

**SZOMATIKUS ÉS KOGNITÍV MARKEREK  
VIZSGÁLATA SZKIZOFRÉNIÁBAN**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Hajnal András Sándor**

**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika**

**Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola (D221)**

**Vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel**

**Pszichiátria program (B-1/2012)**

**Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás**

**Témavezető: Prof. Dr. Tényi Tamás**



**Pécs, 2016.**

## Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék .....	2
A dolgozatban található rövidítések jegyzéke .....	3
I. Fejezet: Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett marker vizsgálatok .....	4
Bevezetés.....	4
A szkizofrénia kialakulásának idegfejlődési modellje .....	4
Minor fizikális anomáliák mint az idegfejlődés markerei szkizofréniában.....	12
Endofenotípus kutatás szkizofréniában .....	13
Minor fizikális anomáliák mint endofenotípusok.....	15
Szociális kognitív eltérések, mint endofenotípus szkizofréniában.....	20
Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofrén páciensek tünetmentes hozzátartozóiban .....	26
A vizsgált céljai .....	26
Módszerek .....	26
Eredmények.....	28
Megbeszélés .....	29
Összefoglalás.....	31
II. Fejezet: Mentalizációs deficit szkizofréniával élő betegekben .....	32
Bevezetés.....	32
Célkitűzések .....	33
Módszerek .....	33
Eredmények.....	36
Megbeszélés .....	37
Új eredmények összefoglalása.....	45
Felhasznált irodalom.....	46
Publikációs lista .....	59
A. Az értekezést megalapozó közlemények.....	59
B. Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok .....	60
C. Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények .....	61
D. Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok .....	62
Köszönetnyilvánítás.....	63

## **A dolgozatban található rövidítések jegyzéke**

aIPS - anterior intraparietal sulcus

BA - Brodmann area

DMN - default mode network / alapértelmezett üzemmódú hálózat

DMPFC - dorsomediális prefrontális cortex

DLPFC - dorsolateralis prefrontalis cortex

IPL - inferior parietális lobulus

MFG - gyrus frontális medialis

MPA - minor fizikális anomália

MTG - gyrus temporális mediális

PFC - prefrontális cortex

SFG - gyrus frontális superior

STG - gyrus temporális superior

STS - sulcus temporális superior

ToM - theory of mind

# **I. Fejezet: Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett marker vizsgálatok**

## **Bevezetés**

### **A szkizofrénia kialakulásának idegfejlődési modellje**

A szkizofrénia kialakulásának háttéréről kialakított számos megközelítés közül az idegrendszer fejlődésének a zavarait tarthatjuk a legmeghatározóbb elméletnek (Buckley, 1998; Tandon és mtsai.; 2008, Tényi és Trixler, 1999; Weinberger és mtsai., 1987). 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, számos és jól dokumentált strukturális és funkcionális abnormalitás a betegség kitörésekor (Buckley, 1998; Johnstone és mtsai, 1976; Tandon és mtsai., 2008), a premorbiden fennálló enyhe, de kimutatható intellektuális deficitek (Tandon és mtsai., 2008), valamint azok a neuropathológiai eredmények, amelyek fejlődési és nem szerzett enkefalopátia mellett szólnak (astrogliózis hiánya post mortem vizsgálatokban - Falkai és mtsai., 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. Élesen elkülönítendő az idegfejlődési elmélet, természetesen más tradicionális patogenetikus teóriáktól is, gondolva itt a metabolikus vagy a poszttraumás enkefalopátiát tételező elképzelésekre (Weinberger, 1987).

Az idegfejlődési elmélet a képalkotó technikák fejlődése által további támogatást nyert, számos CT vizsgálat az egészséges kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákat írt le szkizofrén páciensekben. A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) elterjedése lehetővé tette fehér- és szürkeállomány pontos elkülönítését. Az MRI vizsgálatok kezdetben a CT által leírt eredményeket támasztották alá, majd később a mediális temporális struktúrák szürkeállományának csökkenését írták le,

beleértve hippocampus, 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 fennálltának időtartama, és a csökkenés mértéke között, amely eredmény a szkizofrénia inkább neurodevelopmentális mint degeneratív hátterét látszik alátámasztani (Lewis, 1997). Egy 2001-es áttekintő közleményében Shenton és munkatársai 193 strukturális MRI vizsgálat eredményét elemezték. 55, oldalkamrákat érintő MR vizsgálat áttekintése alapján a vizsgálatok 80%-a számolt be a kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákról szkizofrén páciensekben. 49 vizsgálat 74%-a a mediális temporális struktúrák –beleértve az amygdalát, hippocampust, parahippocampális valamint a neocortikális temporális régiókat-redukcióját írta le. A 33 harmadik agykamrát érintő vizsgálat 73%-a megnagyobbodott harmadik agykamrát írt le. A parietális lebeny területét magában foglaló 15 vizsgálat 60%-a, valamint az 50 frontális lebeny vizsgálat 59%-a mutatott volumencsökkenést szkizofréniaiban. 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 újabban Shenton és Kubicki állítása szerint az abnormalitások mintázata és száma következetesen összefügg az agyi régiók közötti kapcsolat zavaraiival, 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 és 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 hátterében 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 cortikális és szubkorticális 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).

További tisztázás céljából Vita és munkacsoportja (Vita et al., 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 metaanalízis 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 szerint a különböző struktúrák eltérő mintázatú részvételét feltételezi a betegség lefutása 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 és Kubicki, 2009; Tényi, 2011).

Egy, a munkacsoportunk által végzett voxel alapú morfometriás vizsgálat a mentalizációs teljesítmény károsodása és a szkizofrénia korai szakaszában a szürkeállomány térfogatának a jobb polus temporalis és a bal orbitofronalis kéreg területén észlelt csökkenése a közti összefüggéseket írta le (Herold és mtsai., 2009).

Számos adat támasztja alá tehát a szkizofrénia kialakulásának neurodevelopmentális eredetét, azonban a különböző eredmények alapján többféle elmélet igyekszik magyarázni ezen deficitek szerepét a szkizofrénia kialakulásban. Jelenleg az idegfejlődési irányzaton belül három fő csapásvonal különíthető el (Keshavan, 1997; Keshavan és Murray, 1997; Hollis és Taylor, 1997), a korai idegfejlődési modell, a késői idegfejlődési modell, és az ezektől markánsan elütő fejlődés-pszichopatológiai modell.

### *Korai idegfejlődési modell*

A korai idegfejlődési modell szerint egy prenatálisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar a fejlődés során interakcióba lép a normál agyfejlődési folyamatokkal (Weinberger, 1987; Murray és Lewis, 1987; Weinberger, 1991; Buckley, 1998). A szkizofrénia kialakulásának ezt a megközelítést számos morfológiai illetve képalkotó eljárásokat használó vizsgálat eredménye támasztja alá (Tényi és Trixler, 1999). Weinberger és Kotrla szerint az aberráns kortikális cytoarchitectura a neurális genesis vagy migráció lehetséges hibáira utal (Weinberger, 1995; Kotrla és mtsai., 1997). Jakob és Beckmann (1986) szkizofrén betegek agyában kontrollokéhoz hasonlítva több esetben a gyrus parahippocampalis rostralis entorhinalis régiójában a II. és III. réteg szegényes fejlődését találták, valamint abnormális heterotopikus áthelyeződéseket mutatták ki a II. és a III. kortikális 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 encefalopátiában, ez az adat arra utal, hogy az agyat érintő inzultus az anya terhességének harmadik trimesztere előtt következik be (Weinberger, 1995).

Akbarian és munkacsoportja (Akbarian és mtsai., 1993) szerint NADPH-d immunreaktív sejtek szignifikánsan kisebb számban fordulnak elő a frontális szürkeállományban és a szuperficiális fehérállományban, viszont jelentősen nagyobb számban fordulnak elő a cortextól három milliméterrel mélyebben fekvő fehérállományban. Mivel ezen sejtek normál körülmények között a legnagyobb számban a VI. kortikális 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 kortikális lemez irányába tartó normál neuronális migráció zavart szenvedett. Ugyanezen szerzők hasonló eredményt közöltek a laterális temporalis lebeny vonatkozásában is. E mellett több vizsgálat (Benes és mtsai., 1991; Bogerts és mtsai., 1985, Jeste és mtsai., 1989) számolt be csökkent sejtszámról limbikus és prefrontális struktúrákban.

Lipska és Weinberger (1993) a neuronális 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 ventrális hippokampális 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 temporális régiók közötti - szkizofréniaiban észlelhető abnormális - neuronális kapcsolódási körökkel kapcsolatos funkcionális képzőanyag (Weinberg és mtsai., 1992), neuropszichológiai (Gold és mtsai., 1994) és neuropatológiai (Jakob és Beckmann, 1986; Akbarian és mtsai., 1993) eredmények koherensen elhelyezhetők.

A strukturális és a funkcionális vizsgálatok integrációjaként Weinberger (1991) úgy véli, hogy a prefrontális metabolikus hipofunkció, amely a negatív tünettannért felelős, másodlagos következménye az anteromediális 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 prefrontális hipofunkció pozitívan korrelált a kamratágulattal. Ehhez kapcsolódó adat, hogy a szubkortikális régiók emelkedett dopamin koncentrációja mellett a prefrontális cortexet alacsony dopaminaktivitás jellemzi, amely utóbbi a negatív tünettannért 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 a kor, amikor az adaptáció szempontjából igen jelentős agyi struktúrák érése történik, ez az idő, amikor a fiatal felnőtt az addig protektív, esetleg kompenzáló családi védettségből kikerül, és ez az idő, amikor az agyi dopaminrendszerek csúcsaktivitást érnek el.



### *Késői idegfejlődési modell*

Ez az Irwin Feinberg (Feinberg, 1982, 1997) és munkacsoportja által leírt modell, mely szerint, szemben a perinatális, prenatális korszak etiológiai szerepét hangsúlyozó úgynevezett korai modellel, a második évtizedben bekövetkező szinaptikus elimináció jelenségét, illetve ezen fiziológias folyamat szkizofréniában történő diszfunkcionális jellegét állította középpontba. E modell létrehozása több kutatócsoport különböző területeken leírt eredményein alapul. Az elmélet kialakításakor Feinberg azon ismeretekre is támaszkodott, hogy az emberi élet második évtizedében a mély, úgynevezett négyes stádiumú alvás szakasza esetében, jelentős - EEG-vel is regisztrálható - a magas amplitúdójú deltahullámok 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 kevesebb, 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 cortikális komponense még nagyobb volumenű, mint ahogy az az egész agy aktivitását mérő korábbi vizsgálatok alapján sejthető volt.

A serdülőkorban kialakuló, agyfejlődést érintő jelentős változásokat támaszja 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 (synaptic elimination, synaptic pruning) áll. Mai 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; Huttenblocher, 1979; Hamburger és Oppenheimer, 1982.; Purves, 1989). A fenti eredményekhez kapcsolódóan a normál kontrollokéhoz hasonló, de kifejezettebb változásokat találtak a delta alvás (Keshvan és mtsai, 1990), a membránszintézis (Pettegrew és mtsai., 1991) és a prefrontális metabolizmus vonatkozásában (Andreasen és mtsai, 1992). Az eredményeket összegezve Keshavan úgy véli (1997), hogy a normál szinaptikus pruning fokozott volta észlelhető a szkizofréniában, kérdéses azonban, hogy ez csak a prefrontális 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 prefrontális cortexében észlelhető csökkent glutaminerg aktivitásra mutat rá, koherensen illeszkedik a késői idegfejlődési modell adataihoz.

Mind a korai fejlődési modellt (Buckley, 1998), mind a szinaptikus elimináció eltéréseit hangsúlyozó elmélet képviselői (Feinberg, 1997; Keshavan, 1997) is felvetik, hogy a legelfogadhatóbb elképzelés nem a két felfogás ütköztetése lenne, hanem annak a tételezése, hogy egy korai, léziós karakterű eltérés a - genetikus hatás alatt is álló - szinaptikus elimináció zavarát is eredményezheti a serdülőkorban, azaz, hogy a prenatális behatások és az adolescenskorban változások összjátéka lenne a kórkép idegfejlődési eredetéért felelős.

### *Fejlődés pszichopatológiai modell*

A fejlődés pszichopatológiai ("developmental psychopathology") modell képviselői szerint a leírásra került korai idegfejlődési deficitek a szkizofréniát egyfajta rizikófaktorai csupán, melyek számos egyéb rizikófaktorokkal, illetve protektív tényezőkkel a gyermek- és serdülőkorban interakcióba lépnek, így a különböző tényezők összjátéka az, ami fokozza vagy csökkenti a szkizofréniát kialakulásának a valószínűségét. E modell tehát, szemben a korai és a késői modellel,- probabilisztikus és nem determinisztikus koncepciót képvisel.

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 hátterével kapcsolatos kutatási eredmények és epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek szintézise történik (Stroufe és Rutter, 1984; Rutter, 1988). 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 prekurzorként látta, a szkizofrén betegség korai manifesztációjaként (Tényi és Trixler, 1999).

Számos vizsgálat történt a fent említett tényezők leírása céljából. Az úgynevezett retrospektív vizsgálatok szerint a felnőttkorukban szkizofrénné vált betegek gyerekkorukban iskolai teljesítményükben elmaradtak társaiktól (Jones és mtsai., 1993), és alacsonyabb IQ-t mutattak a kontrollként vizsgált társaikhoz képest (Offord és 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 és Taylor, 1997).

A szkizofrén páciensek családjainak otthoni videofelvételeit tanulmányozva, a beteg vonatkozásában vak vizsgálók a filmek megtekintése során képesek voltak elkülöníteni a későbbiekben beteggé vált gyerekeket az egészséges gyerekektől, ekkor még alig jelentős magatartásbeli és motoros jegyek alapján (Walker és Lewine, 1990; Walker és mtsai., 1993; Walker és mtsai., 1994).

Az úgynevezett "high risk study" vizsgálatok során szkizofrén szülők gyermekeit követik nyomon, normál szülők gyermekeivel összehasonlítva, tanulmányozva azokat a különbségeket is, 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 gyerekei, akik a későbbiekben szkizofréniában betegedtek meg, szegényebb emocionális kapcsolatban voltak anyjukkal és apjukkal, mint azon szkizofrénektől származó gyermekek, akik nem betegedtek meg a későbbiekben. 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 ("birth cohort studies") egy nagyobb populáció (pl. egy megye vagy egy országrész) egy adott időszakra vonatkozó összes szülését követik a gyerekek 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 gyerekek anyái esetében hatszor gyakrabban írtak le deficites szülői magatartást és a gyerek megértésében megfigyelhető hiányosságokat, összehasonlítva azt a későbbiekben a szkizofréniát tekintve egészséges gyerekek anyáival.

### **Minor fizikális anomáliák mint az idegfejlődés markerei szkizofréniában**

A minor fizikális anomáliák a morfogenezis kis, jelentéktelen hibái, melyek prenatális eredetűek, és fontos információs tartalommal bírhatnak. A MPA-k jelenléte az embrionális fejlődés zavarának érzékeny fizikális indikátora. Mivel mind az idegrendszer, mind a kültakaró ugyanazon ektodermális szövetből fejlődik ki in utero, a MPA-k az abnormális agyi fejlődés markerei lehetnek. A minor fizikális anomáliák feltehetőleg az első és/vagy a korai második gesztációs trimeszterben fejlődnek ki (Pinsky, 1985; Méhes, 1988; Tényi és mtsai., 2004, 2009). Kialakulásukat követően felnőttkorig megmaradnak, és a megfelelő testtájak vizuális megtekintésével észlelhetőek, számba vehetőek.

Jól dokumentált megjelenésük számos neurodevelopmentális háttérű betegségben (Opitz, 1985) gyakrabban jelennek meg: Tourette szindrómában (Csábi és mtsai., 2008), mentális retardációban, foetalis alkohol szindrómában (Méhes, 1988), autizmusban (Ozgen és mtsai., 2010), hiperaktivitás-figyelemzavarban (Waldrop és Goering, 1971), affektív zavarokban (Trixler és mtsai., 2001; Tényi és mtsai., 2004, 2009) valamint idiopathiás epilepsziában (Csábi és mtsai., 2014). Az elmúlt több mint 25 évben számos vizsgálat (Akabaliev és mtsai., 2007; Buckley, 1998; Gabalda és mtsai., 2010; Gassab és mtsai., 2013; Gourion és mtsai., 2003, 2004a, 2004b; Green és mtsai., 1989; Gualtieri és mtsai., 1982; Ismail, 1998; Lane és mtsai., 1997; Lohr és

mtsai., 1993; Sivkov és Akabaliev, 2003; Méhes, 1988; Trixler és mtsai., 2001) majd két metaanalízis (Xu és mtsai., 2011; Weinberg és mtsai., 2007) is egyértelműen igazolta, hogy a minor fizikális anomáliák prevalenciája szkizofréniában magasabb, mint az egészséges személyek között értékelhető értékek.

A szkizofrénia és a minor fizikális anomáliák kapcsolatát felmérő vizsgálatok két csoportra oszthatóak (Weinberg és mtsai., 2007) a szerint, hogy a MPA-k gyakoriságát hasonlítják össze szkizofrén betegek, vagy magas rizikót mutató egyének és egészséges kontrollok csoportjai között, vagy pedig a MPA-k és más feltételezett (morfológiai, kognitív) indikátorok közötti lehetséges összefüggéseket igyekeznek feltérképezni szkizofrén egyéneknél. Az első csoportba tartozó vizsgálatok megegyeznek abban, hogy szkizofrén páciensek esetében több MPA mérhető, mint egészséges kontrollokban, ám a különbség a két csoport között vizsgálatonként eltérő. Ezen felül a MPA-k topográfiai eloszlását illetően is változó eredmények születtek, és ennek pontosítása kiemelkedő fontosságú lehet, mivel fontos jelzője lehet a fejlődési anomáliák, ezeken keresztül pedig a háttérben meghúzódó agyfejlődési zavar kialakulása időbeliségének (Weinberg és mtsai., 2007).

Újabban az MPA-ak szkizofréniában való gyakoriságát tanulmányozó vizsgálatok kapcsán felmerült, hogy ezen apró jegyek mennyiben tekinthetők a betegség egyik ún. endofenotípusának.

### **Endofenotípus kutatás szkizofréniában**

Az egyes pszichiátriai megbetegedések –és ezen belül specifikusan a szkizofrénia- háttérében meghúzódó genetika és a tünetek, viselkedés változása közötti kapcsolat rendkívül komplex, számos genetikai és epigenetikai tényező (pl. környezeti hatások) kölcsönhatása mellett alakul –vagy nem alakul- ki a klinikumban észlelt tünettan. Számos gén különböző szinteken hat, több neuronális kört aktiválva, mely különféle magatartásbeli variációkat eredményez. Ezt tovább bonyolítja, hogy egy adott magatartást többféle neuronális útvonal szabályozhat. Az összetett tüneti és magatartási kép komponensekre (neuropszichológiai, biokémiai, endokrin, kognitív vagy neuroanatómiai elemek) történő bontását endofenotípus alapú megközelítésként írhatjuk le. (Gottesman és Shields 1972, 1973)

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). Maguk az endofenotípusok közelebb állnak magukhoz a lehetséges genetikai abnormalitásokhoz, és az általuk kódolt fehérje-szintű változásokhoz, mint a DSM által kategorizált, de alapvetően szubjektív diagnosztikai entitások (Braff és Freedman, 2002; Braff, 2015.).

Mivel az endofenotípusokat feltehetőleg genetikai polimorfizmusok okozzák, a gének néha már a fogamzás pillanatától szabályozni kezdik azok neurobiológiai kifejeződését. Mikor –már felnőttkorban- mérésre kerülnek az endofenotípusok, kifejeződésüket gyakran egy élettartamnyi nongenetikai tényező (mint környezeti hatások, öregedés, sérülések, gyógyszerek hatása illetve szerhasználat stb.) befolyásolja. Így nem minden érintett génnek lesz közvetlen hatása az endofenotípusokon. Néhány fenotípus adaptív változások okozta fejlődés közben kialakult hatásokat tükrözhetnek egy területen, melyek valójában egy távoli, de funkcionálisan azokkal kapcsolatban álló agyi területen bekövetkező fehérje expresszió közvetlen kihatásából származnak, ahol a genetikai hatás voltaképpen kialakult. Szintén kiemelő, hogy számos érintett gén hatása a neuronok fejlődésében, migrációjában, morfológia kialakulásában nyilvánul meg, tehát feltehetőleg a legfontosabb funkcionális hatások prenatálisan alakulnak ki (Braff és Freedman, 2007).

Tünetek, vagy klinikai szubtípusok nem nevezhetők endofenotípusnak, ám a pszichiátriai zavarok körében a vizsgálatok jelentős számú biológiai markert mutattak ki, ám ezen eredmények nagy része limitáltan reprodukálható, vagy állapot függőnek bizonyult. E miatt szükségessé vált egy kritériumrendszer kialakítása az endofenotípusok elkülönítésére az egyéb általános értelemben vett markerektől vagy biomarkerektől. 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 halmozódást mutat. 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 és Gould, 2006; Chan és Gottesman, 2008).

Kiemelendő, hogy nem minden páciensnél jelennek meg feltétlenül az endofenotípusok, és nem minden, ezen eltéréseket mutató egyénnél várható a pszichiátriai zavar tüneteinek megjelenése.

Több olyan lehetséges endofenotípus került már azonosításra szkizofréniában mint egyes specifikus kognitív deficitek (Snitz és mtsai., 2006) és az un. enyhe neurológiai jelek (neurological soft signs) (Chan és Gottesman, 2008), amelyek megjelenését vizsgálták szkizofréniával élő betegek, a páciensek tünetmentes hozzátartozói és egészséges kontroll személyek között is.

### **Minor fizikális anomáliák mint endofenotípusok**

A minor fizikális anomáliákra, mint potenciális endofenotípusokra az irányította a figyelmet, hogy egyértelműen állapot-függetlenek, azaz vonásmarkerek, valamint egyes vizsgálatok szerint a MPA-k gyakrabban fellelhetőek szkizofrén páciensekben, mint egészséges kontroll személyekben (Weinberg és mtsai., 2007; Xu és mtsai., 2011), valamint néhány – nem minden- vizsgálatban magasabb előfordulást találtak tünetmentes elsőfokú hozzátartozókban. (Xu és mtsai., 2011). A vizsgálatokat összegezve azonban ez a metaanalízis nem talált szignifikáns különbséget a hozzátartozók MPA értékei és az egészséges kontroll személyekben észlelhető MPA prevalencia értékek között ( $d=0.32$ ). Fontos kiemelnünk viszont, hogy a fenti metaanalízis csak 6 közlemény adatait összegezte, mivel a szerzők csak olyan vizsgálatokat vettek fel az elemzésbe, amelyek a Waldrop-skálát vagy annak módosítását használták.

Szélesebb körben áttekintve a tünetmentes hozzátartozókkal kapcsolatos tanulmányokat, 14, a MPA-k szkizofrén páciensek hozzátartozóiban észlelhető gyakoriságával kapcsolatos vizsgálat található, vegyes eredményekkel (1. táblázat). Míg a vizsgálatok egy része nem talált magasabb MPA gyakoriságot a szkizofrén betegek hozzátartozói között egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva, más tanulmányok magasabb MPA prevalenciát igazoltak. A kérdést tanulmányozó vizsgálatok harmadik része egy un. átmeneti csoportot körvonalaz, amely vizsgálatok esetében az MPA-k gyakorisága a szkizofrén betegek és a normál kontrollok prevalencia értékei között helyezkedik el. Az egyes vizsgálatokat, a vizsgálatban

résztevő hozzátartozók és kontroll személyek számát, a minor fizikális anomáliák vizsgálata során használt skálákat és a tanulmányok eredményeit az 1. táblázat foglalja össze. A 14 vizsgálatból 6 esetében került sor az egyes minor fizikális anomáliák individuális elemzésére is (2. táblázat). Egyetértés volt látható azonban (Xu és mtsai., 2011; Gassab és mtsai., 2013; Tikka és mtsai., 2015; Ambrosio-Gallardo és mtsai.,2015) a tekintetben, hogy további vizsgálatok szükségesek a MPA-k szkizofréniában endofenotípusként játszott lehetséges szerepének tisztázásához. Ahogy munkacsoportunk (Trixler és mtsai., 1997, 2001; Trixler és Tényi, 2000; Tényi és mtsai., 2009) által, ill. más helyeken (Akabaliyev és Sivkov, 2007 ) leírásra került, a különféle, felnőttek és gyermekekben, különböző neuropszichiátriai megbetegedésekben észlelhető MPA-ákkal kapcsolatos vizsgálatok különbségei és ellentmondásai háttérben részben a Waldorp-skála és módosított változatai (Lane-skála, Gourion-skála) ezen jelek felismerésére való használata valószínűsíthető. A Waldorp-skála csak 18 MPA-t tartalmaz (Waldrop és Goering,1971), míg a gyermekgyógyászati irodalomban több mint 50 anomália került felsorolásra (Pinsky,1985; Méhes, 1988). A másik, Waldorp-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 (Pinsky, 1985; Méhes, 1988; Trixler és Tényi, 2000). Fontos az organogenezis során és azt követően kialakuló események pontos elkülönítése. A minor malformációk mindig abnormálisnak minősülnek, és az embriogenezis kvalitatív eltérései. Ellenben a fenogenetikai variánsok a morfogenezis kvantitatív defektusai, és az organogenezis után keletkeznek. A Méhes (1988) által kialakított, 57 jelet tartalmazó minor anomália lista (3. táblázat) segítségével megelőzően vizsgáltuk a MPA-k gyakoriságát szkizofréniá, bipoláris affektív zavar, major depresszió, alkoholfüggőség, Tourette szindróma esetében (Trixler és mtsai.,1997, 2001; Tényi és mtsai., 2004, 2015; Csábi és mtsai., 2008), és újabban a lista és a részletes definíciók elérhetővé váltak kutatók számára, akik alkalmazni kívánják a MPA-k kutatásának az általunk javasolt változtatásait (trixler és mtsai., 2001).



1.Táblázat A minor fizikális anomáliák prevalenciája szkizofrén betegek hozzátartozói között

Vizsgálat szerzői	I. Csoport: Szkizofrén betegek hozzátartozói	II. Csoport: Egészséges kontrollok	A MPA- k vizsgálatára használt skála	Statisztikai különbség a két csoport között
Ismail és mtsai - 1998	21	75	Módosított Waldrop- skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Ismail és mtsai - 2000	21	75	Módosított Waldrop- skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Gourion és mtsai - 2003	76	44	Gourion skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Gourion és mtsai - 2004	45	42	Gourion skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Ambrosio-Gallardo és mtsai - 2013	284	249	Gourion skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Gassab és mtsai - 2013	59	71	Gourion skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Lawrie és mtsai - 2001	152	35	Waldrop skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Green és mtsai - 1994	33	40	Módosított Waldrop skála	Nincs szignifikáns különbség
Gourion és mtsai - 2003	36	42	Gourion skála	Nincs szignifikáns különbség
Compton és mtsai - 2007	44	54	Lane skála és Waldrop skála	Nincs szignifikáns különbség
Gabalda és mtsai - 2010	36	47	Lane skála és Waldrop skála	Nincs szignifikáns különbség
Aksoy-Poyraz és mtsai - 2011	66	52	Yoshitsugu skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Tikka és mtsai - 2015	66	52	Bővített Waldrop skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban
Ambrosio-Gallardo és mtsai - 2015	218	249	Gourion skála	Szignifikánsan magasabb prevalencia az I. csoportban

2. Táblázat Egyes minor fizikális anomáliák individuális elemzése

<b>A vizsgálat szerzői</b>	<b>Szignifikánsan gyakoribb minor fizikális anomáliák a szkizofrén betegek hozzátartozói között</b>
Ismail és mtsai-1998	Fül malformációk
Lawrie és mtsai-2001	Fül malformációk
Gourion és mtsai-2004	Aszimmetrikus arc, coloboma, aszimmetrikus fülek, gótikus szájjpad, clinodactylia, fülön bőrlebeny
Compton és mtsai-2007	Nincs különbség
Ambrosio-Gallardo és mtsai-2013	Fényes haj,abnormális filtrum,aszimmetrikus arc, epicanthus,vastag felső ajak, clinodactylia, öregujj abnormalitások, összenőtt szemöldök, fül malformációk, kézujj abnormalitások, barázdált nyelv, köröm abnormalitások, hasadt nyelv
Gassab és mtsai-2013	Nincs különbség

3. táblázat – a Méhes-skála

<b>Minor malformációk</b>	<b>Fenogenetikai variánsok</b>
1. praeauriculáris gumó	1. kicsi mandibula
2. praeauriculáris mélyedés (fisztula)	2. összenőtt szemöldök
3. ajkakon behúzódások	3. rövid szemrés
4. hasadt uvula	4. mongoloid szemrés
5. járulékos mamillák	5. antimongoloid szemrés
6. syndactylia (2-3 lábujj)	6. epicanthus redő
7. naevusok	7. hypertelorismus
8. kávébarna foltok	8. aszimmetrikus fül
9. haemangioma	9. elálló fül
10. sacrális haemangioma, naevus	10. lejjebb álló fül
11. kiugró occiput	11. puha, hajlékony fül
12. kiugró homlok	12. abnormális filtrum
13. hátrahajló homlok	13. kicsi illetve nagy száj
14. lapos occiput	15. gótikus szájpád
15. primitív fül	16. nagy nyelv
16. harántbarázda a fülcimpán	17. rövid sternum
17. négyujj-barázda	18. hypertelorismus mamillae
18. Sydney-vonal	19. acromiális bemélyedések
19. flexiós redő hiány az ötödik ujjon	20. sacrális vak fisztula
20. hosszanti talpbarázda	21. rövid illetve hosszú ujjak
21. kiugró sarok	22. clinodactylia
22. többszörös buccalis frenulum	23. öregujj abnormalitások
23. barázdált nyelv	24. 1-2 ujj között széles rés
24. heterochromia iridis	25. köröm hypoplasia
25. fényes haj	26. tuberositas tibiaen behúzódások
26. nyelv sima vagy durva pontokkal	27. könyök feletti behúzódások
27. dupla hátsó hajforgó	
28. elülső hajforgó	
29. hiányzó fülcimpa	
30. dupla antihelix	

## **Szociális kognitív eltérések, mint endofenotípus szkizofréniában**

A szociális kogníció azon készségek, képességek összessége, amelyek lehetővé teszik a társadalmi interakciók, helyzetek észlelését, helyes értelmezését, és az azokra adott adekvát válaszok kialakítását. A mentalizáció (tudatelmélet, Theory of Mind), mely központi szerepet játszik a szociális kognitív folyamatokban, azt a készséget jelenti, hogy képesek vagyunk mások mentális állapotát megbecsülni, ezáltal szándékot, vágyat, vélekedést, érzelmeket tulajdonítani nekik. Funkcionális képalkotó (fMRI) vizsgálatok alapján a mentalizáció elkülöníthető más kognitív folyamatoktól. A szociális kognitív folyamatokért felelős hálózat magában foglalja a mediális prefrontális és cinguláris kéreg, a posterior cinguláris kéreg és a temporo-parietális régió területeit (Abu-Akel és Shamay-Tsoory, 2011). A szociális funkciók károsodása, a szociális illeszkedés nehézségei gyakori eltérések szkizofrén páciensekben (Frith és mtsai, 1996; Priebe, 2007), nem csak akut pszichotikus állapotban, hanem remisszióban is (Herold és mtsai, 2002; Bora és mtsai, 2009), amely utóbbi eredmények felvetik ezen eltérések „vonásmarker” („trait marker”) jellegét. Szintén fontos adat, hogy erős összefüggés észlelhető a szociális kogníció, a funkcionális kimenetel és az életminőség szintje között (Couture és mtsai, 2006; Fett és mtsai, 2011; Tas és mtsai, 2013).

A szociális kognitív funkciók károsodása a szkizofrén páciensek első fokú rokonainál, illetve az un. magas pszichóziskockázatú csoportba (ultra high risk for psychosis) tartozó pácienseknél is leírásra került (Bora és Pantelis, 2009). Ezek az eredmények azért is fontosak, mert a szkizofrén páciensek egészséges hozzátartozóiban észlelt szociális kognitív eltérések feltérképezése segíthet azonosítani, hogy a szociális kognitív működések minden területe egyformán érintett-e, vagy vannak-e olyan részterületek, amelyek kapcsolatban lehetnek a szkizofrénia nagyobb kockázatával, illetve hogy az észlelt eltérések hasonlóak-e a szkizofréniában észleltekhöz (Sitskoorn és mtsai, 2004). A fentiek alapján felmerül a szociális kogníció lehetséges endofenotipikus szerepe szkizofréniában, mely irányában számos vizsgálat született (4. és 5. táblázat). A vizsgálatok során változatos eredmények születtek. 3 vizsgálatban nem volt kimutatható szignifikáns eltérés a hozzátartozók eredményeiben a kontrollokhoz képest, 9 vizsgálatban volt észlelhető a hozzátartozók gyengébb teljesítménye a tesztekben, míg egy vizsgálatban (Meijer és mtsai, 2012) a hozzátartozók egy csoportja (szülők) teljesített csak gyengébben. A fenti eltérések

háttérben különböző tényezők húzódnak meg. Míg a legtöbb vizsgálatban a pszichotikus beteg csoport szkizofréniával diagnosztizált páciensekből állt, néhány vizsgálatban (Meijer és mtsai, 2012; Cassetta és Goghari, 2014) a pszichotikus csoportba szkizoaffektív zavar diagnózissal kezelt betegek is beválogatásra kerültek. Tovább torzíthatta az eredményeket, hogy volt vizsgálat, ahol a mentalizációban mért teljesítmény összefüggést mutatott a vizsgált hozzátartozók és páciensek intelligenciájával. Ez utóbbi felvetheti nem mentalizáción alapuló kompenzációs mechanizmusok szerepét, valamint elképzelhető, hogy a károsodott szociális funkciók háttérben részben a nem szociális kognitív funkciók romlása is szerepet játszhat (Bora és mtsai, 2009; Lavoie és mtsai, 2013; Varga és mtsai, 2014). Az ellentmondásos eredményekben szerepet játszhat a többféle vizsgálati módszer is: míg például a „Faux Pas” tesztek során egyes vizsgálatokban a hozzátartozók gyengébb teljesítménye körvonalazódik (Riveros és mtsai, 2010; De Achaval és mtsai, 2010; Huepe és mtsai, 2012), az ugyanezen csoportokon, a Faux Pas teszt mellett párhuzamosan (Huepe és mtsai, 2012; Riveros és mtsai, 2010), illetve önállóan vagy egyéb tesztek mellett végzett (Pentaraki és mtsai, 2012; Irani és mtsai, 2006; Kelemen és mtsai, 2004) Eyes Test során több esetben nem volt kimutatható a mentalizációs teljesítmény károsodása hozzátartozókban. Az első- illetve másodrendű mentalizációs feladatokkal is vizsgált csoportokban (Pentaraki és mtsai, 2012) az egészséges hozzátartozók nem mutattak különbséget a kontrollokhoz képest az elsőrendű feladatokban, míg a kutatók rosszabb működést írtak le a másodrendű mentalizációs készségeket vizsgáló tesztek alkalmazása során.

A funkcionális képalkotó vizsgálatok során eltérés mutatkozott a páciensek és a hozzátartozók aktivációs mintáiban a kontroll személyekkel összehasonlítva. De Achával és munkacsoportja vizsgálatában (De Achaval és mtsai, 2012) csökkent aktivitás volt kimutatható a jobb gyrus frontalis inferior és medius valamint a temporoparietális junctio területén, valamint szignifikáns általános aktivitásfokozódást észleltek (elsősorban a bal féltekei struktúrákban) a szociális kognitív feladatok komplexitásának fokozódásával, amely azonban nem volt kimutatható a kontroll személyek esetében. Az egyre nehezedő feladatok során a páciensek a mentalizáció és a nyelvi feldolgozás során az eddigi vizsgálatok alapján nem érintett területeket - kétoldali insula, bizonyos thalamikus és mesencephalikus területek - is aktiváltak. Ezen túlmenően, a vizsgált hozzátartozók esetében mindkét oldali csökkent precuneus aktivitás volt észlelhető a

kontroll csoport eredményeivel összehasonlítva. Ezen eredmények – a hozzátartozóknak a páciensekéhez hasonló, de nem ugyanolyan fokú eltérései – alapján De Achával és munkacsoportja (De Achaval és mtsai, 2012) a hozzátartozók vonatkozásában egy ún. intermediér szkizofrénia fenotípust írnak le. Marjoram és munkacsoportja (Marjoram és mtsai, 2006) a vizsgált hozzátartozók két csoportját különítette el (a megelőzően észlelt pozitív tünetek megléte alapján), és mentalizációt igénylő illetve nem igénylő vizuális feladatokból összeállított fMRI paradigma felhasználásával vetette össze az eredményeket a kontroll csoport adataival a ToM feladat során a korábban mentalizációval összefüggésbe hozott területeken (prefrontális kéreg, precuneus, temporális lebeny). A pszichotikus tünetek nélküli hozzátartozói csoport szignifikánsan nagyobb aktiválódást mutatott a pszichotikus tüneteket megéltékhez képest a prefrontális kéreg (elsődlegesen a BA 6,8,9) területén. Továbbá az alsó csoportokat a szkizofrén páciensekkel összehasonlítva, a korábban pszichotikus tüneteket mutató csoport szignifikánsan nagyobb aktiválódást mutatott a jobb gyrus frontalis medius (BA 8) területén, mint az aktuálisan pozitív tüneteket mutató hozzátartozók illetve a szkizofrén csoport. A feladatok eredményeiben nem észleltek szignifikáns különbséget. A vizsgálat egyrészt a mentalizációs deficit pszichotikus tünetek súlyosságával párhuzamosan fluktuáló jellegét hangsúlyozza, másrészt a prefrontális kéregnek a szkizofrénia pathomechanizmusában valószínűsíthető szerepét emeli ki. A hozzátartozók legtöbb csoportjához képest a kontroll csoportban a PFC területén mérhető alacsonyabb aktiválódás, valamint pszichotikus tünetek nélküli high risk csoport tüneteket mutató csoporthoz képest mért fokozott aktiválódása alapján a szerzők feltételezik, hogy a hozzátartozói csoportnál a károsodott ToM működés egyfajta kompenzációs mechanizmust tesz szükségessé, mely további területek aktiválódását és a mentalizációban részt vevő területek fokozott aktiválódását eredményezi.

Az eddig publikált két metaanalízis (Bora és Pantelis, 2013; Lavoie és mtsai, 2013) eredményei a szkizofrén betegek első fokú hozzátartozói szociális funkcióinak érintettségét valószínűsítik, amely eltérések azonban nem érték el a szkizofrén páciensek funkcióromlásának mértékét. Lavoie és munkatársai (2013) a mentalizáció közepes átlagos hatásereőségét ( $r=0,23$ ,  $d=0,48$ ) észlelték a vizsgálatokban. Ezen túl több neurokognitív funkció károsodását észlelték szkizofrén betegek hozzátartozóiban (verbális és munkamemória, figyelem, végrehajtó funkciók), melyek alacsonyabb

mértékűek voltak, mint a szkizofrén pácienseknél észleltek, amely alapján a szerzők valószínűsítik, hogy a szociális kogníció az egyéb neurokognitív funkciókhoz hasonló károsodási mintát mutat, bár pontos kapcsolatuk jelenleg még nem teljesen ismert. Bora és munkacsoportja (Bora és Pantelis, 2013) 10 vizsgálatot felölelő metaanalízisében a szociális kognitív funkciók jelentős károsodását ( $d=1,0$ ) észlelte első epizódos szkizofrén pácienseknél. Szkizofrén páciensek első fokú rokonai ( $d=0,37$ ) és magas pszichóziskockázatú személyek ( $d=0,45$ ) is a szociális funkciók károsodását mutatták, melynek súlyossága az első pszichotikus epizód miatt kezeltek és az egészséges kontrollok eredményei között helyezkedett el, hasonlóan a vizsgálatok során tanulmányozott egyéb neurokognitív funkciók eltéréseihez.

A fenti vizsgálatok során különböző és ellentmondásos eredmények kerültek leírásra, melyek háttérben a módszertani különbségek, az eltérő vizsgált csoportok szerepe mellett felmerül a vizsgálmódszerek alkalmassága is. A funkcionális képalkotó vizsgálatok során is leírásra került kompenzáló mechanizmusok mellett magasabb érzékenységgű vizsgálatok lehetnek szükségesek - szkizofrén betegek elsőfokú rokonainál - a szociális kognitív funkciók mérése során. Az eredmények összegzése azonban a szkizofrén betegek elsőfokú rokonaiban a szociális kognitív funkciók érintettségét veti fel. Több vizsgálat során is észlelhető volt a mentalizációs teljesítmény a páciensek körében mért csökkenése a kontrollokkal összehasonlítva. A funkcionális képalkotó vizsgálatok során a hozzátartozókban az egészséges személyekben leírtaktól eltérő, de a szkizofrén páciensekben észleltekkel sem egyező aktivációs mintája körvonalazódik. A jelenlegi adatokat összefoglalva, a fentiek alátámasztani látszanak a szociális kognitív funkciók lehetséges endofenotipikus jellegét szkizofréniában.

#### 4. Táblázat

		Minta	ToM Vizsgálatok	Kognitív vizsgálatok	Eredmények
<b>Anselmetti és mtsai (3)</b>	<b>2009</b>	47 szkizofrén páciens, 94 hozzátartozó (szülei, 47 férfi, 47 nő), 47 kontroll család (47 férfi, 47 nő)	Theory of Mind Picture Sequencing Task	Teste di Intelligenza Breve (számított IQ), WCST, Symbol Coding	Hozzátartozók gyengébben teljesítettek
<b>Cassetta és mtsai (6)</b>	<b>2014</b>	30 szkizofrén/szkizoaffektív páciens (átlag életkor 39,0), 28 hozzátartozó (átlag életkor 41,98), 27 kontroll (átlag életkor 40,7)	The Awareness of Social Inference Test (TASIT)	IQ	Nem találtak eltérést a hozzátartozókban a kontrollokhoz képest
<b>de Achával és mtsai (10)</b>	<b>2010</b>	20 szkizofrén páciens (átlag életkor 30,9), 20 hozzátartozó (szülők, testvérek, átlag életkor 50,1)	Faces Test, Eyes Test, Faux Pas Test, ToM Stories Test	MMSE, Frontal Assessment Battery, Facial Recognition Test	Hozzátartozók gyengébben teljesítettek a Faux Pas, Eyes, Faces feladatokban
<b>de Achával és mtsai (11)</b>	<b>2012</b>	14 szkizofrén páciens (átlag életkor 30,6), 14 hozzátartozó (testvér, átlag életkor 30,4), 14 kontroll (átlag életkor 28,4)	fMRI - basic emotion task (BET), Faces theory of mind task (FToM), Eyes theory of mind task (EToM)	Matrix Consensus Cognitive Battery, MMSE, Word Accentuation Test, Facial Recognition Test	Páciensekben és hozzátartozókban csökkent aktivitás: jobb gyirus frontális inferior és medius, TPJ, hozzátartozókban még: csökkent mko precuneus aktivitás
<b>Huepe és mtsai (19)</b>	<b>2012</b>	14 hozzátartozó (szülők, testvérek, gyermekek, átlag életkor 45,79), 18 kontroll (átlag életkor 40,5), 15 szkizofrén páciens (átlag életkor 37,57)	Faux Pas Test, Eyes Test, Emotional Morphing, Emotional implicit association task	Raven Coloured Progressive Matrices, Trail Making Test	Hozzátartozók gyengébben teljesítettek a Faux Pas tesztben, hasonlóan a páciensekhez
<b>Irani és mtsai (20)</b>	<b>2006</b>	10 hozzátartozó (átlag életkor 49), 10 kontroll (átlag életkor 38), 10 szkizofrén páciens (átlag életkor 34)	Eyes test	Self-face recognition task	Nem találtak szignifikáns különbséget
<b>Janssen és mtsai (21)</b>	<b>2003</b>	43 szkizofrén/szkizoaffektív páciens, (átlag életkor 32,1) 41 hozzátartozó (átlag életkor 38), 43 kontroll (átlag életkor 34,9)	Hinting Task, False Belief Task	Auditory Verbal Learning Task, Stroop, Concept Shifting Test, Trailmaking Test, IQ	Összefüggés a szkizofrénia kockázata és a mentalizációs teljesítmény között, hozzátartozók gyengébben teljesítettek



## 5. Táblázat

<b>Mazza és mtsai (26)</b>	<b>2008</b>	38 szkizofrén páciens, 34 hozzátartozó, 44 kontroll	First-order False beliefs task, Second-order False beliefs task	összetett klinikai és neurokognitív vizsgálatok	Hozzátartozók és páciensek gyengébben teljesítettek a kontrollokhoz képest
<b>Meijer és mtsai (27)</b>	<b>2012</b>	1093 nem affektív pszichózis páciens, 1995 hozzátartozó (1044 - testvéreik, 911- szüleik), 587 kontroll	Degraded Facial Affect Recognition task, Benton Facial Recognition Test, Hinting Task	Word Learning Task, Continuous Performance Test, Response Shifting Task	Szülőknél mérsékelt eltérések szociális kognitív területen
<b>Montag és mtsai (28)</b>	<b>2012</b>	34 hozzátartozó (21 szülő, 8 testvér, 5 gyerek, átlag életkor 48,1), 34 kontroll (átlag életkor 45,9)	Movie Assessment of Social Cognition (MASC)	IQ, Auditory Verbal Learning Test, multiple choice vocabulary test	Hozzátartozók gyengébben teljesítettek
<b>Pentraiki és mtsai (29)</b>	<b>2012</b>	42 hozzátartozó (szülők, 21 férfi, 21 nő), 21 szkizofrén páciens, 42 kontroll (21 férfi, 21 nő)	Eyes test, Első és másodrendű ToM történetek	Stroop, Standard Progressive Matrices Test Plus, IQ	Hozzátartozók és páciensek gyengébben teljesítettek a kontrollokhoz képest, de ez összefüggést mutatott IQ-val
<b>Riveros és mtsai (30)</b>	<b>2009</b>	15 szkizofrén páciens, 14 hozzátartozó, 18 kontroll (20-55 év közöttiek)	Eyes test, Faux Pas test	Raven Coloured Progressive Matrices, Trail Making Test	Hozzátartozók és páciensek gyengébben teljesítettek a kontrollokhoz képest Faux Pas tesztben
<b>Versmissen és mtsai (37)</b>	<b>2008</b>	40 pszichotikus páciens, 49 hozzátartozó, 54 kontroll, 41 'Psychometric Risk' csoport	Hinting Task	IQ	Összefüggés a pszichózis kockázat és a mentalizációs teljesítmény között, hozzátartozói csoport kontrollokhoz képest gyengébben teljesít

## **Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofrén páciensek tünetmentes hozzátartozóiban**

### **A vizsgált céljai**

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 szerepét mint endofenotípusét szkizofréniában,
- (2) a minor fizikális anomáliák nagyobb előfordulási aránya túlnyomórészt a fej és arc régióiban jelentkezik a szkizofrén betegek hozzátartozóiban is, abnormális korai (első és második trimeszter) agyfejlődésre utalva.

### **Módszerek**

#### *Résztevők*

A Méhes (1988) által kialakított, 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  $58.67 \pm 6.2$  év volt. Mindössze 4 hozzátartozó tartozott a szkizofréria kockázatot jelentő korszoportba (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

pszichotikus zavar, hangulatzavar, szkizotípiás személyiségzavar kizárása két tapasztalt pszichiáter által, egymástól függetlenül történt, a DSM-IV-TR TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000) alapján. Minden rendelkezésre álló klinikai információ és adat strukturált klinikai interjú alapján került begyűjtésre.

#### *A minor fizikális anomáliák vizsgálata*

A minor fizikális anomáliák feltérképezéséhez a Méhes-skálát használtuk, mely 57 anomáliát foglal magába. (Trixler és mtsai., 1997, 2001; Tényi és mtsai., 2009). A MPA-k a test különböző régióihoz kapcsoltn kerültek rögzítésre, további analízis és összehasonlítás céljából. A minor malformációk és fenogenetikai variánsok pontos elkülönítése már korábban leírásra került (Trixler és mtsai., 2001). A kutatás ismertetése után a résztvevők írásos beleegyezésüket adták a vizsgálathoz. 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, mérőkörvő és mérőszalag segítségével növeltük a vizsgálat objektivitását.

#### *Statisztikai feldolgozás*

A statisztikai elemzést megelőzően a megfigyelők egyetértését tesztelve a kappá 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 a testrégióként, a választott szignifikancia-szint  $p < 0,05$  volt. Minden egyes MPA gyakoriságának elemzéséhez kétoldalu Fisher-féle egzakt próba került alkalmazásra,  $p < 0,05$  választott szignifikancia-szinttel. A statisztikai elemzések minden esetben az SPSS 21-es verzió alkalmazásával történtek.

## 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 MPA profilja közötti különbséget a 6. táblázat foglalja össze.

6. Táblázat

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

Mint munkacsoportunk korábbi vizsgálataiban (Trixler és mtsai., 2001; Tényi és mtsai., 2004) dichotomizált adatokat értékeltünk, két csoport elkülönítésével: (1) nincs vagy csak 1 MPA, (2) több mint 1 MPA. Míg a kontroll csoportban a MPA-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 kétoldalú Fisher-féle egzakt próbával történő összehasonlítását a 7. táblázat mutatja.

7. Táblázat

	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	$p=0,032$ szignifikás	$p=0,010$ szignifikás	$p=0,244$ ns	$p=0,250$ ns	$p=0,064$ ns	$p=0,698$ ns

A szkizofrén páciensek hozzátartozói a kontroll csoportéhoz 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-féle egzakt próba: 0,047) a szkizofrén páciensek hozzátartozóiban. Az egyes minor fizikális anomáliák összehasonlítása az 8. táblázatban látható. Mindössze egy minor malformáció (lapos homlok) bizonyult gyakoribbnak ( $p=0,044$ ) a szkizofrén páciensek hozzátartozói között a normál kontroll csoporttal összehasonlítva.

#### 8. Táblázat

	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 MPA-k szkizofrén páciensek hozzátartozóiban megjelenő felülreprezentációját jelző eredményei alátámasztják a feltételezést, mely szerint a MPA-k a szkizofrénia endofenotípus 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 MPA-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) az MPA-k összefüggést mutattak a páciensek és rokonaik között, a genetikai befolyást támogatva ezáltal, míg más vizsgálatok (Griffiths és mtsai., 1998) sporadikus megjelenésű szkizofrénia esetében találták a MPA-kat gyakoribbnak. Gourion és mtsai. (2004) eredményei szerint a szkizofrén egyének több MPA-val rendelkeztek, mint a kontrollok, valamint a feltételezett hordozóként értékelt szülők (akiknek legalább egy első- illetve másodfokú, felszálló- vagy oldalági rokona szkizofréniaival diagnosztizált) tendenciát mutattak a magasabb MPA-szám irányába, mint a nem hordozónak minősített szülők (akiknek családi anamnézisében gyermekükön kívül nem szerepelt más szkizofréniaival kapcsolatos zavar). Az egyetlen publikált, az MPA-k szkizofrén egyének hozzátartozóit vizsgáló metaanalízisét (Xu és mtsai., 2011) korlátozta, 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.

Az irodalomban 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 MPA-i, és egy minor malformáció (lapos homlok) nagyobb gyakoriságot mutatott e csoportban. Korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy a fej és a száj területén észlelt MPA-k nagyobb jelentőséggel bírnak a szkizofrén betegek feltételezett neurodevelopmentális zavarának tekintetében (Green és mtsai., 1989; Lane és mtsai., 1997; Ismail és mtsai., 1998; Trixler és mtsai., 2001; Tényi és mtsai., 2015; Tikka és mtsai., 2015; Delice és mtsai., 2016). Eredményeinkhez hasonlóan Tikka és munkacsoportja (2015) a craniofaciális MPA-k nagyobb gyakoriságát mutatták ki szkizofrén páciensek hozzátartozóiban normál kontrollokhoz viszonyítva. Szintén kiemelendő, hogy különböző lokalizációjú MPA-k eltérő háttereket jelezhetnek (családi halmozódású vagy sporadikus). Aksoy-Poyraz és mtsai. (2011) egyes MPA-k (fül és végtag anomáliák, nagyobb fejkörfogát és intercanthalis távolság) megjelenésének egyezését írták le páciensek és egészséges testvéreik között, mely eredmények a szkizofrénia kialakulására való családi predispozíciót

tükrözhetnek. Hasonló, páciensek és hozzátartozóik közötti MPA egyezések kerültek leírásra a szemek, a kezek (Compton és mtsai., 2007), és a fülek (Ismail és mtsai., 2000; Compton és mtsai., 2007) kapcsán.

## **Összefoglalás**

Az endofenotípus koncepció kapcsán figyelembe kell vennünk, hogy bár a minor fizikális anomáliák nem specifikusak szkizofréniában, 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 MPA-k endofenotípus jellegét támaszthatják alá, egy megváltozott agyi fejlődésre utalva a szkizofrénia hátterében.

## II. Fejezet: Mentalizációs deficit szkizofréniával élő betegekben

### Bevezetés

A mentalizáció (vagy tudatelmélet, „theory of mind” (ToM), szociális kogníció) fogalma azon emberi képességre utal, hogy észleljük, megértjük mások szándékait, viselkedését, vélekedéseit, illetve vágyat tulajdonítunk nekik. A szociális kognitív funkciók károsodása, a szociális illeszkedés nehézségei gyakori eltérések szkizofrén páciensekben (Frith és mtsai, 1996; Priebe, 2007, Herold és mtsai, 2002; Bora és mtsai, 2009), valamint erős összefüggés észlelhető a szociális kogníció, a funkcionális kimenetel és az életminőség szintje között (Couture és mtsai, 2006; Fett és mtsai, 2011; Tas és mtsai, 2013). Mivel a megfelelő szociális kognitív képességek elengedhetetlenek a megfelelő társas működéshez, valamint mivel a szkizofréniában észlelt mentalizációs nehézségek nem könnyen javíthatóak, a szociális kognitív deficit mögött meghúzódó mechanizmusok feltárása alapvető fontosságúnak tűnik. A háttér jobb megismerése a későbbiekben új kezelési módok felé is megnyithatja az utat.

Egy, a közelmúltban megjelent fMRI vizsgálatunkban (Varga és mtsai., 2013) remisszióban lévő szkizofrén páciensek mentalizációs teljesítményét, illetve a feladat elvégzése közbeni aktivációs mintázatát vizsgáltuk, egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva. Auditoros stimulusokat használva külön vizsgáltuk az irónia megértésének fázisait, valamint értékeltük, hogy kontextuális információ (a beszélő érzelmi állapotára utaló apró nyelvi segítség) befolyásolja-e a páciensek irónia-értelmezési teljesítményét illetve a kapcsolódó agyi aktivitásokat. A vizsgálatban 21, jelenleg remisszióban lévő szkizofrén páciens (9 férfi, 12 nő) vett részt, 24 fős, illesztett kontroll csoporttal összehasonlítva. A vizsgálat eredményei szerint a vizsgált betegcsoport szignifikánsan rosszabbul teljesített az irónia feladatokban, mint az egészségesek. E mellett a feladatok interpretálása alatt mért aktivációs mintázat is jelentős különbségeket mutatott. A kontextus fázis alatt a betegek az egészségeseknél szignifikánsan nagyobb aktivációkat mutattak a bal gyrus frontális inferior pars opercularis területén, valamint a bal inferior parietalis lobulus régiójában. A feladatok ironikus kijelentés fázisa alatt egyrészt a betegek szignifikánsan kisebb aktivációkat mutattak, mint az egészségesek, másrészt a betegek aktivációi nem tükröztek mentalizációs erőfeszítést, esetükben inkább nyelvi és auditoros reprezentációval



kapcsolatos területek működése volt megfigyelhető. Ezen eredményeink szerint a szkizofrénia irónia értelmezési zavarának háttérében meglévő funkcionális agyi elváltozások mind a kontextus, mind az ironikus kijelentés alatt detektálhatóak.

Munkacsoportunk egy másik tanulmánya (Varga és mtsai., 2014) szkizofrén betegek egy olyan csoportját vizsgálta, akik jó neurokognitív képességekkel rendelkeztek. A neurokognitív képességeket MAWI teszttel mértük, melynek eredménye szerint a vizsgált betegek IQ-ja a normál tartományban volt, és a betegcsoport átlag IQ-ja nem tért el szignifikánsan az egészségesektől. Azt találtuk, hogy ezek a betegek az irónia feladatokban a kontrollhoz hasonlóan teljesítettek. Mivel az irónia feladatokon kívül egyéb, mentalizációs funkciót mérő tesztek is megoldottak, melyekben a teljesítményük jelentősen rosszabbnak bizonyult, mint az egészségeseké, azt feltételeztük, hogy a betegek képesek IQ-függő problémamegoldó képességeikre támaszkodva nem mentalizáció-alapú kompenzáló stratégiát alkalmazni ezeknek a feladatoknak a megoldása során.

## **Célkitűzések**

Jelen vizsgálatunkban arra voltunk kíváncsiak, hogy előző vizsgálatunkhoz hasonlóan, 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 a Edinburgh Handedness Inventory teszttel állapítottuk meg (Oldfield, 1971). A vizsgált személyek

általános intelligenciáját MAWI teszttel mértük (Wechsler, 2007), mely szerint a vizsgált csoportokban az alanyok IQ-ja 100 fölött volt, valamint a két csoport IQ-ja között nem volt szignifikáns különbség (két mintás t-próba:  $p=0.16$ ) (9. Táblázat). A betegek a DSM-IV kritériumoknak megfelelően lettek diagnosztizálva. A vizsgálat idején a betegek mindegyike antipszichotikus kezelést kapott. A kutatás ismertetése után a résztvevők írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatához. A vizsgálatok az intézmény vizsgálati elveinek megfelelően történtek. A vizsgálat etikai szempontból a Helsink 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 képképzés 3T MR szkennelést valósult meg (Siemens Magnetom Trio, Siemens AG, Erlangen, Germany). A funkcionális MR képek készítését standard EPI szekvenciával végeztük. Egy résztvevő vizsgálata során összesen 567 szelet készült. Az anatómiai képek MP-RAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) szekvenciával készültek.

A feladatok megfeleltek a már említett korábbi vizsgálatunkban (Varga és mtsai., 2013) használt feladatoknak. A rövid, történetbe ágyazott irónia- és kontroll feladatok szintaktikai struktúrájukat és szemantikai komplexitásukat tekintve is illesztve voltak. Az irónia feladatok egy két mondat hosszúságú „kontextus” fázissal kezdődtek, amelyben bemutatásra került egy két szereplős társas interakció. Ezt követte az „ironikus kijelentés” fázis, amelyben elhangzott az egy mondatos ironikus kijelentés. A kontroll feladatok rövid, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben úgynevezett passzív objektumok külső behatások, vagy fizikai törvényszerűségek miatt bekövetkező állapotváltozásai kerültek leírásra, például a házban lévő huzat becsapta az ablakot. Mivel a passzív objektumok maguktól nem mozognak, nem reagálnak az emberi viselkedésére, nem lépnek interakcióba az emberrel, ezért a kontroll feladatokkal kapcsolatban megfogalmazott kérdések megválaszolásához – elméletünk szerint – mentalizációs aktivitásra sem volt szükség. A feladatok mindegyike után egy kérdés hangzott el, amelyre a résztvevőknek a rendelkezésre álló nyomógombbal igen/nem választ lehetőséjük adni. Az egyes feladatok, valamint a feladatok fázisai is (kontextus, kijelentés, kérdés) terjedelmüket tekintve illesztve voltak. A feladatok bemutatására „event-related design”-t használtunk, korábbi (Varga és mtsai., 2013)

vizsgálatunkkal megegyezően. 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) (1. ábra). Az összesen 30 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.

A feladatokban nyújtott teljesítmények analízise az SPSS 20 programcsomaggal készült. A feldolgozás során a csoportok közötti különbségek megállapítására kétmintás t-próbát és Mann-Whitney tesztekét használtunk. A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) szoftver FEAT (FMRI 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: ironia:  $p=0,5$ ; kontroll:  $p=0,155$ ) (9. táblázat).

Az I>K kontrasztban a kontextus fázis alatt az egészségesek a bal féltekei inferior parietális lobulus (IPL), a bal precuneus, valamint a bal oldali cuneus területén mutattak aktivációkat. A betegek ezzel szemben kiterjedt aktivációkat mutattak több cortikális és szubcortikális régióban, mindkét agyféltekében. A kontextus fázis alatt szignifikáns csoportok közötti különbségeket is detektáltunk, melyek szerint a betegek jobban aktiválták a bal féltekei gyrus frontális medialis (MFG, BA 6), a bal inferior parietális lobulust, valamint a bal thalamust, egészen a bal parietális opercularis régióig (gyrus supramarginalis anterior része) és a bal Heschl's gyrusig. A jobb féltekében ugyancsak a MFG (BA 6), az IPL (aIPS), valamint a jobb dorsolaterális prefrontális 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 (4. ábra): gyrus frontális superior (SFG) a bal féltekében, egészen a dorsomedialis prefrontális cortexig (DMPFC) és a paracingulumig; a bal gyrus temporális mediális anterior régióját (MTG), egészen a Broca régióig; a jobb oldali sulcus temporális superior (STS). Ezzel szemben a betegek a bal oldali MTG posterior részét, egészen a gyrus temporális superior (STG) hátsó régiójáig terjedően (ez megfelel a Wernicke areának), valamint az ezekkel homológ jobb oldali struktúrákat, illetve a bal temporális polust aktiválták egészen a Broca area-ig (3. ábra). 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 frontális mediális (premotor area, BA 6) területén, valamint a bal planum temporale régiójában egészen a Heschl's gyrusig terjedően (2. ábra), addig a betegek esetében ugyanebben a fázisban deaktiváció nem volt látható. (10. táblázat)

## **Megbeszélés**

Jelen vizsgálatunk eredménye szerint – hasonlóan előző vizsgálatunkhoz – 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 temporoparietális junkció a kommunikációs szándék felismerésében (Saxe és Wexler, 2005; Walter és mtsai., 2014), valamint a komplex szociális szituációk feldolgozásában (Wible, 2012), míg a precuneus az önreflektív mechanizmusokban és az autobiografikus memória folyamatokban szerepel. A temporo-occipitális területek a lingvisztikus információ magasabb szintű integrálásában vesznek részt, mely funkciót a ventrális occipitális (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 mediális prefrontális-paracinguláris struktúrák (Brunet-Gouet és Decety, 2006.).

Az egészségesekkel ellentétben a betegek a kontextus fázisban nemcsak a temporo-parietális junkció/precuneus területén mutattak aktivációkat, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózat volt megfigyelhető, amely prefrontális, temporo-parietális és

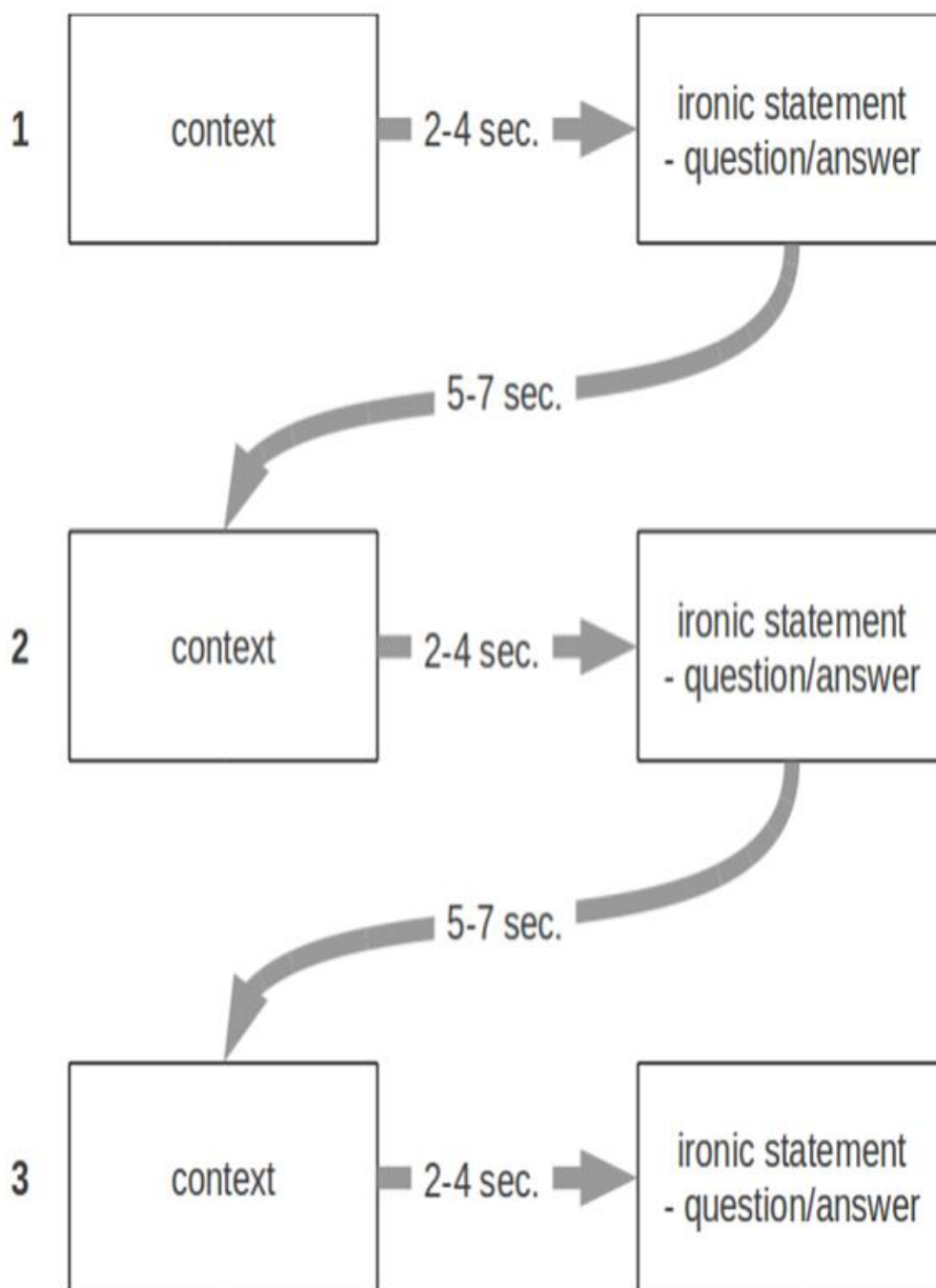
szubkortikális területeket is magába foglalt. Ugyanebben a fázisban a csoportok közötti összehasonlítás során szignifikánsan nagyobb aktivációkat találtunk a betegeknél a jobb és bal premotor cortexben, valamint a jobb és bal IPL területén. Mindkét terület tükroneuron régió (Molenberghs és munkatársai, 2012; Rizzolatti és Craighero, 2004.), melyek valószínűleg az emberi interakciókat tartalmazó szövegek megértésében szerepet játszó mechanizmusokba is bekapcsolódnak. Aktivációkat találtunk ezeken kívül a Heschl's gyurus, 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 tükroneuron 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 temporális 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

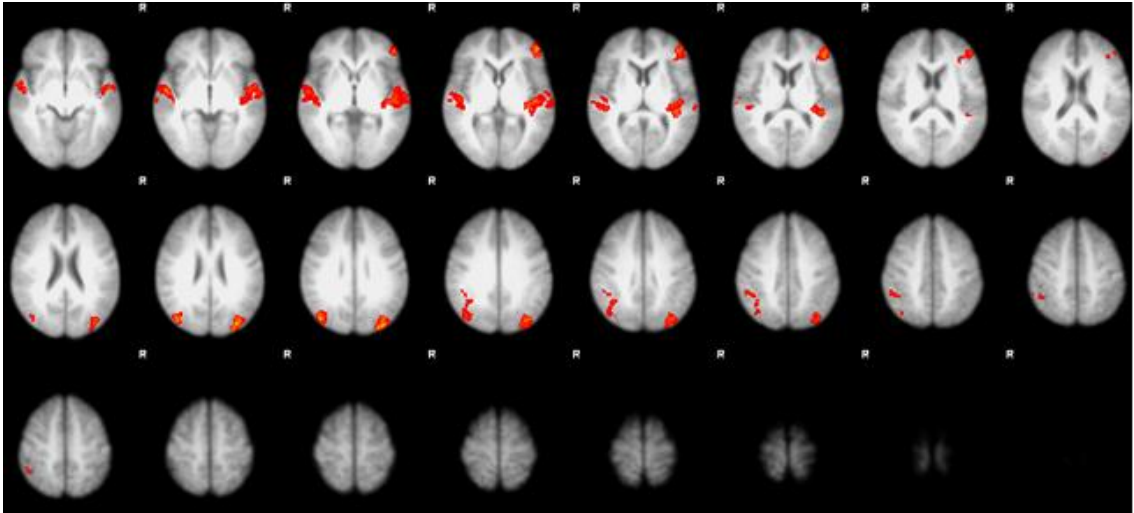
aktiválja szignifikánsan jobban a DMN-t a kisebb kognitív erőfeszítést jelentő feladatok alatt, ahogyan az az egészségeseknél látható. A „default mode network” akkor aktív, amikor az egyén nem alszik, viszont nem figyel a külvilágra, mereng, álmodozik, vagy éppen ellazultan pihen. Célorientált aktivitás 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. Mivel a DMN alapvetően az én-érzet, vagy én-tudat megtapasztalásában, és annak támogatásában játszik fontos szerepet, ezért ennek abnormális működése nemcsak a szkizofréniában tapasztalható kognitív zavarokban, hanem a tünettan alakulásában is fontos szerepet játszhat.

Összefoglalva eredményeinket látható, hogy a betegek nem mentalizációs stratégiával oldják meg az irónia feladatokat. Másrészt elképzelhetőnek tartjuk, hogy a betegek mentalizációs zavara – mely egyes elméletek szerint a kontextusban rejlő információ feldolgozási zavarának következménye - adódhat abból, hogy nem képesek a DMN deaktivációjára a szöveggörnyezet/beszédhelyzet, vagyis a kontextus feldolgozása alatt.

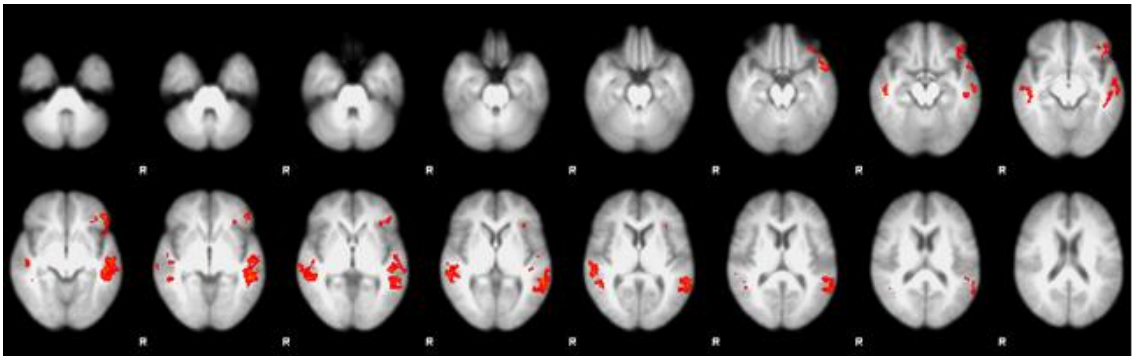


1. ábra: A bemutatott feladatok mindegyike a „kontextus” fázissal (1) kezdődött. Ezt követte egy 2-4 másodperc (random változó/jittered) hosszúságú stimulusok közötti szünet (inter-stimulus

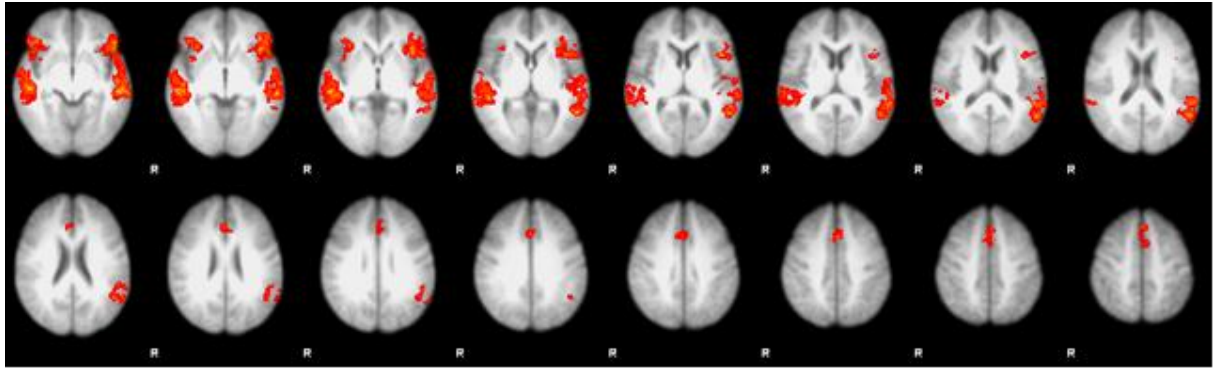




2. ábra: Az irónia>kontroll kontrasztban a kontextus rész értelmezése közben a kontroll személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg deaktivációkat: Bal féltekei planum temporale, bal gyrus temporalis medialis, jobb oldali inferior parietalis lobula, jobb gyrus occipitalis superior, valamint 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.



3. ábra: Az irónia>kontroll kontrasztban az ironikus kijelentés rész értelmezése közben a szkizofrén személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg aktivációkat: Jobb és bal oldali gyrus temporalis medialis és bal temporális polus. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése  $Z > 2,3$  cluster, és a  $P = 0,05$  korrigált szignifikancia küszöbökkel történt.



4. ábra: Az irónia>kontroll kontrasztban az ironikus kijelentés rész értelmezése közben a kontroll személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg aktivációkat: Bal gyrus temporális medialis, jobb sulcus temporalis superior és a középvinali dorsomedialis prefrontalis cortex. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése  $Z > 2,3$  cluster, és a  $P = 0,05$  korigált szignifikancia küszöbökkel történt.

9. táblázat: A szkizofrén csoport és a kontroll csoport klinikai és demográfiai adatai, valamint a feladatokban elért teljesítményük

Változók	Kontroll csoport (n=14)	Szkizofrén csoport (n=14) <sup>a</sup>	p érték
	% Átlag±szórás (range)	% Átlag±szórás (range)	
Nem (% nő)	57,14	57,14	
Kezesség (% jobb)	100	100	
Életkor (év)	33,43±6,7 (25-55)	38,00±7,55 (31-55)	0,14 <sup>b,c</sup>
IQ (MAWI)	115,86±6,36 (105-125)	113,43±7,6 (100-127)	0,16 <sup>b,c</sup>
PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) totál		66,57±13,83 (33-91)	
PANSS pozitív		14,48±3,93 (7-24)	
PANSS negatív		17,61±6,1 (8-27)	
PANSS depresszió alskála		9,05±2,99 (4-15)	
PANSS generál		34,48±7,3 (18-46)	
Betegség hossz (év)		11,95±8,45 (1-31)	
Betegség kezdete (év)		26,76±6,06 (17-39)	
Írónia feladatok	14,15±1,37 (10-15)	13,43±1,33 (11-15)	0,5 <sup>b,c</sup>
Kontroll feladatok	14,77±0,43 (14-15)	14,36±0,78 (13-15)	0,155 <sup>b,c</sup>

Régiók (BA)	Hem				Voxel				Hem				Voxel					
	x	y	z	Z <sub>x</sub>	x	y	z	Z <sub>x</sub>	x	y	z	Z <sub>x</sub>	x	y	z	Z <sub>x</sub>		
	Kontroll csoport				Szkizofrén csoport				Szkizofrén csoport > Kontroll csoport									
<b>Agyi aktivációk a feladatok kontextus része alatt</b>																		
Temporoparietalis junctio (39)	B	-56	-52	20	4,52	555												
Cuneus (18)	J	20	-90	20	3,36	493												
Precuneus (7)		0	-60	30	3,51	441												
Temporoparietalis junctio (39)							B	-60	-52	10	5,72	1836						
<i>Superior parietalis lobula Gyrius frontalis medialis (6)</i>							B	-42	-36	48	5,66							
<i>Insula (13)</i>							B	-44	8	34	5,27							
Gyrius temporalis medialis ant. div.							B	-30	26	-2	5,11							
Dorsolateral prefrontal cortex							J	52	-24	-14	5,63	969						
Thalamus							J	40	46	26	4,14	830						
Gyrius frontalis medialis (6)							J	8	18	-8	3,75	568	B	-44	10	34	5,03	2278
Inferior parietalis lobula (39)													B	-32	-72	36	4,14	2124
Gyrius frontalis medialis Inferior parietalis lobula (39)													J	44	10	32	5,44	1497
Thalamus													J	42	-46	46	4,67	1476
Dorsolateral prefrontal cortex													B	-22	-4	10	3,6	717
													J	46	42	24	3,29	441
<b>Agyi deaktivációk a feladatok kontextus része alatt</b>																		
Planum temporale	B	-42	-34	8	4,34	1117												
Gyrius temporalis medialis	J	60	0	-20	4,31	718												
Inferior parietalis lobula	J	44	-74	32	4,4	631												
Gyrius occipitalis superior	B	-34	-84	30	5,03	626												
Gyrius frontalis medialis	B	-50	46	2	4,57	504												
<b>Agyi aktivációk a feladatok ironikus kijelentés része alatt</b>																		
Gyrius temporalis medialis	B	-54	0	-20	5,08	5136												
Sulcus temporalis superior	J	50	-22	-6	5,47	3316												
Dorsomedial prefrontal cortex		0	28	52	3,84	787												
Gyrius temporalis medialis							B	-52	-40	-4	4,08	1311						
Gyrius temporalis medialis							J	58	-38	2	3,79	622						
Temporalis polus							B	-50	12	-22	4,21	466						

a.) A szkizofrénia DSM-IV diagnózisa (n = 14).

b.) A csoportok közötti összehasonlításra Mann-Whitney tesztet használtunk.

c.) Statisztikailag szignifikáns különbség p < 0,05, uncorrected.

10. táblázat: Szignifikáns agyi aktivációk az ironia feladatok kontextus és ironikus kijelentés része alatt a szkizofrén és a kontroll csoportban. A kontextus fázis értelmezése alatt szignifikáns csoportok közötti aktivációs különbségeket is találtunk.

X, y, z koordináták mm-ban vannak megadva, Montreal Neurological Institute (MNI) rendszerben.

A táblázatban a lokális maximákat jelöltük. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése Z>2,3 cluster, és a P=0,05 korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Egy 18361 voxelből álló nagyobb cluster esetében az FSL software által elvégzett cluster-bontás eredményeit is jelöltük dőlt karakterekkel.

BA Brodmann área; B bal, J jobb, Hem hemispherium, Voxel voxelek száma

## Új eredmények összefoglalása

- Első vizsgálatunkban az irodalomban elsőként számoltunk be minor fizikális anomáliák minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetésével történő elemzéséről szkizofrén páciensek hozzátartozói körében.
- Szkizofrén páciensek hozzátartozói körében gyakoribbnak találtuk a fej és száj régióinak MPA-it, mely az irodalmi adatok szerint nagyobb valószínűséggel utalhat a kóreredetben szerepet játszó idegfejlődési rendellenességekre.
- Egy minor malformáció (lapos homlok) nagyobb gyakoriságot mutatott szkizofrén páciensek tünetmentes hozzátartozói között.
- Eredményeink a MPA-k endofenotípus jellegét támaszthatják alá, egy megváltozott agyi fejlődésre utalva a szkizofrénia hátterében lévő meghatározó neurobiológiai tényezőként.
- Második vizsgálatunk során leírtuk, hogy a jó neurokognitív képességekkel rendelkező szkizofrén páciensek az irónia feladatokat nem mentalizációs mechanizmus útján, hanem feltehetően az úgynevezett nem mentalizáció-alapú kompenzációs stratégiák segítségével képesek megoldani.
- Vizsgálatunk eredményei alapján feltételezhetjük, hogy a szkizofréniaival élő betegek mentalizációs zavarának háttere az lehet, hogy a betegek nem képesek a DMN deaktivációjára a szövegkörnyezet feldolgozása során.

## Felhasznált irodalom

- Abu-Akel, A., Shamay-Tsoory, S.G., 2011. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 49, 2971–2984.
- Achim A.M., Ouellet R., Roy M.A., Jackson P.L., 2012. Mentalizing in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 196:207-13
- Agnew, H.W., Webb, W.B., Williams, R.C., 1967. Sleep patterns in late middle age males: an EEG study. *Electroenceph. Clin. Neuropsychol.* 23, 168-171.
- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., 2007. Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale in schizophrenic patients. *PsychiatryRes.* 150,81–88.
- Akbarian, S., Bunney, WE., Potkin, SG., Wigal, SB., Hagman, JO., Sandman, CA., Jones, EG., 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatr.* 50, 169-177.
- 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. *PsychiatryRes.* 190,85–90.
- Ambrosio-Gallardo, F., Cruz-Fuentes, C., Heinze-Martin, G., Caraveo-Anduaga, J., Cortes-Sotres, J., 2013. Clinimetric properties of Gourion Minor Physical Anomalies Scale. Internal consistency, construct and diagnostic validity in families with schizophrenic relative and in healthy families. *Schizophr.Res.* 147, 406–407.
- Ambrosio-Gallardo, F., Cruz-Fuentes, C., Heinze-Martin, G., Caraveo-Anduaga, J., Cortes-Sotres, J., 2015. Minor physical anomalies in complete nuclear Mexican families. Evidence of neurodevelopmental problems in schizophrenia. *PLoSOne* 10(1),e0117080.
- Andreasen, N.C., Rezzi, K., Alliger, R., Swayze, I.I., Falum, M., Kirchern, P., Cohen, G., O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic - naive patients and in patients with cronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 943.
- Anselmetti S., Bechi M., Bosia M., Quarticelli C., Ermoli E., Smeraldi E., Cavallaro R., 2009. 'Theory of mind' impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr Res.* 115:278-85.
- 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. Psychiatr.* 48, 625-632.

- 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.
- Benes, F.M., Davidson, J., Bird, E.D., 1986. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatr.* 43, 31-35.
- Bogerts, B., Meerts, E., Schonfeld-Bausch, R., 1985. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 42, 784-791
- Bora E., Yucel M., Pantelis C.. 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* 109:1-9.
- Bora E.M., Pantelis C., 2013. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 144:31-6.
- Braff, DL, Freedman R. 2002. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 703–716
- Braff, D.L., 2015. The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophr Res.* Apr;163(1-3):1-8
- Braff, D.L., Freedman, R., Schork, N.J., Gottesman I.I., 2007. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin* vol. 33 no. 1 pp. 21–32
- Brunet-Gouet E., Decety J., 2006. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research*, 148(2-3):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.
- Buckley P.F., 1998. The clinical stigmata of aberrant neurdevelopment 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.
- Burrows, E.L., Hannana, A.J., 2015. Cognitive endophenotypes, gene–environment interactions and experience-dependent plasticity in animal models of schizophrenia. *Biological Psychology* 116 (2016) 82–89

- Cassetta B., Goghari V., 2014. Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. *Psychiatry Res.*;218:12-9
- 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.
- Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C., 1987. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol.* Oct;22(4):487-97
- Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Enrici, I., ERK, S., Pia, L., Bara, B.G., Walter, H., 2007. The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia* 45, 3105–3113.
- Compton, M.T., Bollini, A.M., McKenzie, Mack.,L., Kryda, A.D., Rutland, J., Weiss, P.S., Bercu, Z., Esterberg, M.L., Walker, E.F., 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.
- 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.
- Couture, S.M., Penn, D., Roberts, D.L., 2006.: The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin* 32, S44–S63.
- Csábi, G., Gádoros, J., Jeges, S., Gyenge, E., Trixler, M., Tényi, T., 2008. Minor physical anomalies in Tourette syndrome. *Eur.J.Psychiatry* 22,173–180.
- Csábi G., Zsuppán R., Jeges S., Tényi T., 2014. Minor physical anomalies are more common in children with idiopathic epilepsy. *Neuropsychopharmacol Hung. Sep*;16(3):115-20.
- Davis, K.L., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatr.* 148, 1474-1486.
- De Achával, D., Costanzo, E.Y., Villarreal, M., Jáuregui, I.O., Chiodi, A., Castro M.N., Fahrner, R.D., Leiguarda, R.C., Chu, E.M., Guinjoan, S.M., 2010. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 48:1209-15



- De Achával, D., Villarreal, M.F., Costanzo, E.Y., Douer, J., Castro, M.N., Mora, M.C., Nemeroff, C.B., Chu, E, Bär KJ, Guinjoan SM. (2012) Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res.*134:171-179
- Delice, M., Gurbuz, O., Oflezer, C., Kurt, E., Mandali, G., 2016., Palate size and shape in schizophrenia.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000. Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington DC.
- Dodell-Feder, D., Delisi, L.E., Hooker, C.I., 2014. Neural disruption to theory of mind predicts daily social functioning in individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci.* Jan 31.
- Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M., 1988. Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region - a morphometric study. *Biol. Psychiatr.* 24, 515-521.
- 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., 1982-83. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 17, 319-334.
- 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.
- Fett, A.K, Viechtbauer, W., Dominguez, M., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L.,2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 573–588.
- Frith, C.D., Corcoran, R., 1996. Exploring 'Theory of Mind' in people with Schizophrenia. *Psychol. Med.* 26:521-530
- 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 postmortem study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 25: 48-53.
- Gabalda, M.K., Compton, M.T., 2010. Dermatoglyphic indices and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Psychiatry Res.* 178, 255–259.

- Gallagher, H.L., Frith, C.D., 2003. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn. Sci.* 7, 77–83.
- Gassab, L., Aissi, M., Slama, H., Gaha, L., Mechri, A., 2013. Prevalence and score of minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their first degree relatives: a Tunisian study. *Compr. Psychiatry* 54, 575–580.
- 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. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18(6):932–948.
- Gold, J.M., Herman, B.P., Randolph, C., Wyler, A.R., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1994. Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: a neuropsychological analysis. *Arch. Gen. Psychiatr.* 51, 265–272.
- 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 Mar;5(2):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.
- 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.C., Satz, P., Christenson, C., 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr. Bull.* 20, 433–440.

- 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.
- 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.
- Gualtieri, C.T., Adams, A., Shen, C.D., Loisel, D., 1982. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Amer J of Psychiat*,1982; 139: 640-643.
- Hamburger V., Oppenheimer, R.W., 1982. Naturally occurring neuronal death in vertebrates. *Neurosci. Comment*,1, 39-55
- 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.
- Herold R., Tényi T., Lénárd K., Trixler M., 2002. "Theory of mind" deficit people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 32, 1125-1129
- Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kover, 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 Psychiat Scand*, 119:199-208
- Hollis, C., Taylor, E., 1997. Schizophrenia: a critique from the developmental psychopathology perspective. In: Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ. Press., 1997, 213-233.
- Huepe, D., Riveros, R., Manes, F., Couto, B., Hurtado, E., Cetkovich, M., Escobar, M., Vergara, V., Parrao, T., Ibañez, A., 2012. The relationship of clinical, cognitive and social measures in schizophrenia: a preliminary finding combining measures in probands and relatives. *Behav Neurol.* 25:137-50
- Huttenblocher, P.R., 1979. Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195-205.
- Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M., Gur, R.E., Gur, R.C., 2006. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res.* 88:151-60
- 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.
- Jakob, H., Beckmann, H., 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenia. *J. Neural. Transmission*, 65, 303-326.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., van Os, J., 2003. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 108:110-7.
- Jeste, D.V., Lohr, J.B., 1989. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 46, 1019-1024.
- 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., 1993. Low intelligence and poor educational achievement precede early onset schizophrenic psychosis. In.: David, AS., Cutting, J. (eds.) *The neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum, Hove, 1993.
- 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.
- Kelemen, O., Kéri, S., Must, A., Benedek, G., Janka, Z., 2004. No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand.* 110:146-9.
- 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.
- Kéri, SZ., Janka, Z., 2003. Kognitív zavarok szkizofréniában: beszélhetünk-e endofenotípusokról? *Psychiatria Hungarica*, 18:373-380
- Keshavan, M.S., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., 1990. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Comprehen. Psychiatry*, 30, 34-47.
- Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.), 1997. *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ. Press.
- Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 106(2-3):89-107.

- Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., Tandon, R., 2010. Schizophrenia, “Just the Facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophrenia Research* 127 3–13
- 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.
- 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.
- Kraepelin, E., 1919. *Dementia praecox*. Edinburgh, Livingstone
- Kretschmer, E., 1936. *Psyche and character*. London, Kegan Paul
- Lavoie, M.A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P., Achim, A.M., 2013. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 30;209(2):129-35
- Lane, A., Kinsella, A., Murphy, P., Byrne, M., Keenan, J., Colgan, K., Cassidy, B., Sheppard, N., Horgan, R., Waddington, J.L., Larkin, C., O’Callaghan, E., 1997. The antropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of it’s developmental origins. *Psychol.Med.* 27,1155–1164.
- Lawrie, S.M., Byrne, M., Miller, P., Hodges, A., Clafferty, R.A., Owens, C.D.G., Johnstone, E.C., 2001. Neurodevelopmental indices and the developments of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* 178, 524–530.
- 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, Cambrdige; 1997, pp.178-186.
- Lin, Y., Ma, X., Deng, W., Han, Y., Li, M., Liu, X., Loh, el-W., Li, T., 2012. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia in a Chinese population. *Psychiatry Res.* Dec 30;200(2-3):223-7
- Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1993. Neonatal excitotoxic hippocampal damage as an animal model of schizophrenia. *ACNP ABscarts 32nd Annual Meeting* p. 54.
- Lohr, J.B., Flynn, K., 1993. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull* 19:551-556.
- Marjoram, D., Job, D.E., Whalley, H.C., Gountouna, V.E., Mcintosh, A.M., Simonotto, E., Cunningham-Owens, D., Johnstone, E.C., Lawrie, S., 2006. A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage.* 31:1850-8.

- Mazza, M., Di Michele, V., Pollice, R., Casacchia, M., Roncone, R., 2008. Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology*. 41:254-63.
- Mednick, S., Parnas, J., Schulsinger, F., 1987. The Copenhagen High Risk Project. *Schizophr. Bull.* 13, 485-495.
- Méhes, K., 1988. Informative Morphogenetic Variants in the Newborn. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Meijer, J., Simons, C.J., Quee, P.J., Verweij, K., 2012. Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. *Acta Psychiatr Scand.* 125:66-76
- 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(1):341–349.
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter H., 2016. Theory of mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci.* Feb;11(2):299-307
- Montag, C., Neuhaus, K., Lehmann, A., Krüger, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2012. Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 262,217–226.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* 295, 681-682.
- 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.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97–113.
- Opitz, J.M., 1985. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J of Pediatr* 144: 252-254.
- Ozgen, H., Hop, J.W., Hox, J.J., Berner, F.A., van Engeland, H., 2010. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 15; 300-307.

- Pentarakis, A.D., Stefanis, N.C., Stahl, D., Theleritis, C., Touloupoulou, T., Roukas, D., Kaliora, S.C., Chatzimanolis, I., Smyrnis, N., Russell, T., Kravariti, E., Murray, R.M., 2012. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. *Cogn Neuropsychiatry*. 17:64-89.
- 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 <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 563.
- Pinsky, L., 1985. Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *IssuesRev.Teratol.* 3,135–170.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamanos, J.M., Mckenna, P.J., 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine* 38(8):1185-93.
- Priebe, S., 2007. Social outcomes in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 50:15-20
- Purves, D., 1990. *Body and brain: a trophic theory of neural connections*. Cambridge, Harvard Univ. Press1
- Riveros, R., Manes, F., Hurtado, E., Escobar, M., Martin Reyes, M., Cetkovich, M., Ibanez, A., 2010. Context-sensitive social cognition is impaired in schizophrenic patients and their healthy relatives. *Schizophr Res.* Feb;116(2-3):297-8.
- 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. Psychiatr.* 21, 1043-1050.
- Rutter, M., 1988. Epidemiological approaches to developmental psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 486-495.
- Saxe, R., Wexler, A., 2005. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia* 43(10):1391–1399.
- Saxe, R., 2006. Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 235–239.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., 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.

- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., Kahn, R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Res.* 71: 285– 295
- Sivkov, S.T., Akabaliev, V.H., 2003. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry*, 66: 222-233.
- 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. *Schizophrenia Bulletin*, 32:179-194.
- 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.
- Stroufe, L.A., Rutter, M., 1984. The domain of developmental psychopathology. *Child Devel.* 83, 173-189.
- 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.
- Tas, C., Brown, E., Cubukcuoglu, Z., Aydemir, O., Danaci, A.E., Brüne, M., 2013. Towards an integrative approach to understanding quality of life in schizophrenia: the role of neurocognition, social cognition, and psychopathology. *Comprehensive Psychiatry* 54 (3), 262-268
- Tényi, T, Trixler, M., 1999. Az idegfejlődés és a felnőttkor pszichopatológiája. *Psychiatria Hungarica*, 14:319-334.
- Tényi, T., Trixler, M., Csábi, G, Jeges,S., 2004. Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. *J.Affect.Disord.* 79,259–262.
- Tényi,T., Trixler, M., Csábi,G, 2009. Minor physical anomalies in affective disorders: A review of the literature. *J.Affect.Disord.* 112,11–18.
- Tényi T., 2011 : Neurodevelopment and schizophrenia: data on minor physical anomalies and structural brain imaging. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*,13,229-232.
- Tényi, T., Halmai, T., Antal, A., Benke, B., Jeges, S., Tényi, D., Tóth, Á.K., Csábi, Gy., 2015. Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with the history of homicide. *PsychiatryRes* .225,702–705.
- Tikka, S.K., Nizamie, S.H., Goyal, N., Pradhan, N., Tikka, D.L., Katshu, M.Z.U.H., 2015. Evaluation of spontaneous dense array gammaoscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *Int.J.Dev.Neurosci.* 40,43–51.



- 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. *Am.J.Psychiatry* 154,691–693.
- Trixler, M., Tényi, T., 2000. Problems with the Waldrop Scale. *Am.J.Psychiatry* 157, 486.
- Trixler, M., Tényi, T., Csábi, Gy., Szabó, R., 2001. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr.Res.* 52,195–201.
- 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.
- Varga, E., Schnell, ZS., Tényi, T., Németh, N., Simon, M., Hajnal, A., Horváth, R.A., Hamvas, E., Járjai, 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.
- Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., Mengelers, R., Campo, J.A., van Os, J., Krabbendam, L., 2008. Evidence for a relationship between mentalising deficits and paranoia over the psychosis continuum. *Schizophr Res.* 99:103-10.
- 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. *SchizophrRes*, 82:75-88.
- Waldrop, M.F., Goering, J.D., 1971. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am.J.Orthopsychiatry* 41,602–607.
- Walker, E., Lewine, R.J., 1990. Prediction of adult onset schizophrenia from childhood home movies. *Am. J. Psychiatr.* 147, 1052-1056.
- Walker, E., Grimes, K.E., Davis, D.M., Smith, A., 1993. Childhood precursors of schizophrenia: facial expression of emotion. *Am J. Psychiat.* 150, 1654-1660.
- Walker, E., Savoie, T., Davis, D., 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 441-451.
- Walter, H., Adenzato, M., Ciaramidaro, A., Enrici, I., Pia, L., Bara, B.G., 2004. Understanding intentions in social interaction: the role of the anterior paracingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16(10):1854–1863.
- Walter, H., Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Vasic, N., Ardito, R.B., Erk, S., Bara, B.G., 2009. Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 4,166–176.

- Wechsler, D., 2007. *The Measurement of Adult Intelligence*. Kessinger Pub Co.
- 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 neuroanatomical 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.
- 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
- 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.
- Yeo, R.A., Gangestad, S.W., Walton, E., Ehrlich, S., Pommy, J., Turner, J., Liu, J., Mayer, A.R., Schulz, S.C., Ho, B.C., Bustillo, J.R., Wassink, T.H., Morrow, E.M., Sponheim, S.R., Calhoun, V.D., 2014. Genetic influences on cognitive endophenotypes in schizophrenia. *Schizophr Res.* Jun;156(1):71-5
- 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.

## Publikációs lista

### A. Az értekezést megalapozó közlemények

#### I. Fejezet : Szkizofrén betegek hozzátartozói körében végzett marker vizsgálatok

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.

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.

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**, 2016 Mar 30;237:224-8., **IF: 2,467**

#### II: Fejezet : Mentalizációs deficit szkizofréniában

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. **Psychiatria Hungarica**, 30, 308-317.

Varga E., Simon M., Tényi T., Schnell Zs., Hajnal A., Orsi G., Dóczy 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. **IF: 3,309**

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. **IF: 1,489**

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. **IF: 0,386**

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. **IF: 0,831**

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.

**Impact Factor: 8,482**

## **B. Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok**

Varga E., Simon M., Hajnal A., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2009. A magasabb szintű mentalizációs készségek deficitje szkizofréniában. **Psychiatria Hungarica**, 23, Suppl., 158.

Herold R., Varga E., Hajnal A., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2009. A mentalizációhoz kötődő nyelvi kontextus hatása az agyi funkcionalitásra szkizofréniában. **Psychiatria Hungarica**, 24, Suppl., 79.

Varga E., Hajnal A., Schnell Z., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Simon M., Herold R., 2010. Exploration of irony appreciation in schizophrenia : a functional MRI study. **European Psychiatry**, 25, Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-156. **IF: 3,365**

Varga E., Hajnal A., Tényi T., Fekete S., Simon M., Herold R., 2010. The evaluation of mentalisation deficit with false-irony test in schizophrenia. . **European Psychiatry**, 25, Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-195. **IF: 3,365**

Varga E., Schnell Zs., Simon M., Hajnal A., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2010. Szkizofrén betegek irónia értésének vizsgálata fMRI-vel **Psychiatria Hungarica**, 25, Suppl. 142.

Varga E., Schnell Zs., Simon M., Hajnal A., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2011. Exploration of irony comprehension in schizophrenia with fMRI. **European Psychiatry**, 26, Suppl. 1., Abstracts on CD-ROM. P02-36 **IF: 2,776**

Simon M., Varga E., Hajnal A., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2011. Irony comprehension in bipolar disorder and schizophrenia: a functional MRI study. **European Neuropsychopharmacology**, 21, Suppl. 3., S310. **IF: 4,046**

Simon M., Varga E., Hajnal A., Orsi G., Schnell Zs., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2011. Az iróniaértés eltérései szkizofréniában és bipoláris zavarban – fMRI vizsgálat. **Psychiatria Hungarica**, 26, Suppl., 112.

Varga E., Schnell Zs., Tényi T., Simon M., Hajnal A., Németh N., Herold R., 2013. Impaired decoding of the flouting of the gricean maxims among schizophrenia patients. **European Psychiatry**, 28, Suppl. 1, Article 1552 **IF: 3,210**

Simon M., Varga E., Hajnal A., Orsi G., Herold R., Fekete S., Tényi T., 2014. Neural substrates of irony comprehension: are there any gender differences? **European Neuropsychopharmacology**, 24, Suppl. 2., S314-S315. **IF: 4,369**

Tényi T., Hajnal A., Halmai T., Simon M., Varga E., Herold R., Csábi Gy., 2015. Endophenotypic Markers in the Relatives of Schizophrenia Patients: Systematic Reviews of Theory of Mind and Informative Morphogenetic Variant Studies. **European Psychiatry**, Abstract on USB, Article 0909. **IF: 3,439**

Hajnal A., Csábi Gy., Herold R., Jeges S., Halmai T., Trixler D., Simon M., Tóth Á.L., Tényi T., 2016. Minor fizikális anomáliák gyakoribb előfordulása szkizofrén páciensek egészséges elsőfokú hozzátartozóiban – Eredmények a Méhes-skálával. **Psychiatria Hungarica**, Suppl. 1., 64.

**Impact Factor: 24,57**

### **C. Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények**

Seress L., Ábrahám H., Hajnal A., Lin H., Totterdell S., 2005. NOS-positive local circuit neurons are exclusively axo-dendritic cells both in the neo- and archi-cortex of the rat brain. **Brain Res.** 2005 Sep 21;1056(2):183-90. **IF: 2,840**

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.

Mike A., Strammer E., Aradi M., Orsi G., Perlaki G., Hajnal A., Sandor J., Banati M., Illes E., Zaitsev A., Herold R., Guttmann C.R., Illes Z., 2013.: Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. **PLoS One**. 2013 Dec 13;8(12):e82422. **IF: 3,230**

**Impact factor: 6,070**

## **D. Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok**

Hajnal A., Herold R., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2008. Euthym bipolaris betegek mentalizációs teljesítményének vizsgálata : előzetes adatok. **Psychiatria Hungarica**, 23, Suppl. 63

Hajnal A., Herold R., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2009. Euthym bipolaris betegek mentalizációs teljesítményének vizsgálata. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 11, Suppl. 3, 20.

Hajnal A., Herold R., Varga E., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2009. Euthym bipolaris betegek mentalizációs teljesítményének vizsgálata. **Psychiatria Hungarica**, 24, Suppl.,70

Simon M., Varga E., Hajnal A., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2010. Brain activation during irony tasks in euthymic bipolar patients – a functional MRI study of social cognition. **European Psychiatry**, 25,Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-154. **IF: 3,365**

Hajnal A., Varga E., Herold R., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2010. Euthymic bipolar patients' deficits in social cognition tasks. **European Psychiatry**, 25,Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. P01-44. **IF: 3,365**

Halász J., Hajnal A., Szabó Zs., Osváth P., Kovács K., Gádoros J., Fekete S., Vörös V., 2010. HPA-tengely működésének és a neurokognitív funkciók asszociációjának vizsgálata violens szuicid kísérleten átesett személyekben **Psychiatria Hungarica**, 25, (Suppl) p. 55. (2010)

Simon M., Varga E., Hajnal A.S., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Herold R., 2010. Irony comprehension in bipolar disorder: an fMRI study. **European Neuropsychopharmacology**, 20, Suppl. 3., S295. **IF: 4,201**

Hajnal A., Varga E., Schnell Zs., Orsi G., Tényi T., Fekete S., Simon M., 2010. Az irónia megértése bipolaris zavarban – 3T funkcionális MR vizsgálat. **Psychiatria Hungarica**,25, Suppl. 115

Vörös V., Halász J., Osváth P., Szabó Z., Hajnal A., Kovács K., Vörös O., Gádoros J., Fekete S., 2011. Neurocognitive dysfunctions and testassociated cortisol levels in patients with suicidal behaviour. **European Neuropsychopharmacology**,21, Suppl. 3, S443 **IF: 4,046**

Simon M., Herold R., Hajnal A., Varga E., Fekete S., Tényi T., 2013. Theory of mind deficit in bipolar patients with subsyndromal illness. **European Neuropsychopharmacology**, 23, Suppl. 2., S295-S296. **IF : 5,395**

**Impact factor: 20,372**

**Absztraktokkal is összesített impact factor: 59,494**

**Ebből a dolgozat alapjául szolgáló közlemények: 8,482**

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném kifejezni köszönetem Prof. Dr. Tényi Tamás egyetemi tanárnak, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola Pszichiátria Program vezetőjének és témavezetőmnek, a rengeteg segítség nyújtásért, javaslatért, ösztönzésért és támogatásért, mellyel publikációim és értekezésem létrejöttét elősegítette.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Fekete Sándor egyetemi tanárnak, hogy támogatta a PhD programban való részvételemet, kollégáimnak, Dr. Herold Róbertnek, Dr. Simon Máriának és Dr. Varga Eszternek támogatásukért és értékes segítségükért.

Köszönöm Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra az értekezésben összefoglalt vizsgálatok elvégzését a Doktori Iskola keretein belül.

Köszönöm továbbá családomnak, akik türelmükkel, támogatásukkal és szeretetükkel lehetővé tették, hogy ez a munka létrejöjjön.

A kutatás a Nemzeti Agykutatási Program – KTIA – 13 - NAP-A-II/12 támogatásával zajlott.