29.Simon M., **Tényi T.**, Trixler M. /2006/ : A szkizofrénia művészetterápiája.**A szkizofrénia pszichoterápiája (szerk. Trixler M., Tényi T.) Medicina, Budapest, 129-145.**
- 30.**Tényi T.** / 2007 / : A Füst című vers értelmezése akut pszichózisban. In : **Sárközi É. (szerk.) A kémikus, a pszichiáter, a jogász...és az irodalomtörténet. József Attila értelmezések. ELTE Magyar Irodalomtörténeti Intézet - L'Harmattan Könyvkiadó, Budapest.55-64.**
- 31.**Tényi T.** /2008/ : Álom- gyász – krízis – pszichózis. In: **Árkovits A., Osváth P. (szerk.) Az álom alagútján. A DREAM-terápia. Pro Die Kiadó, Budapest. 85 – 94.**
- 32.**Tényi T.**, Fekete S. /2008/ : A személyiségzavarok klinikai vonatkozásai – A komplex terápia szempontjai. **EGIS CNS Klub, Szakorvosi Továbbképző Füzetek, 1-14.**
- 33.**Tényi T.** /2009/ : A „kórfüggő krízisek” – pszichózis és személyiségzavar. In: **Csürke J., Vörös V., Osváth P., Árkovits A. (szerk.) Mindennapi kríziseink. A lélektani krízis és a krízisintervenció kézikönyve. Lélekben otthon Könyvek, Budapest.205-214.**
- 34.Fekete S.,Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /2010/ :Skizofrénia szakmai protokoll. Szakmai irányelvtervezet. In : **Pszichiátriai útmutató.Pszichiátriai irányelvek és terápiás javaslatok (szerk. Németh A.). Medition Kiadó, Budapest, 7-53.**
- 35.**Tényi T.** /2010/ : Nietzsche : lélek – mű – sors. In : **Különnvélemény. Művészet/pszichiátria/terápia. MTA Pszichiátriai Gyűjtemény kiadványai 1.,(szerk. Faludy J., Perenyi Monika), Fekete Sas Kiadó, Budapest, 41-50.**
- 36.**Tényi T.** /2012/ : Nietzsche és a pszichoanalízis. In : **Mandulavirágzás tudományos napok. Pszichoanalízis és a humán tudományok (szerk. Bókay A.). www. mandula.pte.hu. CD-ROM, ISBN: 978-963-642-463-3. 47- 52.**
- 37.Vágási J., Lohner Sz., Marosvölgyi T., **Tényi T.**, Decsi T. /2012/ : A többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottság vizsgálata szkizofrén betegekben. In : **X. Grastyán Konferencia (szerk. Szamonek V.), Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, Pécs, 382-389.**
- 38.**Tényi T.** /2014/: Az időskor pszichés problémái – szorongásos és hangulatzavarok. **EGIS CNS Klub,Szakorvosi Továbbképző Füzetek.1-8.**
- 39.**Tényi D.**, Gyimesi Cs, **Tényi T.**, Janszky J. /2014/ : Dosztojevszkij epilepsziájáról. **XII. Grastyán Konferencia (szerk. Rab Virág), Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, Pécs, 279-285.**
- 40.**Tényi T.** /2014/ : A személyiségzavarok és gyógyszeres kezelésük időskorban. In: **Idősgondozási kézikönyv. (szerk. Boga Bálint). Geriáter Service Kiadó, Budapest,137-143.**
- 41.Varga E., Schnell Zs.,Perlaki G., Orsi G., Aradi M., Auer T., John F., Dóczi T., Komoly S., Kovács N., Schwarcz A., **Tényi T.**, Herold R., Janszky J., Horváth R. /2014/ : Hemispheric lateralization of sentence intonation in left handed subjects with typical and atypical language lateralization: an fMRI study.**In : Campbell,Gibbon,Hirst (eds.) Speech Prosody 7, 1135-1138. Proceedings of the 7th International Conference on Speech Prosody.**

42. **Tényi T.** /2015/: A (haldok)ló a Szelf ellentmondásosságának mintázatai egy Raszkolnyikov álomban és Nietzsche összeomlásában. In: **Gáti Á. Tényi T. (szerk.) „Az eltűnt idő nyomában” Trixler Mátyásra emlékezve, Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs, 19-44.**

43. **Tényi T.** /2017/: A személyiségzavarok pszichodinamikus szemlélete és pszichoterápiája. In: **Tényi T. (szerk.) Személyiségzavarok – klinikum és kutatás. Medicina Könyvkiadó Zrt., 57-72.**

44. **Halmi T., Tényi T.** /2017/: Személyiségzavarok – igazságügyi pszichiátriai vonatkozások. In: **Tényi T. (szerk.) Személyiségzavarok – klinikum és kutatás. Medicina Könyvkiadó Zrt., 267-294.**

45. **Labossa G., Tényi T.** /2017/. A pszichiátriai zavarok és terápiás lehetőségeik a várandósság idején. In: **A párkapcsolattól a gyermekágyig. (szerk. Sz. Makó H., Veszprémi B.) Octoport Nonprofit Kft. 230-245.**

14 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki korábbi és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, Dr. Ozsváth Károly egyetemi tanárnak, néhai Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanárnak és Dr. Fekete Sándor egyetemi tanárnak támogatásukért, segítségükért.

Köszönöm a kutatásaimban résztvevő kollégáimnak munkájukat és segítségüket. Így köszönetet mondok Dr. Csábi Györgyi egyetemi docensnek, Dr. Herold Róbert egyetemi docensnek, Dr. Gáti Ágnes egyetemi docensnek, Dr. Jeges Sára egyetemi tanárnak, Dr. Kosztolányi György egyetemi tanárnak, akadémikusnak, Dr. Decsi Tamás egyetemi tanárnak, Dr. Molnár Dénes egyetemi tanárnak, Dr. Poór Viktória egyetemi adjunktusnak, Dr. Simon Mária egyetemi adjunktusnak, Dr. Vörös Viktor egyetemi adjunktusnak, Dr. Hajnal András egyetemi tanársegédnek, Dr. Varga Eszternek, Dr. Gádoros Juliannának, Dr. Gyenge Eszternek, Dr. Szabó Gizellának, Hamvas Edinának, Schnell Zsuzsannának, Szili Imolának, Berecz Hajnalkának és Halmai Tamásnak.

Köszönetet mondok Dr. Dóczi Tamás egyetemi tanárnak, akadémikusnak, Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanárnak, Dr. Janszky József egyetemi tanárnak, Dr. Bókay Antal egyetemi tanárnak és Dr. Jádi Ferenc egyetemi tanárnak támogatásukért.

Meleg szívvel emlékezem az elhunyt Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanárra és Dr. Méhes Károly akadémikus, egyetemi tanárra, akikkel kutatásaim egy részében aktívan együttműködtem.

Köszönöm családom türelmét és betegeim bizalmát.

15 Függelék

1. Függelék

Elsőrendű tudatelméleti feladat 1.

A történet szereplői Mária és János. Máriának van egy kosara, Jánosnak egy doboza. Máriának van egy labdája. Mária beteszi a labdát a kosarába, majd kimegy a szobából. Miközben Mária kint van, János átteszti a labdát a kosárból a dobozba.

Elsőrendű ToM kérdés: Mit gondol Mária, amikor visszajön, hol a labda?

Memória kérdés: Hol van valójában a labda?

Realitás kérdés: Hova tette Mária a labdát?

Elsőrendű tudatelméleti feladat 2.

Jánosnak öt szál cigarettája van a cigarettás dobozban. Lerakja a dobozt az asztalra és kimegy a szobából. Miután kiment, Mária bejön a szobába, és kivesz egy cigarettát a dobozból, majd kimegy.

ToM kérdés: Mit gondol János, miután visszatért, hogy mennyi cigaretta van a dobozban?

Memória kérdés: Mennyi cigaretta van valójában a dobozban?

Másodrendű tudatelméleti feladat 1.

Ma van Kata születésnapja, és a nagymamája egy kutyakölyökkel akarja meglepni. A nagymama elrejtette a kölyköt a pajtában. Kata azt mondja: „Nagymama, remélem, hogy kapok tőled egy kutyakölyköt a születésnapomra”. Mivel a nagymama meglepetést akar szerezni Katának, azt válaszolja: „Sajnálom, de nem kutyakölyköt kapsz tőlem, hanem valami nagy játékot!”.

Kata azt mondja a nagymamának: „kimegyek játszani”. Kata kimegy az udvarra és elhatározza, hogy kihozza a biciklijét a pajtából. A pajtában Kata megtalálja a kutyakölyköt. Azt mondja magának: „A nagymama nem játékot vett nekem, hanem egy kutyakölyköt!”. A nagymama nem látta, hogy Kata bement a pajtába és megtalálta a kölyköt.

Most csörög a telefon. Kata nagypapája telefonál, hogy megkérdezze, mikor kezdődik a születésnap ünnepség. A nagypapa azt kérdezi a telefonban a nagymamától: „Tudja Kata, hogy mit kap tőled a születésnapjára?”.

Próbakérdés: Mit válaszol a nagymama a nagypapának?

Forszírozott választás: A Nagymama azt válaszolja: „Kata nem tudja mit kap tőlem a születésnapjára”.

Aztán azt mondja a nagypapa a nagymamának: „Mit gondol Kata, hogy mit fog kapni születésnapjára?”

Másodrendű ToM kérdés: Mit mond a nagymama a nagypapának? Miért?

Másodrendű tudatelméleti feladat 2.

Sára és János a vonatállomáson vannak, mert Sára haza szeretne utazni. Sára egy faluban lakik, de a vonat nem áll meg ott, csak egy közeli helységben, ezért Sárának ott le kell szállnia és onnan gyalogolnia kell. Sára elmegy újságot venni az útra, mielőtt megvenné a jegyét. Amíg távol van változás történik a menetrendben, és a vonat mégis megáll Sára lakóhelyén. A forgalmista szól Jánosnak, hogy megváltozott a menetrend, és János elindul, hogy megkeresse Sárát, hogy ezt megmondja neki. Mielőtt megtalálná, Sára találkozik a forgalmistával, aki azt mondja Sárának: „Mégis megáll a vonat a lakóhelyeden”. Végül János megtalálja Sárát, aki már megvette a jegyet.

ToM kérdés: Mit gondol János, hogy Sára hova vette meg a jegyet?

Memória kérdés: Hova vette meg a jegyet Sára valójában?

Metafora, irónia feladat 1.

Két testvér, Tamás és Béla, vitatkoznak. Béla semmit sem hallgat meg, amit Tamás mond, és Tamás egyre bosszúsabb lesz. Tamás azt mondja: “Béla úgy örülök, hogy meghallgatod az én véleményemet is”.

Mit ért ezen Tamás?

Mit gondol Tamás Béláról, hogy meghallgatja vagy nem?

Az anya, aki végighallgatta a két fiú vitáját, azt mondja: “Béla néha tényleg úgy viselkedsz, mint egy úthenger”!

Mit ért ezen az anya?

Mit gondol az anya Béláról, hogy meghallgatja Tamást vagy nem?

Metafora, irónia feladat 2.

István semmiben sem tud dönteni. Amikor János és Judit moziba hívja, akkor sem tudja elhatározni, hogy mit tegyen. Olyan későn dönti el végül, hogy elmegy velük a moziba, hogy lekésik a film elejét.

Judit azt mondja: “István, olyan vagy, mint egy hajó kapitány nélkül!”

Mit ért ezen Judit?

Mit gondol Judit Istvánról, hogy képes dönteni vagy nem?

János: “István te tényleg könnyen tudsz dönteni!”

Mit ért ezen János?

Mit gondol János Istvánról, hogy képes dönteni vagy nem?

2. Függelék

Nyelvpragmatikai feladatok (relevancia-maxima megsértése)

1. Egy munkahelyi vezetőt kérdeznek beosztottjairól alkotott jó vagy rossz véleményéről. Nagyról azt mondja: „Nagyról nem nyilatkozom!”

Milyen véleménnyel van a vezető Nagyról?

2. Egy professzort kérdeznek, hogy meg van-e elégedve tanársegédjével. A következő válasz hangzik el: Ő egy nő!

Milyen véleménnyel van a tanársegédről?

3. A középiskolásoknak általában megvan a véleményük tanáraikról. Az X tanárról tudakozódó újságírónak arra a feltett kérdésére, hogy milyenek X órái, úgy nyilatkoztak, hogy: X nagyon fiatal tanár!

Milyen véleménnyel vannak X óráiról?

4. A félév után a hallgatók szorgalmát, tanulmányi eredményeit elemezve az egyik tanár a következő kérdéssel fordul kollégájához:

Mi a véleményed Éváról?

Szép lány! – hangzott a válasz.

Mi a kérdezett tanár véleménye Éváról?

3.Függelék

Példa a Faux feladatra

Juli új lakásba költözött. Elment vásárolni és vett néhány új függönyt a hálósobába. Mikor befejezte a lakás berendezését, barátnője Liza meglátogatta. Juli körbevezette a lakásban,s megkérdezte:

„Hogy tetszik a hálósobám?”

„Ezek a függönyöket szörnyűek.”- válaszolta Liza.-„Remélem veszel ide is újakat.”

Kérdések:

Tudta Liza, hogy a függönyök újak?

Mondott-e valaki valamit, amit nem kellett volna mondania?

4. Függelék

1. Metafora feladatok

1.1. Két testvér, Tamás és Béla, vitatkoznak. Béla semmit sem hallgat meg, amit Tamás mond, és Tamás egyre bosszúsabb lesz. Az anya, aki végighallgatta a két fiú vitáját, azt mondja:

- *Béla, te tényleg úthenger vagy a társalgásban!*

Mit ért ezen az anya?

Béla miért egy úthenger?

1.2. István mindig nehezen dönt. Amikor János és Judit moziba hívják, akkor sem tudja eldönteni, hogy mit tegyen. Végül olyan későn határozza el, hogy elmegy velük, hogy lekésik a film elejét. Judit azt mondja:

- *István egy hajó kapitány nélkül!*

Mit ért ezen Judit?

István miért egy hajó kapitány nélkül?

1.3. Péter nagyon jó futó. Egy nap, amikor versenyt fut Lacival, könnyedén ér elsőként a célba. A verseny végén Laci azt mondja neki:

- *Péter te egy igazi nyúl vagy!*

Mit ért ezen Laci?

Péter miért egy igazi nyúl?

1.4. Zoltán igazán ügyetlen ember. Amikor Julival vásárolni mennek, Zoltán megpróbál levenni egy doboz üdítőt a polcra, de közben a könyökével három másikat lever. Juli azt mondja neki:

- *Zoltán, te igazán egy elefánt vagy a porcelánboltban!*

Mit ért ezen Juli?

Zoltán miért elefánt a porcelánboltban?

1.5. A játszótéren gyerekek játszanak, és különösen az egyik kisgyerek kiabál nagyon hangosan. A játszótér mellett beszélgető két idős hölgy közül az egyik azt mondja a másiknak:

- *Ez a kisgyerek egy sziréna!*

Mit ért ezen a hölgy?

Miért sziréna a kisgyermek?

2. Irónia feladatok

2.1. Dénes és Ákos költözködnék. Ákos megpróbál felemelni egy szekrényt, de meg sem tudja mozdítani. Dénes azt mondja: Te aztán erős vagy!

Vajon Dénes úgy gondolja, hogy Ákos erős?

2.2. Panninak reggelit készít az anyukája. Panni azonban egy falatot sem eszik belőle. Az anyukája azt mondja: Látom, éhes vagy!

Vajon Panni anyukája úgy gondolja, hogy Panni nem éhes?

2.3. Klári egyest hoz haza magyarból. Megmutatja az ellenőrzőt az anyukájának. Az édesanyja azt mondja: Nagyon ügyes vagy kislányom!

Vajon Klári anyukája úgy gondolja, hogy Klári ügyes?

2.4. Laci vendégségbe hívja Tamást. A vendégség előtt Laci lefesti a bejárati ajtót. Mikor a barátja megérkezik, émelyítő festékszag lengi be a házat. Tamás azt mondja: De jó illat van nálad!

Vajon Tamás úgy gondolja, hogy nincs jó illat Lacinál?

2.5. Feri és Petra bálba mennek. Feri tánc közben véletlenül elgáncsolja Petrát. Petra azt mondja: Igazán ügyesen táncolsz!

Vajon Petra úgy gondolja, hogy Feri ügyesen táncol?

3. Társalgási implikátúra feladatok

3.1. Relevancia implikátúrák

3.1.1. Egy professzort kérdeznek arról, hogy meg van-e elégedve a tanársegédjével.

- Ő egy nő! - Válaszolja a professzor.

3.1.2. Egy munkahelyi vezetőt kérdeznek arról, hogy jó, vagy rossz véleményével van-e a beosztottjáról, Pálról.

- Pálról nem nyilatkozom! - Válaszolja a vezető.

-

3.1.3. Anett azt kérdezi Rékától: El tudsz jönni a szombati születésnap bulimra?

Réka azt válaszolja: Van egy munkám, amit mindenképpen be kell fejeznem hétfőre, és szeretném, ha jól sikerülne.

3.1.4. Középiskolás diákokat kérdeztek arról, hogy mi a véleményük a matektanárukról.

- Zoli bácsi még nagyon fiatal tanár. - Válaszolta az egyik diák.

3.2. Mód implikátúrák

3.2.1. Réka az egyik délután azt mondja Rolandnak: Menjünk ki focizni, olyan szépen süt a nap!

Roland azt válaszolja erre: veled biztos nem megyek, olyan ügyetlen vagy, hogy így is összekevered a lábaidat!

3.2.2. Dani húsvétra egy élő nyulat ajándékozott Klárinak.

Nézd csak Klári! Egy nyuszt hoztam neked! - Mondja Dani.

A lányoknak inkább virágot illik adni! - Válaszolja Klári.

3.2.3. Edit megkéri Andrást, hogy segítsen neki elpakolni a könyveket.

- Te hoztad ide őket, old meg magad! - Válaszolja András.

3.2.4. Roland azt kérdezi Endrétől, hogy tud-e segíteni neki összeszerelni egy bútort.

Endre azt válaszolja erre: Nem szeretek szerelni.

3.3. *Mennyiség implikatívák*

3.3.1. Judit este azt kérdezi Zolitól, hogy mit kér vacsorára.

- Valami ennivalót kérek. - Válaszolja Zoli.

3.3.2. Juli azt kérdezi Jánostól, hogy mit szeretne reggelire.

- Épp iható, langyosra hűtött teát piros csészében és tenyérnyi kakaós kiflit kerek fehér tányérban, körvonalban rákent Ráma margarinnal. - Válaszolja János.

3.3.3. Feri azt kérdezi Józsitól, hogy hány óra van.

- Délután van. - Válaszolja Józsi.

3.3.4. Károly anyukája azt kérdezi Károlytól, hogy mit szeretne születésnapjára.

- Ajándékot. - Válaszolja Károly.

3.4. *Minőség implikatívák*

3.4.1. Bori és Gergő a tegnapi vacsoráról beszélgetnek. Bori azt kérdezi: mit rendeltél az étteremben?

- Két egész disznót rendeltem, és meg is ettem. - Válaszolta Gergő.

3.4.2. Zsuzsa azt szeretné megtudni Miklóstól, hogy miért nem megy el vele egy koncertre.

- Mert a királyi palotában van másodállásom és takarítok. - Válaszolja Miklós.

3.4.3. A feleség azt kérdezi a férjétől, hogy ki mond beszédet az ünnepségen.

- A hétfejű sárkány. - Válaszolja a férj.

3.4.4. Dávid azt kérdezi Tündétől, hogy hol dolgozik.

- A Holdon vagyok főszakács. - Válaszolja Tünde.

3.5. *Kontroll implikatívák*

3.5.1. Juli azt szeretné megtudni Botondtól, hogy a fiú megvette-e az új autót, amit kinézett magának.

- Igen, piros színben kértem és megvettem. - Válaszolja Botond.

3.5.2. Ágnes azt kérdezi Pétertől: Kölcsönkérhetem a gitárod a hétvégén?

Péter azt válaszolja erre: Persze, vidd csak nyugodtan!

3.5.3. Renáta találkozik Lacival az utcán:

- Képzeld Laci! Fizetésemelést kaptam a főnöktől!

Laci azt válaszolja: gratulálok, igazán meg is érdemled, annyit túlóráztál!

3.5.4. Tamás azt kérdezi Gyuritól, hogy mi a kedvenc állata.

- A kedvenc állatom a ló. - Válaszolja Gyuri.

4. Szemantikai feladatok

4.1. Két fa áll a kertben. Az egyiknek nagyon vékony a törzse, így amikor erősen fúj a szél, nagyon meghajlik. Végül a vékony törzs nem bírja tovább, és eltörik.

Vajon a vékony törzs bírja az erős szelet, és ép marad?

4.2. Egy róka és egy farkas sétál át a befagyott tavon. A róka olyan helyen jár, ahol túl vékony a jég. A vékony jég végül megreped, beszakad alatta, és a róka a vízbe esik.

Vajon a vékony jég beszakad a róka alatt, és a róka a vízbe esik?

4.3. A nyitva maradt ablak szárnyait csapkodja a huzat. A hirtelen megélénkülő szél nagyot csap az ablakon. A becsapódó ablakszárny üvege eltörik.

Vajon a feltámadó szél betöri az ablakot?

4.4. A szobában egy zongora és egy könyvespolc áll. Az erős földrengés miatt a polc eldől, és ráesik a zongorára. A zongora lába eltörik, és a hangszer összeroskad.

Vajon a földrengés után a zongora lába ép marad?

4.5. Egy folyó partján hatalmas gyár épül. A gyárból a vegyszerek a folyóba kerülnek, és megmérgezik a benne lévő állatokat. A vegyszerek hatására néhány állatfaj teljesen kipusztul ebből a folyóból.

Vajon a gyárból a folyóba kerülő vegyszerek kipusztítanak néhány állatfajt a folyóból?

5. Függelék

1. Irónia feladatok:

1.1. Tamás és Béla, vitatkoznak. A vitában Béla egyáltalán nem hallgatja meg Tamás véleményét. Tamás azt mondja: Örülök, hogy meghallgatod a véleményemet.
Vajon Tamás úgy gondolja, hogy Béla meghallgatja a véleményét?

1.2. János moziba hívja Istvánt. István későn dönti el, hogy menjen-e, így a végén lekésik a filmet. János azt mondja: István, te tényleg könnyen döntesz!
Vajon János úgy gondolja, hogy István nem tud könnyen dönteni?

1.3. Zoli és Sanyi munkába mennek. Zoli sietne, de Sanyinak el van törve a lába, így nagyon lassan haladnak. Zoli azt mondja: De jó, hogy oda fogok érni!
Vajon Zoli úgy gondolja, hogy oda fog érni a munkába?

1.4. Jani segít az anyukájának tortát sütni. Cukor helyett véletlenül sót rak a tésztába. Az anyukája azt mondja: Úgy örülök, hogy segítesz!
Vajon Jani anyukája úgy gondolja, hogy Jani nem segít?

1.5. Jutka ritkán megy el Marival szórakozni. Mari ismét elhívja egy születésnap ünnepségre, de Jutka nemet mond. Mari azt mondja: De jó, hogy megint eljössz velem!
Vajon Mari úgy gondolja, hogy Jutka elmegy vele szórakozni?

1.6. Misi édesapja megnézi Misi ellenőrzőjét. Misi aznap kapott egy egyest matematikából. Az édesapja azt mondja: Nagy örömet okoztál kisfiam!
Vajon Misi apukája úgy gondolja, hogy Misi nem okozott örömet?

1.7. Péter fűvet nyír otthon. Véletlenül letarolja az anyukája rózsáit a fűnyíróval. Mikor az anyukája meglátja, azt mondja: Nagyon ügyes vagy kisfiam!
Vajon Péter anyukája úgy gondolja, hogy Péter ügyes?

1.8. Zsuzsi és Eszter pakolnak a könyvespolcon. Eszter ügyetlenül rak fel egy könyvet, és az egész sor leborul. Zsuzsi azt mondja: Na, ezt jól felpakoltad!
Vajon Zsuzsi azt gondolja, hogy Eszter nem pakolta fel jól a könyveket?

1.9. János és Juli kifestik a szobát. Juli véletlenül ráönt egy egész doboz piros festéket a fehér falra. János azt mondja: Te aztán ügyesen festesz!
Vajon János úgy gondolja, hogy Juli ügyesen fest?

1.10. Károly és Zita almát szednek. Károly véletlenül felrúgja az almával teli vödöröt, és az almák szétgurulnak. Zita azt mondja: Te aztán ügyes vagy!
Vajon Zita úgy gondolja, hogy Károly nem ügyes?

1.11. Béla és az apukája bevásárolnak. Béla be szeretne tenni egy zacskó tejet a kosárba, de leejti. Az apukája azt mondja: Ezt aztán ügyesen beraktad!
Vajon Béla apukája úgy gondolja, hogy Béla ügyesen berakta a tejet a kosárba?

1.12. János és Rita kutyát sétáltatnak. Egy szép kirakat miatt Rita nem figyel, és kiejti a

kezeből a pórázt. János azt mondja: Nagyon ügyesen tartod a pórázt!
Vajon János úgy gondolja, hogy Rita nem tartja ügyesen a pórázt?

1. 13. Dani és Berci tűzifát szednek az erdőben. Berci lerakja a fát a dombtetőn, és az összes legurul a lejtőn. Dani azt mondja: Na, ezt jó helyre tetted!
Vajon Dani úgy gondolja, hogy Berci jó helyre tette a fát?

1.14. Sári és Vera halat sütnék. Sári beteszi a halat a sütőbe, de mire újra ránéz, a hal már szénné égett. Vera azt mondja: Ez aztán finom hal lesz!
Vajon Vera úgy gondolja, hogy a hal nem lesz finom?

1.15. Tomi megkéri Ákost, hogy segítsen felsöpörni a faleveleket. Mire Ákos odaér, Tomi már mindet felsöpörte. Tomi azt mondja: Hű de sokat söpörtél!
Vajon Tomi úgy gondolja, hogy Ákos sokat söpört?

2. Irónia segítségével feladatok:

2.1. Peti segít autót szerelni Zolinak. Peti kihajt egy csavart, és véletlenül beejti a szerelőaknába. Zoli *dühösen* azt mondja: Milyen nagy segítség vagy!
Vajon Zoli úgy gondolja, hogy Peti nem nagy segítség?

2.2. Rozi kávé rendel az étteremben. A pincér kihozza a kávé, de megbotlik és ráönti Rozira. Rozi *bosszúsan* azt mondja: Hálás vagyok, a kávéért!
Vajon Rozi úgy gondolja, hogy hálás a kávéért?

2.3. Klári és Timi szüretelnek. Timi véletlenül leejti a teli puttonyt, és az összes szőlő a földre borul. Klári *dühösen* azt mondja: De jó munkaerő vagy!
Vajon Klári úgy gondolja, hogy Timi nem jó munkaerő?

2.4. Gergő játékboltba megy Misivel. Sok érdekes játékot találnak, így elköltik Gergő összes pénzét. Gergő anyukája *mérgesen* azt mondja: Te aztán tudsz spórolni!
Vajon Gergő anyukája azt gondolja, hogy Gergő tud spórolni?

2.5. Szilvi megkéri Palit, hogy vágja le a haját. Pali túl rövidre vágja Szilvi haját az egyik oldalon. Szilvi *idegesen* azt mondja: De jól levágtad a hajam!
Vajon Szilvi úgy gondolja, hogy Pali nem vágta le jól a haját?

2.6. Gyuri megkéri Istvánt, hogy segítsen felsöpörni az udvart. István segít, de nagyon lassan halad. Gyuri *csalódottan* azt mondja: Igazán jól haladsz!
Vajon Gyuri azt gondolja, hogy István jól halad?

2.7. Kati és Mari kirándulni mennek. Kati az első útjukba kerülő padnál leül, és megeszi a szendvicsét. Mari *csalódottan* azt mondja: Te aztán nagy túrázó vagy!
Vajon Mari azt gondolja, hogy Kati nem nagy túrázó?

2.8. Timi és Zoltán csónakázni mennek. Zoltán evez, de a víz elsodorja őket a tó közepére. Timi *bosszúsan* azt mondja: Nagyon jól tudsz evezni!
Vajon Timi úgy gondolja, hogy Zoltán jól tud evezni?

2.9. Dani megkéri Ferit, hogy segítsen rendet rakni a garázsban. Mire Feri odaér, Dani

már végez. Dani *mérgesen* azt mondja: Köszönöm, hogy segítettél!
Vajon Dani úgy gondolja, hogy Feri nem segített?

2.10. Vera megkéri Ritát, hogy segítsen felöltözni a bálra. Rita véletlenül elszakítja Vera szoknyáját. Vera *mérgesen* azt mondja: Milyen sokat segítesz!
Vajon Vera úgy gondolja, hogy Rita sokat segít?

2.11. Réka megkéri Palit, hogy segítsen vásárolni. Elindulnak, de Pali sürgős telefont kap, és el kell rohannia. Réka *csalódottan* azt mondja: De jó, hogy van időd rám!
Vajon Réka úgy gondolja, hogy Palinak nincs rá ideje?

2.12. Vali és Niki tulipánt ültetnek. Vali tulipánhagyma helyett véletlenül vöröshagymát rak a földbe. Niki *dühösen* azt mondja: Nagyon ügyes kertész vagy!
Vajon Niki úgy gondolja, hogy Vali ügyes kertész?

2.13. Balázs és Gergő havat lapátolnak. Balázs a havat a járda közepére szórja, és elzárja vele az utat. Gergő *mérgesen* azt mondja: Ezt aztán jól ellapátoltad!
Vajon Gergő úgy gondolja, hogy Balázs nem lapátolta el jól a havat?

2.14. Ági megkéri Zolit, hogy segítsen mosni. Zoli a fehérek közé kever egy piros pólót, így az összes fehér ruha rózsaszínű lesz. Ági *dühösen* azt mondja: Milyen fehérek a ruhák!
Vajon Ági úgy gondolja, hogy a ruhák fehérek?

2.15. Andor siet, ezért taxival megy munkába. A taxis azonban nagyon lassan vezet, így Andor elkésik. Andor *bosszúsan* azt mondja: Milyen jó, hogy időben beérek!
Vajon Andor azt gondolja, hogy nem fog időben munkába érni?

3. Kontroll feladatok:

3.1. Egész nap esik az eső. Olyan sok víz folyik le a ház ereszcatornáján, hogy teljesen elárasztja az udvart. A sok víz miatt hatalmas sár alakul ki.
Vajon a sok eső után száraz marad az udvar?

3.2. Egy tulipán és egy nárcisz bújik a kertben. A nárcisz virágzik ki először, és mire a tulipán kibontja a szirmait, a nárcisz elhervad. Pár nap múlva a tulipán is elvirágzik.
Vajon a nárcisz után a tulipán is elvirágzik?

3.3. A kertben álló fákon őszibarack és sárgabarack van. A hirtelen jövő jégeső olyan erős, hogy leveri a gyümölcsöket. Mire eláll, alig marad valami a fákon.
Vajon a jégeső után bőven marad barack a fákon?

3.4. Egy piros és egy sárga léggömböt fúj a szél. A piros magasra száll, a sárga viszont nekirepül egy tüskés bokornak. Olyan erősen ütődik az ágaknak, hogy kidurran.
Vajon a sárga léggömb olyan erősen ütődik a tüskés ágaknak, hogy kidurran?

3.5. Egy festmény és egy fénykép lóg a falon. A festmény nagyon nehéz, és a szög, ami tartja, kifordul a falból. A festmény leesik a földre és eltörik.
Vajon amikor a festmény a földre esik, ép marad?

3.6. Két homokvár áll a tengerparton. Estére az ár egyre magasabb lesz, és növekvő

vízszint lassan eléri a várakat. Reggelre teljesen elmossa őket a víz.
Vajon a két várat reggelre teljesen elmossa a víz?

3.7. Egy falióra lóg a falon, alatta egy asztalon váza áll. Egyszer csak a falióra leesik, és ráesik a vázára. A váza és a falióra is összetörik.
Vajon amikor a falról leesik az óra, a váza sértetlen marad?

3.8. Egy nagy pöttyös labda áll az udvaron. A felélénkítő szél nekisodorja a labdát a mellette álló üvegnek. Az üveg összetörik, a labda pedig tovább gurul.
Vajon az üveg összetörik, amikor a labda nekigurul?

3.9. Hatalmas vihar tombol. Az égen cikázó villámok közül az egyik belevág a rét közepén álló nagy öreg tölgyfába. A villámcsapás miatt a fa kigyullad.
Vajon a villámcsapás miatt az öreg tölgyfa kigyullad?

3.10. Egy cseresznye és egy diófa áll az udvaron. Mikor beköszönt az ősz, a cseresznye gyorsan lehullajtja a leveleit. Pár hét elteltével a diófa lombja is lehull.
Vajon a cseresznye után a diófa is lehullajtja a lombját?

3.11. Az asztalon egy vázában két szál virág van. A virágok súlya olyan nagy, hogy eldönti a vázát. A vázából kiömlik a víz és a terítő csurom vizes lesz.
Vajon amikor a víz a terítőre ömlik, a terítő száraz marad?

3.12. A garázsban két polcon üvegek sorakoznak. A hirtelen támadt földrengés miatt, az összes üveg leesik a földre. A földre eső üvegek mind összetörnek.
Vajon a földre eső üvegek mind összetörnek?

3.13. A szilvafán érnek az illatos, kék szilvák. Amikor beköszönt az aszályos időszak, a szilvák elszáradnak. Az elszáradt szilvák lepotyognak a fáról.
Vajon amikor a szilvák elszáradnak, még fenn maradnak a fán?

3.14. Két jégcsap lóg az ereszcatornáról. A meginduló felmelegedés miatt a jégcsapok olvadni kezdenek. A jégcsapok egyre kisebbek lesznek, majd eltűnnek.
Vajon a felmelegedés miatt elolvadnak a jégcsapok?

3.15. A napsütést hirtelen sötét felhők zavarják meg. A gyülekező felhőkből végül jókora zápor alakul ki. Miután az eső eláll, a felhők elmennek, és újra kisüt a nap.
Vajon miután a felhők elmennek, esik még az eső?

6. Függelék

Nyelvpragmatikai feladatsor

Az apuka azt mondja a gyerekeknek: Gyertek be az udvarról gyerekek!
A gyerekek azt válaszolják: Nincs még sötét.

Az apuka megkérdezi a gyerekeitől: Szereted Pista bácsit?
A gyerek a következőt válaszolja: Mindig kiabál.

Az apuka azt mondja a gyerekének: Menjél fogat mosni kisfiam!
A gyerek a következőt válaszolja: Nem vagyok még álmos.

Az apuka megkérdezi a gyerekeitől: Tanultál már holnapra?
A gyerek azt válaszolja: Úgy sem felelek.

Az apuka azt mondja a gyerekének: Menjél tanulni kisfiam!
A gyerek azt válaszolja: Éhes vagyok.

16 MTMT adatok – A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvostudományi Osztály előírásai szerint

Tényi Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2017.05.12.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	177	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	40	435	501
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	8	15	17
szakcikk, magyar nyelvű	---	90	27	31
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	12	79	88
rövid közlemény	---	27	122	138
II. Könyv	13	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	8	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	7	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	1	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	5	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	5	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	55	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	43	3	3
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	9	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	18	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		10	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	253	681	778
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	263	---	681	778

V. További tudományos művek	38	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	28	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	10	10	22

VI. Idézett absztraktok⁵	4	---	7	7
--	---	-----	---	---

Idézettség száma¹	---	---	698	807
-------------------------------------	-----	-----	-----	-----

Hirsch index⁶	18	---	---	---
g index⁶	28	---	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	80	234
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	43	158
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1998 -) teljes tudományos folyóiratcikkek	128	630
Az utolsó 10 év (2007-2017) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	64	148
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	104	12,89%
Idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS/Scopus rendszerben	279	
Jelentés, guideline	1	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

¹ a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli - WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

⁴ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

⁵ nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

⁶ a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

⁷ közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé