

## Bírálati vélemény

*Tényi Tamás: „Biológiai, kognitív és pszichopatológiai jellemzők szkizofréniában, hangulatzavarokban és egyes gyermekpszichiátriai kórképekben” c. doktori pályázatáról*

A mai klinikai pszichiátria egyik legnagyobb kihívása az utóbbi évtizedek folyamatos, bár jórészt formális revíziói ellenére mindmáig döntően szakértői konszenzusra épülő, és gyakorlatilag teljes egészében változatlanul tüneti („deskriptív”) noológia validálása. Az elmúlt 20–40 év gyorsan szaporodó kutatási eredményei ellenére a klasszikus „mentális zavarok” – mint pl. a szkizofrénia vagy a bipoláris zavar – hátterében eddig egyetlen stabil, megbízhatóan reprodukálható genetikai, biológiai, élettani vagy neuropszichológiai markert sem sikerült azonosítani. Nem feltétlenül csak azért, mert ezek a kutatások módszertanilag egyre bonyolultabbak – hanem mert a vizsgálatokban résztvevő betegek diagnosztikus besorolása valójában nélkülözi a máshol megszokott evidenciákat. Egyes vizsgálatok a pszichotikus zavarok, így pl. a szkizofréniák alapvető genetikai-neurobiológiai heterogenitása mellett szólnak (lásd pl: *Arnedo J et al: Am J Psychiat 2015, 172: 139-153*), míg mások ugyanezeket egyetlen közös patomechanizmus döntően mennyiségi variációinak értelmezik („kontinuum-hipotézis”, pl. *Crow TJ: Sch Res 1995, 17: 135-145*). A klinikailag diagnosztizálható mentális zavarok érvényes biomarkereinek kutatása tehát kritikusan fontos kérdés, ahol az eddigi eredmények ma még elmaradnak a várakozástól (ami gyakran ad okot jogos, vagy jogosnak tűnő kritikákra).

Tényi Tamás témaválasztása ebből következően a mai pszichiátriai kutatások egyik legfontosabb és legizgalmasabb kérdéséhez kapcsolódik. Bár Paul Meehl már az 1960-as évek elején magabiztosan kijelentette, hogy „...a szkizofrénia valójában autoszomális és dominánsan öröklődő neurológiai betegség” (*Meehl PE: Am Psychol 1962, 17: 827-838*), ez a kérdés a modern genetikai, molekuláris biológiai, neurokognitív, illetve képalkotó eljárások birtokában sem megoldott. A disszertációban összefoglalt kutatások alapfeltevése és kiindulópontja az a feltevés, hogy a standardizált skálával mérhető idegfejlődési mutatók (minor fizikális anomáliák) és a tesztekkel objektíválható kognitív sajátságok közvetlenebb kapcsolatban állhatnak az egyes mentális zavarok fejlődéstani, illetve neurobiológiai jellemzőivel, mint a felszíni (esetenként pszichotikus) tünetek.

A tekintélyes méretű dolgozat „nettó” 207 szöveges oldalon, öt fő fejezetben 64 saját publikáció adatait foglalja össze jól áttekinthetően, világosan és mintaszerűen struktúrált formában (a cikkek 45%-a jelentős nemzetközi folyóiratokban jelent meg, és az összes ide tartozó közlemény közel felében Tényi Tamás az első szerző). A lista csupán töredék része a pályázó összesen 263 tételt felölelő munkásságának; 177 folyóiratcikkéből 128 a PhD fokozat elnyerése után jelent meg, és

közülük 64 az elmúlt 10 évben készült. A disszertáció tehát korántsem áttekintő „életmű”, hanem egy célzott vizsgálatsorozat egymásra épülő lépéseinek szerves egymásutánja. A kutatási program kiemelkedő erőssége a párhuzamosan többszintű (genetikai – neurokognitív – nyelvpragmatikai) megközelítés, ami a mentális jelenségek kutatásának fontos és kívánatos szemléletmódja, de ma még korántsem tekinthető általánosnak. *Tényi Tamás* azonban nem is gondolkodhatott másképp – széleskörű olvasottsága, tudása és felkészültsége ösztönözte erre. Ugyanez tükröződik a műhöz csatlakozó kereken 520 irodalmi hivatkozásban: bár első látásra soknak tűnik, de mind releváns információt tartalmaz, és a diszkussziókban a szerző valamennyit idézi.

A dolgozatban összefoglalt eredmények az érintett témák nemzetközi élvonalához csatlakoznak, a publikációkat ugyanakkor mindvégig a pécsi kutatócsoport jegyzi. Az alkalmazott – részben hazai fejlesztésű – módszerek a legjobbak és legkorszerűbbek közül valók, melyek lehetőségeit, illetve technikai és értelmezési korlátait a szerző precízen megfogalmazza. Ez is a munka erőssége: nem csak a hitelességet szolgálja, hanem a pályázó kutatói tisztánlátásának is tükrözi.

A tartalmilag és formailag egyaránt példamutató gonddal, alaposággal, következetes logikával és kutatói fegyelemmel megírt, végig pontosan és stílusosan fogalmazott pályamű olvasása az óriási adatmennyiség ellenére kifejezetten élvezetes, a bíráló számára örömteli feladat. Az illusztrációk mértéktartó száma, a terjedelmes számtáblázatok sokaságának mellőzése sem dicsérhető eléggé, néhány idézett szerző portréjának szerepeltetése pedig jó ízlésre vall. Komolyabb értelemzavaró hibát, elírást vagy félreszámolást többszöri átolvasással sem sikerült fellelnem.

Az értekezésben összefoglalt kutatási program szervesen egymásra épülő lépéseinek számos új és eredeti tudományos eredménye közül az alábbiakat emelem ki:

- Új módszerrel (a Méhes-skálával) igazolta, hogy szkizofréniában a minor fizikális anomáliák mindkét típusa gyakoribb, de kétharmaduk az ontogenezis során keletkezett. Ezzel pontosabban meghatározható a szkizofréniában feltételezett idegfejlődési deficit időzítése. A minor fizikális anomáliák megjelenése nagyobb kromoszóma-fragilitással és korai centroméra-szétválással is együttjárt. Homicidiumot elkövető vagy megkísérő betegekben ilyen anomáliák a szkizofrén betegcsoportok átlagánál is gyakrabban fordultak elő.
- A minor fizikális anomáliák mindkét típusát (főleg a fej-száj régióban) kisebb mértékben ugyan, de bipoláris zavarban is gyakoribbnak találta, és ezt az irodalomban elsőként külön bipoláris-II betegekben is dokumentálta. Kimutatta, hogy a (főleg fenogenetikai) variánsok a szkizofrén betegek tünetmentes hozzátartozóiban is gyakoribbak, igazolva ezek endofenotípus-jellegét. Nem-familiáris major depresszióban az anomáliák számát nem találta emelkedettnek.
- Elsőként igazolta, hogy a szkizofréniára jellemző mentalizációs deficit a remissziós fázis során is megmarad, tehát állapotmarkernek tekinthető.

- Célzott teszt sorozattal igazolta szkizofréniában a nyelvpragmatikai készségek deficitjét, ezen belül főleg az irónia-értelmezés zavarát találta a leginkább érzékeny és specifikus markernek. Számos agyi régióban kapcsolatot mutatott ki a mentalizációs deficit és az MRI-vel mérhető szürkeállomány volumen-eltérései között.
- Funkcionális MRI vizsgálatokkal erősítette meg a szkizofrén betegek mentalizációs deficitje mögött rejlő kóros (szegényes) aktivációs mintázatok létét, valamint azt is, hogy a jó kognitív képességű betegek ezt egészen más agyterületek jól körülírható fokozott aktiválásával tudják részben ellensúlyozni. Ebben a vizsgálat sorozatban észlelte azt is, hogy szkizofrén betegek az egészségesekkel szemben a mentalizációs feladatok (irónia-értelmezés) során nem képesek a „default mode network” deaktiválására.
- Major depresszióban a vizeletszteroid-profil elemzésével igazolta a HPA-tengely nemtől függő eltéréseit (férfiakban DHEA-csökkenés, nőkben kortizolemelkedés), ami legkézenfekvőbben a 11 $\beta$ -HSD enzimrendszer – férfiakban kifejezettebb – zavarával magyarázható.
- Az irodalomban elsőként igazolta a minor anomáliák szaporodását Tourette-szindrómában, és elsőként dokumentálta ezek mindkét típusának gyakoribb meglétét autizmusban.

A doktori mű címéből („biológiai, kognitív és pszichopatológiai jellemzők...”) adódó, és annak egészét jellemző módszeresség és következetesség a 7. fejezetnél („ritka pszichiátriai tünetek...”) mintha kissé megszakadna: ezek az irodalmi ígérennyel megírt részek gazdag történeti háttérükkel, valamint az eseteleírások pszichodinamikus elemzésével első olvasásra csak lazán illeszkednek a téma egészéhez (a „markerek” kutatásához). Második olvasásra az összefüggés érthetőbb, de ezt *Tényi Tamás* bizonyára még pontosabban meg tudja indokolni.

A pályamű egészének kiválósága és vitán felüli érdemei mellett néhány kérdés mindazonáltal felmerül, hiszen a szóbanforgó kutatási területeken ma még jóval több a nyitott kérdés mint a szilárdan megalapozott ismeret. Közülük talán ezek a legfontosabbak:

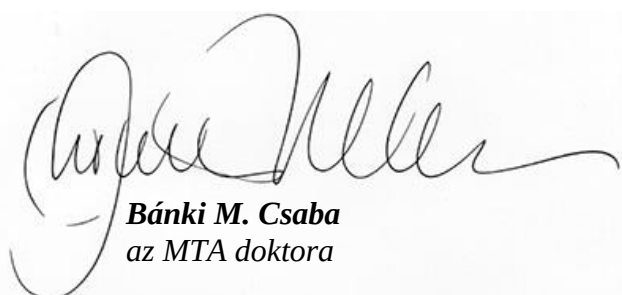
- A minor fizikális anomáliákat külön-külön vizsgálták szkizofrén betegekben, illetve szkizofrén betegek hozzátartozóiban. Milyen eredményeket várna egy olyan vizsgálattól, ahol szkizofrén betegek és tünetmentes hozzátartozóik ilyen jellemzőit közvetlenül hasonlítanák össze?
- A neurokognitív fejezetben a mentalizációt és az irónia-értelmezést többször szinonimaként használja. Véleménye szerint valóban azonos jelentésűek-e ezek a fogalmak, vagy csupán egymást részben átfedő funkciókról lehet szó? Van-e közöttük jelentésbeli különbség?
- Az endofenotípusok kutatásában a szerző – másokkal együtt – a szkizofréniák kórereditének fontos eszközét látja. Ennek fényében logikus lett volna a szociális kogníció / mentalizáció

vizsgálatait (köztük az irónia-értelmezést) is kiterjeszteni a szkizofrén betegek tünetmentes hozzátartozóira. Volt-e valamilyen oka ezek elmaradásának? Vannak-e esetleg erre vonatkozó irodalmi adatai?

- Ehhez kapcsolódóan: a tünetmentes hozzátartozókban talált fizikális anomália-profil – akár az irodalmi adatok tükrében – mennyire jellemző magukra a betegekre?
- Többször hangsúlyozza, hogy a szkizofrén betegek minor anomáliái elsősorban a fej és a száj régióiban gyakoribbak, és ez súlyosabb idegfejlődési zavar közvetett mutatója lehet. Vannak azonban újabb vizsgálatok (pl. *Domany Y et al: Psychiat Res 2017, 260: 105-110*), amelyek a kéz hasonló eltéréseit hangsúlyozzák. Hogyan értelmezné ezeket az adatokat?
- A szociális kogníciót általában antipszichotikus gyógyszerekkel kezelt szkizofrén betegekben vizsgálták. Milyen mértékben befolyásolhatta az eredményeket a farmakoterápia? Végeztek-e valahol hasonló vizsgálatokat gyógyszermentes betegekben?
- Egyes kutatók (pl. *Roux P et al: Sci Rep 2016, 6: 34728*) megkülönböztetik a mentalizáció implicit és explicit formáit, és – például a Frith-Happé animációs próba során – szkizofrén betegekben csak az utóbbit találták érintettnek. Mi a véleménye erről a különbségtételről?

A felsorolt kérdések többsége elméleti és inkább az eredmények lehetséges továbbgondolására, értelmezésére vonatkozik. A doktori mű tartalmában és jelenlegi formájában is teljes mértékben megfelel az MTA doktoraival szemben támasztott követelményeknek, sőt azokat sok tekintetben túlszárnyalja. A bemutatott eredmények alapján az értekezést jelen formájában is alkalmasnak tartom a doktori cím megszerzéséhez, ezért feltétel nélkül javaslom a nyilvános vita kitűzését.

2018 február 09.



**Bánki M. Csaba**  
az MTA doktora

Hivatalos bírálói nyilatkozat

TÉNYI TAMÁS

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

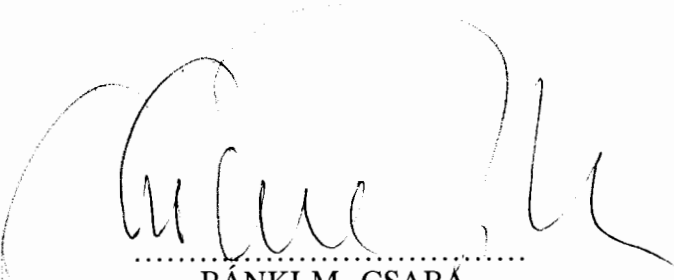
című doktori munkájáról.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom:

☒ igen

☐ nem

Dátum: 2018 FEB. 09.

  
BÁNKI M. CSABÁ