

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

MTA Doktora pályázat tézisei

Dr. Tényi Tamás



Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Klinikai Központ  
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

2017

# 1 Tartalomjegyzék

<b>1</b>	<b>Tartalomjegyzék</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Rövidítések jegyzéke</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Genetikai, idegfejlődési és környezeti tényezők a szkizofrénia, a hangulatzavarok és egyes gyermekpszichiátriai betegségek hátterében</b> .....	<b>7</b>
3.1	Tünettan, nozológia és diagnosztikus stabilitás.....	7
3.2	Az idegfejlődési deficitről a pszichózisok és egyes gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásának hátterében .....	7
3.3	A környezeti tényezők és a stressz szerepe az idegfejlődési zavarok kialakulása során ....	9
<b>4</b>	<b>Céltűzések</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Biológiai markerek vizsgálata szkizofréniában</b> .....	<b>12</b>
5.1	Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofréniában szenvedő és alkoholdependens betegek körében .....	12
5.2	A minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás vizsgálata szkizofréniában.....	16
5.3	Időelőtti centroméra szétválás szkizofréniában .....	19
5.4	Minor fizikális anomáliák szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban .....	22
5.5	Minor fizikális anomáliák erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében ....	24
5.6	Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett minor fizikális anomália vizsgálatok.....	26
<b>6</b>	<b>A szociális kogníció vizsgálata szkizofréniában</b> .....	<b>29</b>
6.1	Bevezetés.....	29
6.2	Mentalizációs deficit remissziós fázisban .....	30
6.3	Nyelvpragmatikai deficit szkizofréniában .....	33
6.4	Szürkeállomány csökkenés és mentalizációs deficit szkizofrénia korai fázisában: voxel-alapú morfometriás vizsgálat.....	35
6.5	A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegeknél.....	38
6.6	Szkizofrén betegek irónia értelmezésének és kontextus feldolgozásának vizsgálata funkcionális MRI-vel.....	42
6.7	Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére szkizofréniában.....	47
<b>7</b>	<b>Ritka pszichiátriai tünetek pszichopatológiai és pszichodinamikus vonatkozásai szkizofrén pszichózisokban</b> .....	<b>51</b>
7.1	Bevezetés.....	51
7.2	A megfertőzöttségi téveszme (Ekbom-tünet) és a sajátzág téveszme társulása szkizofréniában – az első szakirodalmi közlés.....	52

7.3	A szelf klonális pluralizációja – a kóros identifikációk egy általunk leírt formája .....	52
7.4	Korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme – az első szakirodalmi közlés .....	53
7.5	Terhességi téveszme és megfertőzöttségi téveszme megjelenése férfi betegben – az első szakirodalmi közlés .....	53
7.6	Folie communiquée és folie simultanée együttes megjelenése – az első szakirodalmi közlés .....	54
<b>8</b>	<b>Minor fizikális anomáliák és szteroid-profilok vizsgálata hangulatzavarokban .....</b>	<b>54</b>
8.1	Minor fizikális anomáliák nem-familiáris unipoláris major depresszióban .....	54
8.2	Minor fizikális anomáliák bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban .....	56
8.3	Vizeletszteroid-profilok vizsgálata unipoláris rekurrens major depresszióban .....	59
<b>9</b>	<b>A minor fizikális anomáliák és a szociális kogníció vizsgálata gyermekpszichiátriai kórképekben .....</b>	<b>62</b>
9.1	Minor fizikális anomáliák vizsgálata Tourette-szindrómában .....	62
9.2	Minor fizikális anomáliák vizsgálata autizmusban .....	64
9.3	Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél .....	65
<b>10</b>	<b>Új eredmények összefoglalása .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>A szerző értekezéshez kapcsolódó könyveinek, tudományos közleményeinek és könyvfejezeteinek listája.....</b>	<b>71</b>
<b>12</b>	<b>A szerző értekezéshez nem kapcsolódó könyveinek, tankönyveinek, tankönyvfejezeteinek, tudományos közleményeinek, könyvfejezeteinek és konferenciakötetben megjelent fejezeteinek listája .....</b>	<b>79</b>
<b>13</b>	<b>Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>94</b>
<b>14</b>	<b>MTMT adatok – A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvostudományi Osztály előírásai szerint .....</b>	<b>95</b>

## 2 Rövidítések jegyzéke

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome

ANK3 – Ankyrin3

ANOVA – Analysis of variance

aTHB – Allo-tetrahidrokortikoszteron

BA – Brodmann area

BOLD – Blood oxygen level dependent

CACNA1C – Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1C

CACNB2 - Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2

CI – Confidence interval

$\beta$ -CL –  $\beta$ -kortolon

CNV – Copy Number Variation

CT – Computed Tomography

DHEA – Dehidroepiandroszteron

DHEAS – Dehidroepiandroszteron-szulfát

DLPFC – Dorsolateralis prefrontalis cortex

DMPFC – Dorsomedialis prefrontalis cortex

DMN – Default mode network

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

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

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

EEG – Elektroencefalográfia

E – Etiokolanolon

EPI – Echo Planar Imaging

FEAT – fMRI Expert Analysis Tool

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging

FSL – FMRIB's Software Library

FV – Fenogenetikai variáns

GLM – Generalized Linear Model

HAMD – Hamilton Depression Rating Scale  
11 $\beta$ -HSD - 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz  
HPA – Hypothalamic-pituitary-adrenal  
IMEI – Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet  
IQ – Intelligence quotient  
I – Irónia  
IPL – inferior parietalis lobulus  
IS – Irónia segítséggel  
ISI – Interstimulus interval  
ITI – Inter-trial interval  
ITIH3-ITIH4 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4  
LSD – Lizergsav-dietilamid  
MAWI – Magyar Wechsler Intelligencia teszt  
MFA – Minor fizikális anomália  
MFG – Medialis frontalis gyrus  
MM – Minor malformáció  
MMSE – Mini Mental State Examination  
MNI – Montreal Neurological Institute  
MPRAGE – Magnetization prepared rapid gradient echo  
MRI – Magnetic Resonance Imaging  
MTG – Gyrus temporalis medialis  
NADPH-d – Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase  
NS – Non significant  
OR – Odds ratio  
PANNS – Positive and Negative Syndrome Scale  
PCD – Premature Centromere Division  
PET – Positron Emission Tomography  
RLS – Restless Legs Syndrome  
SD – Standard Deviation  
SE – Standard Error  
SFG – Gyrus frontalis superior

SPECT – Single-photon emission computed tomography

STS – Sulcus temporalis superior

STG – Gyrus temporalis superior

THB - Tetrahydrokortikoszteron

VBM – Voxel-based morphometry

ZNF804A - Zinc finger protein

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

#### **3.1 Tünettan, nozológia és diagnosztikus stabilitás**

A szkizofrénia súlyos mentális betegség, amelynek a prevalenciája 1% körüli. A betegséggel élők a pozitív, negatív, kognitív és affektív tünetek individuális társulását mutatják, a tünetek súlyossága a prodromális szakaszban és a betegség különböző stádiumaiban igen nagy változatosságot mutat. A prodromális időszakot nem-specifikus negatív és kognitív szimptomák jellemzik, majd az első epizóddal jelennek meg a betegség pozitív tünetei. Gyakran a remisszió sem teljes, a negatív tünetek ekkor is észlelhetők, s a betegek 30%-ában enyhe intenzitással pozitív tünetek is perzisztálnak.

A hangulatzavarok családjába, többek között a major depresszió és a bipoláris zavar tartoznak. A major depresszió élettartam prevalenciája 16 és 20% között húzódik, míg a bipoláris zavar élettartam prevalenciája 3% körül mozog.

Kraepelin klasszikus dichotóm felfogásával szemben, számos újabb adat alapján úgy tűnik, hogy a szkizofrénia és a hangulatzavarok közötti egyértelmű határ meghúzása sok vonatkozásban félrevezető, mivel a familiáris genetikai háttér, a pszichotikus tünettan, az emocionális diszreguláció, a magatartástünetek és a kognitív szimptomatológia vonatkozásában számos átfedés észlelhető. Guislain, Zeller, majd Griesinger egységpszichózis koncepciója, amely szerint a különböző pszichotikus szindrómák egy patológiás folyamat különböző megnyilvánulási formái, az 1980-as évektől Crow és mások pszichózis kontinuum elméletében köszönt vissza. A különböző biológiai és kognitív markerek esetében sok esetben átfedések igazolhatók, amelyek a kóreredet megismerésének, közös és elkülönülő aspektusainak pontos feltárását teszi szükségessé. Fontos feltárni, hogy a közös pontok és az átfedések mellett melyek azok a betegség-specifikus, endofenotipikus jellegzetességek, amelyek elkülönítik egymástól a pszichotikus betegségeket és az idegfejlődési hátterű egyéb, elsősorban gyermekkorban induló kórképeket (autizmus, figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar, mentális retardáció, Tourette-szindróma).

#### **3.2 Az idegfejlődési deficitről a pszichózisok és egyes gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásának hátterében**

A szkizofrénia kialakulásának hátteréről kialakított számos megközelítés közül az idegrendszer fejlődésének a zavarait tarthatjuk a legmeghatározóbb elméletnek. Ezen idegfejlődési (neurodevelopmentális) elmélet különböző variánsaiban alapvetően közös, hogy itt a betegség kialakulását, egy, a betegség kezdete előtt már fennálló abnormalitás jellemzi, amely abnormalitást az idegrendszer fejlődésének, érésének a zavara jelenti. A szkizofrénia idegfejlődési elméletét támasztja alá a típusosan serdülőkori vagy fiatal felnőttkori kezdet, továbbá a számos és jól dokumentált strukturális és funkcionális abnormalitás a betegség indulásakor, a premorbiden fennálló enyhe, de kimutatható intellektuális deficitek, valamint azok a neuropatológiai eredmények, amelyek fejlődési és nem szerzett encephalopathia mellett szólnak (astrocytosis hiánya post mortem vizsgálatokban). Ezzel a modellel szemben a neurodegeneratív elmélet lényege, hogy a

betegségért felelős abnormalitás a betegség lefolyásakor alakul ki, és a lefolyás során progresszíven rosszabbodik. Az elmúlt évtizedekben az is egyértelművé vált, hogy szkizofrénia esetében a neurodevelopmentális meghatározottság mellett szerepet játszanak neuroprogresszív komponensek is. Bipoláris I-es és II-es zavarban is az idegfejlődési zavar meglétét támogatják a strukturális képalkotó vizsgálatok, bár az ezzel kapcsolatos evidenciák jóval ellentmondásosabbak, mint szkizofrénia esetében. Kiemelendő, hogy egy legújabb volumetriás elemzés, amely 1745 bipoláris zavarban szenvedő beteget és 2613 egészséges kontrollt hasonlított össze, megnövekedett oldalkamra méretekről, csökkent amygdala, hippocampus és thalamus volumenekről tudósított. Egy metodikailag hasonló vizsgálatban, van Erp és mtsai közel azonos anatómiai eltérésekről számoltak be 2028 szkizofréniával élő személy és 2540 egészséges kontroll adatait elemezve, az egyetlen kiemelő különbség a ventralis striatum (nucleus accumbens) vonatkozásában adódott, amelynek volumene csökkent volt szkizofréniában, de nem mutatott csökkenést bipoláris zavarban.

Az idegfejlődési elmélet keretében három modellt különíthető el, ***a korai idegfejlődési modell, a késői idegfejlődési modell, és a fejlődés-pszichopatológiai modell.***

***A korai idegfejlődési modell*** szerint egy praenatalisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar a fejlődés során interakcióba lép a normál agyfejlődési folyamatokkal. A strukturális és a funkcionális vizsgálatok integrációjaként Weinberger úgy véli, hogy a prefrontalis metabolikus hipofunkció, amely a negatív tünettanért felelős, másodlagos következménye az anteromedialis temporalis lebeny strukturális patológiájának, amely utóbbi a pozitív tünetek kialakulásáért lenne felelős. Weinberger a két struktúra közötti kommunikáció deficitjét feltételezi, amelyet az is igazolt, hogy a prefrontalis hipofunkció pozitívan korrelált a kamratágulattal. Ehhez kapcsolódó adat, hogy a subcorticalis régiók emelkedett dopamin koncentrációja mellett a prefrontalis cortexet alacsony dopaminaktivitás jellemzi, amely utóbbi a negatív tünettanért felelős. A weinbergeri klasszikus idegfejlődési modell szerint egy statikus, nem-progresszív, nem degeneratív agyi abnormalitás interakcióba lép a normál agyi érési folyamatokkal, amely utóbbiak a húszas évek elején fejeződnek be. Ez az a kor, amikor az adaptáció szempontjából igen jelentős agyi struktúrák érése történik, ez az az idő, amikor a fiatal felnőtt az addig protektív, esetleg kompenzáló családi védettségből kikerül, és ez az az idő, amikor az agyi dopaminrendszerek csúcsaktivitást érnek el.

***A késői idegfejlődési modellt*** először Irwin Feinberg és munkacsoportja írta le, mely a második évtizedben bekövetkező szinaptikus elimináció (pruning, nyelés) jelenségét, illetve ezen fiziológiás folyamat szkizofréniában történő diszfunkcionális jellegét állította középpontba. A jelenleg legáltalánosabban Keshavan „kettős ütés elmélete” elfogadott, amely szerint két kritikus időszak azonosítható az idegfejlődési zavar kialakulása szempontjából, így a korai praenatalis, perinatalis periódus és az adoleszcenskorai időszak. Míg az első a preszkizofrén, premorbid eltérésekkel mutat összefüggést, a második patológiás szakasz, a prodromális majd az első epizódos pszichotikus tünettanért felelős.

***A fejlődés pszichopatológiai modell*** képviselői szerint a kimutatott korai idegfejlődési deficittek a szkizofrénia egyfajta rizikófaktorai csupán, melyek számos egyéb rizikófaktorokkal, illetve protektív tényezőkkel a gyermek- és serdülőkorban interakcióba



lépnek, így a különböző tényezők összjátéka az, amely fokozza vagy csökkenti a szkizofrénia kialakulásának a valószínűségét. E modell tehát, szemben a korai és a késői modellel, probabilisztikus és nem determinisztikus koncepciót képvisel. Ezen elmélet már a századelőn is megjelent, így már Kretschmer úgy vélte, hogy a szkizofrénekre jellemző premorbid jegyek egyfajta rizikót jelentenek, amelyek különböző stresszekkel való interakciója befolyásolja a betegség megjelenésének a valószínűségét, míg Kraepelin a premorbid jegyeket inkább prekurzorként látta, a szkizofrén betegség korai manifesztációjaként.

Újabb adatok szerint nemcsak a szkizofrénia és a hangulatzavarok, de egyes idegfejlődési háttérű gyermekpszichiátriai kórképek között is számos biomarker vonatkozásában átfedés fedezhető fel.

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

Jelentős számú kutatás igazolta a szülési és perinatalis komplikációk megnövekedett gyakoriságát szkizofrénia esetében. Szintén sok adat támogatja, hogy az anya által a terhesség során elszenvedett vírus és egyéb fertőzések emelik a szkizofrénia rizikóját. Így az influenza, a rubeola, a varicella-zoster, a polio és a herpesz vírusok mellett a *Toxoplasma gondii* szintén emeli a szkizofrénia kialakulásának a valószínűségét. Az anyai fertőzések patomechanizmusában a vírusok, paraziták direkt hatása, vagy a citokin produkción keresztüli immunmechanizmusok játszanak szerepet. Számos vizsgálat igazolta, hogy a később szkizofréniaiban megbetegedett személyek gyakrabban születnek késő télen vagy tavasszal, amely megfigyelés háttérében a potenciálisan elszenvedett anyai influenza fertőzés állhat. A környezeti tényezők közül a különböző típusú drogok szerepe emelhető még ki, D-amfetamin használata a szkizofrén tünetek rosszabbodását eredményezi, míg az excesszív cannabis fogyasztás- elsősorban is a serdülőkorban – jelentősen emeli a szkizofrénia rizikóját. Hasonlóan a hallucinogének (LSD, pszilocibin) vagy a glutamátantagonista szerek (fenciklidin, ketamin) szintén a pszichotikus tünetek rosszabbodásához vezetnek. A kóros idegfejlődés bipoláris zavarban játszott szerepe is számos adat által alátámasztott, így erre utal a szülési komplikáció magasabb aránya, a praenatalis influenza fertőzés gyakoribb volta, a praenatalis éhezés, a városi környezetben való nevelkedés vagy a téli születések magasabb aránya. Egyes tanulmányok alacsonyabb premorbid IQ-ról és megkésett pszichomotoros fejlődésről is beszámoltak bipoláris betegek esetében.

Potenciális stresszt indukáló tényezőként azonosítható a migráció és a nagyvárosi életforma, mindkettő összefüggést mutat a szkizofrénia magasabb rizikójával. Minél inkább urbanizált közegben él a személy, annál nagyobb a szkizofrénia kialakulásának kockázata, az összefüggés dózis-hatás jellegű. Az urbanizáció hatása azonban diagnosztikusan nem specifikus, mivel a hangulatzavarok és a szorongásos zavarok szintén gyakoribbak.

A gyermekkori bántalmazás, az elhanyagolás, a szexuális és fizikai abúzus emeli a súlyos pszichiátriai zavarok, mint a major depresszió, a bipoláris zavar, a poszttraumás stressz zavar, a szorongásos zavarok, a drog-abúzusok és a szkizofrénia gyakoriságát. A gyermekkori bántalmazás csökkent hippocampus volumenekkel és amygdala hiperreaktivitással mutat összefüggést, s előre jelzi az elégtelen terápiás választ. A gyermekkori abúzus egy 18 vizsgálatot elemző meta-analízis szerint szignifikánsan emelte a pszichózis és a szkizofrénia kialakulásának a rizikóját, amely mögött a

hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese kéreg (HPA)- tengely diszregulációja húzódik, s szerepe van a mezolimbikus struktúrák dopamin szenzitizációjának és a fokozott stressz-indukálta striatalis dopamin-felszabadulásnak is. A HPA-tengely diszfunkcionális működése nemcsak depresszióban, de súlyosabb pszichotikus kórképekben is igazolt. A terhesség során az anya által átélt stressz összefüggést mutat a később a magzatnál kialakuló szkizofréniával, depresszióval és szorongásos zavarokkal, amely hatás más idegfejlődési zavarok (autizmus, figyelemhiányos- hiperaktivitás zavar) esetén is igazolt. Ilyen anyai stressz lehet a gyász, a nem kívánt terhesség, a természeti katasztrófa vagy a háborús tapasztalat.

Végezetül, retrospektív vizsgálatok szerint a praenatalis éhezés növeli a szkizofréria kialakulásának kockázatát, amelyre a holland 1944-1945-ös éhezés és a kínai 1959-1961-es éhezés kapcsán folytatott vizsgálatok mutattak rá. Érdekes adat, hogy a praenatalis éhezés azonban összefüggést mutatott a hangulatzavarok és az antiszociális magatartás kialakulásával is.

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

## 4 Célkitűzések

- Célul tűztük ki a minor fizikális anomáliák prevalenciájának vizsgálatát, a - minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönítve is vizsgáló - Méhes-skálával, szkizofréniával élő és alkoholdependens betegek körében.
- Vizsgálatot kezdeményeztünk a kromoszóma fragilitás és a minor fizikális anomáliák összefüggéseinek megismerésére.
- Tanulmányoztuk az időelőtti centroméra szétválás jelenségét szkizofréniában.
- Célkitűzésünk volt a minor fizikális anomáliák összehasonlító vizsgálata a Méhes-skála segítségével, szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban.
- Összehasonlítani kívántuk a minor fizikális anomáliák prevalenciáját erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében.
- Kutatást kezdeményeztünk – az endofenotípus koncepcióhoz kapcsolódva – amely során szkizofréniával élő páciensek hozzátartozói körében tanulmányoztuk a minor fizikális anomáliák gyakoriságát.
- Célul tűztük ki a mentalizáció vizsgálatát szkizofréria remissziós fázisában.

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

## 5 Biológiai markerek vizsgálata szkizofréniában

### 5.1 Minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofréniában szenvedő és alkoholdependens betegek körében<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

### HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az intrauterin fejlődés zavarainak a pszichiátriai kórképekkel való összefüggésére 1893-ban megjelent tankönyvében már Kraepelin felhívta a figyelmet. A minor fizikális anomáliák (MFA-k) olyan enyhe, klinikailag és kozmetikailag nem jelentős morfogenetikus hibák, melyek praenatalis eredetűek és diagnosztikai, prognosztikai és epidemiológiai szempontból egyaránt jelentős információs értékkel rendelkeznek (Pinsky, 1985). Mivel mind az idegrendszer, mind a kültakaró ugyanazon ektodermális szövetből fejlődik ki in utero, a MFA-k az abnormális agyi fejlődés markerei. A MFA-k feltehetőleg az első és/vagy a korai második gesztációs trimeszterben fejlődnek ki, így a korai idegfejlődés zavarainak potenciálisan értékes jelzői lehetnek. Kialakulásukat követően felnőttkorig megmaradnak, és a megfelelő testtájak vizuális megtekintésével észlelhetőek, számba vehetőek. Jól dokumentált gyakoribb megjelenésük számos neurodevelopmentális hátterű betegségben, amellyel kapcsolatos későbbi kutatásainkat ez az értekezés is ismerteti majd. Gualtieri és munkatársai közölték először rendszeres vizsgálatok alapján a minor fizikális anomáliák nagyobb gyakoriságát szkizofréniában, melyet a korai vizsgálatok többsége megerősített. A vizsgálatok kiindulópontja az volt, hogy az MFA-k halmozott előfordulása alátámasztja azt a szkizofréniá-konceptiót, mely szerint a kórkép a központi idegrendszer fejlődési zavarán alapuló betegség, azaz idegfejlődési zavar (neurodevelopmental disorder). A szkizofréniá idegfejlődési zavar eredete az 1980-as évektől számos evidencia által megerősített etiológiai modellé vált. A korai idegfejlődési modell szerint a szkizofréniá az idegfejlődés praenatalis, perinatalis zavarából eredeztethető. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben összehasonlították a MFA-k gyakoriságát szkizofréniával élő betegekben és kontrollokban, a páciensek esetében a MFA-k magasabb prevalenciáját találták. Ezt

<sup>1</sup> A kutatást társpályázóként az OTKA T-023641 támogatásával folytattam.

2007-ben Weinberg és munkatársainak, majd 2011-ben Xu és munkatársainak meta-analízisei is megerősítették.

Munkacsoportunk az 1990-es évek közepén kezdett foglalkozni a MFA-k prevalenciájának vizsgálatával pszichiátriai betegségekben, az első vizsgálatok szkizofréniával élő páciensekre irányultak. Az idegfejlődési hipotézis mellett egy másik kiindulópontunk volt, hogy az 1980-as, 1990-es évek vizsgálataiban számos módszertani hiányosság volt azonosítható. Metodológiai megoldatlan problémát jelentett, hogy ezek a vizsgálatok a Waldrop-skálát használták a MFA-k gyakoriságának vizsgálatára, amely skálát Mary Waldrop és munkatársai 1968-ban közölték és az a Down szindrómában észlelt abnormalitások feldolgozásán alapult. A skálával kapcsolatos hiányosságok a gyermekgyógyászati és genetikai irodalomban kiterjedten elemzésre kerültek, azonban a felnőtt pszichiátriai kórképek kutatásában az 1990-es évek közepéig, továbbra is ez a módszertan volt használatos. A Waldrop-skála magában foglalja és együttesen értékeli különbségtéves nélkül az organogenezis folyamán keletkezett minor malformációkat (MM), és az organogenezist követően keletkezett fenogenetikai variánsokat (FV). Az összegzett értékek tehát a Waldrop-skálában nem differenciálnak a minor malformációk (MM) és a fenogenetikai variánsok (FV) között, melyek azonban a gesztáció különböző fázisaiban fejlődnek ki. Egy másik jelentős hiányossága a Waldrop-skálának, hogy csak 18 MFA-t tartalmaz, míg az újabb gyermekgyógyászati szakirodalomban több mint 50 variáns felsorolása található. A Waldrop-skála alkalmazásával az 1990-es évekig végzett vizsgálatok fontos adatokat szolgáltatottak a szkizofréniára idegfejlődési hátterére vonatkozóan, azonban az előzőekben említett metodikai problémák sürgetően felvetették új módszertani megközelítések kidolgozásának szükségességét a pontosabb vizsgálati eredmények elérésének érdekében. A szkizofréniára idegfejlődési etiológiájára vonatkozó kutatások egyértelműen igényelték ennek a megkülönböztetésnek a lehetőségét, mert ez utalhat a feltételezett károsodás időszakára és természetére. Az 1995-ben indított, majd 1997-ben publikált első vizsgálatunk célja annak tisztázása volt, hogy egy a Waldrop-skálánál jóval részletesebb MFA-skála alkalmazásával, a morfogenetikus történések közötti világos különbségtévesssel megerősíthető-e a szkizofrén páciensek körében észlelt korábbi összefüggések, valamint ezzel az új módszertannal milyen új adatokhoz juthatunk. Munkacsoportunk Méhes Károly akadémikus, Trixler Mátyás egyetemi tanár és jelen értekezés szerzőjének irányításával kezdeményezett, majd publikált 1997-ben vizsgálatot, amely tanulmányban szkizofréniával élő és alkoholdependens pácienseket összehasonlítva azt tűztük ki célul, hogy a MM-at és a FV-at elkülönítő Méhes-skála használatával leírjuk, hogy milyen minor fizikális anomália-profil rajzolható meg szkizofréniával élő betegek esetében.



**Méhes Károly(1936-2007)**



**Trixler Mátyás(1940-2010)**

## MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálat során 50 szkizofrén és 50 alkoholfüggő beteg vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított MFA lista segítségével, mely 57 elváltozás vizsgálatára terjed ki (1. és 2. táblázat). A listában szereplő MFA-k részletes definícióit egy 2001-es publikációnkban részletesen is ismertettük.

### 1. táblázat - Minor fizikális anomáliák I.

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

## 2. táblázat - Minor fizikális anomáliák II.

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

A vizsgálók közötti megbízhatóságot az értékelésben figyelembe vettük. Mivel a MFA-k vizsgálatánál a vizsgálók képzettségétől és tapasztalatától függően eltérések lehettek, mely eltérés mértéke különbözhetett az egyes vizsgált jegyekre vonatkozóan, minden egyes MFA-ra vonatkozóan kiszámítottuk a három független vizsgáló (Csábi Györgyi, Szabó Gizella, Tényi Tamás) esetében az interrater reliabilitás értékét (kappa együttható). Csupán azokat a MFA-at vettük figyelembe a további értékelés során, ahol a kappa együttható 75% felett volt. A pszichiátriai diagnózis felállítása a DSM-IV kritériumai szerint történt. Az alkoholfüggő betegeket kor, nem és etnikai hovatartozás szerint párosítottuk. A MFA-k vizsgálata minőségi kritériumok szerint történt (MFA: igen vagy nem), nem használtunk pontozást, viszont, ahol lehetséges volt, méréseket végeztünk mérőkörmű és szalag felhasználásával. A mérési technikát és standardokat Feingold és Bossert valamint Méhes korábbi munkáiból vettük át. A statisztikai értékelést a khi-négyzet próba alkalmazásával végeztük. A vizsgálatba vont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarátumnak megfelelően.

## EREDMÉNYEK

75% feletti kappa értéket az 57 vizsgált MFA közül 34 esetben értünk el. A visszamaradó 22 MFA-t nem vettük figyelembe a további feldolgozás során. Bár az összegzett MFA-prevalencia magasabb volt szkizofrén páciensek körében, a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Az egyes MFA-at külön vizsgálva: 5 MFA fordult elő szignifikánsan gyakrabban szkizofrén betegekben, mint a kontrollokban. Ezekből 3 volt minor malformáció: barázdált nyelv (kappa=0.76, khi-négyzet=9.46,  $p<0.01$ ), többszörös buccalis frenulum (kappa=0.77, khi-négyzet=8.27,  $p<0.01$ ), haemangioma (kappa=0.76, khi-négyzet=15.94,  $p<0.01$ ). 2 fenogenetikai variáns volt szignifikánsan gyakoribb: elálló fül (kappa=0.78, khi-négyzet=10.69,  $p<0.01$ ), nagy nyelv (kappa=0.76, khi-négyzet=8.31,  $p<0.01$ ). A három szignifikánsan gyakoribb MM közül kettő a száj régióját érintette (többszörös buccalis frenulum, barázdált nyelv), a harmadik pedig a bőrt (haemangioma).

## MEGBESZÉLÉS

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

### 5.2 A minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás vizsgálata szkizofréniaiban<sup>2</sup>

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A szkizofrénia kialakulásában a genetikai tényezők szerepe a család-, iker és adoptációs vizsgálatok alapján általánosan elfogadott, a különböző módszertanokat használó molekuláris genetikai kutatások ezen tényezők feltárására irányulnak. Ahogy már láttuk, a széleskörű evidenciák által alátámasztott idegfejlődési zavar egyik biológiai markere a minor fizikális anomáliák magasabb prevalenciája. Nem egyértelmű azonban, hogy a MFA-k magasabb gyakoriságáért mennyiben felelősek genetikai és milyen mértékben epigenetikai tényezők. Már az 1990-es években voltak vizsgálatok, amelyek egyes tanulmányokban a familiáris-genetikai hátteret, míg más esetben az epigenetikai tényezőket valószínűsítették, ez utóbbit támasztotta alá az a vizsgálat, amely olyan szkizofrén betegek esetében talált magasabb MFA prevalenciát, akiknek a családi anamnézise negatív volt. Ennek a dilemmának a tisztázásában jelenthet segítséget azonban a kromoszóma fragilitás jelenségének és a MFA gyakoriság közötti összefüggésnek a vizsgálata is, mivel ismert a MFA-k és a kromoszóma instabilitás közötti összefüggés. A kromatid és kromoszóma törések megnövekedett száma felveti annak lehetőségét, hogy az észlelt kromoszóma instabilitás a génmutációk nagyszámú variabilitásának következménye, amit környezeti hatások aktiválhatnak. A 2000-es évek elején – minor fizikális anomália vizsgálataink és az idegfejlődési hipotézis fényében – célul tűztük ki annak tisztázását, hogy kimutatható-e kapcsolat a MFA-k nagyobb számú

<sup>2</sup> A kutatást társpályázóként az ETT/076/2001 támogatásával folytattam.



előfordulása és a kromoszóma fragilitás között, ugyanis a pozitív összefüggés támogathatja a MFA-k genetikai meghatározottságát.

## MÓDSZEREK

44 szkizofréniával élő beteg (24 férfi és 20 nő) esetében történt minor fizikális anomália és kromoszóma fragilitás vizsgálat. A MFA-k vizsgálatát Tényi Tamás végezte. 22 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik esetében egy és három közötti minor fizikális anomália gyakoriságot találtunk (MFA-pozitív csoport), 22 betegnél pedig sem minor malformáció, sem fenogenetikai variáns nem fordult elő (MFA-negatív csoport), 23 egészséges egyén szerepelt kontrollként. A csoportokat nem, kor és etnikai eredet szerint illesztettük. A két szkizofrén csoportban szereplő betegek antipszichotikus medikációban részesültek, melynek összetételében, dózisában és időtartamában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A fragilitást befolyásoló tényezők (vegyi anyaggal kapcsolatos expozíció, a vizsgálatot megelőző 4 héten belüli vírusfertőzés) mindhárom csoportban kizárásra kerültek. A vizsgálatba bevont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsink Deklarátumnak megfelelően.

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

A statisztikai elemzést két lépcsőben végeztük. A Kruskal-Wallis és a Jonckheere-Terpstra tesztek alkalmazásával a csoportok közötti különbség igazolása történt meg, majd ezt követően az egyes csoportok közötti eltérést a Mann-Whitney non-parametrikus teszt segítségével értékeltük.

## EREDMÉNYEK

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

### 3. táblázat - A kromoszóma fragilitásra vonatkozó számszerű eredmények

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

sz = strukturális aberrációk száma (100 mitózis)

gy = az aberráció gyakorisága a vizsgált betegeken

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

Kruskal-Wallis teszt:

Jonckheere-Terpstra teszt.

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

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

## 5. táblázat - Csoportok összehasonlítása

MFA+ versus Kontroll			MFA- versus Kontroll			MFA+ versus MFA-		
	spontán	MTX		spontán	MTX		spontán	MTX
Mann-Whitney U	61.000	81.000	Mann-Whitney U	136.000	197.500	Mann-Whitney U	164.000	132.500
P	0,000	0,000	P	0,003	0,194	P	0,063	0,009

A második lépésben a non-parametrikus Mann-Whitney teszt segítségével, a három csoportból két-két csoport összehasonlításával, a különbség mértékére nyertünk adatokat. Az 5. táblázat szemlélteti, hogy a MFA-pozitív szkizofrén és a normál kontroll csoport között mind a spontán, mind az indukált sejtvonalon statisztikailag magasán szignifikáns eltérés észlelhető. Ugyancsak szignifikánsan magasabb a törések száma a MFA-negatív csoportban a normál kontrollokhoz viszonyítva a spontán sejtvonalon, ez azonban nem volt észlelhető methotrexát indukcióban. A MFA-pozitív és MFA-negatív csoportban a törések közötti különbség a spontán sejtvonalon a statisztikai szignifikancia határán volt, azonban a methotrexáttal kezelt sejtekben egyértelműen szignifikáns különbség mutatkozott. Bár a viszonylag kisszámú minták csak korlátozott következtetések levonására alkalmasak, a sokoldalú statisztikai elemzés alátámasztja a MFA-k és a kromoszóma fragilitás közötti összefüggést, azaz a MFA-k megnövekedett száma együtt jár a kromoszóma fragilitás megnövekedésével.

## MEGBESZÉLÉS

Az általunk végzett vizsgálatban a két, nem specifikus elváltozás együttes vizsgálatára került sor. A MFA-pozitív szkizofrén betegekben megnövekedett kromoszóma fragilitás jelentős mértékben alátámasztja a MFA-k genetikai meghatározottságát. Vizsgálataink szerint a MFA-pozitív betegekben szignifikánsan magasabb kromoszóma fragilitás volt észlelhető, mint a MFA-negatív páciensekben.

### 5.3 Időelőtti centroméra szétválás szkizofréniában<sup>3</sup>

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A kromatid és kromoszóma törések emelkedett száma a kromoszómális repair mechanizmusok zavarára utal. A testvér-kromatid kicserélődés és az időelőtti centroméra szétválás (PCD) jelenségei szintén a kromoszóma instabilitás következményének tarthatók, így vizsgálatot kezdeményeztünk az időelőtti centroméra szétválás

<sup>3</sup> A kutatást társpályázóként az OTKA T-023641 támogatásával folytattam.

jelenségének tanulmányozására szkizofrén betegek perifériás lymphocyták kultúráinak felhasználásával.

## MÓDSZEREK

20 fiatal szkizofréniával élő páciens (9 férfi és 11 nő) vontunk be a vizsgálatba, életkoruk 18 és 31 év között volt. Időelőtti centroméra szétválást írtunk le abban az esetben, ha egy sejt legalább 10 kromoszómája esetében a két testvér-kromatid között centrometrikus kapcsolat nem volt megállapítható. 10 egészséges személy lymphocytákultúrája szolgált kontrollként, a vizsgálok nem ismerték, melyik preparátum mely személyhez tartozik. A vizsgálatba vont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarációnak megfelelően.

## EREDMÉNYEK

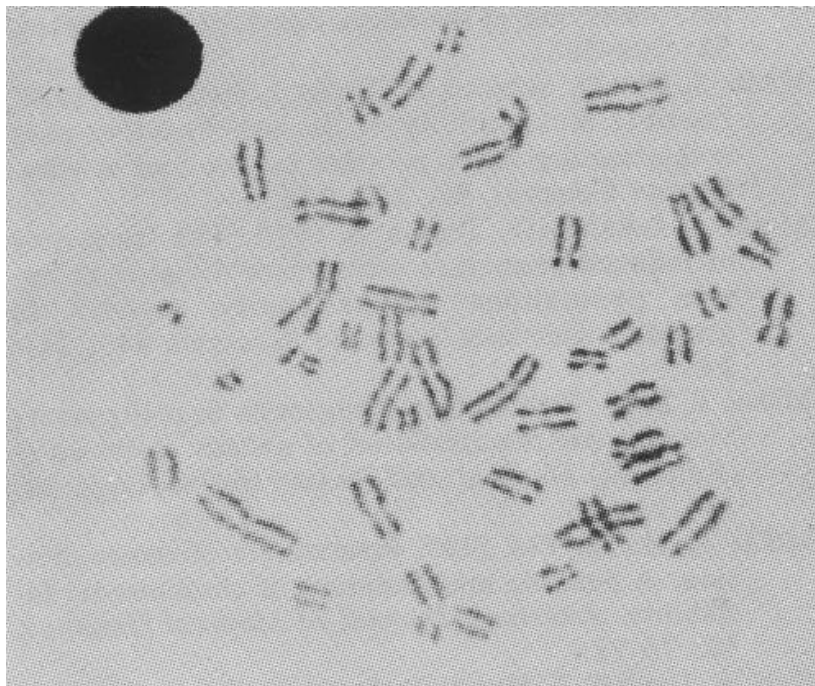
A kariotípus valamennyi esetben eltérés nélküli volt. Jelentős individuális variabilitás volt észlelhető a törést és az időelőtti centroméra szétválást mutató mitózisok prevalenciája vonatkozásában. Az eredményeket a 6. táblázatban mutatom be.

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

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

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

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



Ez az átlagok összehasonlítását értelmetlenné tette, mindenesetre azonban a betegek és a kontrollok nem-homogén adatainak különbségei statisztikailag szignifikánsan különbözőnek mutatkoztak ( $p < 0.01$  valamennyi összehasonlítás esetén). Az individuális elemzés során nem mutatkozott összefüggés a nem-kezelt kultúrákban észlelt két

legjelentősebb anomáliát, azaz a töréseket és az időelőtti centroméra szétválást mutató esetek között. A legmagasabb törésszámot mutató páciensek esetében, így az 5.,7.,8., és 18. beteg esetében a centroméra szétválás prevalenciája nem volt magasabb. A 17. beteg esetében mind a törések száma, mind a centroméra szétválás gyakorisága nagyon magas volt. A vizsgálatot négy beteg esetében (2., 3., 17., 18. beteg) megismételtük, amely ismételten az első vizsgálat tendenciáit mutatta. Nem találtunk összefüggést a betegek kezelésében használt medikáció fajtája, dózisa és a kromoszómaaberrációk száma között. Az 6. táblázatban bemutatott 2. számú beteg az első vizsgálata során gyógyszermentes volt, azonban jelentős gyakorisággal mutatott időelőtti centroméra szétválást, amely leletet találtuk 6 hónappal később is, akkor már riszperidon medikáció mellett.

## MEGBESZÉLÉS

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

1. Kontroll személyekkel összehasonlítva a kromoszóma instabilitás relatíve gyakori szkizofréniával élő személyek között, amely mögött genetikai predispozíció és/vagy a pszichofarmakonok abnormális metabolizmusa állhat, amely utóbbira korábbi vizsgálatok már rámutattak.
2. A kromoszóma instabilitás különböző formákban manifesztálódhat, egyes betegek esetében kromoszóma fragilitásra utaló jelek észlelhetők, míg más esetekben az időelőtti centroméra szétválás a jellemző, amely a repair mechanizmusok zavarára utalhat.

### 5.4 Minor fizikális anomáliák szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban

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

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

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

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

1999-től kutatócsoportunk<sup>4</sup> kiterjesztette vizsgálatait a minor fizikális anomáliák vizsgálatára bipoláris affektív zavarban szenvedő páciensek esetében is. Ennek a

---

<sup>4</sup> A szkizofréniára és a bipoláris affektív zavarra összehasonlító MFA vizsgálatára irányuló kutatásaimat ebben az időszakban, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja támogatásával folytattam.

kiterjesztésnek két oka is volt. Kiterjesztettük vizsgálatunkat egyrészt, mivel molekuláris genetikai vizsgálatok - amelyek többek között a 18-as kromoszóma közös kóroktani szerepére utaltak mind szkizofréniában, mind bipoláris affektív zavarokban - ismét felvetették, a régről ismert "egységpszichózis"-koncepció revíziójának időszerűségét. Úgy tűnt, hogy ha sikerülne hasonlóságokat találni a szkizofrén és a bipoláris betegek MFA-profiljában, az közvetett módon támogathatná ezen újabb molekuláris genetikai irányokat. Másrészt már az 1990-es évek végétől a bipoláris betegek között elkülöníthetőnek látszott egy idegfejlődési alcsoport, amellyel kapcsolatosan a MFA-k prevalenciájának vizsgálata fontos adatokkal szolgálhatott. A 2000-es évek legelején csupán néhány alacsony esetszámú közlés volt elérhető, amely a minor fizikális anomáliák affektív zavarokban való megjelenését vizsgálta. A szakirodalomban az itt ismertetett vizsgálat volt az első, amely a minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat különösen vizsgáló Méhes-skála felhasználásával hasonlította össze a szkizofréniával és a bipoláris zavarral élő betegek minor fizikális anomália-profilját.

## MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálat során 30 szkizofréniával élő és 30 bipoláris affektív beteg, valamint 30 pszichiátriai betegségben nem szenvedő, nem, kor és etnikai származás szerint illesztett normál kontroll személy MFA vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, s más munkáinkban is használt skála segítségével. A statisztikai értékelést háromutas analízis (hierarchikus loglineáris modell) és Fisher-egzakt teszt felhasználásával végeztük, esélyhányadost (odds ratio) 95 %-os konfidencia intervallummal számoltunk. A statisztikai erő a különbségek detektálására 80 % volt. A vizsgálatba bevont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsink Deklarátumnak megfelelően.

## EREDMÉNYEK

A háromutas analízis során, az észlelt gyakoriság különbözőnek mutatkozott legalább egy csoport esetében ( $p=0.001$ ). Két csoport összehasonlítása során, a szkizofrén csoport szignifikánsan különbözött a kontroll mintától ( $p=0.002$ ) és a bipoláris csoporttól ( $p=0.021$ ). A bipoláris csoport az összes MFA vonatkozásában ezzel szemben, nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól ( $p=0.118$ ). A Fisher-egzakt teszt és az esélyhányados (odds ratio) 95%-os konfidencia intervallummal történő számolása szerint 4 MFA volt szignifikánsan gyakoribb a szkizofrén csoportban a kontrollokkal összehasonlítva (7. táblázat).

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

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

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

## MEGBESZÉLÉS

Ezen vizsgálatunk eredményei markánsan aláhúzták, hogy a szkizofrén csoportban és az individuális MFA elemzést figyelembe véve a bipoláris csoportban is, a száj és a fej régióinak MFA-i gyakoribbak a kontroll csoport adataival összehasonlítva. Felhívtuk a figyelmet a MFA-k individuális elemzésének a fontosságára, s a pszichózis-specifikus és nozo-specifikus markerek feltárására irányuló törekvésünk szempontjából különösen fontosnak találtuk, hogy azonosítható volt egy minor malformáció (barázdált nyelv), amely a normál kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan gyakrabban volt jelen mindkét betegcsoportban mindazok ellenére, hogy különbség mutatkozott a MFA-k gyakoriságában a szkizofrén és a bipoláris csoport között. Bár a bipoláris betegcsoport ebben a vizsgálatban nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól az össz-anomália szám vonatkozásában, s a szkizofrén minta a bipoláris csoporttól is szignifikánsan eltért, az individuális elemzés rámutatott az idegfejlődési zavar jelentőségére bipoláris betegek esetében is, amely hipotézis vizsgálatunk publikációja óta számos oldalról nyert igazolást.

### 5.5 Minor fizikális anomáliák erőszakos és nem erőszakos szkizofrén betegek körében<sup>5</sup>

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

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A szkizofrén pszichózisok különböző módokon kapcsolódhatnak az erőszakos viselkedéshez. Bár sok esetben a betegek pszichopatológiai és klinikai jellemzői magyarázzák az ilyen jellegű viselkedést, ugyanakkor úgy tűnik, bizonyos neurobiológiai tényezők is szerepet játszhatnak. Bár az elérhető adat ez utóbbival kapcsolatosan kevés, a súlyosan erőszakos betegek neurobiológiai jellemzőivel foglalkozó vizsgálatok, azon

<sup>5</sup> A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.



belül is leginkább a képalkotó eljárásokon alapuló tanulmányok fontos adatokkal szolgáltatottak. Az eddigi kutatások visszatérően gyakoribb frontális és a temporalis lebenybeli abnormalitásokat azonosítottak, MRI-vizsgálati eredmények csökkent szürkeállomány-térfogatot mutattak erőszakos viselkedést mutató szkizofrén betegek esetében nem erőszakos páciensekkel összehasonlítva. Mivel homicídiumot elkövetett vagy azt megkísérelt szkizofrén betegek esetében nem történt még minor fizikális anomália vizsgálat, kapcsolódva a violens szkizofrén alcsoportot tanulmányozó egyéb neurobiológiai marker vizsgálatokhoz, kutatást kezdeményeztünk, amely homicid betegek MFA-profiljának megismerésére irányult. Hipotézisünk szerint, mivel a MFA-k az abnormális korai agyfejlődés külső jegei, amennyiben azok nagyobb gyakorisággal fordulnak elő emberölést (vagy annak kísérletét) elkövetett szkizofrén betegek körében, az az idegfejlődés súlyosabb zavarát jelentheti a nem-violens szkizofrén betegek csoportjával összehasonlítva.

## MÓDSZEREK

A vizsgálati személyek első csoportja 44, emberölést vagy annak kísérletét elkövetett, szkizofréniával diagnosztizált betegből állt. A betegek ezen csoportja a vizsgálat idején az Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézetben (IMEI) kényszergyógykezelés alatt állt. A második vizsgálati csoport 22, szkizofréniával diagnosztizált pszichiátriai betegből állt, akiknek előzményében sem emberölés, sem egyéb erőszakos cselekmény nem szerepelt. A harmadik, kontroll csoportban 21 egészséges, pszichiátriai diagnózis és kezelés, valamint erőszakos cselekmény előzménye nélküli felnőtt személy vett részt. A vizsgálatba vont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarációnak megfelelően.

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

## EREDMÉNYEK

A három vizsgált csoport között magas fokban szignifikáns eltérés mutatkozott a MFA-k előfordulásában a Kruskal-Wallis próbával ( $p < 0.001$ ). A csoportok páros összehasonlítása a Mann-Whitney  $U$ -próbával is szignifikáns különbségeket hozott (emberöléses szkizofrén csoport átlag rang: 39,80, versus nem erőszakos szkizofrén csoport átlag rang: 20,91,  $p < 0.001$ , emberöléses szkizofrén csoport átlag rang: 43,35 versus normál kontrollok átlag rang: 11,31,  $p < 0.001$ , nem erőszakos szkizofrén csoport átlag rang: 31,75 versus normál kontrollok átlag rang: 11,79,  $p < 0.001$ ). A három csoport  $z$ -próbával végzett összehasonlítása testi régióként megerősítette azt a feltevésünket, hogy a fül régiójában található MFA-k a két szkizofrén csoport esetében különböznek az egészséges kontrollcsoporttól, de egymástól nem. A fej régióban és hasonlóan, a száj régióban az emberöléses szkizofrén csoport különbözött mind a nem erőszakos szkizofrén csoporttól, mind az egészséges kontrollcsoporttól. A homicid szkizofrén csoport tagjainál a MFA-k nagyobb gyakoriságát találtuk a fej és a száj régiójában, összehasonlítva a nem erőszakos szkizofrén csoport tagjaival, és nagyobb gyakoriságát a fül, fej, szem és láb régiókban,

mint a normál kontroll személyek körében. A nem erőszakos szkizofrén betegek nagyobb számú MFA-t mutattak a fül régióban a normál kontroll személyeknél.

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

## MEGBESZÉLÉS

Mivel kiindulópontunk, hogy a MFA-k a praenatalis idegrendszeri fejlődés zavarának fenotípusos markerei, amennyiben az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknek nagyobb számban találunk ilyen anomáliákat, az támogathatja azt a feltételezést, hogy a betegek ezen alcsoportjában súlyosabb neurobiológiai deficit azonosítható. Eredményeink összhangban vannak a képalkotó eljárások során találtakkal, amelyek kifejezettebb strukturális abnormalitást találtak erőszakos szkizofrén betegeknek a nem erőszakosokhoz képest. Vizsgálatunk másik jelentős eredménye szerint, az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknek a MFA-k a fej és a száj régiójában gyakrabban fordulnak elő, mint a nem erőszakos páciensek esetében. A homicid előzménnyel rendelkező és a nem-homicid szkizofrén páciensek kötődési profilját összehasonlító egy másik vizsgálatunkban, markáns különbséget találtunk a két csoport esetében a Szülői Bánásmód Kérdőívvel, ahol érdekes módon a nem erőszakos szkizofrén betegek a szülői bánásmód kedvezőtlenebb mintázatát mutatták mint az erőszakos páciensek, így arra következtetünk, hogy az erőszakos szkizofrén betegek alcsoportjában elsősorban a markáns idegfejlődési deficit tartható meghatározó kóroktani tényezőnek.

### 5.6 Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett minor fizikális anomália vizsgálatok<sup>6</sup>

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

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

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

---

<sup>6</sup> A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az endofenotípusok a betegség kialakulásért felelős gének és a klinikai tünettán közötti átmenet objektíven mérhető komponensei, melyek elkülönülnek a pszichiátriai tünetektől, és megkönnyítik ezen kórképek etiológiájának biológiai és genetikai kutatását. Gottesman és Gould meghatározása szerint az endofenotípus: (1) egy adott betegséghez kapcsolódik, (2) öröklődik, (3) állapot-független, a betegség bármely szakaszában észlelhető, (4) tünetmentes hozzátartozókban magasabb gyakoriságot mutat, mint az átlagpopulációban és (5) családi halmozódás jellemzi. Több lehetséges endofenotípus került már azonosításra szkizofréniában: egyes specifikus kognitív deficitek és az un. enyhe neurológiai jelek (neurological soft signs), amelyek megjelenését vizsgálták szkizofréniával élő betegek, a páciensek tünetmentes hozzátartozói és egészséges kontroll személyek között is. A minor fizikális anomáliákra, mint potenciális endofenotípusokra az irányította a figyelmet, hogy egyértelműen állapot-függetlenek, azaz vonásmarkerek, valamint a vizsgálatok szerint a MFA-k gyakrabban fellelhetőek szkizofrén páciensekben, mint egészséges kontroll személyekben. Több vizsgálat is történt a MFA-k arányának szkizofréniával élő betegek tünetmentes elsőfokú hozzátartozókban történő felmérésére, azonban a vizsgálatok ellentmondásos eredményeket hoztak.

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

## MÓDSZEREK

A Méhes által kidolgozott, 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  $58.67 \pm 6.2$  év volt. Mindössze 4 hozzátartozó tartozott a szkizofréniára 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. A vizsgálatba vont személyek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsink Deklarációnak megfelelően.

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 test régióként, a választott szignifikancia-szint  $p < 0.05$  volt. Minden egyes MFA gyakoriságának elemzéséhez kétoldali Fisher-egzakt próba került alkalmazásra,  $p < 0.05$  választott szignifikancia-szinttel.

## EREDMÉNYEK

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

**8. táblázat – A két csoport MFA adatai**

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

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

**9. táblázat – Régiókénti különbségek a két csoport között**

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

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

próba:0.047) a szkizofrén páciensek hozzátartozóiban. Az egyes minor fizikális anomáliák összehasonlítása a 10. táblázatban látható. Mindössze egy minor malformáció (lapos homlok) bizonyult gyakoribbnak ( $p=0.044$ ) a szkizofrén páciensek hozzátartozói között a normál kontroll csoporttal összehasonlítva.

**10. táblázat – Individuális MFA különbségek a két csoport között**

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

## MEGBESZÉLÉS

Eredményeink szerint a minor fizikális anomáliák gyakoribbak voltak a fej és a száj régióiban szkizofrén páciensek hozzátartozóiban a normál kontrollokhoz viszonyítva, valamint az egyes MFA-k vizsgálata szerint egy minor malformáció (lapos homlok) gyakoribb volt a hozzátartozói csoportban, mint a kontroll csoportban.

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

## 6 A szociális kogníció vizsgálata szkizofréniában

### 6.1 Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben jelentősen megnövekedett az érdeklődés a szkizofréniára neurokognitív aspektusa és a betegség kimenetelét befolyásoló tényezők iránt. A kutatások metaelemzéseiből az is kiderült, hogy a neurokognitív deficitok mutatják a legkifejezettebb összefüggést a betegség funkcionális kimenetelével. Az elmúlt évek során az is világossá vált, hogy mindezen folyamatok és összefüggések között a szociális kogníció egyfajta közvetítő szerepet tölt be. Az elmúlt évtizedekben világossá vált, hogy a szociális kogníció zavara az egyik alapvető jellemző szkizofréniára esetében. A vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a szociális működés deficitjei már jóval a betegség jelentkezése előtt is jelen vannak. Ezek alapján kézenfekvő az a következtetés, hogy a

szociális kogníció<sup>7</sup> területén észlelhető deficitek a betegség premorbid vonásai, melyek a szkizofrénia szempontjából vulnerabilitási faktoroknak tekinthetők. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a szociális funkcionálás zavara a szkizofrénia központi viselkedési jellegzetességének tekinthető. A mentalizáció központi szerepet játszik a szociális kognícióban. A mentalizáció azt a készséget jelenti, hogy képesek vagyunk mások mentális állapotát megbecsülni, ezáltal szándékot, vágyat, vélekedést, érzelmeket tulajdonítani nekik. A mentalizációs készségek sérülését először autizmusban írták le. A szkizofrénia kutatásában a kilencvenes évek második felében kezdődtek intenzív vizsgálatok, melynek eredményeként ma már egyértelműen elmondható, hogy szkizofréniában is mentalizációs deficit van jelen.

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

## 6.2 Mentalizációs deficit remissziós fázisban<sup>8</sup>

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az 1990-es években a kezdeti vizsgálati eredmények azt sugallták, hogy a mentalizációs deficit az akut fázishoz köthető, elsősorban paranoid tünetekkel társul, relatíve független az IQ-tól, az első epizód során jelentkezik és remisszióban nem észlelhető. A későbbiekben összefüggést találtak a dezorganizált tünettannal és az autisztikus tünetekkel. Úgy tűnt már a 2000-es évek elején, hogy a szkizofrénia és a mentalizáció összefüggése nem magyarázható specifikus tünettani összefüggésekkel, a deficit magához a betegséghez kapcsolódik. Vizsgálati hipotézisünkben feltételeztük, hogy a szkizofréniával élő betegeknek az akut fázist követő remissziós időszakban is problémát okoz mások mentális állapotainak reprezentálása.

## MÓDSZEREK

20 remisszióban lévő paranoid szkizofréniával élő páciens és 20 életkor, nem, etnikai hovatartozás, szocioökonómiai státusz és iskolázottság alapján illesztett normál kontroll személy vett részt a vizsgálatban. A kontroll csoport pszichiátriai szempontból egészséges személyekből állt. A pszichopatológia megállapításához a Pozitív és Negatív

<sup>7</sup> „A szociális kogníció... több alfolymatot is magába foglal. A szociális interakció során a másik személy metakommunikációjából, arckifejezéséből észleljük annak érzelmi állapotát (emocionális percepció), feltérképezzük a szociális kontextust és összevetjük az adott szociális helyzettel kapcsolatos előzetes tudásunkkal (szociális percepció), és a ránk jellemző módon – azaz ahogyan általában az események okait értelmezzük (attribúciós stílus) – valamilyen mentális állapotot (intenciót, érzelmet, gondolatot) tulajdonítunk a másoknak (mentalizáció), és erre alapozva képesek vagyunk elővételezni viselkedését” (Herold és mtsai, 2016).

<sup>8</sup> A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgoztam.

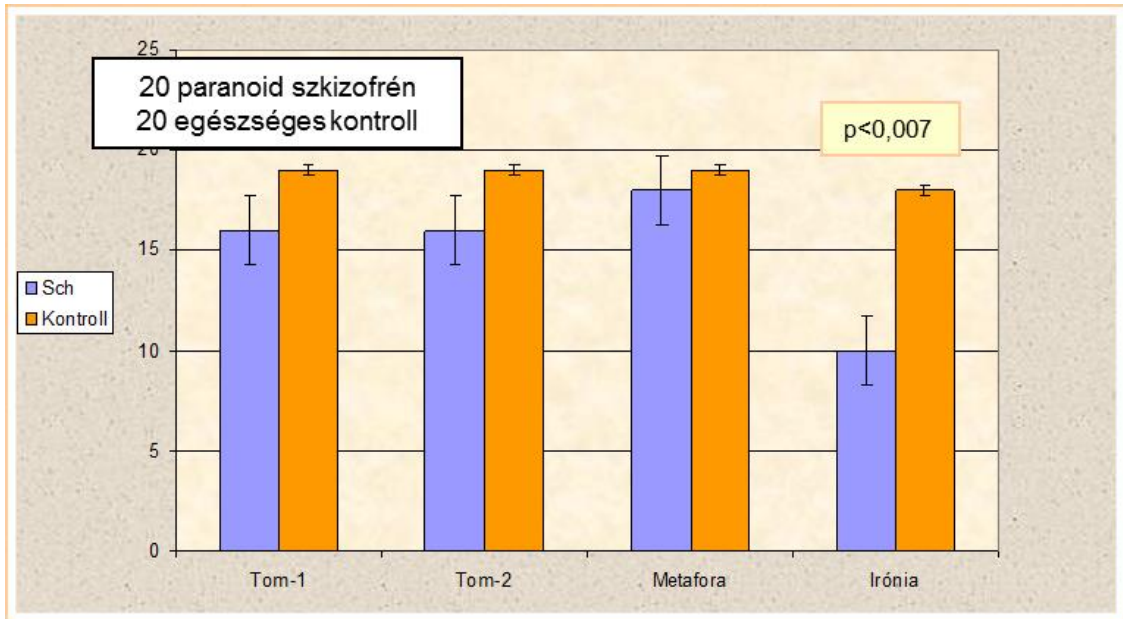
Tünet Skálát használtuk. A PANSS értéke 60 alatt volt, a szubskálákban nem volt enyhénél súlyosabb eltérésük. Mindegyik résztvevő történetbe ágyazva két elsőrendű (annak megbecslése, hogy mi a történet szereplőjének véleménye a dolgok állásáról), két másodrendű (annak megbecslése, hogy mi a történet szereplőjének meggyőződése egy másik szereplő gondolatairól), és két-két szövegbe ágyazott metafora és irónia feladatot teljesített. A feladatokat korábbi vizsgálatok mintájára adaptáltuk. Irodalmi adatok szerint a metafora megértése az elsőrendű tudatelméleti készségekhez, míg az irónia megértése a másodrendű tudatelméleti készségekhez kapcsolható. A történeteket felolvastuk a résztvevőknek, és realitáskérdésekkel ellenőriztük, hogy megértették-e. A feladat során a résztvevőknek a történetek szereplőinek intencióit, mentális állapotait kellett értelmezni. A válaszokat akkor fogadtuk el helyesnek, ha a résztvevők pontosan tudták értelmezni az adott helyzetet. A vizsgálatot három vizsgáló (Tényi Tamás, Herold Róbert, Lénárd Kata) végezte, akik a vizsgálat előtt végzett próba-vizsgálat során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a Cohen kappa értéke 0,75 felett volt. Ha a metafora vagy az irónia feladatban az adott résztvevő képes volt egy feladatot helyesen értelmezni a kettőből, akkor a feladat teljesítését helyesnek fogadtuk el. Mivel a vizsgálatban azok vettek részt, akik a realitáskérdéseket helyesen tudták értelmezni, ezért a feladatok pontértéke 0 vagy 1, azaz helyes vagy helytelen volt. A vizsgálatba vont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarátumnak megfelelően.

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

## **EREDMÉNYEK**

A szkizofrén páciensek átlag PANSS értéke 55,70 pontnak adódott (SD:4,6001). A részfeladatokból képzett összesített mentalizációs teljesítményt figyelembe véve Mann-Whitney tesztel szignifikánsan gyengébb teljesítmény volt észlelhető a szkizofrén csoportban ( $U=93,500$ ;  $p=0.001$ ). Korreláció analízissel összefüggés volt a mentalizációs teljesítmény és a között, hogy milyen csoporthoz tartozott a vizsgált személy (0,388;  $p=0.013$ ). Az elsőrendű mentalizációs feladatban négy szkizofrén páciens adott rossz választ, míg a kontroll csoportban egy helytelen válasz született. A Fisher-egzakt teszt nem mutatott szignifikáns eltérést ( $p=0.171$ , odds ratio [OR]=4,750 [CI: 0,481; 46,906]). Nem volt szignifikáns eltérés a másodrendű mentalizációs feladatban sem. Itt is négy helytelen válasz volt a szkizofrén csoportban és egy a kontroll csoportban ( $p=0.171$ , OR=4,750 [CI: 0,481; 46,906]). A metafora feladatban két helytelen válasz volt a szkizofrén csoportban és egy a kontroll csoportban. Az eltérés nem volt szignifikáns ( $p=0.500$ , OR: 2,111; CI: 0,176; 25,349). Az irónia feladatban 10 páciens oldotta meg rosszul a feladatot, míg a kontroll csoportban 2 helytelen válasz született. A Fisher-egzakt teszt szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutatott a szkizofrén csoportban ( $p=0.007$  OR=9,000, CI: 1,638; 49,446).

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



Összehasonlítottuk a négy feladatot abból a szempontból, hogy volt-e kapcsolat a négy feladatban nyújtott teljesítmény között. Az egész vizsgálati populációt elemezve pozitív korreláció mutatkozott az elsőrendű és másodrendű mentalizációs feladatban nyújtott teljesítmény (0,543;  $p=0.0001$ ) és a metafora, illetve az irónia feladatban nyújtott teljesítmény (0,435;  $p=0.005$ ) között. A normál kontroll csoportban nagyon kevés hibát vétettek a résztvevők, így statisztikai szempontból a korreláció nem volt értékelhető. A szkizofrén csoportban a Pearson korrelációanalízis nem mutatott összefüggést a részfeladatokban nyújtott teljesítmények között. A szkizofrén páciensek összesített mentalizációs teljesítménye a legerősebb korrelációt az irónia feladatban nyújtott teljesítménnyel mutatta (0,671;  $p=0.001$ ), de összefüggés mutatkozott az elsőrendű (0,559;  $p=0.01$ ) és a másodrendű (0,559;  $p=0.01$ ) mentalizációs teljesítménnyel is. Nem mutatkozott korreláció a tünettan súlyosságával, az életkorral és a betegség hosszal.

## MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban - a szakirodalomban elsőként - azt találtuk, hogy a páciensek mentalizációs teljesítménye remissziós fázisban is gyengébb volt, amit leginkább az irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozta meg. A két vizsgálati csoport között szignifikáns eltérés volt a mentalizációs teljesítményt illetően, a szkizofrén páciensek összességében rosszabbul teljesítettek. Ugyanakkor a mentalizációs teljesítmény elkülönítette egymástól a két vizsgálati csoportot, ami arra utal, hogy a mentalizációs deficit magára a szkizofréniára volt jellemző, annak remissziós fázisában. Ezt a mentalizációs teljesítményt leginkább az irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozta meg. Nem volt összefüggés az életkorral vagy a betegség hosszal, ami azt mutatja, hogy a mentalizációs problémák nem a szkizofrénia krónikus aspektusával magyarázhatóak. A részfeladatok esetében az irónia feladatban a szkizofrén páciensek szignifikánsan gyengébben teljesítettek. Az akut fázishoz képest az eltérés enyhébbnek és kevésbé nyilvánvalónak bizonyult. Így az egyszerű „tudatelméleti” feladatokat a páciensek többnyire sikeresen oldják meg, de a kifinomultabb „tudatelméleti” készségeket igénylő irónia esetén a deficit manifesztálódik.



### 6.3 Nyelvpragmatikai deficit szkizofréniában<sup>9</sup>

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

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

#### HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Kognitív tudományi és nyelvfilozófiai tézis, hogy a mások tudásáról való gondolkodásunk és a nyelv adekvát használata szorosan összefügg egymással, így a mentalizációs és a nyelvpragmatikai kutatások eredményei között szoros kapcsolat és kölcsönhatás tételezhető fel. A szkizofréniában észlelhető mentalizációs deficit esetében is felmerül, hogy ez összefüggést mutathat a nyelvi készségekkel. Annak tanulmányozása, hogy a mondatok hogyan szövődnek diskurzusba, és hogyan értelmeződnek a szöveggörnyezetben érdekes felismeréseket eredményezett, melyekre először a filozófus Herbert Paul Grice irányította a figyelmet, majd később az antropológus Dan Sperber és a nyelvész Deirde Wilson pontosította és részletezte ezen eredményeket. A kommunikációs aktus a beszélő és a hallgató közötti kölcsönösen elvárt együttműködésre támaszkodik. Az együttműködés alapja az a hallgatólagos elvárás, hogy a közölt információ releváns, informatív, szavahihető, érthető, egyértelmű, tömör és rendezett legyen. Ezen szabályok, Grice terminológiájában maximák, biztosítják, hogy annyira legyünk informatívak, amennyire az szükséges (mennyiségi maxima), azt állítsuk, amit igaznak vélünk (minőségi maxima), arról beszéljünk, amiről szó van (relevancia maxima), úgy, hogy az világos legyen (mód maxima) és hogy az udvariasság megfelelő szintjét válasszuk (udvariassági maxima). A legérdekesebb felfedezés azonban az volt, hogy a releváns társalgás ezen irányelveit milyen gyakran megsértjük, illetve, hogy milyen gyakran veszik semmibe ezeket a szabályokat a beszélők beszédük során azért, hogy a hallgatók beszúrassák saját feltételezéseiket, amely feltételezések adják aztán a beszélő valódi üzenetét. Mivel a grice-i maximák megsértésének dekódolása összefüggést mutat a tudatelméleti készségekkel, ezért a mentalizációs deficittel járó pszichopatológiai állapotok tanulmányozása fontos adalékot nyújthat a mentalizációs zavar természetével kapcsolatban. Ismert közlés, amely szerint autista gyermekek sikertelenül igyekeznek dekódolni a társalgási maximák megsértésével kifejezett üzenetet.

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

<sup>9</sup> A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgoztam.

láttuk ismételtelen megvizsgálni, hogy paranoid szkizofrén betegek esetében észlelhető-e zavar a relevancia maxima dekódolásának folyamata során.

## MÓDSZEREK

A vizsgálatban 26 paranoid szkizofréniában szenvedő beteg és 26 normál kontroll személy vett részt. A pácienseket és a kontroll személyeket nem, kor, etnikai hovatartozás és iskolázottság szempontjából illesztettük egymáshoz. Csak olyan betegeket vettünk fel a vizsgálatba, akik esetében a PANSS 60 és 80 közötti értéket mutatott. A vizsgálatba vont betegek valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálat céljával kapcsolatos részletes tájékoztatás után a Helsinki Deklarációnak megfelelően. Az intellektuális deficit kizárására a Wechsler teszt performációs próbáit alkalmaztuk. A relevancia maxima megsértésének dekódolási készségét 4 rövid, "kérdés - felelet párral" vizsgáltuk<sup>10</sup>. A "párbeszédekben" a válaszoló explicit megállapítása valójában egy rejtett, negatív véleményt sugallt. A vizsgált személyeknek értelmezni kellett a párbeszédekben adott válaszokat. A vizsgálók 0 és 2 pont közötti tartományban pontoztak minden választ, ahol 0 pont járt akkor, ha a vizsgált személy egyáltalán nem értette a válaszban rejlő valódi véleményt és 2 pont, ha helyesen értelmezte a valós üzenetet. Egy-egy vizsgált személy így maximum 8 pontot kaphatott. A vizsgálatot 3 vizsgáló (Tényi Tamás, Szili Imola, Herold Róbert) végezte, akik egy vizsgálat előtt végzett mérés során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a Cohen kappá értéke 0,75 felett volt. Az eredményeket kétmintás Student t-próbával és a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel értékeltük ki.

## EREDMÉNYEK

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

## MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk eredményei támogatták a nyelvpragmatikai diszfunkcionalitás meglétét szkizofréniában. Új eredmény volt, hogy szemben az addig egyetlen, a grice-i maximákra irányuló szisztematikus vizsgálattal, deficitet találtunk a relevancia maxima megsértésének dekódolása során is. Az eredmények alapján valószínűsíthető volt, hogy a nyelvpragmatikai készségek deficitesebb szerepet játszik abban, hogy a szkizofrén páciensek kevésbé képesek mentalizációs készségeiket működtetni. A szemiozsis neuropszichológiájával kapcsolatos eredmények fényében fontosnak látszott a szkizofréniában észlelhető szociális kogníciós zavarok elemzése során a pragmatikai diszfunkciók további részletes vizsgálata, amellyel kapcsolatos későbbi vizsgálatainkat, a következő fejezetekben mutatom be.

---

<sup>10</sup> Az általunk kidolgozott módszert egy – a szkizofrén nyelvhasználattal foglalkozó - kézikönyv a pragmatikai deficit és a mentalizációs zavar feltérképezésének szenzitív eszközeként véleményezte, s ajánlotta a további nyelvpragmatikai kutatások számára.

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

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

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

### HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Számos vizsgálat igazolta a mentalizáció deficitet jellegét szkizofrénia akut és remissziós fázisában is, s mivel a neurodevelopmentális elmélet a szkizofrénia agypatológiájának jelenleg is legelterjedtebb teóriája, így célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a mentalizációs/tudatelméleti deficit és korai fázisú betegek strukturális agypatológiai eltéréseinek összefüggéseit. Vizsgálati hipotézisünk szerint a szkizofréniával élő páciensek magasabb számban mutatnak mentalizációs deficitet a normál kontrollokkal összehasonlítva, valamint a gyengébb mentalizációs készségek együtt járnak a tudatelméleti képességekért felelős szürkeállományi struktúrák volumenének redukciójával.

### MÓDSZEREK

18 szkizofrénia diagnózisával kezelt beteget (11 férfi és 7 nő) vontunk be a vizsgálatba. Valamennyi beteg esetében a betegség 5 éven belül indult a vizsgálat időpontjához viszonyítva. A betegek fenntartó második generációs antipszichotikus terápiában részesültek (amisulprid n=2, aripirazol n=2, clozapin n=2, olanzapin n=3, riszperidon n=7, ziprazidon n=1) egy beteg kivételével, aki olanzapin és flupenthixol hosszúhatású injekció kombinációs kezelésben részesült. A kontroll csoportot 21 egészséges személy (11 férfi és 10 nő) alkotta, akiknek egyéni és családi pszichiátriai anamnézise negatív volt. Kor, iskolázottság, szocioökonómiai és foglalkozási státusz vonatkozásában a kontrollok illesztettek voltak a vizsgált csoporttal. Az intelligencia mérésére a Wechsler intelligencia tesztet használtuk, a pszichopatológiai státuszt a PANSS felhasználásával vizsgáltuk. A mentalizációs teljesítményt Faux pas (társalgási baklövés) feladatokkal vizsgáltuk, amelyek olyan szociális helyzeteket mérnek fel, ahol a személy valami olyant mond, amit nem szabadott volna, megsértve így az elvárt szociális szabályrendszert, s amely mögött a mentalizáció finom deficitje húzódik. A tesztet komputerezált formában mutattuk be a vizsgált személyeknek, a maximum elérhető pont a Faux pas feladatok alapján 10 volt.

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

## EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A szkizofréniával élő betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a Faux pas feladatokban, amely a mentalizációs deficit meglétére utalt (szkizofrén csoport átlaga= 6.3, SD= 2.6; kontroll csoport átlaga=8, SD=1.4,  $p=0.016$ ). A PANSS egyetlen értéke sem mutatott szignifikáns összefüggést a Faux pas teljesítménnyel (pozitív tünetek  $r= -0.031$ ,  $p=0.9$ ; negatív tünetek  $r=-0.138$ ,  $p=0.59$ ; általános tünetek  $r=0.018$ ,  $p=0.94$ ; PANSS összpontszám  $r=-0.062$ ,  $p=0.81$ ). A faux pas teljesítmény nem korrelált egyetlen demográfiai jellemzővel sem (kor  $r=0.22$ ,  $p=0.93$ ; betegségkezdés  $r=0.007$ ,  $p=0.979$ ; betegség hossza  $r=-0.086$ ,  $p=0.736$ ). Kiterjedt szürkeállomány redukciót találtunk voxel-alapú morfometriás vizsgálattal a frontális, a temporalis és az occipitalis lebenyben, valamint a cerebellumban (11. táblázat). Nem volt olyan agyi régió, ahol a szkizofrén csoport a kontroll csoporttal összehasonlítva szignifikáns volumentöbbletet mutatott volna.

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

Anatomical locations (BA)	Peak t-scores	Peak Z-scores	Peak cluster extents	MNI			P
				x	y	z	
R Frontal superior medial gyrus (BA 10)	4.27	3.78	9964	14	46	11	<0.000
<i>R Rectus gyrus (BA 11)</i>	<i>4.23</i>	<i>3.75</i>		<i>11</i>	<i>43</i>	<i>-15</i>	<i>&lt;0.000</i>
<i>R Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>4.16</i>	<i>3.71</i>		<i>11</i>	<i>50</i>	<i>-26</i>	<i>&lt;0.000</i>
R Temporal medial gyrus (BA 21)	3.81	3.44	7493	57	5	-32	<0.000
<i>R Temporal inferior gyrus (BA 38)</i>	<i>3.77</i>	<i>3.41</i>		<i>45</i>	<i>-9</i>	<i>-31</i>	<i>&lt;0.000</i>
<i>R Temporal inferior gyrus (BA 20)</i>	<i>3.70</i>	<i>3.36</i>		<i>41</i>	<i>-4</i>	<i>-36</i>	<i>&lt;0.000</i>
L Temporal inferior gyrus (BA 20)	3.62	3.30	2725	-49	-7	-32	<0.000
<i>L Temporal medial gyrus (BA 21)</i>	<i>3.37</i>	<i>3.11</i>		<i>-45</i>	<i>-5</i>	<i>-20</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>L Hippocampus</i>	<i>3.19</i>	<i>2.98</i>		<i>-38</i>	<i>-13</i>	<i>-11</i>	<i>&lt;0.002</i>
L Frontal inferior gyrus (BA 47)	3.58	3.26	821	-44	33	-2	<0.001
<i>L Insula</i>	<i>3.22</i>	<i>2.98</i>		<i>-38</i>	<i>29</i>	<i>6</i>	<i>&lt;0.001</i>
R Frontal superior gyrus (BA 10)	3.56	3.25	316	19	66	11	<0.002
R Precentral gyrus (BA 6)	3.55	3.24	1015	33	-10	67	<0.001
<i>R Precentral gyrus (BA 6)</i>	<i>3.49</i>	<i>3.19</i>		<i>20</i>	<i>-16</i>	<i>53</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>R Paracentral lobule (BA 6)</i>	<i>3.10</i>	<i>2.88</i>		<i>9</i>	<i>-17</i>	<i>54</i>	<i>&lt;0.002</i>
R Temporal inferior gyrus (BA 20)	3.53	3.23	404	64	-17	-28	<0.001
L Parahippocampal gyrus (BA 28)	3.52	3.22	590	-15	-10	-30	<0.001
L Frontal superior gyrus (BA 10)	3.50	3.21	346	-23	54	-1	<0.001
L Temporal superior gyrus (BA 45)	3.50	3.20	926	-47	-30	4	<0.001
<i>L Temporal superior gyrus (BA 22)</i>	<i>3.03</i>	<i>2.83</i>		<i>-57</i>	<i>19</i>	<i>1</i>	<i>&lt;0.002</i>
L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)	3.46	3.17	1699	-19	45	-15	<0.001
<i>L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>3.31</i>	<i>3.05</i>		<i>-17</i>	<i>37</i>	<i>-16</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>L Orbitofrontal superior gyrus (BA 11)</i>	<i>3.22</i>	<i>2.98</i>		<i>-15</i>	<i>54</i>	<i>-14</i>	<i>&lt;0.001</i>
L Cerebellum	3.44	3.16	745	-27	-59	-62	<0.001
<i>L Cerebellum</i>	<i>3.14</i>	<i>2.92</i>		<i>-17</i>	<i>-55</i>	<i>-61</i>	<i>&lt;0.002</i>
<i>L Cerebellum</i>	<i>3.12</i>	<i>2.90</i>		<i>-14</i>	<i>-75</i>	<i>-56</i>	<i>&lt;0.002</i>
L Fusiform gyrus (BA 36)	3.43	3.15	483	-47	-37	-29	<0.001
R Occipital medial gyrus (BA 19)	3.40	3.13	454	40	-82	4	<0.001
R Cerebellum	3.38	3.11	1210	45	-52	-54	<0.001
<i>R Cerebellum</i>	<i>3.29</i>	<i>3.04</i>		<i>35</i>	<i>-53</i>	<i>-50</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>R Cerebellum</i>	<i>3.04</i>	<i>2.83</i>		<i>39</i>	<i>-56</i>	<i>-58</i>	<i>&lt;0.002</i>
R Precentral gyrus (BA 4)	3.26	3.02	666	33	-28	58	<0.001
L Temporal medial gyrus (BA 21)	3.26	3.01	574	-55	-57	2	<0.001
<i>L Temporal medial gyrus (BA 37)</i>	<i>3.23</i>	<i>2.99</i>		<i>-45</i>	<i>-63</i>	<i>4</i>	<i>&lt;0.001</i>
<i>L Calcarine (BA 18)</i>	<i>3.12</i>	<i>2.90</i>		<i>-25</i>	<i>-64</i>	<i>9</i>	<i>&lt;0.002</i>
L Orbitofrontal medial gyrus (BA 11)	3.11	2.89	233	-37	56	-12	<0.002
L Occipital inferior gyrus (BA 18)	3.07	2.86	279	-36	-89	-6	<0.002
R Temporal inferior gyrus (BA 21)	3.03	2.82	224	68	-31	-19	<0.002

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

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

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

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

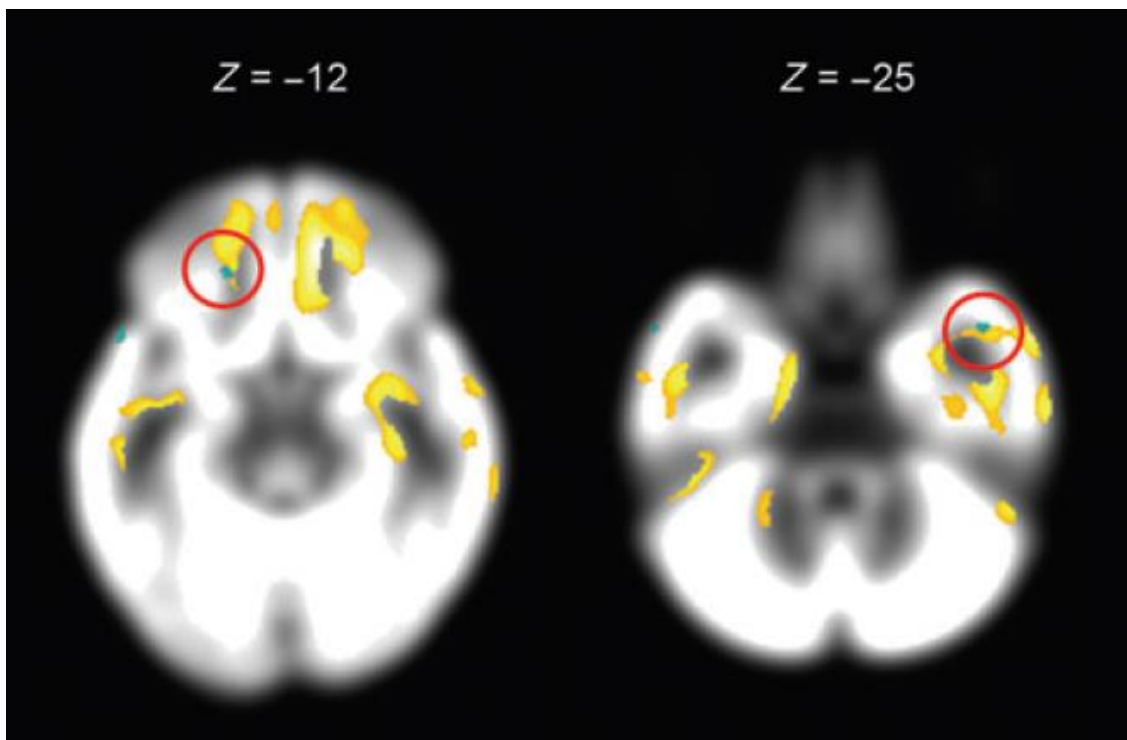
**12. táblázat – Szürkeállomány redukció és mentalizációs teljesítmény közötti szignifikáns korrelációk a szkizofrén csoportban. Forrás: Herold és mtsai (2009).**

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

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

Végezetül; a szürkeállomány csökkenésre vonatkozó VBM eredmények és a Faux pas eredmények és a szürkeállomány redukció összefüggésére vonatkozó eredmények összevetése után, a szkizofrén csoport esetében két olyan területet azonosítottunk, amelyek esetében a gyenge mentalizációs teljesítmény korrelált a szürkeállomány redukciójával, ezek a bal orbitofrontalis régió (MNI: -19 34 -14, Brodmann 11) és a jobb temporalis pólus (MNI: 43, 5, -25, Brodmann 21) voltak (3. ábra)

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



Vizsgálatunk a szakirodalomban az első volt, mely kapcsolatot igazolt a mentalizációs deficit és a szürkeállomány eltérő volumene között szkizofréniaiban. Eredményeink a temporalis és az orbitofrontalis területek strukturális abnormalitására mutattak rá a

mentalizációs deficit háttereként szkizofrénia korai fázisában, s aláhúzták a korai felismerés és a megfelelő kezelés szükségességét.

## **6.5 A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegekénél<sup>11</sup>**

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

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

### **HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS**

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

### **MÓDSZER**

A vizsgálatban 19 paranoid szkizofréniaival élő beteg és 19 életkor, nem, iskolázottság, és általános intelligencia (Wechsler teszt) szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt. A vizsgálat idején a betegek mindegyike klinikailag stabil állapotban volt, és a vizsgálatot megelőző egy hónapban nem mutatkozott a tünetek szignifikáns rosszabbodása. A pszichopatológia megállapításához a Pozitív és Negatív Tünet Skálát használtuk (PANSS). A vizsgálatban résztvevők esetleges általános neurokognitív zavarának kizárására a Wechsler tesztet alkalmaztuk. A beteg- és az egészséges csoportot a teszt verbális és performációs tesztjei alapján is illesztettük. Vizsgálatunk célja szempontjából különösen fontos volt, hogy a résztvevők általános intelligencia szintje a normál tartományba tartozzon (beteg csoport: 95-127, átlag=109.00, S.D. ±9.35; kontroll csoport: 95-122, átlag=113.63, S.D. ±6.99).

A nyelvi kompetencia vizsgálatára 4 féle feladatot alkalmaztunk: 5 metafora-, 5 irónia-, 4-4 társalgási implikátúra- (mennyeségi-, minőségi-, mód-, relevancia implikátúra), 4 kontroll implikátúra, és 5 szemantikai feladatot. Ezekből 3 feladattípus (a metafora feladatok, az irónia feladatok és a társalgási implikátúrák) mérte a nem szószerintiség

---

<sup>11</sup> A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.

megértésének képességét. Az összesen 35 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült tesztsort olvastuk fel a résztvevőknek egy-egy személyes interjú keretében. Az interjúk hanganyagát rögzítettük, és a felvett interjúkat utólag, egymástól függetlenül értékelte ki két vizsgáló (Varga Eszter, Schnell Zsuzsanna). A feladatok után elhangzó kérdésekre adott válaszok 0 és 2 pont közötti tartományban lettek értékelve. Vizsgálatunkban a történetekbe ágyazott metafora és irónia feladatokat korábbi vizsgálatok mintájára írtuk meg. Az összesen 5 darab metafora feladatból 3 feladat konvencionális metaforákat tartalmazott, 2 feladat pedig újszerű metaforákat. A feladatok során a résztvevőknek a történetekbe foglalt társalgások során elhangzott metaforikus kijelentések nem szó szerinti jelentését kellett kikövetkeztetniük. A bemutatott 5 irónia feladatban pedig az ugyancsak történetekbe foglalt társalgások során elhangzott ironikus kijelentések implikált tartalmát kellett megérteniük.

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatához hasonlóan, a társalgási implikatúra feladatok rövid párbeszéd formájában kerültek bemutatásra. A párbeszédekben a válaszadó kijelentése minden esetben megsértette a társalgási maximák egyikét. 4-4 feladatot alkalmaztunk a 4 féle grice-i implikatúra dekódolási képességének mérésére, ezeken túlmenően pedig 4 kontroll feladatot, amelyek nem tartalmaztak implikatúrát, így nem sértették a grice-i társalgási maximák egyikét sem. A feladatok után 2 kérdést tettünk fel. Az első, az úgynevezett nyelvi kérdés volt, amely az egyes maximák megsértésének megfelelő dekódolási képességet mérte. A második, az úgynevezett mentalizációs, nyelvpragmatikai kérdés volt. Itt a történetben szereplő válaszadók mentális állapotait kellett helyesen kikövetkeztetni. A társalgási implikatúra feladatokban adott válaszok részletes elemzéséhez a nyelvi és a mentalizációs kérdéseket külön-külön pontoztuk. A szemantikai feladatok rövid, két mondatból álló, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben különböző tárgyak egyszerű fizikai kölcsönhatásaiból szőtt rövid történetek kerültek leírásra. A szövegekben nem szerepeltek személyek, társas interakciók, nem szó szerinti kifejezések, így a kérdések megválaszolásához mentalizációs aktivitásra nem volt szükség.

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

## **EREDMÉNYEK**

A szkizofrén csoport szignifikánsan rosszabb teljesítményt nyújtott az újszerű metaforákat tartalmazó feladatokban ( $\chi^2=5.591$ ;  $p=0.018$ ), a relevancia implikatúra feladat nyelvi ( $\chi^2=18.36$ ;  $p<0.001$ ) és mentalizációs ( $\chi^2= 5.30$ ;  $p=0.021$ ) részében, a mód implikatúra feladatok nyelvi ( $\chi^2=8.45$ ;  $p=0.004$ ) és mentalizációs ( $\chi^2= 15.61$ ;  $p<0.001$ ) részében, a mennyiségi implikatúra feladatok nyelvi ( $\chi^2=15.12$ ;  $p<0.001$ ) és mentalizációs ( $\chi^2=19.85$ ;  $p<0.001$ ) részében, és a minőségi implikatúra feladatok

mentalizációs részében ( $\chi^2= 15.42$ ;  $p<0.001$ ). A vártak megfelelően nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport teljesítménye között a szemantikai feladatokban ( $\chi^2=2.08$ ;  $p=0.149$ , n.s.) és a kontroll implikátúra feladatokban ( $\chi^2=0.48$ ;  $p=0.483$ , n.s.). Ugyanakkor, a szkizofrén csoport nem teljesített szignifikánsan rosszabban a konvencionális metaforákat ( $\chi^2=0.641$ ;  $p=0.423$ , n.s.) tartalmazó feladatokban, az irónia feladatokban ( $\chi^2=1.62$ ;  $p=0.202$ , n.s.), valamint a minőségi implikátúra feladatok nyelvi részében sem ( $\chi^2=3.84$ ;  $p=0.052$ , n.s.).

### 13. táblázat – A két csoport összehasonlítása

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



<sup>a</sup>Kruskal-Wallis non-parametrikus teszt.

<sup>b</sup>Statisztikailag szignifikáns különbségek,  $p < 0.05$ , uncorrected. Vastaggal jelöltük azokat az értékeket, melyek a Bonferroni korrekció elvégzését követően is szignifikánsak maradtak.

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

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

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

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

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

„magasabb IQ” szkizofrénia alcsoport eredményeit és az egészségesek eredményeit, azt találtuk, hogy ezek a betegek csupán a társalgási implikaturák nyelvi ( $\chi^2=4.369$ ;  $p=0.037$ ) és mentalizációs ( $\chi^2=12.560$ ;  $p<0.001$ ) feladatait oldják meg szignifikánsan rosszabbul a kontroll személyekhez képest.

## MEGBESZÉLÉS

Íróniaértésre vonatkozó eredményeinkből az látszik, hogy az esetleges kompenzáló stratégiák alkalmazására főleg a magasabb IQ-val rendelkező betegek voltak képesek. Mivel - a relevanciaelmélet értelmében - az írónia megértése mentalizációs aktivitást igényel, feltételezhető, hogy azok a betegek, akik intellektuális képességeikre támaszkodva képesek kompenzáló stratégiák alkalmazására, tulajdonképpen hiányzó mentalizációs képességüket kompenzálják. Kizárhatónak tartjuk viszont azt a megfontolást, hogy betegeink esetleg valóban képesek a társalgásban résztvevő szereplők mentális állapotainak teljes mértékű figyelembe vételére annak érdekében, hogy dekódolják az ironikus kijelentést, hiszen a maximasértéseket tartalmazó feladatok mentalizációs kérdéseire nem tudtak helyes választ adni, hasonlóan korábbi vizsgálatokhoz.

### 6.6 Szkizofrén betegek írónia értelmezésének és kontextus feldolgozásának vizsgálata funkcionális MRI-vel<sup>12</sup>

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.

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

## HÁTTÉR CÉLKITŰZÉS

A szkizofréniában észlelhető mentalizációs zavar funkcionális agyi hátterét feltáró tanulmányok tanulsága szerint, szkizofrén betegeknél a mentalizációs aktivitást igénylő feladatok alatt szignifikáns agyi aktivációs eltérések mérhetőek az egészséges személyek agyi aktivációihoz képest. Fokozott agyi aktivitást írtak le a parietalis cortex, a temporalis cortex superior és középső részén, bizonyos prefrontalis területeken, a thalamus és a cerebellum egyes régióiban, míg csökkent aktivitás volt jellemző a temporalis lebeny inferior részén, az inferior occipitalis cortex, a medialis prefrontalis cortex és a prefrontalis cortex laterális részén. A szkizofréniában szenvedők sérült mentalizációs képessége így szerepet játszhat az írónia nem szó szerinti jelentésének értelmezési zavarában. A 2010-es évek elejéig – amikor ezt a kutatást indítottuk - alig néhány

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

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

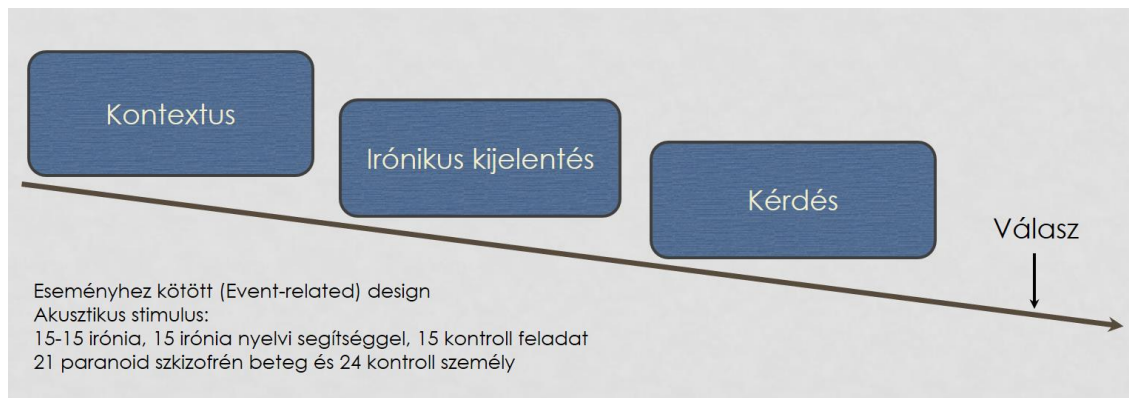
## MÓDSZEREK

Vizsgálatunkban 21 paranoid szkizofréniával élő beteg és 24 életkor és iskolázottság szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt. A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike jobbkezes volt, ezt az Edinburgh Handedness Inventory teszttel állapítottuk meg.

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

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

### 4. ábra - A vizsgálat fázisai és módszertana.



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

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

## EREDMÉNYEK

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

A szkizofrénia csoportban nem találtunk szignifikáns összefüggést a PANSS értékek és az irónia, valamint az irónia segítséggel feladatokban nyújtott teljesítmény között. Továbbá, nem volt szignifikáns összefüggés a PANSS pozitív skálán adott pontszámok, a PANSS depresszió skálán adott pontszámok és a kontroll feladatokban elért teljesítmény között sem. Ezzel szemben szignifikáns negatív korrelációt találtunk a PANSS negatív skálán kapott pontok és a kontroll feladatokban elért pontszámok között ( $\rho = -0.6765$ ,  $P < 0.001$ ), a PANSS általános pszichopatológia skálán kapott pontok és a kontroll feladatokban nyújtott teljesítmény ( $\rho = -0.6427$ ,  $P < 0.01$ ), valamint a PANSS összesített pontszáma és a kontroll feladatok során kapott pontszámok között ( $\rho = -0.7297$ ,  $P < 0.01$ ).

A szkizofrén csoportban az általános intelligencia hányados szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az irónia és az irónia segítséggel feladatokban elért pontok között ( $\rho = 0,5108$ ,  $P < 0.05$ , és  $\rho = 0,5584$ ,  $P < 0.05$ ). A képzettség iskolai éveiben kifejezett száma és a kontroll feladatokban nyújtott teljesítmény között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a betegcsoportban ( $\rho = 0,4864$ ,  $P < 0.05$ ).

*Szignifikáns aktivációk a „kontextus” fázis alatt :*

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

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

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

*Szignifikáns aktivációk az „ironikus kijelentés” fázis alatt :*

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

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

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

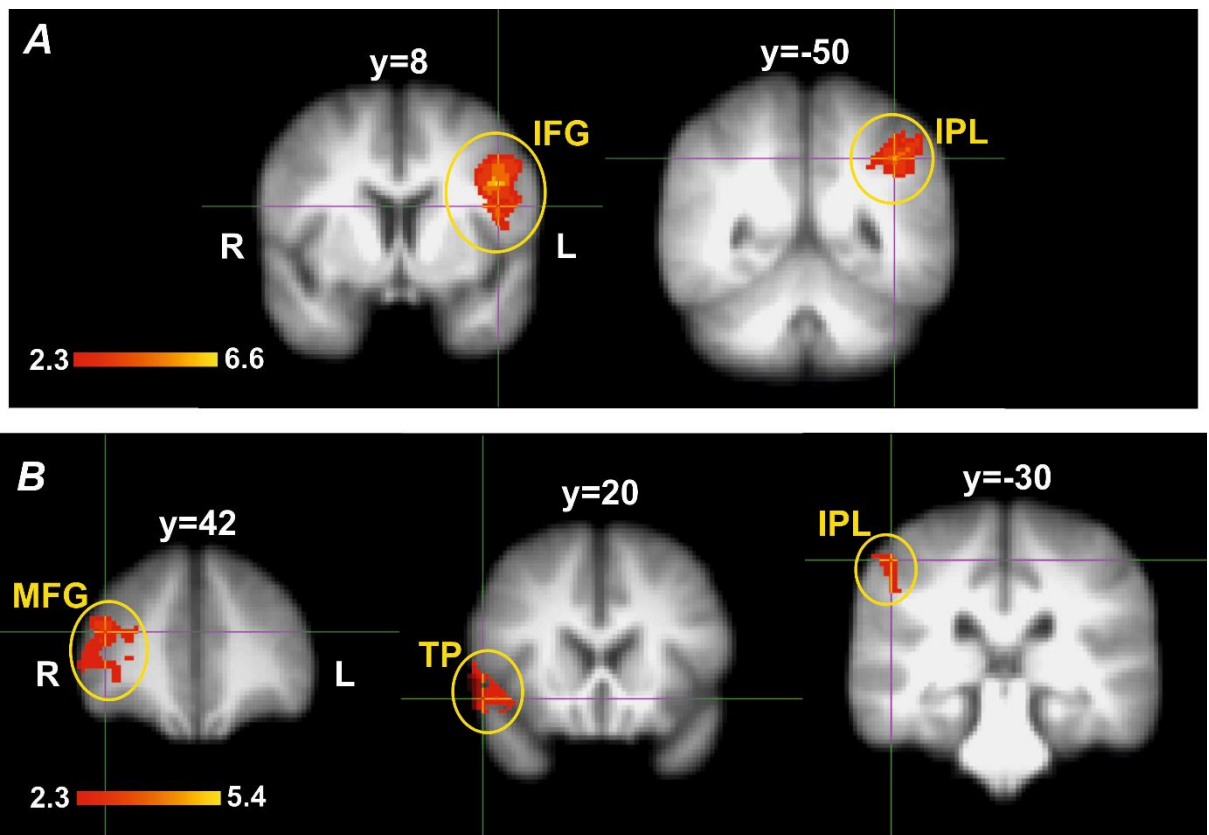
*Szignifikáns aktivációk a „kérdés/válasz” fázis alatt:*

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

**5.ábra – Aktivációk a kontextus és az irónikus kijelentés fázisban. Forrás: Varga és mtsai (2013)**

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

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



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

## MEGBESZÉLÉS

Eredményeink szerint a szkizofrén csoport nem volt képes dekódolni az ironikus kijelentések implicit tartalmát, hasonlóan korábbi vizsgálatokhoz. Érdekes módon, a nyelvi segítség hatására - amely a megnyilatkozó mentális állapotának leírásával a megnyilatkozás implicit tartalmát explicitté tette - a szkizofrén csoport teljesítménye nőtt, és a két csoport közötti szignifikáns különbség eltűnt. Ezzel összhangban, amíg az irónia feladatok megoldása közben a két csoport agyi aktivációs mintázata között szignifikáns különbségek mutatkoztak, addig a nyelvi segítséget tartalmazó irónia feladatok megoldása közben nem találtunk szignifikáns különbségeket a két csoport agyi aktivációs mintázata között. Az irónia feladatok kontextus fázisában a kontroll

személyek a bal féltekei temporo-parietalis junctio és a bal precuneus területén mutattak szignifikáns aktivációkat. Ezzel ellentétben, a szkizofrén csoport nemcsak a temporo-parietalis junctio/precuneus területén mutatott aktivációt, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózatot detektáltunk, amely prefrontalis, temporo-parietalis és subcorticalis területeket is magába foglalt.

Az irónia feladatok esetében a kontextus fázis alatt a csoportok közötti összehasonlításban a betegek csoportjában figyeltünk meg szignifikánsan nagyobb aktivációkat a bal gyrus frontalis inferior pars opercularis területén, valamint a bal inferior parietalis lobulus (a lokális maximum az anterior intraparietalis sulcusban volt látható) régiójában. Látható, hogy a szkizofrén csoport nem tudta megfelelően értelmezni az irónia feladatokat. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a leírt, csoportok közötti aktivációk egyrészt a megnövekedett nyelvi igénybevétel kompenzálását szolgálhatják, másrészt a társas interakciókat tartalmazó információk értelmezésének megnövekedett erőfeszítését tükrözik. A kontextus fázis alatt megfigyelt eredményeink a szkizofréniában feltételezett kontextus feldolgozási zavarra utalnak. A betegek aktivációi nem tükrözik mentalizációs erőfeszítést, esetükben inkább nyelvi és auditoros reprezentációval kapcsolatos területek működése figyelhető meg a bal oldali gyrus frontalis inferior, a jobb oldali gyrus temporalis superior, a bal gyrus temporalis medialis és a jobb gyrus temporalis superior területeinek aktiválásával. Az ironikus kijelentés fázisában is mutatkozott szignifikáns csoportok közötti különbség. Azt találtuk, hogy az egészséges csoport lényegesen jobban igénybe vette a jobb dorsolateralis prefrontalis kéreghez, a jobb temporalis pólushoz, valamint a jobb inferior parietalis lobulushoz köthető képességeket az ironikus kijelentés értelmezéséhez. Ennek értelmében a szkizofrén csoportban a jobb dorsolateralis prefrontalis kéreg területén megfigyelt gyengébb aktiváció a kontroll személyekhez képest egybevág a szkizofréniában leírt „hipofrontalitás” elmélettel. Eredményeink azt mutatják, hogy szkizofréniában, az ironikus kijelentés indirekt tartalmának megértési zavarával párhuzamosan egy abnormális, szegényes neuronális működés figyelhető meg a frontális, a temporalis és a parietalis régiókban.

Eredményeink alapján felvethető, hogy a mentalizációs képességek fejlesztése lehetséges terápiás cél lehet a szkizofrénia komplex terápiájában, továbbá, hogy az eredményeinkre épülő tréning technikák beilleszthetőek lehetnének a szkizofrén betegek szociális kognitív és interaktív képességeit fejlesztő remediációs terápiáiba.

## **6.7 Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére szkizofréniában<sup>13</sup>**

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.

### **HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK**

Korábbi vizsgálatainkhoz kapcsolódva ebben a tanulmányban arra voltunk kíváncsiak, hogy a jó neurokognitív képességekkel rendelkező szkizofrén betegek csoportjában

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

milyen aktivációs mintázatot látunk irónia feladatok megoldása közben. A vizsgálattal kapcsolatos hipotézisünk az volt, hogy a betegek hasonlóan jól oldják meg a feladatokat, mint az egészségesek, ezzel szemben a két csoport agyi aktivációs mintázatában jelentős eltérések mutatkoznak, miszerint a betegek nem aktiválják a mentalizációval kapcsolatos neuronális hálózatokat.

## MÓDSZEREK

14 szkizofrén beteget és 14 kontroll személyt vizsgáltunk fMRI-vel. A kontroll csoport tagjai neuropszichiátriai szempontból egészséges személyek voltak. A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike jobbkezes volt, ezt az Edinburgh Handedness Inventory teszttel állapítottuk meg. A vizsgált személyek általános intelligenciáját Wechsler teszttel mértük, 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:  $p=0.16$ ).

A feladatok megfeleltek a már említett korábbi vizsgálatunkban használt feladatoknak. A feladatok bemutatására „event-related design”-t használtunk, korábbi vizsgálatunkkal megegyezően. A feldolgozás során a csoportok közötti különbségek megállapítására kétmintás t-próbát és Mann-Whitney tesztekkel használtunk. A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](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

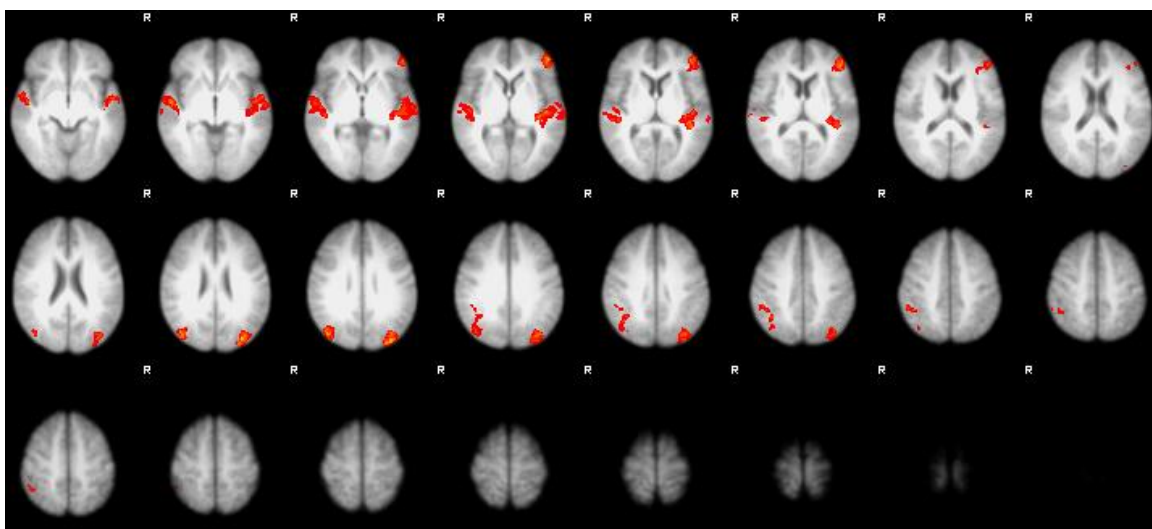
A két csoport feladatokban nyújtott teljesítménye között nem volt szignifikáns különbség (Mann-Whitney teszt: irónia:  $p=0.5$ ; kontroll:  $p=0.155$ ). Az aktivációs mintázatokat a 6.-8. ábra mutatja be. Az I>K kontrasztban a kontextus fázis alatt az egészségesek a bal féltekei inferior parietalis lobulus (IPL), a bal precuneus, valamint a bal oldali cuneus területén mutattak aktivációkat. A betegek ezzel szemben kiterjedt aktivációkat mutattak több corticalis és subcorticalis régióban, mindkét agyféltekében. A kontextus fázis alatt szignifikáns csoportok közötti különbségeket is detektáltunk, melyek szerint a betegek jobban aktiválták a bal féltekei gyrus frontalis medialis (MFG, BA 6), a bal inferior parietalis lobulust, valamint a bal thalamust, egészen a bal parietalis opercularis régióig (gyrus supramarginalis anterior része) és a bal Heschl's gyrusig. A jobb féltekében



ugyancsak a MFG (BA 6), az IPL, valamint a jobb dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) területén találtunk az egészségesekénél szignifikánsan nagyobb aktivációkat.

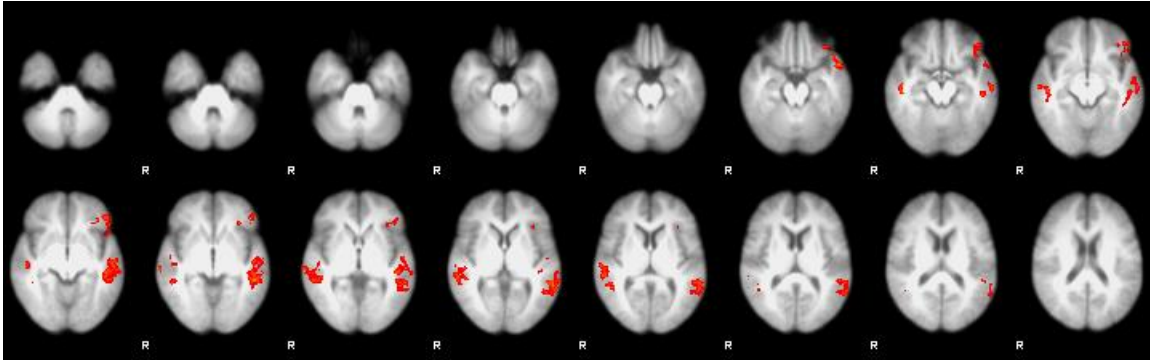
Az I>K kontrasztban az ironikus kijelentés fázis alatt az egészségesek a következő agyi régiókat aktiválták: gyurus frontalis superior (SFG) a bal féltekében, egészen a dorsomedialis prefrontalis cortexig (DMPFC) és a paracingulumig; a bal gyurus temporalis medialis anterior régióját (MTG), egészen a Broca régióig; a jobb oldali sulcus temporalis superior (STS). Ezzel szemben a betegek a bal oldali MTG posterior részét, egészen a gyurus temporalis superior (STG) hátsó régiójáig terjedően (ez megfelel a Wernicke areának), valamint az ezekkel homológ jobb oldali struktúrákat, illetve a bal temporalis pólust aktiválták egészen a Broca area-ig. Ebben a fázisban a két csoport között nem volt látható szignifikáns aktivációs különbség. A kérdés/válasz fázis I>K kontrasztban egyik csoport sem mutatott szignifikáns aktivációkat. Mivel a kontextus fázis alatt jelentős aktivációs különbségeket detektáltunk a két csoport között – annak ellenére, hogy hasonlóan jól oldották meg a feladatokat – ezért post hoc megvizsgáltuk, hogy a betegek szignifikánsan nagyobb aktivációi nem tükrözhetnek-e deaktivációs elégtelenséget. Ezen hipotézis vizsgálatára deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a kontextus fázis alatt. Azt találtuk, hogy míg az egészséges személyek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak a jobb és bal oldali IPL területén, a bal gyurus frontalis medialis (premotor area, BA 6) területén, valamint a bal planum temporale régiójában egészen a Heschl's gyurusig terjedően, addig a betegek esetében ugyanebben a fázisban deaktiváció nem volt látható.

**6.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 gyurus temporalis medialis, jobb oldali inferior parietalis lobula, jobb gyurus occipitalis superior, valamint a bal oldali gyurus frontalis medialis. A csoportanalízisben a Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése  $Z > 2.3$  cluster, és a  $P = 0.05$  korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Forrás: Varga és mtsai (2015).

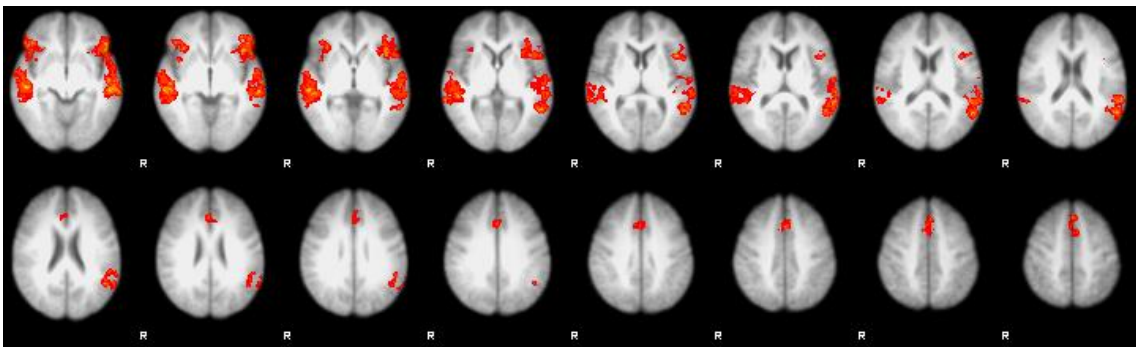


**7. ábra** - Az irónia>kontroll kontrasztban az ironikus kijelentés rész értelmezése közben a szkizofrén személyek esetében a következő agyterületeken figyeltünk meg aktivációkat:

Jobb és bal oldali gyrus temporalis medialis és bal temporalis pólus. A csoportanalízisben Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése  $Z > 2.3$  cluster, és a  $P = 0.05$  korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Forrás: Varga és mtsai (2015).



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



## MEGBESZÉLÉS

Jelen vizsgálatunk eredménye szerint – hasonlóan egy előző vizsgálatunkhoz – 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. Az ironikus kijelentés alatt az egészséges csoport az

irodalomból ismert mentalizációs funkcióval kapcsolatos fő régiókat aktiválta. Az egészségesekkel ellentétben a betegek a kontextus fázisban nemcsak a temporo-parietalis junctio/precuneus területén mutattak aktivációkat, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózat volt megfigyelhető, amely prefrontális, temporo-parietalis és subcorticalis területeket is magába foglalt. Ugyanebben a fázisban a csoportok közötti összehasonlítás során szignifikánsan nagyobb aktivációkat találtunk a betegeknél a jobb és bal premotor cortexben, valamint a jobb és bal IPL területén. 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.

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.

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

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

## **7 Ritka pszichiátriai tünetek pszichopatológiai és pszichodinamikus vonatkozásai szkizofrén pszichózisokban**

### **7.1 Bevezetés**

Az elmúlt közel harminc évben született pszichopatológiai témájú dolgozataim, kazuisztikáim átdolgozása és kibővítése nyomán, 2009-ben - a hazai szakirodalomban elsőként - könyvet publikáltam, amelyben a ritka pszichiátriai tünetekkel kapcsolatos klinikai megfigyeléseimet adtam közre (Tényi,2009<sup>14</sup>). Értekezésemben hat olyan ritka

---

<sup>14</sup> A könyvvel 2010-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

pszichopatológiai jelenséget mutatok be, amelyet a pszichiátriai szakirodalomban elsőként közöltem.

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

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

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

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

A pszichiátriai szakirodalomban – 1990-ben, majd 1993-ban - elsőként számoltunk be egy szkizofréniával élő páciens esetéről, akinél a sajátsszag téveszme és a megfertőzöttségi doxasma koegzisztálása volt észlelhető. Az eset elemzése során felhívtam a figyelmet a tárgyvesztéseknek a másodlagos tünetek kialakításában játszott szerepére.

## 7.3 A szelf klonális pluralizációja – a kóros identifikációk egy általunk leírt formája<sup>15</sup>

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

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

Vörös V., Tényi T., Simon M., Trixler M./2003/:'Clonal pluralization of the Self': A new form of delusional misidentification syndrome. **Psychopathology**,36, 46-48.

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

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

Ebben a fejezetben olyan pszichopatológiai jelenségekkel foglalkozom, melyekben a páciens önmaga vagy a külvilág észlelésével, érzékelésével, illetve felismerésével kapcsolatosan alakít ki téveszméket. Murai és munkatársai megkülönböztetni javasoltak két alapvetően különböző típusú mechanizmust a deluzív miszidentifikációk körében. **Az egyik a Capgras típusú kóros identifikáció** (ebbe a csoportba tartozik a Capgras tünet mellett például a Frégoli tünet is), melyben a központi jelenség egy létező személy félreismerése, miszidentifikációja. **A másik a klonális pluralizációs típus**, melyben nem maga a miszidentifikáció a kulcskérdés, tehát nincs a szigorú értelemben vett felismerési zavarról szó, hanem a pluralizáció a központi jelenség, vagyis egy téveszme egy személy

<sup>15</sup> A kutatás időszakában a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja és az Oktatási Minisztérium Békésy György Posztdoktori Ösztöndíja támogatásával dolgoztam.

többes, több példányban való létezéséről. Dolgozatomban bemutatom egy paranoid szkizofréniában szenvedő páciensünk esetét, aki úgy érezte, hogy belőle több is létezik. Ilyen jellegű esetismertetéssel a vonatkozó szakirodalom áttekintése során nem találkoztunk, így az újonnan leírt jelenséget a „szelf klonális pluralizációjának” javasoltuk elnevezni.

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

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

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

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

A dolgozatban a korai időszakban jelentkező posztpartum terhességi téveszme két esetét mutatom be. Az első egy posztpartum kezdődő szkizoaffektív pszichózis esete, akinek családi anamnézisében az anya szkizoaffektív zavara és szülési élménnyel járó álterhessége szerepel. A másik eset egy már ismert szkizofrén nőbetegben megjelenő posztpartum terhességi téveszme bemutatása.

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

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

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

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

Ebben a fejezetben egy igen ritka pszichopatológiai jelenséggel, a férfi pácienseknél megjelenő terhességi téveszmével foglalkozom, s a rövid áttekintést egy saját megfigyelt esetünk bemutatásával is kiegészítem, amelyben elsőként írtam le esetet, ahol a terhességi téveszme és a megfertőzöttségi doxasma társulva jelent meg.

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

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

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

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

Az indukált pszichózis ritka kórkép, lényege, hogy egy krónikus pszichotikus pácienssel (induktor) szoros kapcsolatban levő személy (indukált) átveszi az induktor téveszméjét. Alexander Gralnick 1942-ben 103 eset elemzése alapján a folie a deux négy alcsoportját különítette el:

1. folie imposée (egy pszichotikus téveszméjének egy nem pszichotikus általi átvétele, mely szeparáció után megszűnik);
2. folie simultanée (szimultán megjelenése valamilyen paranoid vagy depresszív téveszmének két pszichiátriai betegségre predisponált személy esetében);
3. folie communiquée (tünetindukció, ahol a téveszme az induktortól való szeparáció után is perzisztál);
4. folie induite (a recipiensnél az indukció után új, a korábbtól eltérő tematikájú doxazmák jelentkeznek).

Elsőként közöltünk leírást két altípus (a folie communiquée és a folie simultanée) együttes megjelenéséről.

## 8 Minor fizikális anomáliák és szteroid-profilok vizsgálata hangulatzavarokban

### 8.1 Minor fizikális anomáliák nem-familiáris unipoláris major depresszióban<sup>16</sup>

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

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

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

---

<sup>16</sup> A kutatást ebben az időszakban, a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíja támogatásával folytattam, amelyet második alkalommal nyertem el.

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Bár az unipoláris major depresszió etiológiáját illetően a multifaktoriális eredettel kapcsolatos felfogás a legelterjedtebb, bizonyos tanulmányok - már az 1990-es évek végén -hangsúlyozták, az egyes agyterületek esetében észlelhető fejlődési zavarok meglétét is.

Vizsgálatunk időszakában azonban összesen két publikáció volt elérhető, amely unipoláris major depressziós betegek körében tanulmányozta a MFA-k prevalenciáját. A 2000-es évek elején kezdeményezett, majd publikált vizsgálatunk célja az volt, hogy – az általunk a vizsgálatunkban használt és már ismertetett Méhes-skála segítségével - adatokat nyerjünk a MFA-k gyakoriságára unipoláris rekurrens major depressziós betegek esetében, amely révén indirekt információkhoz juthattunk az unipoláris major depresszió etiológiájában esetlegesen szerepet játszó idegfejlődési komponenssel kapcsolatosan, illetve úgy véltük, hogy kapcsolódhatnak eredményeink a funkcionális pszichózisok un. kontinuum elméletéhez is. Ez utóbbihoz kapcsolódva, csak olyan unipoláris major depressziós betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknek a családi anamnézise hangulatzavarok és szkizofrénia vonatkozásában negatív volt.

## MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálatban 30 unipoláris, rekurrens major depresszióban szenvedő beteg és 30 pszichiátriai betegségben nem szenvedő kontrollszemély MFA vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, korábbi munkáinkban is használt és már publikált skála segítségével. A két csoport tagjait nem, kor és etnikai szempontok szerint párosítottuk. A betegek és a kontrollok csoportjába is csak olyan személyeket vettünk fel, akik esetében a családi anamnézis hangulatzavarok és szkizofrénia szempontjából negatív volt. A betegek esetében a betegségkezdés 20 és 45 éves kor között volt. Az összmarker szám elemzésére a Mann-Whitney U-próbát, majd három alcsoport (1: nincs MFA 2: egy vagy két MFA van, 3: három vagy több MFA van) kialakítása után, a Pearson khi-négyzet próbát alkalmaztuk. Az egyes MFA-k gyakoriságát a Pearson khi-négyzet próba és a Fisher-egzakt teszt alkalmazásával vizsgáltuk.

## EREDMÉNYEK

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

## MEGBESZÉLÉS

Ebben a vizsgálatban nem találtunk különbséget a nem-familiáris, unipoláris rekurrens major depressziós betegek és a kontrollszemélyek minor fizikális anomália-profilja között. Az általunk használt, a Waldrop-skálánál jóval részletesebb és megfelelőbbnek tartható skála alkalmazásával, nem tudtuk megismételni Lohr és munkatársai eredményét, akik szignifikánsan gyakoribbnak találták a MFA-k megjelenését unipoláris depresszióban. Eredményeink csak óvatos következtetéseket engedtek meg, azonban az elmondható volt, hogy ezen negatív vizsgálat arra mutathat rá, hogy a nem-familiáris unipoláris major depresszió - a pszichózisok kontinuumán - a kongenitális szkizofréniához viszonyítva a másik póluson helyezkedik el, amely kórkép esetében azok a hasonlóságok, amelyek a szkizofrénia és a bipoláris zavarok marker-profilja esetében észlelhetők, eltűnni látszanak.

### 8.2 Minor fizikális anomáliák bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban<sup>17</sup>

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

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

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

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

## MÓDSZEREK

30 bipoláris I-es zavarban és 30 bipoláris II-es zavarban szenvedő beteget vizsgáltunk, összehasonlításként 30 egészséges kontroll személyt vontunk be a vizsgálatba. A kontrolllok

<sup>17</sup> A kutatást a pécsi Pszichózis Kutatócsoport vezetőjeként 2013-tól a Nemzeti Agykutatási Program-KTIA-13-NAP-A-II/12 - támogatásával folytattam.



esetében kizártuk a személyt, ha egyéni vagy családi anamnézisében pszichiátriai betegség szerepelt, szintén kizártuk azon személyeket a kontrollok közül, akiknek családi anamnézisében befejezett szuicídium szerepelt. Korábbi vizsgálatainkhoz hasonlóan a Méhes-skálát használtuk a minor fizikális anomáliák prevalenciájának meghatározására. A vizsgálatot két független vizsgáló (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) végezte, interrater reliabilitást számolva a kappá érték megfelelőnek bizonyult ( $kappa > 0.75$ ). A statisztikai analízis a Kruskal-Wallis teszt felhasználásával és a Fisher-egzakt teszttel történt, a csoportok többszörös összehasonlítása esetén Bonferroni korrekciót alkalmaztunk ( $p=0.016$ ).

## EREDMÉNYEK

A három csoport összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk a csoportok között a minor anomáliák összesített száma, a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok prevalenciája, valamint a fül és a száj régiói esetében észlelhető MFA gyakoriság vonatkozásában (15.-20. táblázat)

### 15. táblázat - Vizsgált személyek és az MFA-k száma

MFA-k száma

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

### 16. táblázat – Személyek, a minor malformációk száma, páros összehasonlítása\*.

Minor malformációk száma

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

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

### 17. táblázat – Személyek, a fenogenetikai variánsok száma, páros összehasonlítása\*.

Fenogenetikai variánsok száma

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

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

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

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

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

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

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

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

**20. táblázat – Három csoport összehasonlítása.**

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

Páros összehasonlításokat használva (p=0.016-os szignifikancia szint esetén), a bipoláris I-es és a bipoláris II-es csoport nem különbözött egymástól egyetlen vonatkozásban sem, míg a bipoláris I-es csoport szignifikánsan magasabb MFA számot mutatott az összsám, a minor malformációk, a fenogenetikai variánsok és a fül és száj abnormalitások gyakoriságában a kontrollokkal összehasonlítva. A bipoláris II-es csoport szignifikánsan eltért a kontrollcsoporttól az összes MFA szám, a minor malformációk száma és a fül és száj abnormalitások vonatkozásában, azonban nem volt szignifikáns különbség a fenogenetikai variánsok vonatkozásában. Az individuális elemzés rámutatott, hogy a barázdált nyelv és a gótikus szájpad esetében volt szignifikáns különbség a csoportok között, azonban míg a gótikus szájpad mind a bipoláris I-es, mind a bipoláris II-es

csoportban gyakoribb volt összehasonlítva a kontrollcsoporttal (7 eset a bipoláris I-es csoportban,  $p=0.011$ , 8 eset a bipoláris II-es csoportban,  $p=0.005$ , míg 0 eset a kontrollcsoportban), addig a barázdált nyelv csak a bipoláris I-es csoportban volt magasabb prevalenciájú a kontrollokhoz képest (9 versus 0 eset,  $p=0.002$ ).

## MEGBESZÉLÉS

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

### 8.3 Vizeletszteroid-profilok vizsgálata unipoláris rekurrens major depresszióban

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely diszfunkcionális működése és ennek kapcsán a szteroid metabolizmus változása major depresszióban régóta számos evidenciával bír. A 24 órán át gyűjtött vizeletből történő gázkromatográfiás mérés átfogó képet nyújt a szteroidok metabolikus útjairól és a szintézisben résztvevő enzimek működéséről is, kiküszöbölve az egyes szteroidokra jellemző napi ingadozásokból adódó mérési eltéréseket.

## MÓDSZEREK

Vizsgálatunk során 24 óráig gyűjtött vizeletmintákat dolgoztunk fel, amelyeket ugyanazon évszakban gyűjtöttünk, hogy elkerüljük a szteroid metabolizmus ismert évszaki ingadozásával kapcsolatos hatások befolyását. 9 depressziós férfit, 11 depressziós nőt, 8 kontroll férfit és 21 kontroll nőt vontunk be a vizsgálatba. Valamennyi unipoláris rekurrens major depressziós beteg gyógyszermentes volt legalább 7 nappal a vizsgálat előtt. Minden bevont betegnek legalább egy major depressziós epizódja volt már korábban, azonban azon betegeket, akiknek több mint három epizódja volt, kizártuk a vizsgálatból. Olyan járóbetegek kerültek kiválasztásra, akik esetében a DSM-IV kritériumai szerint major depressziót diagnosztizáltak. A kórházi tartózkodás

(hospitalizációs hatás) stresszforrás lehet a betegek számára, amely befolyásolhatja a kortizol metabolizmust, és ezáltal módosíthatja a mérési eredményeket. Azzal, hogy csak járóbetegek vettek részt a vizsgálatban, elkerültük a hospitalizáció esetleges befolyásoló hatásának a kialakulását. Mivel vizelemintákkal dolgoztunk, kiküszöböltük a vérvétel okozta stressz pillanatnyi módosító hatását is. A vizsgálatok a Helsinki Deklarációnak megfelelően történtek, a kiértékelés pedig az alábbi egyezményes irányelvek szerint történt: a vizsgálatban azon betegek vehettek részt, akik 18-nál magasabb pontszámot értek el a Hamilton-féle Depressziós Skálán (HAMD) és 20-at, vagy többet a Beck-féle Depressziós Skálán. A vizelet szteroid metabolitokat a C. H. L. Shackleton és munkatársai által kidolgozott gázkromatográfiás módszerrel határoztuk meg. A betegek mintáiban mért szteroid metabolitok 24 órás mennyiségét (mikromol/24 óra), a fontosabb szteroid termelést jellemző metabolit összegeket és enzimműködést jellemző metabolit arányokat a minta eloszlásának megfelelő statisztikai próbákkal hasonlítottuk össze (kétmintás t-próba, Mann-Whitney U próba, varianciaanalízis /ANOVA/) az egészséges kontrollok szteroid értékeivel.

## EREDMÉNYEK

A major depresszióban szenvedő betegek és a kontrollok vizeletszteroid szintjeit (mikromol/24h) (átlag±átlag standard hibája), a 11 $\beta$ -HSD aktivitást és a szignifikancia szinteket a 21. táblázatban mutatom be.

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

	Férfi		Nő	
	Betegek	Kontrollok	Betegek	Kontrollok
Androszteron	6.01±1.859	6.42±0.806	3.29±0.919	3.29±0.291
Etiokolanolon	4.42±1.764	5.08±0.849	2.39±0.446*	4.20±0.551
Androsztanediol	0.30±0.157	0.31±0.049	0.13±0.013	0.23±0.055
Dehidroepiandroszteron	0.73±0.249**	5.60±2.201	0.54±0.190	0.89±0.411
Androsztanediol	0.40±0.148	1.04±0.292	0.28±0.027	0.70±0.145
11-Keto-androszteron	0.94±0.327	1.36±0.355	0.79±0.248	1.35±0.240
11-Hidroxi-androszteron	4.24±1.147	2.58±0.399	1.78±0.369	2.13±0.212
11-Hidroxi-etikolanolon	1.31±0.475	1.95±0.509	0.73±0.198	1.30±0.293
16-Hidroxi-dehidroepiandroszteron	2.13±0.713	3.41±0.726	1.32±0.153	2.53±0.344
Androsztenirol	1.22±0.510	1.39±0.292	0.66±0.136	1.10±0.128
Tetrahidro-11-deoxikortizol	0.43±0.185	0.85±0.257	0.36±0.083	0.57±0.127
Tetrahidrokortizon	10.96±4.617	12.75±1.831	4.61±0.731	6.40±0.716
Tetrahidro-11-dehidrokorticoszteron	1.18±0.519	2.54±0.412	0.53±0.074	1.48±0.309
Tetrahidrokortikoszteron	0.83±0.361**	2.75±0.374	2.04±0.507	1.41±0.253
Allo-tetrahidrokortikoszteron	2.98±1.068*	7.99±1.971	2.51±0.360*	1.49±0.171
Tetrahidrokortizol	10.08±4.379	6.43±0.863	4.87±0.725	4.25±0.516
Allo-tetrahidrokortizol	5.44±1.282	3.10±0.281	2.34±0.451	2.04±0.387

$\alpha$ -Kortolon	5.34±2.341	6.18±1.202	3.18±0.517	2.76±0.322
$\beta$ -Kortolon	2.22±0.709**	5.26±0.787	1.24±0.184**	2.39±0.321
$\alpha$ -Kortol	1.44±0.433	1.50±0.309	0.87±0.135	0.90±0.137
kortizol	1.47±0.538	0.69±0.310	0.98±0.201**	0.46±0.082
6 $\beta$ -Hidroxi-kortizol	2.96±1.230	1.10±0.183	1.29±0.249	1.03±0.196
20 $\alpha$ -Hidroxi-kortizol	0.23±0.118	0.35±0.404	0.47±0.154	0.86±0.233
11 $\beta$ -HSD index (14+18+19)/(16+17+20)	1.04±1.123**	2.28±0.310	1.13±0.307**	1.71±0.108

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk mindkét nemnél több vizeletszteroid szintjében a normál értékekhez képest, azonban a változások többnyire eltérőek voltak az egyes nemeknél. A DHEA, a tetrahidrokortikoszteron (THB), a  $\beta$ -kortolon ( $\beta$ -CL) ( $p < 0.01$ ), az allo-tetrahidrokortikoszteron (aTHB) ( $p < 0.05$ ) szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak a depressziós férfiak körében.

Az etiokolanolon (E) ( $p < 0.05$ ) és a  $\beta$ -CL ( $p < 0.01$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziós nők csoportjában, míg emelkedett szabad kortizol ( $p < 0.01$ ) és aTHB ( $p < 0.05$ ) szinteket találtunk depressziós nők körében kontrollokkal összehasonlítva. A DHEA szintjének változásában nemi különbséget tapasztaltunk ( $F = 6,617$   $p < 0,05$ ). Míg a komponens szintje lényeges csökkenést mutatott a depresszióban szenvedő férfiaknál, addig a nőknél nem mutatott változást a kontroll értékekhez képest. Hasonlóan nemi különbséget találtunk aTHB esetében is ( $F = 13,406$ ,  $p < 0,001$ )

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

## MEGBESZÉLÉS

Fontos különbségekre mutattak eredményeink az egyes nemek esetében. A kortizol szint emelkedése a depressziós nők és a DHEA szint csökkenése a depressziós férfiak körében utalhat arra, hogy a hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely működése eltérően módosul a két nemnél depresszió esetében. A vizeletszteroid metabolit arányok alapján igazolódott, hogy a 11 $\beta$ -HSD enzimrendszer működése nemtől függetlenül módosult a depresszióban szenvedő betegeknél, azonban a változás mértéke nagyobb volt a depresszióban szenvedő férfiak esetében. Eredményeink alapján felvetettük, hogy hasznos lehet a depresszió hátterében álló biokémiai változások felderítéséhez a nemek elkülönített vizsgálata. A csökkent DHEA szint megfontolandó lehetőséget vet fel az alkalmazott gyógyszeres kezelés szempontjából is, mivel egyes tanulmányok beszámolnak olyan esetekről és vizsgálatokról, amelyekben a DHEA pótlás hatására enyhültek a depresszió klinikai tünetei.

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

### 9.1 Minor fizikális anomáliák vizsgálata Tourette-szindrómában

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

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

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

### HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A Tourette-szindróma gyermekkorban manifesztálódó neuropszichiátriai betegség, melynek tünettanát krónikus motoros és vokális tikkek jellemzik. Bár a betegség hátterében húzódó patofiziológiai jelenségek még csak részben ismertek, számos adat utal arra, hogy a Tourette-szindróma családokban halmozódást mutató olyan zavar, amelynél a frontális lebenyt, a bazális ganglionokat és a thalamust összekötő neurális körökben kóros dopaminerg-glutaminerg interakciók tárhatók fel, amelyek a neurokognitív funkcionálás szempontjából is konzekvenciákkal bírnak. A kórkép kóreretetének tisztázásában mind a strukturális, mind a funkcionális képkalkotó eljárások számos adatot szolgáltatottak. Ahogy az a neurodevelopmentális spektrumhoz tartozó más betegségek (autizmus, figyelemzavar, diszlexia, szkizofrénia, bipoláris affektív zavar, kényszerbetegség) esetében is tapasztalható, úgy a Tourette-szindróma kutatására is érvényes: a fenotipikus markerprofil megismerése és az abban feltárt eltérések támogatják a strukturális képkalkotó eljárások révén nyert és a kóros agyfejlődésre utaló eredményeket.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy adatokat nyerjünk a MFA-k gyakoriságára Tourette-szindrómában, amely révén indirekt adatokat nyerhetünk a kórkép etiológiájában esetlegesen szerepet játszó idegfejlődési komponensről.

### MÓDSZEREK

A prospektív vizsgálatban 24 ambuláns kezelésre vagy diagnosztikus konzultációra érkező Tourette-szindrómában szenvedő gyermek és 24 egészséges kontrollgyermek minor fizikális anomáliákra vonatkozó vizsgálatát végeztük el a Méhes által összeállított, s korábbi munkáinkban is használt és publikált skálát felhasználva. A vizsgálatot két munkatárs (Tényi Tamás, Csábi Györgyi) végezte, akik vonatkozásában interrater reliabilitás mérést végeztünk, a kappa együttható megfelelő mértéket mutatott ( $\kappa > 0,75$ ). A két csoport tagjait nem, kor és etnikai szempontok szerint párosítottuk. A betegek esetében erős fiú dominancia mutatkozott, 21 fiút és 3 lányt vizsgáltunk. A Tourette-szindrómában szenvedő betegek csoportjában a betegség kezdete 5 és 13 éves kor között volt. A vizsgálat időpontjában a gyermekek életkora 11 és 16 év között volt. 13 Tourette-szindrómás gyermek esetében a kényszerbetegség (OCD), míg 2 Tourette-

szindrómás gyermek esetében a figyelemzavar-hiperaktivitás zavar (ADHD) komorbid diagnózisa volt felállítható. Egyéb komorbid diagnózis esetén (mentális retardáció, I. vagy II. tengelyen jelölt egyéb eltérés) a beteget nem vettük fel a vizsgálatba.

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

## EREDMÉNYEK

A MFA-k gyakoriságát a Mann-Whitney U-teszttel számolva, a Tourette- szindrómás csoport esetében szignifikánsan magasabbnak találtuk azt a kontrollcsoporttal összehasonlítva (Mann Whitney U érték: 49.50,  $-Z= -4.92$ ,  $p=0,001$ ). A Tourette csoportban az átlag:5.458, standard deviáció:2.146, standard hiba:0.438. A kontroll csoportban az átlag:1.108, standard deviáció:1.178, standard hiba:0.241. Hét MFA esetében, a Tourette-szindrómás betegeknel szignifikánsan nagyobb számban találtunk elváltozást a Fisher-teszt alkalmazásával. Ahogy a 22. táblázaton látható, 4 minor malformáció (járulékos emlőbimbó, kiugró homlok, nyelv sima vagy durva pontokkal, többszörös hajforgó) és 3 fenogenetikai variáns (antimongoloid szemrés, epicanthus, gótikus szájpad) esetében találtunk szignifikánsan nagyobb számban MFA-t. Bonferroni korrekció ( $p=0.001$ ) alkalmazásával a többszörös hajforgó és a gótikus szájpad mutatott szignifikánsan magasabb gyakoriságot a Tourette csoportban a kontrollokkal összehasonlítva (22. táblázat).

### 22. táblázat – Szignifikánsan gyakoribb MFA-k Tourette-szindrómában

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

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

## MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk aláhúzta a Tourette-szindrómában leírt strukturális morfológiai tanulmányok jelentőségét. Vizsgálatunkban négy - az organogenezis időszakában

kialakult - minor malformáció és három - az organogenezist követő időszakban megjelenő - fenogenetikai variáns esetében találtunk szignifikánsan gyakoribb megjelenést Tourette szindrómában a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Fontos rámutatni arra is, hogy ezen 7 MFA közül 6 a fej régióban volt fellelhető, amely még nyomatékosabban utalhat a kóros idegfejlődéssel kapcsolatos összefüggésre. Hangsúlyozni szeretnénk a járulékos emlőbimbó és a többszörös hajforgó gyakoribb megjelenésének informatív jelentőségét, mivel a járulékos emlőbimbó kóros állapotok széles skálájával mutat összefüggést, míg az abnormális hajforgók a központi idegrendszer korai fejlődésének fontos jelzőiként kerültek leírásra.

Az agyfejlődést érintő esetleges genetikai vagy epigenetikai inzultus idejére egyetlen MFA-vizsgálatból csak nagyon óvatosan következtethetünk, biztosnak látszik, hogy újabb klinikai populációkon végzett vizsgálatok lesznek még szükségesek a Tourette-szindrómára jellemző MFA-profil megismerésére.

## 9.2 Minor fizikális anomáliák vizsgálata autizmusban

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

Az autizmus idegfejlődési (neurodevelopmentális) zavar, amelyet a szociális interakciók és kommunikáció zavarai jellemeznek, s amely jelenségekhez repetitív és sztereotíp magatartás, valamint a környezet irányában mutatott csökkent érdeklődés is társul. Több tanulmány dokumentálta a MFA-k gyakoribb megjelenését autizmusban, amely adatok a kórkép idegfejlődési hátterére utalnak. Egy nemrégiben közölt meta-analízisben Ozgen és mtsai 7 – a 18 MFA-t mérő Waldrop-skálát használó – tanulmány adatait összegezték, és a MFA-k szignifikánsan gyakoribb megjelenését találták. A Waldrop skálával kapcsolatos problémák miatt és mivel az egyes MFA-k individuális vizsgálatával kapcsolatosan alig vannak irodalmi adatok, szükségesnek láttuk megvizsgálni a MFA-k összprevalenciáját és fontosnak találtuk elvégezni az adatok individuális elemzését a Méhes skála felhasználásával.

## MÓDSZEREK

20 autisztikus zavarral élő gyermek és 20 neuropszichiátriai zavarban nem szenvedő kontroll gyermek minor fizikális anomáliákra vonatkozó vizsgálatát végeztük el a Méhes skála felhasználásával. A vizsgált autista gyermekek a pécsi Éltes Mátyás Egységes Gyógypedagógiai, Módszertani Intézmény tanulói közül kerültek ki, a kontroll gyermekek a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján álltak kezelés alatt felső légúti infekció miatt. Az autista csoportban az életkor átlaga  $9,1 \pm 2,9$  év volt, a fiúk aránya magasabb volt 14 (70%). A vizsgált autista gyermekek között 6 gyermek (30%) esetében enyhe mentális retardáció is fennállt, az IQ értéke ezen gyermekek esetében 61 és 68 között volt, amely gyermekek között szindromatológiai eset nem fordult elő, a mentális retardáció ezen esetekben idiopathiás volt. Epilepszia diagnózis nem szerepelt a vizsgált autista gyermekek esetében és nem találtunk major anomáliát sem. A vizsgált autista csoport tagjai között testvérek, rokonok nem fordultak elő. A kontroll csoport tagjait nem, kor és etnikai eredet szerint illesztettük. Eredményeinket a



Mann-Whitney U-teszt, a Fischer-egzakt teszt és a Pearson-féle korrelációs analízis segítségével elemeztük.

## EREDMÉNYEK

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

## MEGBESZÉLÉS

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a minor fizikális anomáliák gyakoribb megjelenése autizmusban támogatja a kórkép idegfejlődési elméletét, így adataink megerősítették a korábbi vizsgálatok eredményeit. Jelen vizsgálatunk során a minor fizikális anomáliák individuális elemzése arra mutatott rá, hogy a 4 szignifikánsan gyakoribb MFA közül egy volt minor malformáció (primitív fül) és három fenogenetikai variáns (abnormális filtrum, clinodactylia, 1. és 2. lábujj közti szélesebb rés), amely alapján az első és a második trimeszter során is bekövetkező, az agyfejlődést érintő inzultus valószínűsíthető.

### 9.3 Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél<sup>18</sup>

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

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

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

## HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS

A gyermekpszichiátrián belül elsősorban a pervazív zavarok (autizmus, Asperger szindróma) és bizonyos mentális retardációk (elsősorban a Williams- szindróma), esetében van hagyománya a tudatelmélettel kapcsolatos kutatásoknak. Több közlés is megjelent, amely a kromoszómaaberrációk vagy az ismeretlen etiológiájú mentális retardációk esetében vizsgálja a tudatelméleti készségeket, illetve azok zavarát. Míg korábban alapelveként fogalmazódott meg, hogy mentális retardáció esetében nincs mentalizációs deficit, az utóbbi években több tanulmányban is ennek ellenkezőjéről számoltak be. Az elmúlt 20-25 év során több közlés is született a mentalizációt vizsgáló eljárásokkal kapcsolatosan mentális retardáció esetében, mellyel szemben sokkal kevesebb kutatás történt a nyelvpragmatikai deficitre irányulóan. Jelen vizsgálatunkban

<sup>18</sup> A kutatást az Oktatási Minisztérium Békésy György Posztdoktori Ösztöndíja támogatásával folytattam.

a grice-i relevancia maxima megsértésének dekódolási zavarát tanulmányoztuk közepesen retardált, perinatalis hypoxiás etiológiájú gyermekeknél.

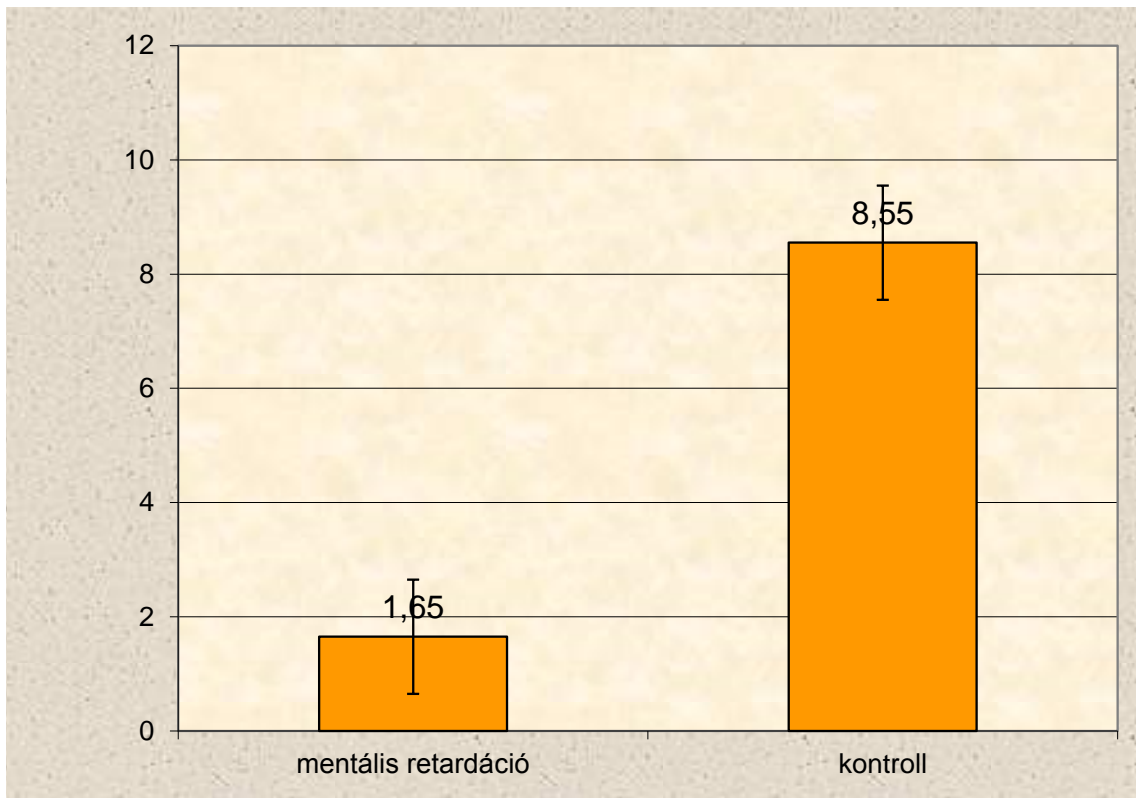
## MÓDSZEREK

20 mentálisan retardált és 20 normál kontroll gyermek esetében végeztünk vizsgálatot. A pácienseket és a kontroll személyeket nem, mentális kor, etnikai hovatartozás alapján illesztettük egymáshoz. A gyermekek intelligenciáját a Budapest-Binet teszt alapján állapítottuk meg, és az a 45 és 50-es IQ érték közöttinek adódott. A gyermekek egy gyógypedagógiai iskola tanulói voltak, a vizsgálatba csak perinatalis hypoxiás etiológiájú mentálisan retardált személyeket vettünk fel. A gyermekek az értelmi fogyatékoság mellett egyéb szomatikus betegségben nem szenvedtek, farmakoterápiában nem részesültek. Komorbid diagnózisú gyermekeket kizártunk a vizsgálatból. A beteg gyermekek életkora 12 és 14 között, a mentális elmaradás 5 és 6 év között volt. A pragmatikai deficit mérésére a grice-i relevancia maxima megsértését objektíváló 5 rövid "kérdés-felelet párt" használtunk, amely során a vizsgált személynek fel kellett ismernie a rejtett tartalmat. A vizsgált személyeknek értelmezni kellett a párbeszédekben adott válaszokat, a vizsgálók 0 és 2 pont közötti tartományban pontoztak minden választ, ahol 0 járt akkor, ha a vizsgált személy egyáltalán nem értette a válaszban rejlő valódi véleményt és 2 pont, ha helyesen értelmezte a valós üzenetet. Egy-egy vizsgált személy így maximum 10 pontot kaphatott. A vizsgálatot két vizsgáló (Csábi Györgyi, Tényi Tamás) végezte, akik egy vizsgálat előtt végzett mérés során megfelelő interrater reliabilitási eredményt mutattak, a kappa értéke 0.75 felett volt. Az eredményeket kétmintás t-próbával és a kis esetszámra való tekintettel a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel értékeltük ki.

## EREDMÉNYEK

A mentálisan retardált gyermekek szignifikánsan több hibát vétettek a relevancia maxima megsértésének dekódolása során (a betegek átlaga: 1,65; SD: 1,395; SE: 0,312; a kontrollok átlaga: 8,55; SD: 1,872; SE: 0,418). A Student t-próba magasan szignifikánsnak adódott ( $t=13,08$ ;  $p=0,0001$ ; 95% CI: [5,795, 8,005]). A kis esetszámra tekintettel eredményeinket a nem-parametrikus Mann-Whitney teszttel is ellenőriztük, amely megerősítette a talált statisztikailag szignifikáns különbséget a mentálisan retardált és az egészséges gyermekek között ( $p=0,0001$ ) (9. Ábra).

**9.ábra – Relevancia maxima megsértésének dekódolási különbsége a két csoportban.**



## **MEGBESZÉLÉS**

Vizsgálatunk először mutatott rá, hogy a perinatalis hypoxiával összefüggő közepesen mentális retardált gyermekek esetében nyelvpragmatikai deficit mutatható ki. Lényegesnek tartjuk ebből a szempontból, hogy egy etiológiailag homogén csoport esetében mutattuk ki a pragmatikai zavart, hiszen vannak olyan vizsgálatok, melyek arra hívják fel a figyelmet, hogy a mentális retardáció etiológiai faktorai nagymértékben befolyásolják, hogy milyen kognitív zavarok alakulnak ki.

## 10 Új eredmények összefoglalása

- A szkizofréniával élő és alkoholdependens betegek körében folytatott minor fizikális anomália vizsgálatunk az első volt a szkizofréniára kutatás szakirodalmában, amely a minor fizikális anomáliák gyakoriságát egy olyan mérőeszköz (Méhes-skála) felhasználásával tanulmányozta, amely elkülöníti az organogenezis időszaka alatt kialakult minor malformációkat és az organogenezist követően kialakuló fenogenetikai variánsokat. Ez az elkülönítés segítséget nyújthat az idegfejlődési deficit idejének pontosabb megismerésében (első vagy második trimeszter, esetlegesen későbbi prae-natalis/perinatalis időszak). Megállapítottuk, hogy a szkizofrén csoportban az abnormalitások 60%-a az organogenezis során alakult ki, míg 40%-a az azt követő időszakban, s hogy mind a minor malformációk, mind a fenogenetikai variánsok esetében magasabb prevalencia volt igazolható egyes individuális minor fizikális anomáliákat vizsgálva.
- Alátámasztottuk a minor fizikális anomáliák és a kromoszóma fragilitás közötti összefüggést szkizofréniában, azaz a minor fizikális anomáliák megnövekedett száma együtt járt a kromoszóma fragilitás megnövekedésével.
- Szkizofrén betegek és kontroll személyek kromoszómaaberrációkra és időelőtti centroméra szétválásra vonatkozó adatai statisztikailag szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak a szkizofrén csoportban.
- A szkizofrén és a bipoláris zavarban szenvedő betegek minor anomália-profiljára irányuló vizsgálatunk eredményei igazolták, hogy a szkizofrén csoportban, de kisebb prevalenciával a bipoláris csoportban is, a száj és a fej régióinak minor fizikális anomáliái gyakoribbak a kontroll csoport adataival összehasonlítva. A kutatás a bipoláris csoport esetében az első volt, amely a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok gyakoriságát elkülönítve elemezte.
- A szakirodalomban elsőként vizsgáltuk homicídiumot elkövetett vagy megkísérelt szkizofréniával élő betegek minor fizikális anomália-profilját, nem erőszakos páciensekkel összehasonlítva. Az emberölést elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegeknél nagyobb számban találunk minor fizikális anomáliákat, amely támogatja azon feltételezést, hogy a betegek ezen alcsoportjában súlyosabb neurobiológiai deficit azonosítható.
- A szakirodalomban elsőként számoltunk be minor fizikális anomáliák, minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetésével történő elemzéséről szkizofrén páciensek hozzátartozói körében, rámutatva, hogy az abnormalis agyi fejlődést okozó károsodások megjelenhetnek az első és második trimeszter alatt is (csak a fenogenetikai variánsok voltak gyakoribbak szkizofrén betegek hozzátartozói között), azonban jelentős adat, hogy egy minor malformáció (lapos homlok) nagyobb gyakoriságot mutatott a betegek hozzátartozóinak csoportjában. Eredményeink a minor fizikális anomáliák endofenotípus jellegére utalnak.
- Korábbi vizsgálatok a szkizofréniában észlelhető mentalizációs deficitet az akut fázishoz kötődő állapotmarkerként értelmezték, és nem találtak eltérést a remissziós fázisban. Kutatásunkban – a szakirodalomban elsőként - azt találtuk, hogy a páciensek mentalizációs teljesítménye remissziós fázisban is gyengébb volt, amit leginkább az

irónia feladatban nyújtott teljesítmény határozott meg. Megállapítottuk, hogy a mentalizációs deficit szkizofréniában vonásmarker.

- A nyelvpragmatikai készségeket tanulmányozó vizsgálatunk eredményei támogatták a nyelvpragmatikai diszfunkcionalitás meglétét szkizofréniában. Új eredmény volt, hogy szemben az addig egyetlen, a grice-i maximákra irányuló szisztematikus vizsgálattal, kutatásunkban deficitet találtunk a relevancia maxima megsértésének dekódolása során is.

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

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

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

- Egy következő fMRI vizsgálatunk eredményei szerint, 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 háttérében, deaktivációs mintázatokat vizsgáltunk mindkét csoportban a feladat kontextus fázisa alatt. Ennek eredményeképpen azt találtuk, hogy míg az egészségesek kiterjedt deaktivációs mintázatot mutattak, addig a betegek esetében egyáltalán nem detektáltunk deaktivációt.

- A szakirodalomban elsőként írtam le a megfertőzöttségi téveszme (Ekbom-tünet) és a sajtószag téveszme társulását szkizofréniában.

- A kóros identifikációk egy formáját írtuk le, amellyel kapcsolatban a „szelf klonális pluralizációja” elnevezést javasoltuk.

- A szakirodalomban elsőként közöltem a korai posztpartum időszakban megjelenő terhességi téveszme jelenségét.

- Szintén első szakirodalmi közlés volt a terhességi téveszme és a megfertőzöttségi téveszme férfi betegben történt társulásáról közölt esettanulmány.

- A szakirodalomban elsőként számoltam be, a folie a deux – Gralnick által leírt – két altípusa (a folie communiquée és a folie simultanée) együttes megjelenéséről.

- A szakirodalomban elsőként közöltünk minor fizikális anomália vizsgálatot, amelyben nem-familiáris unipoláris major depressziós betegeket hasonlítottunk össze kontroll személyekkel. Ezen negatív vizsgálat arra mutathat rá, hogy a nem-familiáris unipoláris major depresszió – a pszichózisok kontinuumán - a kongenitális szkizofréniához viszonyítva a másik póluson helyezkedik el, amely kórkép esetében azok a hasonlóságok, amelyek a szkizofrénia és a bipoláris zavarok marker-profilja esetében észlelhetők, eltűnni látszanak.
- A minor fizikális anomáliák prevalenciájára vonatkozó adataink támogatják a bipoláris I-es és bipoláris II-es zavar hátterében feltételezhető idegfejlődési deficit meglétét. Mindkét csoportban a minor malformációk gyakoribbak voltak a kontrollokhoz képest, amely adatok hangsúlyosan utalhatnak egy korai - az első trimeszterben elszenvedett - genetikai és/vagy környezeti inzultus jelentőségére a kórkép etiológiájában. Dolgozatunk az első volt a szakirodalomban, amely a minor fizikális anomáliák prevalenciáját bipoláris II-es zavar esetében vizsgálta, tanulmányunk támogatja az abnormális neurodevelopmentális folyamatok szerepét ebben az alcsoportban is.
- Vizeletszteroid-profilokat depresszióban vizsgálva, azt találtuk, hogy a kortizol szint emelkedése a depressziós nők és a DHEA szint csökkenése a depressziós férfiak körében, utalhat arra, hogy a hipotalamusz-agyalapimirigy-mellékvese tengely működése eltérően módosul a két nemnél depresszió esetében. A vizeletszteroid metabolit arányok alapján igazolódott, hogy a  $11\beta$ -HSD enzimrendszer működése nemtől függetlenül módosult a depresszióban szenvedő betegeknél, azonban a változás mértéke nagyobb volt a depresszióban szenvedő férfiak esetében.
- A szakirodalomban elsőként vizsgáltuk a minor fizikális anomáliák gyakoriságát Tourette-szindrómában. A magasabb prevalencia a betegek esetében arra utal, hogy a betegség kóreredete az idegfejlődés korai szakaszaival mutat összefüggést.
- A minor malformációkat és a fenogenetikai variánsokat elkülönítve vizsgáló tanulmányunk az első ilyen volt az autizmus kutatásában. Jelen vizsgálatunk során a minor fizikális anomáliák individuális elemzése arra mutatott rá, hogy a 4 szignifikánsan gyakoribb minor fizikális anomália közül egy volt minor malformáció (primitív fül) és három fenogenetikai variáns (abnormális filtrum, clinodactylia, 1. és 2. lábujj közti szélesebb rés), amely alapján az első és a második trimeszter során is bekövetkező, az agyfejlődést érintő inzultus valószínűsíthető.
- A szociális kogníciót mentális retardációban tanulmányozó vizsgálatunk először mutatott rá, hogy a perinatalis hypoxiával összefüggő közepesen mentális retardált gyermekek esetében nyelvpragmatikai deficit mutatható ki.

## 11 A szerző értekezéséhez kapcsolódó könyveinek, tudományos közleményeinek és könyvfejezeteinek listája.

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

### A PhD fokozat megszerzése (1998) előtti tudományos közlemények:

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

Független idéző: 1, Összes idéző: 1

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

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

Független idéző:4, Összes idéző: 5

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

Független idéző: 40, Összes idéző: 53

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

### A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni könyv:

1. **Tényi T.**/2000/:A pszichodinamikus pszichiátria a legújabb pszichoanalitikus eredmények tükrében. **Budapest, Animula**, 116 old. ISBN 963 408 176 2<sup>19</sup>

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

3. **Tényi T.** /2009/: Ritka pszichiátriai tünetek és szindrómák. **Budapest, Animula**, 160 oldal., ISBN 978 963 9751 34 7<sup>20</sup>

<sup>19</sup> A könyv egy Egyesült Államokban töltött tanulmányút során született, amelyet az Amerikai Pszichiátriai Társaság támogatott.

<sup>20</sup> A könyvvel 2010-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

## A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni közlemények:

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

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

Független idéző:8, Összes idéző: 18

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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



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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

19.Vörös V., **Tényi T.**, Simon M., Trixler M. /2003/: 'Clonal pluralization of the Self': A new form of delusional misidentification syndrome. **Psychopathology**, 36, 46-48.

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

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

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

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

Független idéző: 0 Összes idéző: 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q3

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q3,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

46. Varga E., Simon M., **Tényi T.**, Schnell Zs., Hajnal A., Orsi G., 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q2

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q1

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

**A PhD fokozat megszerzése (1998) utáni könyvfejezet:**

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

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

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

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

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

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

### **Könyvek**

1. Kállai J., Karádi K., **Tényi T.** /1998/: A térélmény kultúrtörténete és pszichopatológiája. **Tertia Kiadó, Budapest**, 206 old. ISBN 963 85866 0 5
2. **Tényi T.** /2007/: Nietzsche és a pszichológia. **Pécsi Tudományegyetem**, 159 old., ISBN: 978-963-642-168-7
3. **Tényi T.** /2013/: Pszichiátria és művészet Válogatott írások. **Pécsi Tudományegyetem**, 191 old., ISBN 978-963-642-551-7<sup>21</sup>

### **Tankönyvek, jegyzetek**

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

### **Szerkesztett könyvek**

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

### **Tankönyvfejezetek**

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

---

<sup>21</sup> A könyvvel 2014-ben a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula díját nyertem el, amelyet minden évben a legjobb monográfia szerzőjének osztanak ki.

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



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

### **Az értekezéshez nem kapcsolódó tudományos közlemények listája**

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

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

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

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

Független idéző: 2, Összes idéző: 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Független idéző: 1, Összes idéző: 1

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

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

Független idéző: 14 Összes idéző: 18

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

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

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

Független idéző: 6 Összes idéző: 8

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

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

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

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

Független idéző: 39, Összes idéző: 42

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

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

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

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

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

Független idéző: 5, Összes idéző: 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q3

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q3

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

Folyóirat besorolása: Q3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

Folyóirat besorolása: Q4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folyóirat besorolása: Q3

91. Tényi T., Móricz P., Stefanits J., Barsi P., Janszky J. /2009/ : Co-existent acquired hearing loss and right fronto-parietal meningioma as causes of musical hallucination. **Music and Medicine**, 1, 97-101.

Független idéző: 1, Összes idéző: 1

92. Vörös V., Osváth P., Fekete S., Tényi T. /2009/: Antipszichotikumok és rhabdomyolízis. A magas szérumban kreatinin-kináz érték differenciáldiagnosztikája és klinikai jelentősége a pszichiátriai gyakorlatban. **Psychiatria Hungarica**, 24,175-184.

Folyóirat besorolása: Q4

93. Vörös V., Kovács A., Herold R., Osváth P., Simon M., Fekete S., Tényi T. /2009/ : Effectiveness of intramuscular aripiprazole injection in patients with catatonia: report on three cases. **Pharmacopsychiatry**, 42,286-287.

Független idéző: 2, összes idéző: 4

94. Tényi T., Trixler M. /2010/: A művészetterápia helye a pszichiátriai betegek kezelésében. **Orvostovábbképző Szemle**, 17,12-15.

95. Tényi T. /2010/ : Tér és forma. A pszichózisok térvonatkozásainak egzisztenciál-analízise. **Helikon**, 1-2, 220-226.

96. Vörös V., Tényi T. /2010/: Az aripiprazol alkalmazása katatóniában. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 12, 373-376.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 8, Összes idéző: 8

97. Trixler M., Gáti Á., Tényi T. /2010/ : A művészi alkotás a jungi analitikus pszichológia megközelítésében. **Psychiatria Hungarica**, 25,353-358.

Folyóirat besorolása: Q4

98. Tényi T. /2010/: A Szelf pszichológiai vázlatok Nietzsche életművében. **Psychiatria Hungarica**, 25,333-352.

Folyóirat besorolása: Q4

99. Tényi T., Fekete S. /2010/: A betegségbelátás hiánya, az anozgnózia szerepe a terápiás együttműködésben és a kezelés eredményességében szkizofrén betegeknél. **Psychiatria Hungarica**, 25, Supplementum 1, 12-19.

Folyóirat besorolása: Q4

100. Pilling J., Tényi T., Fehér L. /2010/: KOMP: Szkizofrén betegek terápiás együttműködését segítő kommunikációs módszer. **Psychiatria Hungarica**, 25, Supplementum 1, 36-48.

Folyóirat besorolása: Q4

101. Tényi T. /2010/ : A bipoláris mánia fenntartó kezelésével kapcsolatos újabb eredmények. **Adherencia és pszichiátria**, 1, 2, 13-18.

102.Orsi G., Perlaki G. Kovács N., Aradi M., Papp Z., Karádi K., Szalay C.,Karádi Z., Lénárd L., **Tényi T.**, Plózer E., Gabriel R., Nagy F.,Dóczy T., Komoly S., Jokeit H., Schwarcz A., Janszky J./2011/ : Body weight and the reward system : the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men. **Brain Imaging and Behavior**, 5,149-157.

Folyóirat besorolása: Q1, Független idéző: 5, Összes idéző: 6

103.Horváth R.,Schwarz A.,Aradi M.,Auer T., Fehér N.,Kovács N.,**Tényi T.**,Szalay Cs.,Perlaki G.,Orsi G.,Komoly S., Dóczy T., Woermann F.G., Gyimesi Cs., Janszky J. /2011/: Lateralisation of non-metric rhythm. **Laterality**, 16,620-635.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 3, Összes idéző: 3

104.**Tényi T.** /2012/ : The madness of Dionysus – Six hypotheses on the illness of Nietzsche. **Confinia Psychopathologica**, Vol 1, No. 2., 149-162.

105.**Tényi T.** /2012/ : The madness of Dionysus – Six hypotheses on the illness of Nietzsche. **Psychiatria Hungarica**, 27, 420-425.

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

106.**Tényi T.**, Nagy Á., Herold R., Fekete S. /2013/ : Extended release quetiapine fumarate and pregnancy. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 15, 49-50.

Folyóirat besorolása: Q2, Független idéző: 3, Összes idéző: 3

107.**Tényi T.**/2013/: A (haldok)ló : a Szelf ellentmondásosságának mintázatai egy Raszkolnyikov álomban és Nietzsche összeomlásában. **Psychiatria Hungarica**,28, 239-260.

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

108.Lohner Sz., Vágási J., Marosvölgyi T., **Tényi T.**, Decsi T. /2014/: Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients. **Psychiatry Research**, 215,9-13.

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

109.Tényi D., Rajna P., Janszky J., Horváth Zs., **Tényi T.**, Gyimesi Cs. /2014/: Dosztojevskij epilepsziájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében. **Ideggyógyászati Szemle**, 67,52-55.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző: 0, Összes idéző: 2

110.Szekeres Gy., Herold R., **Tényi T.**, Németh A., Fehér L. és a „Szakértői Csoport a Szkirozfrénia Terápiás Ösvény Magyar Verziójának létrehozásához” /2014/ : Terápiás ösvény a szkizozfrénia kórházi kezeléséhez – ajánlás hazai szakértői konszenzus javaslatai alapján. **Psychiatria Hungarica**, 29, 441-453.

111.Bitter I., Fehér L., **Tényi T.**, Czobor P. /2015/: Treatment adherence and insight in schizophrenia. **Psychiatria Hungarica**, 30, 18-26.

Folyóirat besorolása: Q4, Független idéző:3,Összes idéző:3

112.Kovács A., Kovács A.,Hamvas E., Szabó Zs., Varga-Bodó Zs., **Tényi T.**/2015/: Induced Psychosis or Psychotic Relapse? – An Unexpected Effect of Anti-Parkinson



Treatment. **International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience**, 17, No 2, 443-445.

Folyóirat besorolása: Q3

113. Varga É.J., **Tényi T.** /2015/ : Almodóvar filmjeinek alkotás-lélektani és befogadás-lélektani megközelítése. **Pszichoterápia**, 24, 176-184.

114. Hau L., Csábi Gy., **Tényi T.** /2015/ : Anti-N-metil-D-Aszpartát-receptor-encephalitisz – útmutató a diagnosztikus és terápiás kihívásokhoz. **Psychiatría Hungarica**, 30, 402-408.

Folyóirat besorolása: Q4

115. Árkovits A., **Tényi T.** /2015/ : Psychosis in adolescence – an anthropological approach. **Psychiatría Hungarica**, 30, 418-423.

Folyóirat besorolása: Q4

116. Tényi D., Gyimesi Cs., Kovács N., **Tényi T.**, Janszky J. /2016/: The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. **Journal of Behavioral Addictions**, 5, 542-547.

Folyóirat besorolása: Q1

117. Magyar É.E., Csábi Gy., **Tényi T.**, Tényi D. /2016/ : A Yale Ételaddikciós Skála – irodalmi áttekintés. **Psychiatría Hungarica**, 31, 256-260.

Folyóirat besorolása: Q4

118. Hau L., Csábi Gy., Rózsai B., Stankovics J., **Tényi T.**, Hollódy K. /2016/: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse- the probable role of molecular mimicry or the overstimulation of CB receptors in a 17-year-old adolescent - case report. **Neuropsychopharmacologia Hungarica**, 18, 162-164.

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

119. Varga É.J., Herold R., **Tényi T.** /2016/ : A kultúra hatása a tévészmékre: A Truman Show tévészmé bemutatása. **Psychiatría Hungarica**, 31, 359-363.

Folyóirat besorolása: Q4

### **Az értekezéshez nem kapcsolódó könyvfejezetek és konferenciakötetben megjelent fejezetek listája**

1. **Tényi T.**, Martin L., Pórszász G. /1990/: A zenei élmény transzformációja a potenciális térben : schizofrének receptív zeneterápiájával kapcsolatos tapasztalatok. In : Zeneterápiás előadások 2. / szerk. Konta I./ **Intaháza**. 55-60.

2. Martin L., **Tényi T.** Pórszász G. /1990/: Csoportos induktív zeneterápia helye pszichotikusok többszintű csoportterápiás rendszerében. In: Zeneterápiás előadások.2. / szerk. Konta I. / **Intaháza**. 61-66.

- 3.Pórszász G., Martin L., **Tényi T.** /1990/: Csoportos induktív zeneterápia pszichotikus betegekkel. In : Zeneterápiás előadások 2. / szerk. Konta I. / **Intaháza**. 67 - 72.
- 4.**Tényi T.** / 1992 / : The Capgras - Delusion in Fiction. : Dimensions of Interpretation. In : Proceedings of the 8th International Conference on Literature and Psychoanalysis. /ed.F.Pereira / **Inst. Sup. Psychol. Aplicada Lisbon.Intst. Psychol. Studies of the Art.Univ.of Florida**.197-199.
- 5.a.Bóky A., **Tényi T.** /1992/ : Nyelv és pszichózis. In: Múzsák a diványon. Pszichoterápia és kultúra./ szerk. Füredi J., Buda B. / **MPT.Budapest Animula**.185-204.
- 5.b.Bóky A., **Tényi T.** / 1992 / : Nyelv és pszichózis. In: Múzsák a diványon. Pszichoterápia és kultúra./ szerk. Füredi J., Buda B. / **Medicina, Budapest**,245-273. (második változatlan kiadás)
- 6.**Tényi T.**, Trixler M. /1992/ : Approaches to Schizophrenic Poetry. In: Psychopathology of Expression and Art Therapy in the World. / eds.I. Jakab, I. Hárđi / . **Budapest Animula**, 208-210.
- 7.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1992/ : The Importance of Art Psychotherapy in the Complex Therapy of Psychotic Patients. In: Psychopathology of Expression and Art Therapy in the World. / eds. I Jakab, I. Hárđi / **Budapest.Animula**. 139- 144.
- 8.**Tényi T.**, Trixler M. /1996/: A módosított pszichoanalízis helye a schizophrén pszichózisok kezelésében. In : A schizophrénia pszichoterápiája. / szerk. Trixler M. / **POTE Pécs.Agora**. 46-70.
- 9.**Tényi T.** /1996/ : Csoportpszichoterápiás vonatkozásokról a tárgykapcsolat-elmélet rendszerében. In : A schizophrénia pszichoterápiája. / szerk. Trixler M. / **POTE. Pécs. Agora**. 124-134.
- 10.**Tényi T.**, Trixler M. / 1995 / : The Influence of Magical Beliefs on the Art and Delusions of Hungarian Schizophrenic Gypsies.In: The Influence of the Recent Socio-Political Events on Fine Arts and Patients Art. / ed. I. Jakab / . **Proceedings of The International Congress of Psychopathology of Expression.Boston**. 247-258.
- 11.**Tényi T.** /1997 /: A pszichoanalitikus terápiaelmélet a legújabb csecsemőmegfigyeléses eredmények tükrében. In: Szeretet és harag az analitikus pszichoterápiában. / szerk. Lukács D./ **Budapest. Animula**. 116-123.
- 12.**Tényi T.**, Trixler M. /1998/ : A megértés modelljei a pszichiátriai művészetben. In : Félelmek és boldogságok. /szerk. Fodor I. / Pécs, 1998, Devi Art Alapítvány. 73-78.
- 13.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /1998/: A grafikus kifejezőmód szerepe pszichotikus betegek diagnózisában és terápiajában. In : Félelmek és boldogságok / szerk. Fodor I. / Pécs, 1998, Devi Art Alapítvány, 67 - 71.
- 14.**Tényi T.** /2000/ : Ketté nyit a Másik. In: Pszichiátria Művészet Kutatás. / szerk. Fekete S., Tényi T. / Pécs, Pécsi Tudományegyetem. 43 - 51.
- 15.**Tényi T.**, Lénárd K., Simon M., Trixler M. /2001/: The Poetry and Work of Margarite Little. In: Developmental Aspects of Creativity. / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 233 - 242.

- 16.Simon M., Lénárd K., **Tényi T.**, Trixler M. /2001/ : Creativity - Affect - Form. In: Developmental Aspects of Creativity. / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 243 - 251.
- 17.Lénárd K., Simon M. , **Tényi T.**, Gáti Á., Trixler M. /2001/ : The Intersubjective Aspects of Psychiatric Patients' Mother-Child Drawings. In: Developmental Aspects of Creativity. /ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 253- 262.
- 18.Trixler M. , Gáti Á., **Tényi T.** /2001/ : From Psychopathology of Expression to Art Therapy and Art Psychotherapy. In: Developmental Aspects of Creativity . / ed. I. Jakab / **Proceedings ASPE Congress Boston 2000**, 93 - 99.
- 19.**Tényi T.**/2002/: Ráhangelődások.A nonverbális gyógymódok jelentőségéről és hatásmechanizmusáról az újabb csecsemőkutatások tükrében. In: Hang és lélek.Új utak a zene és társadalom kapcsolatában./ szerk. Csengery Adrienn / **Budapest, Magyar Zenei Tanács**.52-61.
- 20.**Tényi T.** /2002/ : A zene mint nonverbális kifejezési eszköz. In: **Szép Kelet, Szép Nap.** Zenepedagógiai szimpózium. / szerk.Fleck Erika /Pécs. 38 - 41.
- 21.Lénárd K., **Tényi T.**, Simon M. /2003/: A korai interszubjektív interakciók a projektív rajzvizsgálat tükrében. Az anya-gyerek rajzteszt. In : **Új távlatok a klinikai pszichológiában.** /szerk. Kállai J., Kézdi B./ **Budapest, Új Mandátum Kiadó**, 97-111.
- 22.**Tényi T.** /2003/: Megelőzhető-e a szkizofrénia ? Biológiai és pszichoszociális szempontok. In:**Család - pszichiátria - terápia.**/ szerk. Koltai M. /Budapest, Medicina,49-63.
- 23.**Tényi T.** /2004/ : The theory of psychoanalytic therapy of psychoses in the light of recent infant research. In: **Dynamik psychischer Prozesse in Diagnose und Therapie. Dynamics of Psychological Processes in Diagnosis and Therapy. Festschrift für István Hárdi.** / eds. W. Sehringer, Z. Vass /,Budapest, Flaccus, 265-275.
- 24.**Tényi T.** /2005/ : Csecsemőkutatás és pszichoanalitikus terápiaelmélet. In: **Lelki folyamatok dinamikája a képi világ diagnosztikában és terápiában.** / szerk.W.Sehringer, Vass Z./ , **Budapest, Flaccus Kiadó**, 309-319.
- 25.**Tényi T.**, Simon M., Gáti Á. /2005/: The Internet and the Danger of Psychopathology. In: Mass Media and Mental Health Their Influence on Each Other. **Proceedings of the ASPE International Congress on Mass Media and Mental Health and on Psychopathology of Expression 2004.** ( ed. I.Jakab ) 85 - 90.
- 26.Trixler M., **Tényi T.**, Gáti Á. /2006/: A szkizofréniafelfogás változásának terapiás következményei. In : **A szkizofrénia pszichoterápiája ( szerk. Trixler M., Tényi T. ) Medicina, Budapest**, 15-50.
- 27.**Tényi T.**, Trixler M. /2006/ : A pszichodinamikus pszichoterápia helye a szkizofrén pszichózisok kezelésében. In : **A szkizofrénia pszichoterápiája ( szerk.Trixler M.,Tényi T.) Medicina, Budapest**, 51-96.
- 28.**Tényi T.** / 2006 / : Az akut szkizofrén beteg csoportanalitikus kezeléséről.**A szkizofrénia pszichoterápiája ( szerk. Trixler M., Tényi T. ) Medicina, Budapest**, 97-111.

- 29.Simon M., **Tényi T.**, Trixler M. /2006/ : A szkizofrénia művészetterápiája.A **szkizofrénia pszichoterápiája** ( szerk. Trixler M., Tényi T. ) Medicina, Budapest, 129-145.
- 30.**Tényi T.** / 2007 / : A Füst című vers értelmezése akut pszichózisban. In : **Sárközi É.** (szerk.) **A kémikus, a pszichiáter, a jogász...és az irodalomtörténet. József Attila értelmezések.** ELTE Magyar Irodalomtörténeti Intézet - L'Harmattan Könyvkiadó, Budapest.55-64.
- 31.**Tényi T.** /2008/ : Álom- gyász – krízis – pszichózis. In: **Árkovits A., Osváth P.** (szerk.) **Az álom alagútján. A DREAM-terápia. Pro Die Kiadó, Budapest.** 85 – 94.
- 32.**Tényi T.**, Fekete S. /2008/ : A személyiségzavarok klinikai vonatkozásai – A komplex terápia szempontjai. **EGIS CNS Klub, Szakorvosi Továbbképző Füzetek**, 1-14.
- 33.**Tényi T.** /2009/ : A „kórfüggő krízisek” – pszichózis és személyiségzavar. In: **Csürke J., Vörös V., Osváth P., Árkovits A.** (szerk.) **Mindennapi kríziseink. A lélektani krízis és a krízisintervenció kézikönyve. Lélekben otthon Könyvek, Budapest.**205-214.
- 34.Fekete S.,Herold R., **Tényi T.**, Trixler M. /2010/ :Skizofrénia szakmai protokoll. Szakmai irányelvtervezet. In : **Pszichiátriai útmutató.Pszichiátriai irányelvek és terápiás javaslatok** (szerk. Németh A.). **Meditation Kiadó, Budapest**, 7-53.
- 35.**Tényi T.** /2010/ : Nietzsche : lélek – mű – sors. In : **Különvélemény. Művészet/pszichiátria/terápia. MTA Pszichiátriai Gyűjtemény kiadványai 1.,**(szerk. Faludy J., Perenyi Monika), **Fekete Sas Kiadó, Budapest**, 41-50.
- 36.**Tényi T.** /2012/ : Nietzsche és a pszichoanalízis. In : **Mandulavirágási tudományos napok. Pszichoanalízis és a humán tudományok** (szerk. Bókay A.). **www.mandula.pte.hu. CD-ROM, ISBN: 978-963-642-463-3.** 47- 52.
- 37.Vágási J., Lohner Sz., Marosvölgyi T., **Tényi T.**, Decsi T. /2012/ : A többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottság vizsgálata szkizofrén betegekben. In : **X. Grastyán Konferencia** (szerk. Szamonek V.), **Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, Pécs**, 382-389.
- 38.**Tényi T.** /2014/: Az időskor pszichés problémái – szorongásos és hangulatzavarok. **EGIS CNS Klub,Szakorvosi Továbbképző Füzetek.**1-8.
- 39.**Tényi D.**, Gyimesi Cs, **Tényi T.**, Janszky J. /2014/ : Dosztojevszkij epilepsziájáról. **XII. Grastyán Konferencia** (szerk. Rab Virág), **Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, Pécs**, 279-285.
- 40.**Tényi T.** /2014/ : A személyiségzavarok és gyógyszeres kezelésük időskorban. In: **Idősgondozási kézikönyv.** (szerk. Boga Bálint). **Geriáter Service Kiadó, Budapest**,137-143.
- 41.Varga E., Schnell Zs.,Perlaki G., Orsi G., Aradi M., Auer T., John F., Dóczi T., Komoly S., Kovács N., Schwarcz A., **Tényi T.**, Herold R., Janszky J., Horváth R. /2014/ : Hemispheric lateralization of sentence intonation in left handed subjects with typical and atypical language lateralization: an fMRI study.**In : Campbell,Gibbon,Hirst (eds.) Speech Prosody 7, 1135-1138. Proceedings of the 7th International Conference on Speech Prosody.**

42. **Tényi T.** /2015/: A (haldok)ló a Szelf ellentmondásosságának mintázatai egy Raszkolnyikov álomban és Nietzsche összeomlásában. In: **Gáti Á. Tényi T. (szerk.) „Az eltűnt idő nyomában”** Trixler Mátyásra emlékezve, Pécsi Tudományegyetem, **Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs**, 19-44.
43. **Tényi T.** /2017/: A személyiségzavarok pszichodinamikus szemlélete és pszichoterápiája. In: **Tényi T. (szerk.) Személyiségzavarok – klinikum és kutatás. Medicina Könyvkiadó Zrt., 57-72.**
44. **Halmi T., Tényi T.** /2017/: Személyiségzavarok – igazságügyi pszichiátriai vonatkozások. In: **Tényi T. (szerk.) Személyiségzavarok – klinikum és kutatás. Medicina Könyvkiadó Zrt., 267-294.**
45. **Labossa G., Tényi T.** /2017/. A pszichiátriai zavarok és terápiás lehetőségeik a várandósság idején. In: **A párkapcsolattól a gyermekágyig. (szerk. Sz. Makó H., Veszprémi B.) Octoport Nonprofit Kft. 230-245.**

### 13 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki korábbi és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, Dr. Ozsváth Károly egyetemi tanárnak, néhai Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanárnak és Dr. Fekete Sándor egyetemi tanárnak támogatásukért, segítségükért.

Köszönöm a kutatásaimban résztvevő kollégáimnak munkájukat és segítségüket. Így köszönetet mondok Dr. Csábi Györgyi egyetemi docensnek, Dr. Herold Róbert egyetemi docensnek, Dr. Gáti Ágnes egyetemi docensnek, Dr. Jeges Sára egyetemi tanárnak, Dr. Kosztolányi György egyetemi tanárnak, akadémikusnak, Dr. Decsi Tamás egyetemi tanárnak, Dr. Molnár Dénes egyetemi tanárnak, Dr. Poór Viktória egyetemi adjunktusnak, Dr. Simon Mária egyetemi adjunktusnak, Dr. Vörös Viktor egyetemi adjunktusnak, Dr. Hajnal András egyetemi tanársegédnek, Dr. Varga Eszternek, Dr. Gádoros Juliannának, Dr. Gyenge Eszternek, Dr. Szabó Gizellának, Hamvas Edinának, Schnell Zsuzsannának, Szili Imolának, Berecz Hajnalkának és Halmai Tamásnak.

Köszönetet mondok, Dr. Dóczi Tamás egyetemi tanárnak, akadémikusnak, Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanárnak, Dr. Janszky József egyetemi tanárnak, Dr. Bókay Antal egyetemi tanárnak és Dr. Jádi Ferenc egyetemi tanárnak támogatásukért.

Meleg szívvel emlékezem az elhunyt Dr. Trixler Mátyás egyetemi tanárra és Dr. Méhes Károly akadémikus, egyetemi tanárra, akikkel kutatásaim egy részében aktívan együttműködtem.

Köszönöm családom türelmét és betegeim bizalmát.

## 14 MTMT adatok – A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvostudományi Osztály előírásai szerint

Tényi Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztály (2017.05.12.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	177	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	40	435	501
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	8	15	17
szakcikk, magyar nyelvű	---	90	27	31
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	12	79	88
rövid közlemény	---	27	122	138
<b>II. Könyv</b>	13	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv</b>	8	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	7	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	1	0	0
<b>b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként</b>	5	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	5	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	55	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	43	3	3
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	9	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	18	---	0	0
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)</b>	---	<b>253</b>	<b>681</b>	<b>778</b>
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	263	---	681	778

<b>V. További tudományos művek</b>	38	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	28	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	10	10	22

<b>VI. Idézett absztraktok<sup>5</sup></b>	4	---	7	7
--	---	-----	---	---

<b>Idézettség száma<sup>1</sup></b>	---	---	698	807
-------------------------------------	-----	-----	-----	-----

<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	18	---	---	---
<b>g index<sup>6</sup></b>	28	---	---	---

<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	80	234
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	43	158
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1998 - ) teljes tudományos folyóiratcikkek	128	630
Az utolsó 10 év (2007-2017) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	64	148
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	104	12,89%
Idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS/Scopus rendszerben	279	
Jelentés, guideline	1	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0

\*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

<sup>1</sup> a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli - WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

<sup>2</sup> lektorált, tudományos folyóiratban

<sup>3</sup> a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

<sup>4</sup> konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

<sup>5</sup> nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

<sup>6</sup> a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

<sup>7</sup> közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé