

SZOMATIKUS ÉS KOGNITÍV MARKEREK VIZSGÁLATA SZKIZOFRÉNIÁBAN

PhD értekezés tézisei

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.

Tartalom

A dolgozatban található rövidítések jegyzéke.....	3
I. Fejezet: Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett marker vizsgálatok.....	4
II. Fejezet: Mentalizációs deficit szkizofréniával élő betegekben.....	12
Új eredmények összefoglalása.....	24
Publikációs lista.....	25
Köszönetnyilvánítás.....	30

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 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). Erre utal 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 encephalopátia mellett szólnak (Falkai és mtsai., 1999). A szkizofrénia fenti adatok alapján felállított un. idegfejlődési (neurodevelopmentális) elmélete szerint, egy prenatálisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar a fejlődés során interakcióba lép a normál agyfejlődési folyamatokkal (Weinberger és mtsai., 1987), és a betegek egy részében premorbiden észlelhető un. preszkizofrén jellemzők, majd a később észlelhető különböző pszichotikus tünetek ezen neurodevelopmentális deficit következményei.

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, és a korai idegfejlődés zavarainak potenciálisan értékes jelzői lehetnek. Kialakulásukat követően felnőttkorig megmaradnak, és a megfelelő testtájak vizuális megtekintésével észlelhetőek, számba vehetőek. Jól dokumentált gyakoribb megjelenésük számos neurodevelopmentális háttérű betegségben. Ezen belül számos vizsgálat (Méhes, 1988; Tényi és Trixler, 1999) leírta, hogy a minor fizikális anomáliák prevalenciája szkizofréniában magasabb, mint az átlag populációban mérhető értékek.

Endofenotípus kutatás szkizofréniában

Az endofenotípusok a betegség kialakulásért felelős gének és a klinikai tünettan közötti átmenet objektíven mérhető komponensei, melyek elkülönülnek a pszichiátriai tünetektől, és megkönnyítik ezen kórképek etiológiájának biológiai és genetikai kutatását. Gottesman és Gould (2003) meghatározása szerint az endofenotípus: (1) egy adott betegséghez kapcsolódik, (2) öröklődik, (3) állapot-független, a betegség bármely szakaszában észlelhető, (4) tünetmentes hozzátartozókban magasabb gyakoriságot mutat, mint az átlagpopulációban és (5) családi 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). Több lehetséges endofenotípus került már azonosításra szkizofréniában: egyes specifikus kognitív deficittek (Snitz és mtsai., 2006) és az ún. 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. 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). Több vizsgálat is történt a MPA-k arányának szkizofréniával élő betegek tünetmentes elsőfokú hozzátartozókban történő felmérésére, azonban a vizsgálatok ellentmondásos eredményeket hoztak. Ezen különbségek hátterében 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). A minor malformációk mindig abnormálisnak minősülnek, és az embriogenezis kvalitatív eltérései. Ellenben a fenogenetikai variánsok a morfogenezis kvantitatív defektusai, és az organogenezis után keletkeznek.

Célkitűzések

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

Résztvevők

A Méhes (1988) által kialakított, 57 minor fizikális anomáliát tartalmazó lista segítségével 20 szkizofrén pácienssel első fokú rokon kapcsolatban álló, tünetmentes hozzátartozót vizsgáltunk meg. 11 szülő és 9 testvér került bevonásra a vizsgálatba. A hozzátartozók átlag életkora 58.67 ± 6.2 év volt. Mindössze 4 hozzátartozó tartozott a szkizofréria kockázatot jelentő korcsoportba (2 hozzátartozó 36 éves korú volt, 2 hozzátartozó 41), a többi hozzátartozó 53 éves vagy a feletti korba tartozott. A fenti csoporttal 20 fős, kor, nem, etnikai származás szerint illesztett kontroll csoport került összehasonlításra. A kontroll csoportból kizárásra kerültek azok, akiknél a személyes vagy családi anamnézisben (első fokú rokonok körében) szerepelt pszichotikus zavar, hangulatzavar, szkizotípiás személyiségzavar. Minden résztvevőnél 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 kapcsolatosan 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, mérőkörmű és mérőszalag segítségével növeltük a vizsgálat objektivitását.

Statisztikai feldolgozás

A statisztikai elemzést megelőzően a megfigyelők egyetértését tesztelve a kapa együttartható $>0,75$ volt minden elem esetében. A statisztikai elemzés során Mann-Whitney U-próba és kinegyzet 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 kétoldalú 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 1. táblázat foglalja össze.

1. Táblázat

	0 MPA	1 MPA	2 MPA	3 MPA	4 MPA
Kontroll (no.20)	11	7	2	0	0
Hozzá tartozó (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 2. táblázat mutatja.

2. 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%
Hozzá tartozó (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 3. táblázatban látható. Mindössze egy minor malformáció (lapos homlok) bizonyult gyakoribbnak ($p=0,044$) a szkizofrén páciensek hozzátartozói között a normál kontroll csoporttal összehasonlítva.

3. 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 a 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) elterjedtebb 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., 2004b; 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. (2004b) 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

szkizofréniával diagnosztizált) tendenciát mutattak a magasabb MPA-szám irányába, mint a nem hordozónak minősített szülők (akiknek családi anamnézisében gyermekükön kívül nem szerepelt más szkizofréniával kapcsolatos zavar). Az egyetlen publikált, az MPA-k szkizofrén egyének hozzátartozóit vizsgáló metaanalízist (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). 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 fejkörfogat 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 hátterében 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 egészségesekétől. 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.

Célitűzések

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: $p=0.16$) (4. 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 vizsgálathoz. A vizsgálatok az intézmény vizsgálati elveinek megfelelően történtek. A vizsgálat etikai szempontból a Helsinki Deklarációnak megfelelt.

A stimulus prezentálása a NordicNeuroLab fMRI Hardware (AudioSystem, ResponseGrip, SyncBox) rendszerrel valósult meg. A rendszer a válaszokat rögzítette, így a csoportok teljesítményének kiértékelése utólag történt. A funkcionális MR képalkotás 3T MR szkennelvel valósult meg (Siemens Magnetom Trio, Siemens AG, Erlangen, Germany). A funkcionális MR képek készítését standard EPI 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 nyomógommbal igen/nem válaszokat volt lehetőségük 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). Az összesen 30 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült feladatsort mutattuk be a

résztevőknek. 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 tesztekkel használtunk. A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. (FMRIB's Software Library, 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: irónia: $p = 0.5$; kontroll: $p = 0.155$) (4. 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 kortikális és szubkortikális 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 (3. ábra): gyrus frontális superior (SFG) a bal féltekében, egészen a dorsomediális 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 (2. 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 (1. ábra), addig a betegek esetében ugyanebben a fázisban deaktiváció nem volt látható. (5. 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 ironia feladatok kontextus fázisa alatt szignifikánsan eltért az egészségesekétől. Annak érdekében, hogy megtudjuk, vajon mi állhat e jelenség hátterében, deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a feladat kontextus fázisa alatt. Ennek eredményeképpen azt találtuk, hogy míg az egészségesek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak, addig a betegek esetében egyáltalán nem detektáltunk deaktivációt.

Az egészséges csoport esetében az előző vizsgálatainknak megfelelő neuronális hálózatok aktivációit találtuk. A kontextus fázis alatt aktiválódott bal oldali temporo-parietális 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 junctio/precuneus területén mutattak aktivációkat, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózat volt megfigyelhető, amely prefrontális, temporo-parietális és subkortikális területeket is magába foglalt. Ugyanebben a fázisban a csoportok közötti összehasonlítás során szignifikánsan nagyobb aktivációkat találtunk a betegeknél a jobb és bal premotor kortexben, 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 gyrus, és az IPL területén is, melyek a hallás-szövegértés folyamatában vesznek aktívan részt. Az ugyancsak aktiválódott DLPFC a munkamemória és az epizodikus memória funkciókért felelős régió (Gilbert és mtsai., 2006). Ezek az eredmények azt jelentik, hogy a betegek a kontextus fázis alatt jobban igénybe veszik a tükroneuron areákat, valamint a szövegértéssel és a memóriefunkciókkal kapcsolatos régiókat, mint az egészségesek.

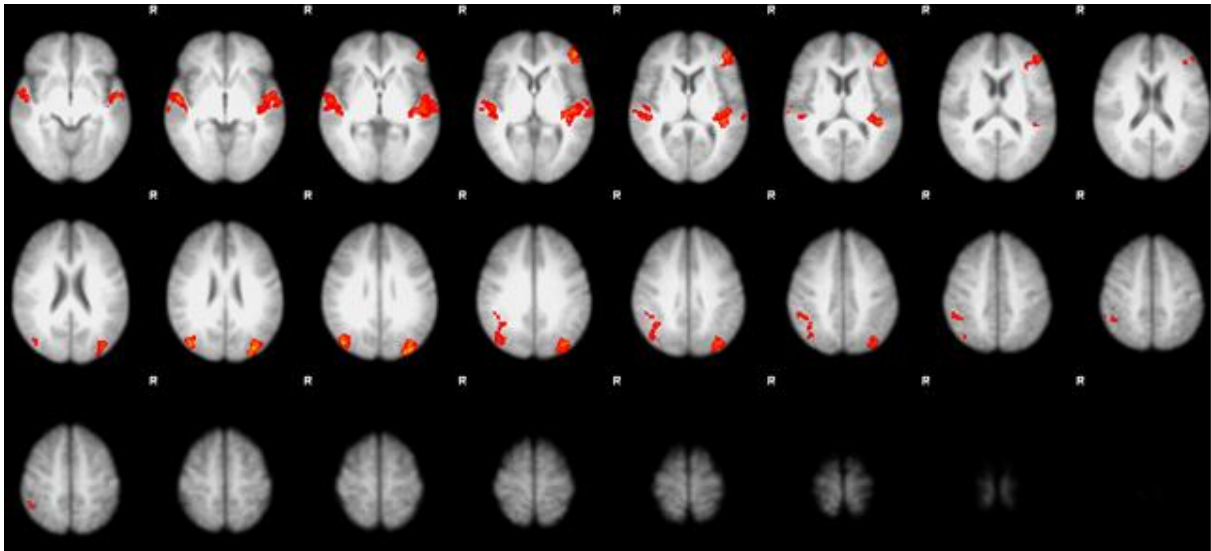
Az ironikus kijelentés fázisban a betegek nem aktiválták a mentalizációs erőfeszítés kapcsán leírt legfontosabb területeket, annak ellenére, hogy a feladatokat képesek voltak megoldani. Azt találtuk, hogy a mentalizációs aktivitásért felelős régiók (mint az egészségeseknél látható

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.

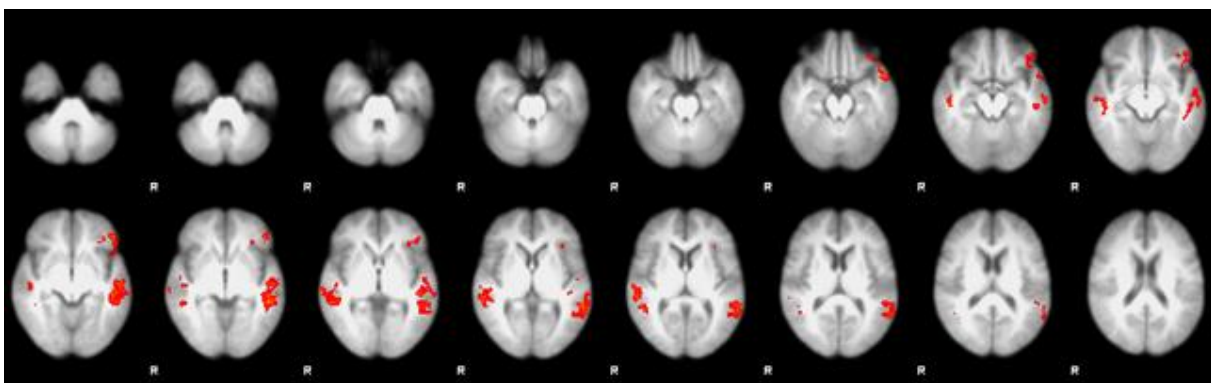
Mivel a kontextus fázis alatt szignifikánsan nagyobb aktivációkat mértünk a betegeknél a kétoldali frontális, parietális, valamint a bal oldali temporális régiókban, ezért megvizsgáltuk, hogy ez a kiterjedt hiperaktivációs mintázat vajon nem deaktivációs elégtelenség következménye-e. Deaktiválódott régióknak 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

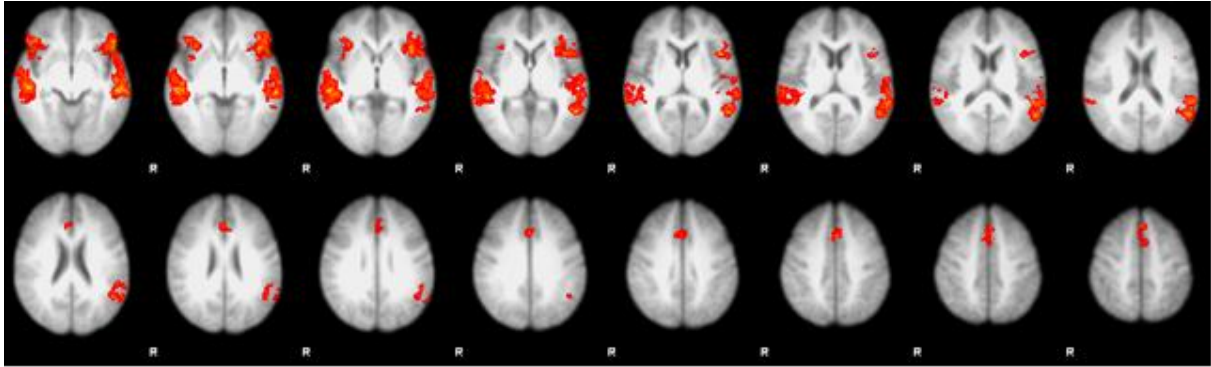
következménye - adódhat abból, hogy nem képesek a DMN deaktivációjára a szövegkörnyezet/beszédhelyzet, vagyis a kontextus feldolgozása alatt.



1. 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.



2. 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.



3. 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 $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt.

4. 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) ^a	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 ^{b,c}
IQ (MAWI)	115.86±6.36 (105-125)	113.43±7.6 (100-127)	0.16 ^{b,c}
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)	
Irónia feladatok	14.15±1.37 (10-15)	13.43±1.33 (11-15)	0.5 ^{b,c}
Kontroll feladatok	14.77±0.43 (14-15)	14.36±0.78 (13-15)	0.155 ^{b,c}

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

Régiók (BA)	Hem	x	y	z	Zmax	Voxel	Hem	x	y	z	Zmax	Voxel	Hem	x	y	z	Zmax	Voxel
	Kontroll csoport						Szkizofrén csoport						Szkizofrén csoport > Kontroll csoport					
Agyi aktivációk a feladatok kontextus része alatt																		
Temporoparietális 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												
Temporoparietális junctio (39)							B	-60	-52	10	5.72	1836						
<i>Superior parietalis lobula</i>							B	-42	-36	48	5.66	1						
<i>Gyrus frontalis medialis (6)</i>							B	-44	8	34	5.27							
<i>Insula (13)</i>							B	-30	26	-2	5.11							
Gyrus temporalis medialis ant. div.	J	52	-24	-14	5.63	969												
Dorsolateral prefrontal cortex	J	40	46	26	4.14	830												
Thalamus	J	8	18	-8	3.75	568												
Gyrus frontalis medialis (6)													B	-44	10	34	5.03	2278
Inferior parietalis lobula (39)													B	-32	-72	36	4.14	2124
Gyrus frontalis medialis													J	44	10	32	5.44	1497
Inferior parietalis lobula (39)													J	42	-46	46	4.67	1476
Thalamus													B	-22	-4	10	3.6	717
Dorsolateral prefrontal cortex													J	46	42	24	3.29	441
Agyi deaktivációk a feladatok kontextus része alatt																		
Planum temporale	B	-42	-34	8	4.34	1117												
Gyrus temporalis medialis	J	60	0	-20	4.31	718												
Inferior parietalis lobula	J	44	-74	32	4.4	631												
Gyrus occipitalis superior	B	-34	-84	30	5.03	626												
Gyrus frontalis medialis	B	-50	46	2	4.57	504												
Agyi aktivációk a feladatok ironikus kijelentés része alatt																		
Gyrus 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												
Gyrus temporalis medialis							B	-52	-40	-4	4.08	1311						
Gyrus temporalis medialis							J	58	-38	2	3.79	622						
Temporalis polus							B	-50	12	-22	4.21	466						

5. 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 levő 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 szövegekörnyezet feldolgozása során.

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

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. **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 2, Illes E, Zaitsev A, Herold R, Guttmann CR, 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/ : Euthymic bipolaris betegek mentalizációs teljesítményének vizsgálata. **Psychiatra 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 **Psychiatra 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 bipoláris zavarban – 3T funkcionális MR vizsgálat. **Psychiatra 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 test-associated 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.