

Szomatikus és kognitív markerek bipoláris affektív zavarban és szkizofréniában

Dr. Csulak Timea

Témavezető:

Prof. Dr. Tényi Tamás

Dr. Herold Róbert

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola (D221)

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

B- 1/2012 Pszichiátria programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás



Pécs, 2022

1. Tartalomjegyzék

1.	Tartalomjegyzék.....	2
2.	Rövidítések.....	4
3.	Bevezetés	5
3.1	A szkizofrénia idegfejlődési elmélete	6
3.2	A bipoláris affektív zavar idegfejlődési elmélete.....	11
3.3	Pszichózis kontinuum.....	14
4.	Célkitűzések	18
5.	Minor fizikális anomáliák vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében.....	21
5.1	Bevezetés.....	21
5.2	Célkitűzések	23
5.3	Résztvevők	23
5.4	Minor fizikális anomáliák vizsgálata	23
5.5	Statisztikai analízis	25
5.6	Eredmények.....	25
5.7	Következtetések.....	28
6.	Implicit mentalizáció a szkizofréniaival élő betegek esetében – szisztematikus áttekintés és metaanalízis.....	30
6.1	Bevezetés.....	30
6.2	Célkitűzéseink	34
6.3	Keresési stratégia.....	35
6.4	Szelektálás és megfelelőségi kritériumok.....	35
6.5	Adatgyűjtés.....	36
6.6	Tanulmányok torzításainak értékelése	36
6.7	Statisztikai analízis	36
6.8	Eredmények.....	37
6.9	Megfelelőség.....	40
6.10	Reakcióidő.....	41
6.11	GRADE megközelítés	41
6.12	Szisztematikus review	42
6.12.1	fMRI adatok	42
6.12.2	Szemmozgás vizsgálatok	43
6.13	Tanulmányok torzításának értékelése	45
6.14	Következtetések.....	45
7.	Összefoglalás.....	50
8.	Új eredmények	53

9.	Felhasznált irodalom	54
10.	Függelék.....	83
10.1	A szisztematikus áttekintés és metaanalízis kérdése és PICO.....	83
10.2	Egyéb forrásokból bevont tanulmányok a metaanalízisbe és áttekintő tanulmányba	83
10.3	Bevont tanulmányok karakterisztikája.....	86
10.4	Tanulmányok torzításainak értékelése	87
11.	Publikációs lista.....	93
11.1	Az értekezést megalapozó közlemények	93
11.2	Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények	93
11.3	Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok	94
11.4	Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok ..	94
11.5	Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények	94
12.	Köszönetnyilvánítás	95
13.	Értekezést megalapozó közlemények	96

2. Rövidítések

ACC - anterior cingularis cortex

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

BNO - Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BOLD - blood oxygen level dependent

BRD1 - Bromodomain Containing 1

CNV - kópiaszám változat

COMT - Catechol-O-methyltransferase

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FKBP5 - FK506 binding protein 5

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IFG - inferior frontális gyrus

KOG - középső occipitális gyrus

KTG - középső temporális gyrus

MFA - minor fizikális anomália

mPFC - mediális prefrontális kéreg

NCAM1 - Neural Cell Adhesion Molecule 1

OFC - orbitofrontális cortex

PFC - prefrontális cortex

SNP - egy pontú nukleotid polimorfizmus

STS - sulcus temporalis superior

TASIT - The Awareness of Social Inference Test

TPJ - temporoparietális junctio

3. Bevezetés

A pszichiátriai betegségekre változatos tünettan jellemző; ugyanazzal a diagnózissal élő betegek jelentős heterogenitást mutatnak a tüneteikben. A pszichiátriai kutatások fókuszában régóta szerepel a megbízható biomarkerek keresése. Ez olyan klinikailag hasznos biológiai jellemzők kutatását jelenti, amelyek kapcsolatban állnak a betegség etiológiai jelentőségű patofiziológiai eltéréseivel. Egy valid biomarker pontosabb diagnózishoz és terápiához vezethet, de emellett segíthet jobban megérteni a pszichopatológia mögött álló patofiziológia természetét (Iacono, 1985).

2016-ban FitzGerald így definiálja a biomarkert: biológiai folyamat funkcionális változója vagy mennyiségi indexe, amely előrejelzi vagy tükrözi a betegség lefolyását, betegségre való hajlamot vagy terápiásválaszkészséget (FitzGerald, 2016).

Biomarkereknek különböző típusait különböztették meg. A diagnosztikus biomarker egy betegség vagy betegség szubtypusának jelenlétét erősíti meg, detektálja (pl.: demens betegek liquor T-tau fehérje szintje). Az ellenőrző biomarkerek célja a betegség állapotának, illetve a kezelésre adott válasznak az ellenőrzése (pl.: kálium szérum szint). A farmakodinámiás biomarkerek célja értékelni az egészségügyi állapotra vagy klinikai intervencióra adott választ (pl.: szkizofréniában a makrofág migrációt gátló faktor szintje). A prediktív biomarker megjósolja egy hatás kialakulásának lehetőségét (pl. szkizofréniában specifikus egy pontú nukleotid polimorfizmusok, SNP-k az olanzapin terápia hatékonyságának prediktorai). A prognosztikai biomarkerek azonosítják egy klinikai esemény valószínűségét (pl.: Huntington-kórban CAG ismétlődésének száma). A biztonság biomarker célja megbecsülni egyes beavatkozások toxicitásának valószínűségét (pl.: risperidon metabolizációt befolyásoló aktív CYP2D6 gén száma). A rizikó biomarker egyes állapotok kialakulásának kockázatát méri (pl.: IL-6, CRP szint, mint szkizofrénia kockázati tényezői) (García-Gutiérrez és mtsai, 2020).

Az endofenotípusok kvantitatív biomarkerek (ilyenek lehetnek például a neurokognitív és neurofiziológiai eltérések, agyi képalkotó eljárásokkal detektált elváltozások, metabolikus értékek, stb.), melyek ideális esetben monogénes öröklődésűek, bár gyakran poligénes eredetűek. Az endofenotípusok azonosítják a pszichopatológia kockázatát azok megjelenése előtt, és felhasználhatók etiológiai szempontból releváns genetikai variánsok azonosítására (Iacono és mtsai, 2017).

A pszichiátriai genetikában a markerek azonosításához javasolt kritériumokat adaptálták az endofenotípusokra (Gottesman és Gould, 2003), melyek alapján az endofenotípus:

1. egy adott betegséghez kapcsolódik a populációban
2. az endofenotípus öröklődik
3. állapottól független, a betegség bármely szakaszában észlelhető
4. családi halmozódást mutat
5. a páciens endofenotípusa nagyobb mértékben található meg a tünetmentes hozzátartozókban, mint az átlagpopulációban

A pszichiátriában számos kísérlet történt az endofenotípusok kidolgozására, de kevés felelt meg a fentebbi kritériumoknak. A szakirodalomban számos pszichiátriai rendellenességgel kapcsolatban ismertettek endofenotípusokat, ideértve a szkizofréniát, a hangulati rendellenességeket, az Alzheimer-kórt, figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenességeket és a személyiségzavarokat is (Gottesman és Gould, 2003).

3.1 A szkizofrénia idegfejlődési elmélete

A szkizofrénia multifaktoriális etiológiájú megbetegedés, amelyet heterogén tünettan jellemez (pozitív, negatív és kognitív tünetek).

A kialakulása háttérében a „kettős ütés” hipotézis alapján az első „ütés” a betegséggel kapcsolatos gének eltérései során történik. Ezek a gének az idegfejlődés és agyi érés több kulcsfontosságú eseményében vesznek részt. A második „ütés” a gének funkcióját másodlagosan módosító környezeti tényezők hatására történik (Bayer és mtsai, 1999).

A genetikai modell alapján számos hajlamosító gén játszhat szerepet a betegség kialakulásában (több gyanús lókuszt azonosítottak pl.: 5q (Schwab és mtsai, 1997; Straub és mtsai, 1997); 8p22-p12 (Kendler és mtsai, 1996; Pulver és mtsai, 1995); 18 p (Wildenauer és mtsai, 1996). Kópiaszám változatokat (CNV) is ismertettek a szkizofréniával kapcsolatosan. 22q11 delécióval élők 20-30%-ánál alakult ki szkizofrénia (Murphy és mtsai, 1999). Egy újabb tanulmány is megerősíti ennek a genetikai eltérésnek a jelentőségét szkizofréniában (Monks és mtsai, 2014). Emellett további 8 gént érintő CNV-t írtak le a betegséggel kapcsolatosan: NRXN1, CHRNA7, BCL9, CYFIP1, GJA8, NDEI, SNAP29 és GJA5 (Luo és mtsai, 2014).

A Psychiatric Genome Wide Association Study Consortium 128 asszociációt és 108 független lókuszt azonosított genom szintű relevanciával a szkizofréniával kapcsolatban (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Teljes genom asszociációs vizsgálatok a betegségen belüli variánsok között előforduló különböző genetikai kockázatokat is tanulmányozták. A korai kezdetű szkizofrénia esetében 4 kockázati lókusszal (Guo és mtsai, 2021); míg fizikális erőszakot tanúsító betegek esetében a 7-es kromoszómán talált SNP-vel találtak összefüggést (Bani-Fatemi és mtsai, 2020).

Az ikervizsgálatok eredményei, amelyeket a leggyakrabban használnak az örökletesség megjelenítésére, szintén genetikai eredetű háttérre utalnak. Monozigóta ikrek 48%-a, dizigóta ikrek esetében csupán 17%-uk érintett (Gottesman, 1991). Egy 12 ikervizsgálatból álló metaanalízis jelentős genetikai hatásokra talált bizonyítékot szkizofrénia esetében, 81%-os örökletességet írt le; emellett a környezeti faktorokkal történő közös hatások fontosságát is kiemelte (Sullivan és mtsai, 2003).

Egy adoptációs vizsgálat is alátámasztja ezeket az eredményeket: azon örökbefogadottak esetében, akiknek a biológiai anyja szkizofrénia spektrum zavarral küzdött, a szkizofrénia spektrum zavar átlagos, életkorral korrigált kockázata 22,46% volt, szemben az alacsony kockázatú örökbefogadottak 4,36%-ával; a szkizotípiás személyiségzavar szignifikánsan gyakrabban fordult elő a magas kockázatú, mint az alacsony kockázatú örökbefogadottaknál (Tienari és mtsai, 2003).

Emellett a szkizofrénia etiológiájához nem genetikai eredetű faktorok is hozzájárulhatnak. Számos kutatás eredménye emeli ki az intrauterin periódus fontosságát. Kockázati tényezők lehetnek ebben az időszakban az anyai étkezés inszufficienciája (Susser és mtsai, 1996); anyai stressz (van Os és Selten, 1998); szülészeti komplikációk (Mittal és mtsai, 2008). A szkizofrénia kockázata kapcsolatban áll a betegek születési helyének urbanizációs szintjével és a születési évszakkal (Bradbury és Miller, 1985; Mortensen és mtsai, 1999), amelyek mögött húzódo mechanizmusok nem egyértelműek (a fertőző ágensek ((McGrath és Castle, 1995)), D-hipovitaminosis ((McGrath,1999)) feltételezhetőek). Továbbá az infekciók kapcsán kockázati tényezőként azonosították a második trimeszter alatti anyai influenza fertőzést is (O'Callaghan és mtsai, 1991). Feltételezik, hogy anyai antitestek keresztreakcióba lépnek fehérjékkel, amelyek az agy fejlődésében játszanak szerepet (Wright és mtsai, 1999).

Az urbanizáció, mint rizikó tényező mellett Engemann és mtsai (2018) demonstrálták a zöld területek protektív szerepét a szkizofréniaival szemben; illetve a korlátozott zöld területek kockázat növelő hatását (Engemann és mtsai, 2018).

A neuroinflammációs hipotézis alapján a korai inflammatorikus folyamatok vezetnek a későbbi neurodegenerációhoz, habár a folyamatok közötti kapcsolatok nem pontosan ismertek. Már

régóta feltételezik a kóros immunfolyamatokat a szkizofrénia hátterében (Pandey és mtsai, 1981; DeLisi és mtsai, 1984; Ganguli és mtsai, 1987). Későbbi években végzett neuropatológiai vizsgálatok mikroglia aktivációt írtak le a betegek agyában, amely számos, különböző folyamatokra történő nem specifikus válaszra utal. A mikroglia aktiváció kulcsfaktor az infekció, trauma, ischaemia, neurodegeneratio elleni védekezésben (Bayer és mtsai, 1999; Steiner és mtsai, 2006).

1987-ben Weinberger, majd Murray és Lewis is demonstrálta a szkizofrénia és a korai agyi fejlődés zavara (amely a betegeket az idegrendszeri zavarok jellegzetes mintázatára hajlamosítja a korai felnőttkorban) közötti kapcsolatot (Weinberger, 1987; Murray és Lewis, 1987). A korai idegfejlődési zavar hipotézis alapján az agyi fejlődési zavar már a korai életkorban, pre- és perinatálisan történik. Ezt a felvetést támasztják alá a korábban említett pre- és perinatális időszakban azonosított rizikófaktorok.

A korai neurodevelopmentális eredetre utalnak a kóros girifikációt leíró vizsgálatok, mivel a girifikáció a gesztációs időszak során a harmadik trimeszterig befejeződik. A szkizofréniaival élő páciensek esetében a bal oldali anterior cinguláris kéreg (ACC) girifikációja csökkent (Yücel és mtsai, 2002), az átlagos girifikációs index is szignifikánsan kisebb (Kulynych és mtsai, 1997), a prefrontális régióban szintén zavart girifikációt írtak le (Vogeley és mtsai, 2000). Emellett a leírt mielinizációs zavar (Benes, 1989), a gliózis hiánya (Benes és mtsai, 1986; Benes és mtsai, 1991; Falkai és mtsai, 1988) is a korai idegfejlődési zavart támasztja alá.

A korai modellel szemben Feinberg (1982) egy késői idegfejlődési modellt írt le, mivel úgy gondolta, hogy sem a korai idegfejlődési zavar modell, sem a leírt specifikus funkcionális eltérések (pl. a fokozott dopamin szekréció) nem adnak megfelelő magyarázatot a szkizofrénia kialakulásának kezdetére.

Ezért kidolgozott egy újabb biológiai modellt, amely alapján a neurodevelopmentális zavar nem a pre- és perinatális időszakban zajlik, hanem az adolescens időszakban. A korai adolescens időszakban történő jelentős agyi strukturális és funkcionális változásokból indult ki. Ilyen korfüggő változásokat írtak le az alvász EEG (Feinberg és mtsai, 1967), illetve elektrofiziológiai vizsgálatok (Courchesne, 1977) során; amelyek mellett a kor előrehaladtával az agyi anyagcsere jelentős csökkenését is leírták (Kety, 1956). Ezenfelül a szinaptikus denzitás korfüggő változásait is demonstrálták: 2-3 éves korban éri el a maximumát, majd a késői gyermekkorban, korai serdülőkorban meredeken csökkenni kezd (Huttenlocher, 1979).

Feinberg (1982) feltevése szerint a szinaptikus „pruning”, a kortikális szinaptikus denzitás csökkenés folyamatának a hibája állhat a szkizofrénia hátterében. Ezt a hipotézist igazolja a mikroglia általi megnövekedett szinapszis elimináció kimutatása egy idegsejten és izolált szinaptosómán (Sellgren és mtsai, 2019). A mikroglia jelentősége mellett az astrocyták fontosságát is kiemelik a szinapszis nyelésben, illetve a kora életkori környezeti tényezők (császármetszés, stressz, infekció) is szerepet játszhatnak a dysbiosisban (Druart és Le Magueresse, 2019; Germann és mtsai, 2021).

Az elmúlt években előtérbe került a már említett immunfolyamatok idegfejlődésben játszott szerepe is. Eszerint a korai prenatális környezeti faktorok előhuzalozzák az immunrendszert a genetikailag sérülékeny magzatokban, és az immunrendszer a későbbi inzultusok hatására az idegfejlődést kórosan befolyásoló neuroinflammációs kaszkádot aktivál (Trovão és mtsai, 2019).

A minor fizikális anomáliák (MFA) és a finom neurológiai jelek szignifikánsan emelkedett gyakorisága szkizofréniával élő betegek és elsőfokú, tünetmentes hozzátartozóik esetében kontroll egyénekhez képest szintén bizonyítja a betegség hátterében álló neurodevelopmentális eredetet (Aksoy-Poyraz és mtsai, 2011; Compton és mtsai, 2007; Gassab és mtsai, 2013; Tényi és mtsai, 2015; Remberk és mtsai, 2021). Szkizofréniával élő betegek esetében 3 minor malformáció (barázdált nyelv, lapos occiput, primitív fül) gyakoribb megjelenését írták le kontroll egyénekhez képest és egy minor malformáció (primitív fül) gyakoribb előfordulását demonstrálták bipoláris affektív zavarban szenvedő személyekhez képest (Trixler és mtsai, 2001).

Ezek mellett a képalkotó eljárások eredményei is támogatják az idegfejlődési zavar hipotézist. Első epizódos szkizofréniában szenvedő betegek MRI eredményeinek metaanalízise megerősíti egyes krónikus betegek agyi eltéréseinek jelenlétét már a betegség kezdetekor, mint a tágult agykamra, csökkent agytérfogat és hippocampus. Ezzel szemben az első epizódos betegek esetében a temporális lebeny és amygdala térfogata nem tér el a kontroll egyénekhez képest, mint a krónikus betegeknél (Vita és mtsai, 2006).

Egy újabb metaanalízis alapján a betegség lefolyása során a szürkeállomány érintettsége nem generalizált, hanem szelektív; leginkább a superior temporális gyrus érintett. Emellett leírták a térfogatváltozás progressziójának a bal féltekei érintettségét, amely indokolhatja a krónikus esetekben leírt kóros aszimmetriát, amit első epizódos betegek eseteiben nem találtak. Továbbá

a szürkeállomány pályáinak változásai háttérben befolyásoló tényezőként azonosították a betegség folyamatait és a korosodást is. Habár ezek a tényezők eltérően hathatnak; az előbbi leginkább a bal féltekét érinti; amíg a korosodás a szürkeállományra generalizáltan hat (Vita és mtsai, 2012). Egy másik metaanalízis eredménye az insula, a laterális posztcentrális kéreg, a striatum és a thalamus specifikus, jelentős diszkonnectivitását mutatta ki (Brandl és mtsai, 2019).

Ellison-Wright és Bullmore (2010) voxel-alapú morfometriai vizsgálatokból álló metaanalízisében hasonló eredményeket kaptak; szürkeállomány csökkenést 587 koordinátában, míg szürkeállomány vastagodást 61 koordinátában írtak le. Szürkeállomány redukciót az insula, thalamus, ACC, mediális frontális lebeny és posterior cinguláris kéreg területén; míg szürkeállomány vastagodást a jobb oldali globus pallidustól a bal oldali caudatus fejjig terjedően írtak le (Ellison-Wright és Bullmore, 2010). Szintén voxel-alapú morfometriai vizsgálat során írtak le a bal oldali orbitofrontális kéreg (OFC) és jobb oldali temporális pólus térfogat csökkenése és a gyengébb mentalizációs teljesítmény közti kapcsolatot a szkizofrénia korai fázisában (Herold és mtsai, 2009).

Az idegfejlődési zavar modell mellett a betegség fejlődés - pszichopatológiai modelljét is kidolgozták, amely mögött az ok-okozati folyamatok megértése, a fejlődési mechanizmusok szerepének felismerése, a neurotipikusság és pszichopatológia közötti folytonosság elfogadása áll (Rutter és Sroufe, 2000).

Az úgynevezett magas rizikójú tanulmányokban a szkizofréniával élő szülők gyermekeit vizsgálják egészséges szülők gyermekeivel összehasonlítva. A szkizofréniában szenvedő anyák csecsemőit szorongóbb kötődés jellemzi (D'Angelo, 1986). Emellett a szkizofréniával élő anyák és csecsemőik interaktív viselkedése gyengébb, amely az anyai szenzitivitás hiányával és a csökkent válaszkészséggel állhat összefüggésben, de nincs kapcsolatban a betegség súlyosságával vagy a kedvezőtlen szociális körülményekkel (Wan és mtsai, 2007).

Egy finn adoptációs tanulmány a magas genetikai rizikó és a nevelőcsaládok diszfunkcionális működésének kölcsönhatását demonstrálta (az alacsony genetikai kockázat vagy a funkcionális családi környezet védő faktorként jelent meg) (Wynne és mtsai, 2006).

Egy kohorsz vizsgálat során számos fejlődési területen találtak szignifikáns különbséget az átlagpopulációhoz képest azon gyermekeknél, akik felnőttként szkizofréniában szenvedő betegeké váltak. A később beteggé váló gyermekek különböző fejlődési mérföldköveket később értek el (pl. járás); több beszédproblémát írtak le az eseteikben; az iskolai teljesítményük alacsonyabb volt; 4-6 év között a magányos játék preferenciájuk nagyobb volt; illetve a

gyermek 4. életévében történő egészségügyi dolgozó értékelésének eredményei alapján édesanyáikat átlag alatti anyai készségek és csökkent megértés jellemezte (Jones és mtsai, 1994). Hasonló eredményeket talált egy későbbi kohorsz vizsgálatokat áttekintő tanulmány is, amely azon gyermekek csoportjában, akiknél felnőttkorban szkizofrénia alakult ki viselkedési zavarokat, értelmi és nyelvi hiányosságokat, korai motoros készségek késését írta le; emellett egyes tanulmányok bizonyítékot találtak a nyelvi, az iskolai teljesítmény és fizikai növekedés változásaira vonatkozóan is (Welham és mtsai, 2009).

3.2 A bipoláris affektív zavar idegfejlődési elmélete

A szkizofréniahoz hasonlóan a bipoláris affektív zavar háttérében is idegfejlődési zavar állhat, ami alapján feltételezhető, hogy az agyi érés zavarai hozzájárulhatnak a fiatal felnőttkorban megjelenő pszichopatológiai tünetekhez (Bayer és mtsai, 1999). E hipotézis megerősítésére egyre több bizonyíték található, különösen a korai kezdetű és a pszichotikus tünetekkel járó betegségek esetében (Kloiber és mtsai, 2020).

A betegség patofiziológiai háttérében álló idegfejlődési folyamatokban különböző gének is érintettek. Egy teljes genom asszociációs vizsgálat 30 lókuszt SNP-jét azonosította, amely kapcsolatba hozható a betegséggel (Stahl és mtsai, 2019). Egy több, mint 40000 bipoláris esetet vizsgáló metaanalízis során 64 asszociált lókuszt azonosítottak, amelyek közül 33 új felfedezés (Mullins és mtsai, 2021).

Emellett számos tanulmány emelte ki a neuregulin 1, a Reelin, az NCAM1 gén, a BRD1 promoter gyakoribb polimorfizmusának fontosságát a bipoláris zavar etiológiájával kapcsolatban (Cao és mtsai, 2014; Gutiérrez-Fernández és mtsai, 2014; Folsom és Fatemi, 2013; Nyegaard és mtsai, 2010; Atz és mtsai, 2007).

A bipoláris betegség élethosszig tartó kockázatának megközelítő értéke egyetű ikerpár esetén 40-70%; elsőfokú rokonoknál 5-10% (Craddock és Jones, 1999). Ezt a nagyfokú heritabilitását szintén demonstrálta egy ikervizsgálat (Kieseppä és mtsai, 2004).

Az idegfejlődési eredetre utalhatnak a terhességi és perinatális időszakban azonosított rizikótényezők is. Ilyen kockázati faktor lehet például a tervezett császármetszés (Chudal és mtsai, 2014), amely a bipoláris affektív zavar magasabb rizikójával társult. Freedman és mtsai

(2015) kohorsz vizsgálata kimutatta, hogy a perinatális oxitocin expozíció emeli a bipoláris zavar kialakulásnak kockázatát.

Egy szisztematikus áttekintő tanulmány a terhesség alatti számos kórokozónak való kitettséget vizsgálta: a Cytomegalovírus, az Epstein-Barr-vírus, a Herpes simplex vírus-1, a Herpes simplex vírus-2, humán herpeszvírus 6, Toxoplasma gondii, influenza és Varicella zoster vírus esetében. Eredménye szerint a vizsgálatok vegyes bizonyítékokat szolgáltatottak, amely alapján a szkizofréniával ellentétben a perinatális fertőzéseknek a bipoláris affektív zavar kockázati tényezőjeként betöltött szerepe továbbra sem meggyőző; nagyobb, prospektív tervezésű vizsgálatok szükségességét emelte ki (Barichello és mtsai, 2016).

A bipoláris affektív zavar neurodevelopmentális hipotézisét valószínűsíti a korai kezdetű bipoláris betegségben előforduló neurokognitív deficit (Bora és Pantelis, 2015). Továbbá a fiatal eutím betegekre jellemző jelentős kognitív diszfunkció a verbális tanulás és memória, a munkamemória és/vagy a vizuális tanulás és memória területén (Elias és mtsai, 2017).

A betegség hátterében álló idegfejlődési zavarra utalhatnak különböző külső markerek. Ilyenek például a minor fizikális anomáliák (Berecz és mtsai, 2017; Varga és mtsai, 2021) (lásd bővebben Minor fizikális anomáliák vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsődökü hozzátartozói esetében fejezetben). Továbbá a dermatoglifikus eltérések gyakoribb előfordulását írták le bipoláris zavarban szenvedő betegek esetében (Gutiérrez és mtsai, 1998; Yousefi-Nooraie és Mortaz-Hedjri, 2008), emellett szignifikáns kapcsolatot találtak a dermatoglifikus abnormalitások és a betegség korai kezdete között (Gutiérrez és mtsai, 1998). Egy metaanalízis eredményei azt mutatták, hogy a bipoláris zavarral élő betegek esetében szignifikánsan gyakoribbak a finom neurológiai tünetek, habár ezek az eltérések kevésbé súlyosak, mint szkizofréniában. (Bora és mtsai, 2018).

A képalkotó eljárások során leírt strukturális és funkcionális agyi elváltozások szintén utalhatnak a betegség neurodevelopmentális eredetére, de a betegség következtében másodlagosan is kialakulhatnak, ezért a bipoláris zavarra magasabb rizikójú egyének és a tünetmentes elsődökü hozzátartozók eredményei lehetnek segítségünkre a betegség előtti agyi eltérések azonosításában, illetve támaszthatják alá az idegfejlődési zavar etiológiai szerepét.

Csökkent szürkeállomány denzitás (leginkább frontális lebenyben és limbikus területeken), illetve csökkent fehérállomány denzitás (fasciculus superior longitudinalis területén) és bipoláris zavar összefüggését írták le egy ikervizsgálat során (van der Schot és mtsai, 2010).

Továbbá a bipoláris zavarral élő betegek gyermekeinél kimutatott emelkedett ACC aktivitása érzelemszabályozási feladatok során a bipoláris affektív zavar specifikus markere lehet (Acuff és mtsai, 2018). Egy metaanalízis a tünetmentes hozzátartozók esetében talált fronto-striatalisan hiperaktivációt, parietalisan hipoaktivációt kognitív feladatok teljesítése során; míg amygdala hiperaktivációt emocionális feldolgozást mérő feladatok esetében, illetve jutalmazás során emelkedett OFC megnövekedett aktivitását; emellett a jobb oldali inferior frontalis kéreg nagyobb térfogatát írták le (Cattarinussi és mtsai, 2018).

Bipoláris affektív zavarral élő betegek esetében egy voxel-alapú morfometriás metaanalízis csökkent szürkeállomány volument írt le az ACC és bilaterális insula területén (Ellis-Wright és Bullmore, 2010). A bipoláris affektív zavarban az ACC eltérésevel kapcsolatosan ellentmondásos eredményeket demonstráltak MRI vizsgálatok során. Számos vizsgálat csökkent térfogatot talált betegek esetében (Farrow és mtsai, 2005; Kalmar és mtsai, 2009), egyes tanulmányok viszont emelkedett volument írtak le (Javadapour és mtsai, 2007; Fornito és mtsai, 2009), amely háttérében lítium kezelés állhat (Bearden és mtsai, 2007), de ez az összefüggés sem tekinthető egyértelműnek (Javadapour és mtsai, 2007).

A betegség fejlődés-pszichopatológiai modellje szempontjából is történtek vizsgálatok. A bipoláris spektrumzavarban szenvedő nők a gyermekükkel való kötődést a kontrollcsoporthoz képest kevésbé pozitívnak, gyengébbnek írták le, és ez az eredmény nem állt összefüggésben a bipoláris spektrumzavar típusával. Továbbá a szülés utáni első évben bekövetkezett visszaesés szintén nem befolyásolta a bipoláris spektrumzavarban szenvedő nők kötődési pontszámát (Boekhorst és mtsai, 2021). Egy holland 12 éves utánkövetéses vizsgálat, amelyben bipoláris zavarban szenvedő betegek utódainak neurokognitív funkcióit vizsgálták, a korán kezdődő pszichopatológia szignifikáns összefüggését írta le a felnőttkori alacsonyabb becsült IQ-val, ami a neurokognitív fejlődés érzékeny időszakára utal (Tempelaar és mtsai, 2019). Emellett egy másik utánkövetéses tanulmány demonstrálta, hogy az érzelmi bántalmazás összefügg a hangulatzavar kialakulásával a bipoláris zavarral küzdő utódoknál, és kiemelte, hogy az utódok által jelzett érzelmi bántalmazás és a hangulatzavar kialakulásának összefüggése nem tükröződött a szülők által kitöltött családi funkcionális mérő kérdőív (Questionnaire for Family Problems) (pl. támogatás és kommunikáció, nyitottság vagy részvétel) pontszámaival (Koenders és mtsai, 2020).

3.3 *Pszichózis kontinuum*

Klasszikusan a bipoláris affektív zavart külön entitásként kezelték a szkizofréniától, gyakran utalva a kraepelini dichotómiára. Kraepelin alapozta meg a pszichotikus zavarok nozológiáját. Élesen elválasztotta a dementia praecoxtól a mániás depressziós zavart. Ezzel szemben 1920-ban mégis így írt ezekről a kórképekről: "nem tudunk kielégítően különbséget tenni e két betegség között, és ez felveti a gyanút, hogy a probléma megfogalmazása helytelen lehet." (Kraepelin, 1974; Owen és mtsai, 2007).

Crow (1986) három megfigyelés alapján kérdőjelezte meg a klasszikus dichotóm nézetet: a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia klinikai jellemzőinek bimodális eloszlását nem sikerült kimutatni; az affektív betegség a jelek szerint a későbbi generációkban hajlamosít a szkizofréniára; családi vizsgálatokban a szkizoaffektív betegséget nem lehet elkülöníteni a pszichózisok egyikétől sem. Arra a következtetésre jutott, hogy az affektív pszichózis és a szkizofrénia egy kontinuumon helyezkedik el, amelynek genetikai alapja van (Crow, 1986).

A pszichiátriában használatos diagnosztikai kritériumrendszerek, a DSM és a BNO a tüneteken alapuló diagnózis fejlesztésében jelentősnek bizonyultak, de a betegségek heterogenitását, idegtudományi, genetikai információit nem veszik figyelembe. Ezért a NIMH (National Institute of Mental Health) új rendszert javasolt, a RDoC-t (Research Domain Criteria Initiative) (Insel és mtsai, 2010), amelynek nem célja helyettesíteni a jelenlegi diagnosztikai rendszereket, viszont a mentális egészség és betegségek eredetének a megértését segítené. Számos információs szintet integrál a genomikától a viselkedésig. Ez a rendszer hat kutatási domént tartalmaz: Negatív Valencia (szorongás, félelem, veszteség), Pozitív Valencia (jutalmazás, tanulás), Kognitív rendszerek (figyelem, észlelés, memória), Szociális folyamatok rendszerei (szelf megértése, kapcsolódás), Arousal/Modulációs rendszerek (cirkadián ritmus) és Szenzomotoros rendszerek (motoros minták). Az elemzési egységeken belül idegrendszeri (gének, molekulák, sejtek) és viselkedéses dimenziók (viselkedés, önkitöltő riportok) találhatóak (<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>). E koncepció alapján számos biomarker egyezik meg a szkizofrénia és bipoláris zavar esetében, amely megerősíti Crow feltevéseit, miszerint e két pszichiátriai zavar egy kontinuumon helyezkedik el (Crow, 1986).

A szkizofrénia és a bipoláris affektív zavar közötti genetikai kapcsolatot számos vizsgálat eredménye erősíti meg, amelyek alapján feltételezhetjük, hogy a két betegség közelebb áll

egymáshoz, mint korábban gondoltuk. Ezt a teóriát támasztja alá egy familiáris vizsgálatokból készült metaanalízis, amely direkt bizonyítékot szolgáltatott a két betegség együttes családi előfordulására (Van Snellenberg és de Candia, 2009). Szintén ezt a feltevést erősíti meg egy több, mint 2 millió családot vizsgáló svéd tanulmány is, amely jelentős genetikai kapcsolatot írt le a két betegség között (Lichtenstein és mtsai, 2009).

Egy genetikai vizsgálatokat áttekintő tanulmányban egyaránt arra a következtetésre jutottak, hogy a genetikai átfedtség miatt nem említhető teljesen külön a két betegség (Owen és mtsai, 2007). Teljes genom asszociációs vizsgálatokból készült metaanalízis során 5 lókuszt azonosítottak, amelyek befolyásolhatják mind a szkizofréniát, mind a bipoláris affektív zavart (Wang és mtsai, 2010). Egy szintén teljes genom asszociációs vizsgálatokból készült áttekintő tanulmány alapján az asszociációk kis hatást jeleznek a kockázatra (OR=1,1 körüli), ami összhangban van a két rendellenességben gyakran előforduló variánsok genetikai hatásainak részleges átfedésével (Sullivan és mtsai, 2012).

Az NCAM1-en és BRD1-en belüli SNP-k hozzájárulnak a bipoláris zavar és a szkizofréria kockázatához, valószínűleg a gén alternatív splicingje révén (Atz és mtsai, 2007; Nyegaard és mtsai, 2010). Egy tanulmány alapján a pszichotikus mániában szenvedő bipoláris zavarral élő betegek genetikailag jobban hasonlítanak szkizofréniával élő betegekhez, mint más bipoláris szubtípusú (pszichotikus depresszió, pszichotikus tünetek nélkül) betegekhez (Markota és mtsai, 2018).

A 16p11.2 kromoszómán történő duplikációt először szkizofréniával kapcsolatosan írták le (McCarthy és mtsai, 2009), majd később ezt a CNV-t detektálták korai kezdetű bipoláris affektív zavarban szenvedő betegeknél is (Malhotra és mtsai, 2011).

Számos vizsgálat fókuszál a gén-környezet interakciókra, amelyek áthidalhatják a szakadékot a genetikai alapok és a környezeti inzultusok között. Számos tanulmány fedte fel a COMT, BDNF és FKBP5 gének polimorfizmusának interakcióját a kora életkori stresszel és kannabisz használattal; ami befolyásolja a pszichózis kontinuum zavar (szkizofréria, bipoláris zavar) különböző kimenetelét (Misiak és mtsai, 2018).

A hasonló genetikai szenzitivitás mellett, hasonló neurometabolit eltéréseket írtak le mindkét betegségben. Egy metaanalízis alapján az N-acetilaszpartát mindkét betegségben csökkent; szkizofréniával élő betegek esetében leginkább a bazális ganglionokban és a frontális lebeny területén; míg bipoláris affektív zavarban a bazális ganglionok területén írtak le csökkent szintjüket. A kreatinin és a kolin esetében nem kaptak ilyen egyértelmű eltéréseket (Kraguljac és mtsai, 2012).

Emellett mindkét szindrómában a különböző fehérjék hasonló eltérését demonstrálták. Egy metaanalízisben írták le, hogy mind a szkizofrénia, mind a bipoláris affektív zavar akut fázisában szignifikánsan emelkedett az IL-6, TNF- α , egy szolubilis citokin receptor (sIL-2R) és egy citokin receptor antagonista (IL-1RA) szintje. Krónikus szkizofrén és eutím, remisszióban lévő bipoláris zavarral élő betegek esetében az IL-6, IL-1 β , sIL-2R szintje emelkedett. Ezek felvetik a betegségek háttérében álló immundiszfunkciós eredetű közös folyamatokat. (Goldsmith és mtsai, 2016).

A citokin eltérések mellett kimutatták a CREB (cAMP Response Element Binding Protein) nem megfelelő expresszióját és működését mindkét pszichiátriai zavarban; a bipoláris zavarban a dorsolaterális prefrontális kéreg és a cinguláris kéreg területén, míg szkizofréniával élő betegek esetében csak a cinguláris kéregben csökkent a fehérje intracelluláris indikátorainak szintje (Ren és mtsai, 2014).

Továbbá demonstrálták a FMRP (fragilis X mentális retardáció protein, egy RNS kötő fehérje, amely csökkent expressziója a GluR5 receptor upregulációjához vezet) és mGluR5 jelátviteli útvonalban résztvevő fehérjék eltéréseit mindkét zavar esetében (Folsom és mtsai, 2015).

Hasonló EEG delta és theta eltéréseket találtak szkizofréniában és pszichotikus tünetekkel járó bipoláris affektív zavarban szenvedő beteg esetében, amely háttérében genetikai érintettség állhat (Narayanan és mtsai, 2015).

Ezen közös eltérések mellett mindkét zavar esetében találhatóak együttesen előforduló agyi morfológiai elváltozások: kamratágulat, csökkent agytérfogat – mindkét zavarban leginkább a kétoldali insula, ACC érintett, habár szkizofrénia esetén ez a deficit kifejezettebb, mint bipoláris affektív zavarban, sőt a szkizofréniával élő betegek esetében frontotemporális kéreg, thalamus, hippocampus és amygdala térfogata kisebb, mint bipoláris zavarral élő betegek esetében (Arnone és mtsai, 2009; Ellison-Wright és Bullmore, 2010; Maggioni és mtsai, 2016).

A diszkonnectivitási elmélet alapján nem a regionális, specifikus agyi eltérések állnak a pszichotikus zavarok háttérében, hanem az agyi régiók hálózatai közötti neuroanatómiai integráció károsodása. A bizonyítékok arra utalnak, hogy a frontális konnectivitás változásai mindkét rendellenességben közösek; viszont a szkizofréniában inkább a frontotemporális deficit markáns, míg bipoláris affektív zavarban a féltekék közötti és a limbikus rendszer deficitjei kifejezettek (O'Donoghue és mtsai, 2017). Mindkét zavarban a dorsolaterális PFC és a medialis PFC csökkent kapcsolatát írták le, de a bipoláris zavarral élő betegek esetében pozitív korrelációt figyeltek meg az mPFC és a VLPFC között is (Chai és mtsai, 2011)

Ezen eredmények alapján, amelyek szerint számos közös biológiai tényező felelős mindkét betegség klinikai tünettárának kialakulásáért, amelyek között szintén van átfedés, valószínűsíthető, hogy a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia a pszichózis kontinuumon helyezkedik el.

Egy tanulmány eredményei, ezzel megegyezően, azt sugallják, hogy a betegségek multidimenzionális megközelítése lenne ideálisabb a kategorikussal szemben. Kutatásuk során közös genetikai kockázati tényezőket és patogén mechanizmusokat találtak a szkizofrénia, a bipoláris zavar és a korai kezdetű neurodevelopmentális betegségek (értelmi fogyatékoság, autizmus spektrum zavarok és ADHD) esetében, amelyek feltehetően egy súlyossági grádiensen, a neurodevelopmentális kontinuumon fekszenek (Owen és O'Donovan, 2017).

4. Célkitűzések

A pszichózis kontinuum zavarainak esetében azonosított biomarkerek mind a megfelelőbb diagnózis felállításában, mind a megfelelőbb terápia kiválasztásában jelentősek lehetnek. Emellett a betegség hátterében álló folyamatok jobb megértését is segíthetik. Munkacsoportunk eddigi kutatásai jórészt két biomarkerre irányultak, a MFA-kra és a mentalizációra (Herold és mtsai, 2002; Tényi és mtsai, 2009; Hajnal és mtsai, 2014; Tényi és mtsai, 2015; Berecz és mtsai, 2017; Varga és mtsai, 2021).

Az MFA-k a pszichiátriai betegségek szomatikus markerei, amelyek jelenléte igazolhatja a betegségek hátterében álló idegrendszerfejlődési rendellenességet. Kutatócsoportunk több vizsgálatának eredményei ezt a feltevést erősíti meg. A kóros idegfejlődéshez köthető pszichiátriai zavarok spektrumában gyakoribb MFA előfordulást mutattunk ki többek között szkizofréniában és bipoláris zavarban (Trixler és mtsai, 1997; Trixler és mtsai, 2001; Tényi és mtsai, 2009; Tényi és mtsai, 2015; Hajnal és mtsai, 2016; Berecz és mtsai, 2017; Varga és mtsai, 2021). Emellett szkizofréniával élő betegek egészséges hozzátartozói esetében is szignifikánsan gyakrabban előforduló MFA-kat mutattunk ki kontroll egyénekhez képest, ezek gyakrabban fordultak elő a fej és a száj régiókban (Hajnal és mtsai, 2016). Ezekhez az eredményekhez csatlakozva a biomarker kutatásunk egyik céljaként a bipoláris affektív zavarral élő páciensek egészséges hozzátartozóinak MFA vizsgálatát tűztük ki.

A kutatás másik iránya a mentalizációs készségekre vonatkozott. A mentalizáció érintettségét mind a bipoláris affektív zavarban (Rotenberg és mtsai, 2020), mind a szkizofréniában leírták (Bora és mtsai, 2009; Martin és mtsai, 2014).

Munkacsoportunk több vizsgálatában is tanulmányozta a mentalizáció deficitjének különféle aspektusait szkizofréniában (Herold és mtsai, 2002; Herold és mtsai, 2009; Herold és mtsai, 2018; Hajnal és mtsai, 2014; Varga és mtsai, 2013; Fekete és mtsai, 2020), de eufim bipoláris zavarral élő betegek esetében is kimutattuk a mentalizáció érintettségét (Hajnal és mtsai, 2010). Mindezekon túl tünetmentes hozzátartozók között is tanulmányoztuk a mentalizációs teljesítményt. Egy folyamatban lévő kutatásunk pilot eredménye alapján, habár a bipoláris zavarral együtt élő betegek elsőfokú tünetmentes hozzátartozói az ironia megértést (amelyhez szükséges a megfelelő mentalizáció) mérő feladatok során ugyanúgy teljesítenek, mint a kontroll egyének, mégis eltérő agyi aktiváció detektálható náluk (Csulak és mtsai, 2020). Hasonlóan szkizofréniával élő betegek elsőfokú tünetmentes hozzátartozói esetében a kontroll

egyénekhez hasonló teljesítmény ellenére eltérő agyi aktivációs mintázat detektálható náluk (Herold és mtsai, 2018). Eredményeink alapján a mentalizációs feladatok alatt detektált eltérő neuronális aktiváció a korábban említett kritériumok alapján endofenotípusként valószínűsíthető, ami összecseng az egyéb kutatási adatokkal. Úgy tűnik, hogy számos olyan adat van, mely szerint a mentalizációs deficit konzisztensen jelen van a pszichotikus betegségekben, jól mérhető, független a státusztól, előfordul hozzátartozókban is, és genetikai meghatározottságot is mutat (Martin és mtsai, 2014). A mentalizáció heritabilitását mutatja például fejlődésének konzisztens mintázata, ami kultúrától független (Wellman és mtsai, 2001), és vannak adatok a mentalizáció és egyes genetikai variánsok összefüggéseivel kapcsolatban is (Martin és mtsai, 2014). Ezzel szemben más kutatások nem azonosítottak kapcsolatot genetikai tényezőkkel (Hughes és mtsai, 2005; Ronald és mtsai, 2006). Habár a mentalizáció háttérben álló mechanizmusok és a genetika kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményei bizonytalanok (Warrier és Baron-Cohen, 2018; Warrier és mtsai, 2019), egy áttekintő tanulmány mégis kiemeli a mentalizációt, mint kognitív marker jelentőségét (Martin és mtsai, 2014). Az ellentmondó genetikai eredmények egyik lehetséges magyarázata, hogy a vizsgálatok többsége olyan feladatot használt melyek elsősorban az explicit mentalizációs készségek mérésére alkalmasak. Az explicit mentalizáció fejlődése nagymértékben kötődik a társas tanuláshoz, a nyelvi fejlődéshez és jelentős kulturális meghatározottsággal rendelkezik (Heyes és Frith, 2014). Ezzel szemben a mentalizáció implicit formája a biológiai megalapozottság tekintetében jóval proximálisabbnak tekinthető, ezért az implicit mentalizáció különösen alkalmas lehet endofenotípusnak, amely feltételezhetően születésünktől kezdve velünk van, nyelvi funkciókhoz nem kötött, és más kognitív folyamatok valószínűleg kevésbé befolyásolják (Csulak és mtsai, 2022). Ezért a biomarker kutatásunk második céljaként az implicit mentalizáció érintettségének a kérdését vizsgáltuk a szkizofréniával kapcsolatosan rendelkezésre álló kutatási adatok fényében.

Vizsgálataink során kutatócsoportunk korábbi vizsgálatait folytatva tehát két biológiai markert, a fent leírt MFA-kat és az implicit mentalizációt tanulmányoztunk a pszichózis kontinuum zavarok, a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia esetében.

1. Célul tűztük ki, az endofenotípus koncepció alapján a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói körében előforduló minor fizikális anomáliák vizsgálatát, amely a valószínűsíthető neurodevelopmentális eltérések szenzitív markere.

2. Emellett összehasonlítottuk egy metaanalízis és szisztematikus áttekintő tanulmány formájában a szkizofréniával élő páciensek implicit mentalizációs teljesítményét kontroll egyénekhez képest.

5. Minor fizikális anomáliák vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében

5.1 Bevezetés

Az MFA-k a morfogenezis klinikailag nem jelentős hibái, amelyek prenatális eredetűek, illetve fontos információs értékkel bírhatnak. Az MFA-k jelenléte a megváltozott embrionális fejlődés szenzitív indikátorai, az idegfejlődési zavar szomatikus markerei lehetnek, mivel mind az idegrendszer, mind a kültakaró az ektodermából származik. A terhesség első és/vagy korai második trimeszterében alakulnak ki (Pinsky, 1985; Méhes, 1988; Tényi és mtsai, 2004; Tényi és mtsai, 2009; Akabaliyev és mtsai., 2014), és potenciálisan a korai idegfejlődési rendellenességek értékes mutatói lehetnek. Kialakulásuk után felnőttkorban is megmaradnak, az adott testrész vizuális vizsgálatával kimutathatók. (Hajnal és mtsai, 2016).

Amint azt kutatócsoportunk (Tényi és mtsai, 2009; Trixler és mtsai, 1997; Trixler és Tényi, 2000; Trixler és mtsai, 2001; Hajnal és mtsai., 2016; Berecz és mtsai, 2017) és mások (Akabaliyev és mtsai, 2011; Ince és mtsai., 2020) korábban már tárgyalták a különböző neuropszichiátriai rendellenességekben szenvedő felnőttek és gyermekek körében az MFA-kal kapcsolatos vizsgálatok közötti különbségek és ellentmondások részben összefügghetnek az e jelek kimutatására használt Waldrop-skála alkalmazásával.

A Waldrop-skála csupán 18 MFA-t tartalmaz (Waldrop és Goering, 1971), míg a legújabb genetikai és gyermekgyógyászati irodalomban több mint 50 rendellenesség szerepel (Pinsky, 1985; Méhes, 1988; Trixler és mtsai, 2001; Ince és mtsai, 2020). Emellett másik fő problémája, hogy nem tesz különbséget az organogenezis során kialakuló minor malformációk és az organogenezis után megjelenő fenogenetikai variánsok között (Pinsky, 1985; Méhes, 1988; Trixler és Tényi, 2000). Pedig elméleti szempontból egyértelmű különbségtételre van szükség az organogenezis során és azután kialakuló morfogenetikai események között.

A minor malformációk mindig abnormálisak és az embriogenezis minőségi hibái, amelyek az organogenezis során keletkeznek. Minden malformáció fejlődési hiba, és általában minden vagy semmi alapú anomáliák. Ezzel szemben a fenogenetikai variánsok a végső morfogenezis kvantitatív hibái, és az organogenezis után keletkeznek (Hajnal és mtsai, 2016).

Méhes (1988) által értékelt, 57 minor jelet tartalmazó MFA listát felhasználva kutatócsoportunk korábban tanulmányozta az MFA-k gyakoriságát szkizofréniában, bipoláris affektív zavarban, alkoholfüggőségben szenvedő betegekénél, Tourette-szindrómában, major depresszióban, illetve szkizofréniával élő betegek egészséges hozzátartozóinak körében (Trixler és mtsai, 1997; Trixler és mtsai, 2001; Hajnal és mtsai, 2016; Berecz és mtsai, 2017; Csábi és mtsai, 2008; Tényi és mtsai, 2015; Trixler és Tényi, 2017).

A bipoláris affektív zavar endofenotípus koncepciója fontos megközelítést jelent a betegség patogenezisének feltárásában. Egyes tanulmányok nem találtak szignifikáns különbséget az MFA-k előfordulásában a betegek és kontroll egyének között (Alexander és mtsai, 1994; Green és mtsai, 1994). Ezzel szemben számos vizsgálat írta le betegek esetében gyakoribb előfordulásukat. Akabaliev és mtsai két Waldrop skálával történő vizsgálat során demonstrálták a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek esetében a gyakoribb MFA előfordulását. Mindkét vizsgálatukban szignifikánsan több anomáliát találtak a betegek esetében a száj, fej és láb régióban kontroll egyénekhez képest; emellett egyik tanulmányukban résztvevő páciensek esetében a szemek és fülek területén is jelentős különbséget találtak (Akabaliev és mtsai, 2011; Akabaliev és mtsai 2014).

Berecz és mtsai (2017) Méhes-skála használatával találtak szignifikánsan gyakrabban előforduló MFA-kat a fül és száj régióban bipoláris I és II affektív zavarral élő betegek esetében kontroll egyénekhez képest.

Ince és mtsai (2020) egy 36 anomáliából álló skála alkalmazásával 7 esetben találtak jelentős különbséget a két csoport között.

Továbbá egy nemrégiben megjelent metaanalízis során megállapították, hogy a bipoláris zavarban szenvedő betegek esetében gyakrabban fordulnak elő MFA-k; ráadásul ezek az eltérések szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő a fej és arc régióban (mint a periférián) kontroll egyénekhez képest (Varga és mtsai, 2021). Az MFA-k remisszióban is kimutathatóak, tehát a bipoláris zavar vonásmarkereként tekinthetünk rá. Mindezen eredmények alátámasztják az MFA-k endofenotípus jellegét bipoláris affektív zavarban.

Csupán egy tanulmány vizsgálta a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek egészséges, tünetmentes elsőfokú hozzátartozói körében az MFA-k prevalenciáját, nagyon alacsony esetszámmal, 9 bipoláris zavarban szenvedő beteg hozzátartozójával végezve a kutatását, amely nem talált szignifikáns különbséget a betegek rokonai és az egészséges kontroll személyek között (Green és mtsai, 1994); ezért további kutatások szempontjából nyitott területnek

tekintjük az MFA-k vizsgálatát bipoláris zavarral élő betegek elsőfokú, tünetmentes hozzátartozói körében.

5.2 Célkitűzések

Kutatásunk célja az MFA-k prevalenciájának vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő páciensek tünetmentes elsőfokú hozzátartozói esetében kontroll egyénekekkel összehasonlítva a Méhes-skála használatával.

Kutatásunk során két hipotézist vizsgáltunk. Az első alapján a MFA-k gyakrabban fordulnak elő bipoláris I betegek hozzátartozói esetében, mint kontroll egyénekekben. Ez alátámasztaná azt a feltevést, hogy a minor fizikális anomáliák a bipoláris I affektív zavar endofenotípusai.

A második feltevés szerint a hozzátartozók esetében a minor fizikális anomáliák gyakrabban fordulnak elő a craniofacialis régióban, amely megerősítené a korai idegfejlődési zavar előfordulását a betegségben.

5.3 Résztvevők

20 elsőfokú (11 szülő, 3 testvér, 6 gyermek) egészséges hozzátartozó vizsgálatát végeztük el. A vizsgált hozzátartozók átlag életkora 57,20 (SD: 21,53; SE: 4,81) volt. A betegek vizsgált gyermekeinek életkora: 44, 47, 35, 42, 42 és 28. A bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú rokonait kizártuk a vizsgálatból, ha a személyes kórtörténetükben pszichotikus zavar, hangulatzavar, személyiségzavar és szorongásos zavar fordult elő.

20 korban, nemben és etnikai származásban megegyező kontrollszemély vizsgálatával hasonlítottuk össze eredményeiket. A kontrollszemélyeket kizártuk, ha a személyes vagy családi anamnézisükben (az első- vagy másodfokú rokonoknál) bármilyen pszichiátriai zavar előfordult.

Minden résztvevő esetében két tapasztalt pszichiáter egymástól függetlenül mérte fel a kizáró tényezőket a DSM-5 szerint. Minden klinikai információt strukturált klinikai interjúkból nyertek.

5.4 Minor fizikális anomáliák vizsgálata

Az MFA-k értékelésére a Méhes-skálát használtuk, amely 57 eltérést tartalmaz. Az MFA-kat az összehasonlítás érdekében testrégiókhoz kapcsoltuk.

A minor malformációk és a fenogenetikai variánsok egyértelmű megkülönböztetését vezettük be, a skálát és a részletes definíciókat korábban publikáltuk (Trixler és mtsai, 2001).

31 minor malformáció: praeauricularis gumó; praeauricularis mélyedés (fisztula); ajkakon behúzódások; hasadt uvula; járulékos mamillák; syndactylia (2-3 lábujj); naevusok; kávébarna foltok; haemangioma; sacralis haemangioma; sacralis naevus; kiugró occiput; kiugró homlok; hátrahajló homlok; lapos occiput; primitív fül; harántbarázda a fülcimpán; négyujjas-barázda; Sydney-vonal; flexiós redőhiány az ötödik ujjon; hosszanti talpbarázda; kiugró sarok; többszörös buccalis frenulum; barázdált nyelv; heterochromia iridis; fényes haj; nyelv sima vagy durva pontokkal; dupla hátsó hajforgó; elülső hajforgó; hiányzó fülcimpa; dupla antihelix.

Fenogenetikai variánsok 26 eltérést tartalmaznak: kicsi mandibula; összenőtt szemöldök; rövid szemrés; mongoloid szemrés; antimongoloid szemrés; epicanthus redő; hyperthelorum; aszimmetrikus fül; elálló fül; lejjebb álló fül; puha, hajlékony fül; abnormális filtrum; kicsi, illetve nagy száj; gótikus szápad; nagy nyelv; rövid sternum; hyperthelorum mamillae; acromialis bemélyedések; sacralis vak fisztula; rövid, illetve hosszú ujjak; clinodactylia; öregujj abnormalitások; 1-2 ujj között széles rés; köröm hypoplasia; tuberositas tibiae behúzódások; könyök feletti behúzódások. (Trixler és mtsai, 2001).

Minden résztvevő tájékozott beleegyezését adta, a vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatnak és a vizsgálati szabályzatnak megfelelően végeztük. A Pécsi Tudományegyetem orvosi etikai bizottsága elfogadta a vizsgálatra vonatkozó javaslatot (6416. sz.). Két vizsgáló (Tényi T., Csábi Gy.) egymástól függetlenül vizsgálta az összes hozzátartozót és kontroll egyéneket. A vizsgálatot Méhes Károly professzor úr képezte ki, és részt vettek korábban számos minor fizikális anomáliákkal kapcsolatos kutatásban, régóta rendelkeznek klinikai tapasztalattal a diszmorfológiában. A minor fizikális rendellenességek vizsgálata kvalitatív módon történt (jelen van vagy nincs), pontozás nélkül. Amennyiben lehetőség volt rá mérőeszközök alkalmazásával a vizsgálat objektivitását növeltük.

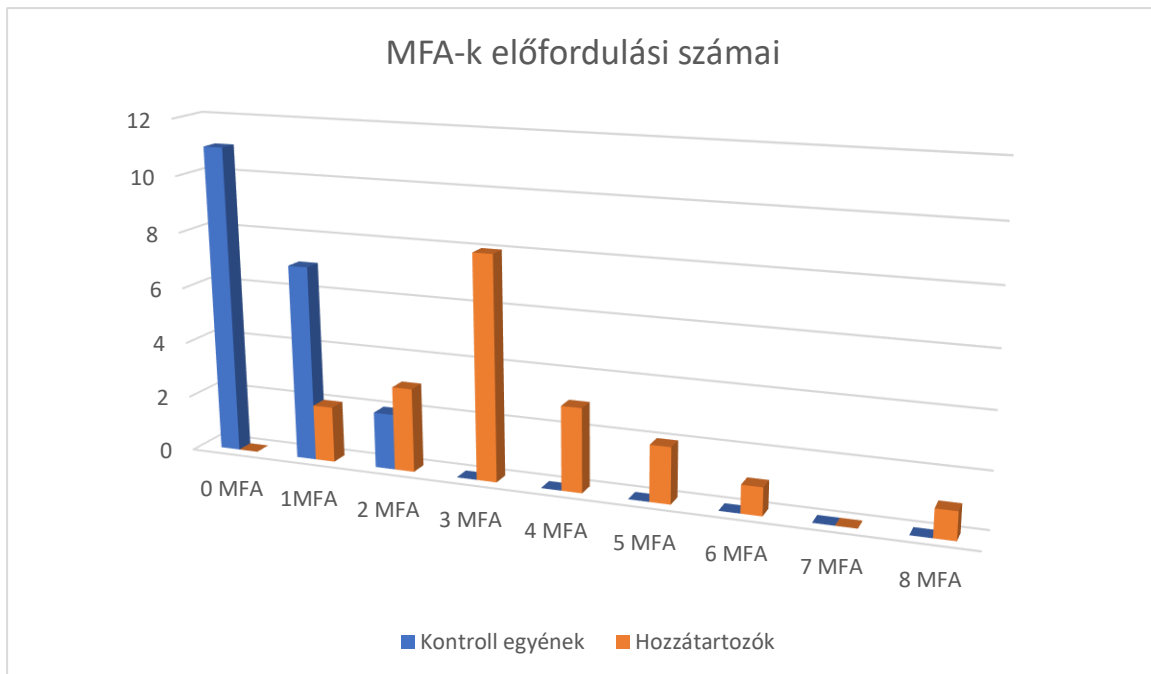
5.5 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzések előtt megvizsgáltuk a vizsgálók közötti megbízhatóságot. A kappá együttható minden elem esetében $>0,75$ volt. A két csoport egymással való összehasonlítására a Mann-Whitney U-tesztet és a chi-négyzet tesztet alkalmaztuk. A Fisher-féle egzakt próbát használtuk a két csoport testrégiók szerinti összehasonlítására. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. Az MFA-k egyéni analízisére szintén a Fisher-féle egzakt valószínűségi tesztet alkalmaztunk, a szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. Valamennyi statisztikai elemzést az SPSS 21. verziójának használatával végeztük.

5.6 Eredmények

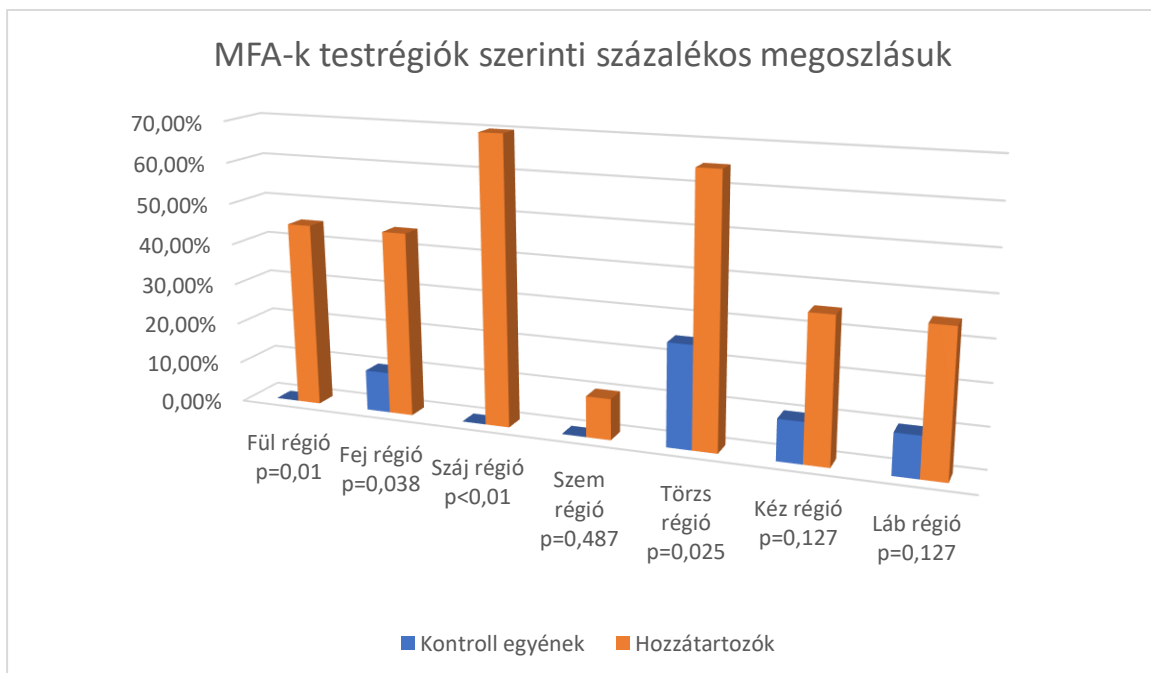
A két csoport összehasonlítása a Mann-Whitney-U teszt során szignifikáns különbségeket mutatott (a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek hozzátartozói esetében az átlag rangszám: 29,8; kontroll személyeknél az átlag: 11,2; $p < 0,001$). Az MFA-profilok különbségei a két csoport között az első ábrán láthatóak.

Dichotomizálás során két csoportot hoztunk létre. Az első csoportba azok az egyének kerültek, akiknek nincs vagy 1 MFA-ja van. A másik csoportba több, mint 1 MFA-val rendelkező személyek kerültek. Míg a kontrollcsoportban azon egyének száma, akiknek nincs, vagy csak 1 MFA-ja van 18 volt (90%), a másik csoportban 2 (10%) kontroll személy került; a chi-négyzet teszt statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,001$). A bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek hozzátartozói közül az első csoportba 2 személy került. 18 hozzátartozó esetébe találtunk 1-nél több MFA-t.



1. ábra MFA-k előfordulási számai

Szignifikánsan eltérő eredményeket kaptunk a testrégiók szerinti százalékos megoszlás esetében is a Fisher-féle egzakt próba során. Bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai esetében szignifikánsan magasabb arányban előforduló MFA-t találtunk a fül-, fej-, száj- és törzs régiókban a kontroll alanyokhoz képest. Az eredmény a második ábrán található.

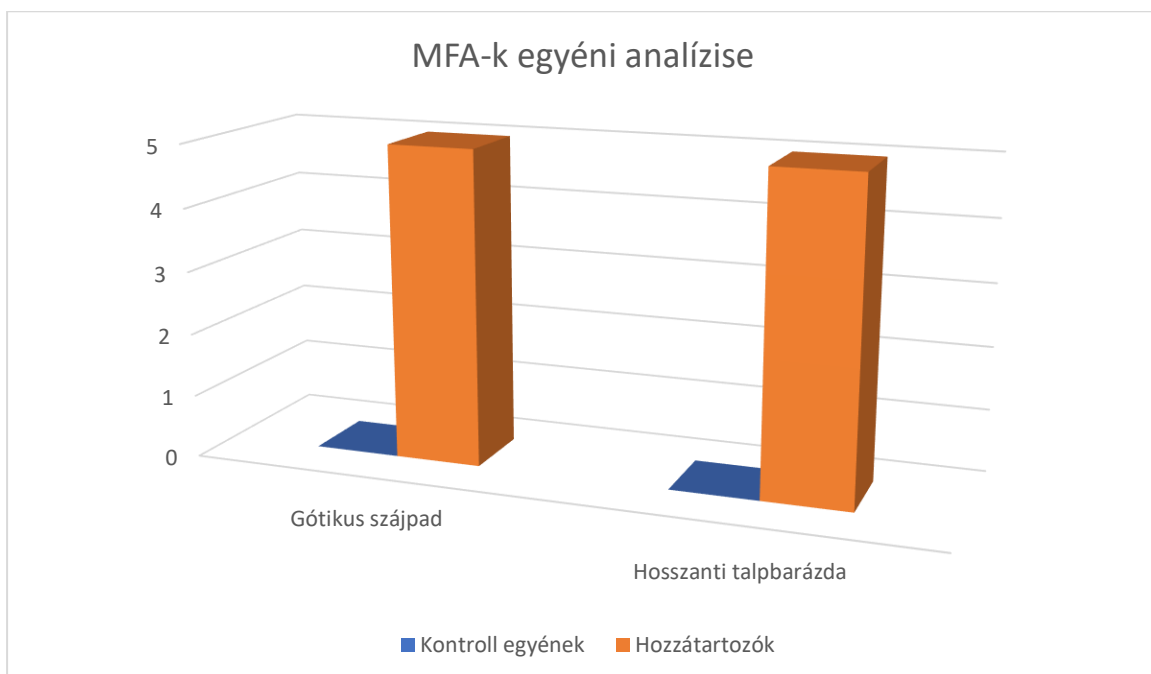


2. ábra MFA-k testrégiók szerinti százalékos megoszlása; szignifikancia szint

A minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetése során a fenogenetikai variánsok gyakoribbak voltak a betegek rokonai körében a kontrollcsoporthoz képest (hozzátartozók: átlagos rangszám: 26,15; kontrollok: átlagos rangszám: 14,85; $p=0,002$). A minor malformációk szintén gyakoribbak voltak a hozzátartozók körében (hozzátartozók: átlagos rangszám: 28,43; kontrollok: átlagos rangszám: 12,57; $p<0,001$).

A fenogenetikai variánsok testrégiók szerinti összehasonlításakor a két csoport között a szájrégióban gyakrabban fordultak elő a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai körében (kétoldali Fisher egzakt próba: 0,003). A minor malformációk testrégiók szerinti összehasonlítása esetében a fül régió (kétoldali Fisher egzakt teszt: 0,008), a törzs régió (kétoldali Fisher egzakt teszt: 0,025) és a lábfej (kétoldali Fisher egzakt teszt: 0,047) minor malformációi fordultak elő szignifikánsan többször a hozzátartozók csoportjában.

A minor anomáliák egyéni analízise során egy minor malformáció, a hosszanti talpbarázda, és egy fenogenetikai variáns, a gótikus szájpada előfordulása esetében kaptunk szignifikáns eltérést (mindkettő esetében a $p=0,047$) a hozzátartozók esetében a kontrollokhöz képest, amely eredmény a harmadik ábrán látható.



3. ábra MFA-k egyéni analízise

5.7 Következtetések

Kutatásunk az első a szakirodalomban, amely a minor fizikális anomáliák emelkedett gyakoriságát írja le a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú tünetmentes hozzátartozói körében.

Eredményeink a bipoláris I affektív zavarral élő betegek rokonainál vizsgált rendellenességek felülreprezentáltságára vonatkozóan alátámasztják azt a hipotézist, hogy az MFA-k a bipoláris I affektív zavar endofenotípus markerei. Az endofenotípus fogalmát (Gottesman és Gould, 2003) figyelembe véve emlékezni kell arra, hogy bár az MFA-k nem specifikusak a bipoláris affektív zavarra, és különböző idegrendszeri fejlődési rendellenességekben fordulnak elő (Méhes, 1988; Csábi és mtsai, 2008; Compton és mtsai, 2011), azonban ez az első, úttörő eredménye ezeknek a jelzőknek a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai körében.

Vizsgálatunkban beszámoltunk az MFA-k gyakoribb előfordulásáról a tünetmentes hozzátartozók esetében a szem, fej, száj, törzs régióban kontroll egyénekhez képest. Az elemzések azt mutatták, hogy egy minor malformáció (hosszanti talpbarázda) és egy fenogenetikai variáns (gótikus szájpad) megjelenése gyakoribb bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek egészséges hozzátartozói körében.

Kutatásunk első az irodalomban, amely beszámol az MFA-k prevalenciájáról bipoláris I affektív zavarral élő betegek tünetmentes hozzátartozóiban a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok megkülönböztetésével. Eredményeink alapján kiemeljük, hogy a kóros idegfejlődést eredményező inzultusok megjelenhetnek mind az első, mind a második trimeszter során és azt követően is (mivel mind a fenogenetikai variánsok és a minor malformációk nagyobb mértékben jelentek meg a hozzátartozók esetében).

Fontos eredményként látjuk, hogy a bipoláris I betegek rokonainál nagyobb gyakorisággal fordultak elő MFA-k a szem, a fej és a száj területén, valamint egy fenogenetikai variáns (gótikus szájpadlás) gyakoribb volt ebben a csoportban. Korábbi eredmények azt sugallják, hogy az anomáliák a fej és a száj területén nagyobb jelentőséggel bírhatnak az idegfejlődési zavar hipotézissel kapcsolatban (Méhes, 1988; Ince és mtsai, 2020; Tényi és mtsai, 2015; Green és mtsai, 1989; Lane és mtsai, 1997; Tikka és mtsai, 2015).

Vizsgálatunk limitációja a kis esetszám, a kutatás ismétlése nagyobb mintákon fontosnak tűnik. A hozzátartozói csoport heterogenitása (11 szülő, 3 testvér és 6 gyermek; a hozzátartozók 10%-ánál, 2 gyermeknél alakulhat ki a későbbiekben bipoláris zavar) a másik fő korlátozása kutatásunknak.

6. Implicit mentalizáció a szkizofréniával élő betegek esetében – szisztematikus áttekintés és metaanalízis

6.1 Bevezetés

A pszichiátriai endofenotípus kutatás egyik ígéretes területe a szociális kogníció (Hajnal és mtsai, 2014), amelynek egyik doménje a mentalizáció. A mentalizáció (vagy Theory of Mind) a szociális interakciók egyik kulcsfontosságú aspektusa. E folyamatok során mentális állapotokat (szándékokat, vélekedéseket, vágyakat, érzelmi állapotokat) tulajdonítunk magunknak és másoknak, amely lehetővé teszi számunkra a társas viselkedés megértését és előrejelzését.

A mentalizálás egy rendkívül összetett képesség, amely a társas információk észlelését, feldolgozását és értelmezését igényli. Hagyományosan a mentalizáció kialakulásának kezdetét a korai életkorra rakják (3-6 év). Azonban egyre több adat utal arra, hogy a gyermekek intuitív módon már jóval korábban is képesek a szándéktulajdonításra (Apperly és Butterfill, 2009). Ezeknek az eredményeknek megfelelően több kutató feltételezi, hogy a mentalizáció két rendszeren alapul, egy explicit és egy implicit rendszeren (Apperly és Butterfill, 2009; Butterfill és Apperly, 2013).

Az implicit mentalizáció feltételezhetően születéstől kezdve velünk van. Gyors, nyelvi készségektől független, pre-reflektív információfeldolgozás jellemzi, amely tudatosság nélkül történik. Ezzel az intuitív képességgel szemben a mentalizáció explicit formája következtetésen alapul, viszonylag lassú, nagymértékben támaszkodik a verbális és a tudatos információfeldolgozásra; párhuzamosan fejlődik a nyelvi és kognitív képességekkel (pl. végrehajtó funkciókkal). Az implicit-explicit rendszerek valószínűleg fennmaradnak, és egymás mellett léteznek az egész élettartam során (Apperly és Butterfill, 2009; Butterfill és Apperly, 2013; Vogeley, 2017).

Egyes közelmúltbeli hipotézisek szerint különböző szociális neurális hálózatok felelhetnek az implicit, alacsonyabb szintű információk feldolgozásáért, és az explicit, magasabb szintű információk feldolgozásáért (Vogeley, 2017). Az előbbi szerepet játszik az intencionális testi és térbeli viselkedés korai, automatikus felismerésében. Az utóbbi aktív a késői, ellenőrzött, tudatos értékelő és értelmező feldolgozásban.

Azonban, nem minden kutató fogadja el ezt az éles megkülönböztetést az implicit és az explicit rendszerek között (Baillargeon és mtsai, 2015; Scott és Baillargeon, 2017). A szubmentalizációs megközelítés szerint, bár bizonyos viselkedési elemek látszólag az implicit mentalizációs folyamatok részei, valójában nem járnak valódi mentalizációval, inkább területáltalános kognitív feldolgozás áll a háttérükben (pl. figyelemorientáció, térbeli észlelés stb.) (Heyes, 2014).

Egyelőre nincs egyetértés abban, hogy az implicit és explicit mentalizáció közös vagy különböző agyi hálózatokra támaszkodik (Lieberman, 2007; Van Overwalle és Vandekerckhove, 2013). A képalkotó eljárások adatainak nemrégiben végzett metaanalízise szerint a kétféle feldolgozás jelentős átfedésben van egymással, habár fontos különbségek is megfigyelhetők az aktivációs maximumok elhelyezkedésében (Molenberghs és mtsai, 2016). Az aktivációs valószínűségbecslés kimutatta, hogy az mPFC, a precuneus, a kétoldali inferior frontális gyrus (IFG), a temporoparietális junctio (TPJ) és a temporális pólusok mind az implicit, mind az explicit feldolgozás során aktiválódnak. Ugyanakkor az explicit feladatok aktiválják a középső és a felső temporális gyrust, a cinguláris gyrust és a medialis frontális gyrust a bal oldalon, míg az implicit feladatok a bal oldali medialis frontális gyrus és a jobb oldali IFG aktivációjával járnak. A metaanalízis konnektivitás-modellezése széleskörű átfedő koaktiváló területeket tárt fel mind az explicit, mind az implicit feldolgozás során (Molenberghs és mtsai, 2016). Emellett az implicit mentalizációs területek koaktiválódnak a bilaterális középső frontális gyrosszal és a bal oldali felső frontális gyrosszal, míg az explicit mentalizáló területek a jobb oldali cinguláris gyrosszal és a bal oldali parietális lebennyel koaktiválódnak.

Az elmúlt 10-15 évben rengeteg tanulmány foglalkozott az implicit mentalizáció feltárásával. Különböző paradigmákat dolgoztak ki, eredményeik az implicit mentalizáció létezésére utalnak.

Kovács és munkatársai például egy tárgydetektálási feladatot használtak az implicit mentalizáció vizsgálatára, ahol a résztvevők reakcióideje aszerint változott, hogy a másik személy igaz vagy hamis vélekedése kongruens vagy inkongruens volt-e az alany vélekedésével. Az általuk alkalmazott paradigma alapján a 7 hónapos csecsemők tekintési idejét is befolyásolják az elvárásaik, ugyanúgy, mint a felnőttek esetében (Kovács és mtsai, 2010). Bár ezt a paradigmát később néhányan vitatták (Phillips és mtsai, 2015), újabb kutatások, hasonlóan Kovács és mtsai-hoz azt találták, hogy a saját és a másik vélekedése jelentős hatással

van a reakcióidőre (van der Wel és mtsai, 2014; Nijhof és mtsai, 2016; El Kaddouri és mtsai, 2020).

Az interaktív viselkedési feladatot (Buttelmann és mtsai, 2009; Southgate és mtsai, 2010); az elvárás megszegés paradigmát (Onishi és Baillargeon, 2005) is gyakran használják az implicit mentalizáció kutatásában.

Az előrejelző szemmozgásokat mérő paradigmákat is széles körben alkalmazzák (Southgate és mtsai, 2007; Schneider és mtsai, 2012; Low és Watts, 2013). Azonban az eredmények nem egyértelműek, mivel alig találták őket megismételhetőnek. E paradigmák eredményei valószínűleg informatívak lehetnek, ha ökológiailag releváns ingereket használnak. Más helyzetekben, feltehetően a résztvevők csak ida-oda néznek, bármilyen anticipáció nélkül, ami a megismételhetetlenségük egyik oka lehet (Kulke és mtsai, 2019; Kulke és Hinrichs, 2021).

Egy valós idejű szemkövetést alkalmazó kutatás során nem sikerült egyértelműen megerősíteni az anticipatív tekintetet mérő vizsgálatok alkalmasságát, ami arra utalhat, hogy az implicit mentalizációt nagyon nehéz detektálni (Kulke és Hinrichs, 2021). Összefoglalva, az implicit mentalizáció létezése nem tűnik megkérdőjelezhetőnek, az eredmények azonban továbbra is inkonzisztensek, és egyelőre az implicit mentalizáció kimutatására alkalmas megfelelő eszköz is hiányzik.

Szkizofréniában ma már nyilvánvaló, hogy a szociális kogníció jelentősen érintett, és többek között jelentős mentalizációs deficit áll fenn. A kutatási eredmények, szisztematikus áttekintések és metaanalízisek alapján egyértelmű, hogy a betegek szándéktulajdonítása sérült (Sprong és mtsai, 2007; Bora és mtsai, 2009; Martin és mtsai, 2014).

A mentalizációs károsodások mind az akut, mind a remissziós fázisban jellemzőek, és kimutathatók az elsőfokú, klinikailag tünetmentes hozzátartozókban (Herold és mtsai, 2002; Herold és mtsai, 2018; Bora és Pantelis, 2013; Healey és mtsai, 2013). A mentalizáció már a betegség kialakulása előtt is deficitese lehet, ami előrejelezheti a pszichotikus konverziót, és gyakran már az első epizód előtt romlik (Bora és Pantelis, 2013; Davidson és mtsai, 2018; Tikka és mtsai, 2020). A szociális funkcionalitással kapcsolatos hosszú távú vizsgálatok szintén arra utalnak, hogy a funkcionalitás már gyermekkorban gyengébb, és jelentősen tovább romlik serdülőkorban, ami viszont jelentősen előrejelzi a károsodott funkcionalitást egy 20 éves időszak alatt (Velthorst és mtsai, 2017).

A képalkotó vizsgálatok során szintén jelentős eltéréseket találtak szkizofréniával élő betegekben. A prefrontális és temporális területek agyi volumetrikus rendellenességei mellett

(Benedetti és mtsai, 2009; Herold és mtsai, 2009; Koelkebeck és mtsai, 2013), amelyek a hiányos mentalizációhoz társulnak, a különböző funkcionális képalkotó eljárásokkal kétségtelenül atipikus neurális aktivációt írtak le, amelyet túl- és alulaktiváltság jellemez a mentalizációs régiókban (Marjoram és mtsai, 2006). Egy metaanalízis szerint az mPFC, a bal orbito-frontális kéreg (OFC) és a bal hátsó TPJ egy kis része alulaktivált, míg túlaktiváltságról számoltak be a TPJ dorsalisabb részén bilaterálisan, a medialis occipito-parietalis kéreg, a jobb oldali premotoros területek, a bal oldali cinguláris gyrus és a lingual gyrus területén (Kronbichler és mtsai, 2017).

Ezen túlmenően a magas kockázatú betegeknél eltérő aktivációt mutattak ki a jobb TPJ-ben, a jobb oldali középső temporális gyrusban (KTG) és a bal oldali precuneusban (Vucurovic és mtsai, 2021), valamint klinikailag tünetmentes hozzátartozóknál a dorsolaterális PFC-ben, a dorsomediális PFC-ben és a jobb IFG területén (Marjoram és mtsai, 2006; Herold és mtsai, 2018).

A mentalizációval kapcsolatos kiterjedt kutatások ellenére szkizofrénia esetében a tanulmányok többsége az explicit mentalizációra irányult. Viszonylag keveset tudunk az implicit mentalizáció lehetséges változásairól. Az idegfejlődési hipotézis alapján (Weinberger, 1987) nem zárhatjuk ki, hogy az implicit mentalizáció is károsodott, mivel a korai idegrendszeri fejlődési rendellenességek is befolyásolhatják az implicit mentalizációért felelős neurális hálózatokat, amelyek viszont befolyásolhatják a későbbi explicit mentalizációs készségeket.

A kutatási adatok arra utalnak, hogy a PFC korai embrionális és a későbbi serdülőkori érésének károsodása valószínűleg szerepet játszik nemcsak a viselkedéses, hanem a betegség kognitív tüneteinek kialakulásában is (Selemon és Zecevic, 2015). A gyermekkorban kezdődő szkizofréniaival kapcsolatos tanulmányok hangsúlyozzák a parietofrontális és parietotemporális területek meredekebb ütemű szövetvesztésének szerepét is (Gogtay, 2008). A közelmúltban a cingulo-fronto-temporális fejlődés abnormális növekedési folyamatát írták le, amely számos olyan struktúrát érint, amelynek károsodását több mentalizációs vizsgálatban is demonstrálták (jobb oldali IFG, opercularis rész; jobb oldali medialis orbitális superior frontális gyrus; jobb oldali gyrus rectus; bal oldali hátsó cinguláris gyrus) (Alexander-Bloch és mtsai, 2014). Ezek a kóros fejlődési folyamatok akadályozhatják a mentalizáció fejlődését, amelyek a csecsemőkori kutatási adatokkal megegyezően kiemelik a temporoparietális területek szerepét az implicit mentalizáció korai fejlődésében (Kampis és mtsai, 2015; Hyde és mtsai, 2018; Grosse Wiesmann és mtsai, 2020).

Az implicit mentalizáció az elméleti aspektuson túlmenően, terápiás jelentőséggel is bírhat (Langdon és mtsai, 2017). Az intakt implicit mentalizációs készségek fontos alapot jelenthetnek a károsodott explicit mentalizációs készségek javításában. Azonban, a károsodott implicit mentalizáció jelentős korlátot jelenthet a remediáció során.

Nemrégiben Langdon és mtsai kiemelték a mentalizáció javítását megcélzó terápia implicit és explicit aspektusainak eltérő jelentőségét. Míg az explicit mentalizációs készségek terápiája során a kompenzációs stratégiák megerősítése lehet a cél, addig az implicit mentalizálást célzó terápia alapvetőbb megközelítést igényelhet (mint a figyelmi folyamatok javítását célzó technikák alkalmazása, a kommunikációs jelek hatékonyabb észlelésének támogatása) (Langdon és mtsai, 2017).

Az explicit mentalizációval kapcsolatos kutatások dominanciája mellett egyre több tanulmány foglalkozik az implicit mentalizációval, amelyek eredményei azonban még mindig nem egyértelműek, ezért fontosnak tartottuk összefoglalni a terület eredményeit.

6.2 Célkitűzéseink

A szisztematikus áttekintő tanulmány és metaanalízis célja a lehetséges implicit mentalizációs eltérések természetének vizsgálata szkizofréniával élő betegek esetében kontroll személyekkel összehasonlítva.

A metaanalízis és a szisztematikus áttekintő tanulmány elméleti áttekinthetősége érdekében csak azokat a vizsgálatokat vettük figyelembe, amelyek során nem verbális feladatokat használtak a verbális válasz nélküli automatikus viselkedési jelek közvetett mérésére. Kizártuk azokat a tanulmányokat, amelyek a mentalizációs készségeket verbális válaszokkal vagy a mentális állapotok spontán nyelvhasználatával mérik.

Az utóbbi típusú teljesítményt a spontán mentalizálás kifejezéssel lehet leírni, bár egyes tanulmányok ezt a kifejezést az implicit mentalizálás szinonimájaként használják (pl. Horan és mtsai, 2009). Ezzel szemben máshol ez a kifejezés az indirekt mérésekre utal, amikor a társas információ feldolgozása explicit instrukció nélkül történik, de azt a spontán mentális állapot kifejezések használatával mérik (Langdon és mtsai, 2017; Senju, 2013). Senju (2012) szerint a spontán mentalizáció nem igényli a tudatosság teljes hiányát, ami megkülönbözteti az implicit mentalizációtól; illetve kevésbé kötelezően aktiválódik, mint az automatikus feldolgozás és megszakítható konkurens feladatokkal.

Kutatásunkról a PRISMA Statement (Page és mtsai, 2021) alapján számoltunk be. A review protokollt regisztráltuk a PROSPERO-n (CRD42021231312). A protokolltól eltérés nem történt.

6.3 Keresési stratégia

A keresés 4 nagy adatbázisban (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science) történt 2020.11.02-án. A használt keresőkulcs az alábbi volt: ((implicit) OR (spontaneous)) AND ((theory of mind) OR (mentalizing) OR (mentalization)) AND (schizophrenia). Az összes adatbázisban all fields/all text keresést végeztünk. Nem használtunk szűrőket, korlátozásokat.

6.4 Szelektálás és megfelelőségi kritériumok

A keresési eredményeket egy referenciakezelő szoftverben egyesítettük (EndNoteX9; Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania). A találatokat (a duplikátumok automatikus és manuális eltávolítása után) átvizsgáltuk cím, absztrakt és teljes szöveg alapján. A teljes szövegű szűrési találatok referenciáit és hivatkozásait áttekintettük. A szelektálási folyamatot két független vizsgáló végezte (Hajnal A., Csulak T.). A nézeteltéréseket egy független harmadik vizsgáló (Herold R.) oldotta meg. A bevont tanulmányok hivatkozási listáit, publikációs hivatkozásait (Google Scholar kereső használatával) átnéztük további tanulmányok felkutatása érdekében. Olyan tanulmányokat vettünk figyelembe, amelyek a szkizofréniában szenvedő betegek implicit mentalizációs funkciójáról számoltak be. Nem zártuk ki azokat a tanulmányokat sem, amelyekben szkizoaffektív betegeket vizsgáltak, mivel mindkét rendellenesség a szkizofréniás spektrum zavarhoz tartozik.

A kontrollcsoport egyedei közül kizártuk azokat, akik bármilyen pszichiátriai rendellenesség kritériumainak megfeleltek. Azokat a tanulmányokat, amelyekben a populációk átfedésben voltak, csak a szisztematikus áttekintő részben dolgoztuk fel. Olyan implicit mentalizációt vizsgáló tanulmányokat vontunk be, amelyek a paradigma leírásához nem kapcsolódó vagy a paradigma kérdéseit megelőzően végzett feladatokat használtak (például a szemmozgások mérése, perspektíva feladatok).

6.5 Adatgyűjtés

Két független vizsgáló a következő adatokat vonta ki az egyes tanulmányokból: első szerző, publikáció éve, vizsgálati terv, ország, központok száma, vizsgált populáció, nemek szerinti megoszlás, életkor szerinti megoszlás, betegek száma; megfelelőség (százalékban), reakcióidő (ms-ban), mentalizációs jelekre történő tekintés százalékban, fixáció időtartama, arcra tekintés százalékban. Amennyiben az adatokat oszlopdiagramon ábrázolták, a GetData Graph Digitizer programot használtuk az adatok kinyerésére. A hiányzó adatok esetén felvettük a kapcsolatot a szerzőkkel, és a kapott adatokat használtuk fel a feldolgozásához. A nézeteltéréseket egy független harmadik vizsgáló oldotta meg.

6.6 Tanulmányok torzításainak értékelése

A "Quality In Prognosis Studies" (QUIPS) (Hayden és mtsai, 2013) eszközt használtuk a tanulmányok torzításának értékelésére. A The Cochrane Prognosis Methods Group (PMG) ajánlásai alapján két vizsgáló végezte el az értékelést. Az esetleges nézeteltéréseket egy harmadik vizsgáló oldotta fel.

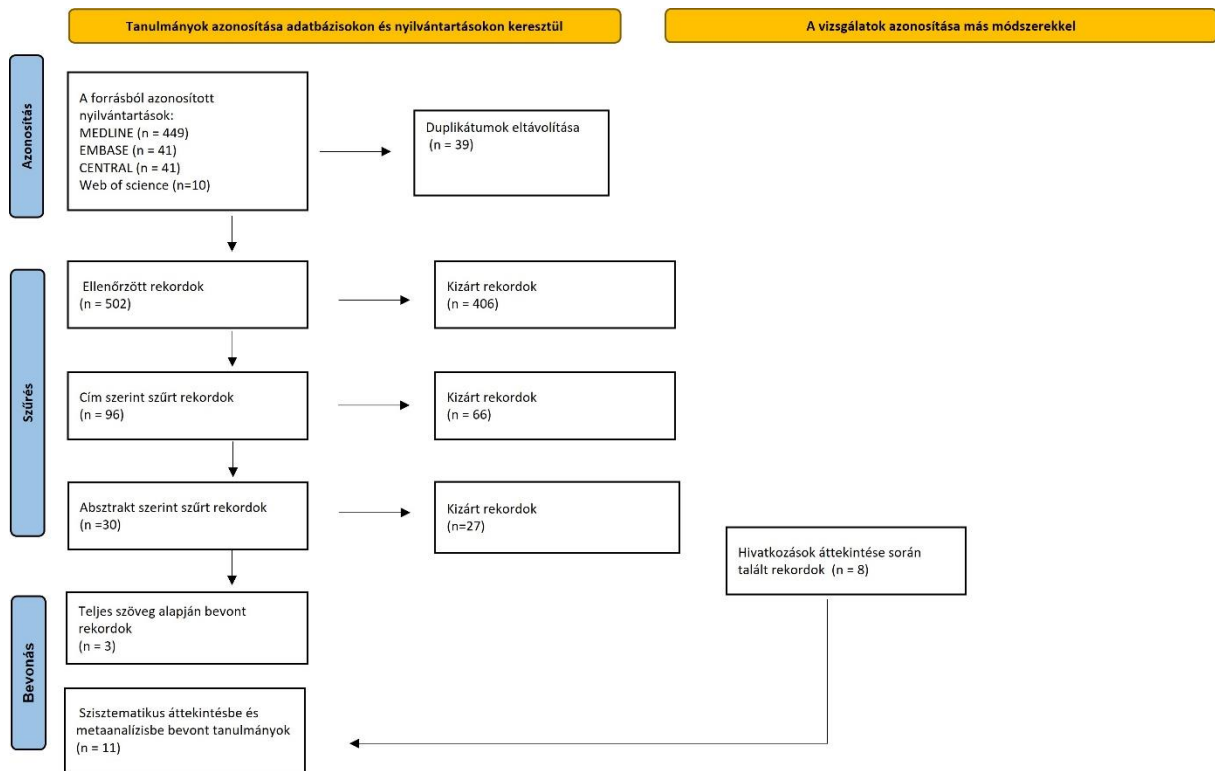
6.7 Statisztikai analízis

Folyamatos változók esetén standardizált átlagkülönbséget (SMD) 95%-os konfidenciaintervallummal számoltunk, és mivel egy olyan tanulmányunk volt, amelynek mintamérete 20-nál kisebb volt, úgy döntöttünk, hogy a Hedges-módszert használjuk. A 0,05-nél kisebb p-értéket statisztikailag szignifikáns különbségnek tekintettük. A DerSimonian-Laird (DerSimonian és Laird, 1986) módszert alkalmazva a véletlenszerű hatások modelljét használtuk az általános értékek kiszámításához. A metaanalízisek eredményeit forest plotokon ábrázoljuk. A heterogenitást a Cochrane Q és az I^2 statisztikák segítségével vizsgáltuk. A Cochrane kézikönyv (Higgins és Green, 2011) szerint értelmeztük az I^2 -értékeket a következő szintekkel: 0%-40% (nem lényeges), 30%-60% (mérsékelt), 50%-90% (jelentős) és 75%-100% (számottevő). A heterogenitás jelentősnek tekinthető, ha a p-érték $< 0,1$. (Az Egger-teszteket és a tölcsér diagramokat nem végeztük el a publikációs torzítás értékelésére, mivel a bevont tanulmányok száma alacsony volt). Minden elemzést R környezetben végeztünk el (R Core Team, 2021).

A bizonyítékok bizonyosságának értékeléséhez a GRADE megközelítést (Higgins és Green, 2011) használtuk, amelynek négy doménje van (torzítás kockázata; inkonzisztencia; közvetlenség; pontatlanság). A GRADE megközelítés a bizonyítékok négy szintjét különíti el: magas, közepes, alacsony és nagyon alacsony. Ha komoly kételyek merültek fel bármelyik domén esetén, a bizonyíték szintjét leminősítettük.

6.8 *Eredmények*

A szisztematikus keresés 541 találatot eredményezett. A duplikációk automatikus és manuális eltávolítása után 502 találat maradt. A találatok ellenőrzése és a hivatkozások áttekintése után 11 közleményt tudtunk bevonni a tanulmányunkba, amelyeknek karakterisztikáját az 1. táblázat mutatja be. 5 (Brunet és mtsai, 2003; Eack és mtsai, 2013; Okruszek és mtsai, 2018; Kronbichler és mtsai, 2019; Roux és mtsai, 2016a) tanulmányt dolgoztunk fel a kvantitatív szintézis és 9 (Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2015; Roux és mtsai, 2016a; Roux és mtsai, 2016b; Das és mtsai, 2012; Eack és mtsai, 2013; Kronbichler és mtsai, 2019; Okruszek és mtsai, 2017) tanulmányt a kvalitatív szintézis során. A metaanalízisben feldolgozott 5 tanulmány 126 beteget; míg a szisztematikus áttekintő tanulmány során elemzett 9 tanulmány 157 páciens vizsgált.



4. ábra Keresés folyamatábrája (Page és mtsai, 2021)

	Vizsgálat formája	Betegek száma (nők %)	Betegek életkora (átlag+SD)	Kontroll egyének száma (nők %)	Kontroll egyének életkora (átlag+SD)	Antipszichotikus gyógyszerelés
Brunet és mtsai, 2003	PET CT nem verbális feladat alatt (a helyes befejezés kiválasztása)	7 (0.0)	31.0±6.5	8 (0.0)	23.3±1.68	mind
Das és mtsai, 2012	fMRI animált háromszög feladat alatt	20 (0.0)	34.5±8.4	21 (0.0)	33.5±8.4	egyét kivéve
Eack és mtsai, 2013	Perspektívavizsgálat	20 (30.0)	27.8±6.61	20 (35.0)	26.5±5.8	egyét kivéve
Kronbichler és mtsai, 2019	Perspektívavizsgálat	24 (0.0)	26.0± 5.1	24 (0.0)	25.7±4.5	mind
Okruszek és mtsai, 2017	Interperszonális észlelési feladat	25 (3.0)	35.7 ±6.9	26 (48.0)	35.3±7.1	egyét kivéve
Okruszek és mtsai, 2018	Interperszonális észlelési feladat	46 (32.6)	33.4± 7.0	40 (50.0)	30.2±10.7	-
Patel és mtsai, 2020	Szemmozgásvizsgálat (TASIT videók)	39 (25.6)	40.6± 11.0	27 (40.7)	35.2±9.3	mind
Roux és mtsai, 2014	Szemmozgásvizsgálat (animált rajzfilm)	29 (27.6)	39.0±12.5	29 (34.5)	40.7±13.5	mind
Roux és mtsai, 2015	Szemmozgásvizsgálat (szándékos mozgásészlelés)	29 (27.6)	39.0±12.5	29 (34.5)	40.7±13.5	mind
Roux és mtsai, 2016	Szemmozgásvizsgálat (nem verbális feladat – helyes befejezés kiválasztása)	29 (27.6)	39.0±12.5	29 (34.5)	40.7±13.5	mind
Roux és mtsai, 2016	Szemmozgásvizsgálat (Frith-Happé animáció)	29 (27.6)	39.0±12.5	29 (34.5)	40.7±13.5	mind

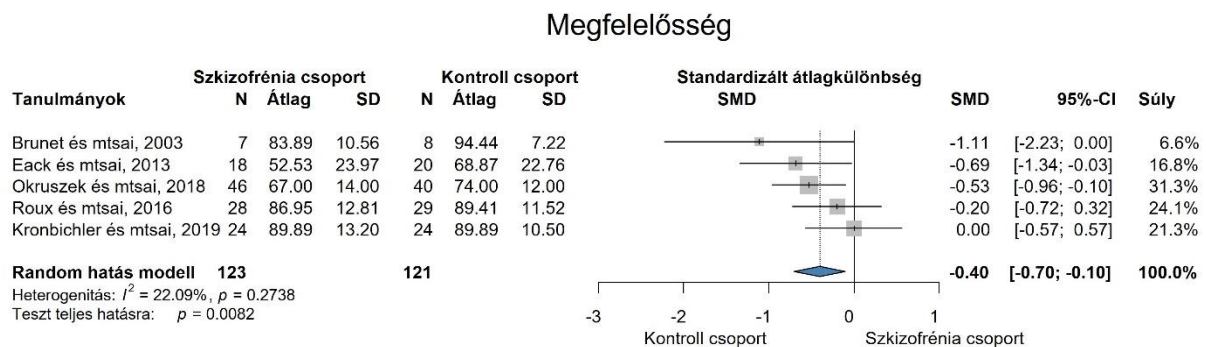
1. táblázat A bevont tanulmányok karakterisztikája

6.9 Megfelelősség

A megfelelésség során a paradigmák alatt feltett, a vizsgálattal nem összefüggő kérdésekre adott válasz százalékban megadott megfelelésségének értékeit dolgoztuk fel. 5 tanulmány (Brunet és mtsai, 2003; Eack és mtsai, 2013; Kronbichler és mtsai, 2019; Okruszek és mtsai, 2018; Roux és mtsai, 2016a) adatait (amelyek különböző paradigmákat használtak) vizsgáltuk e kimenetel során, amelyek 123 beteget és 121 kontroll személyt vontak be.

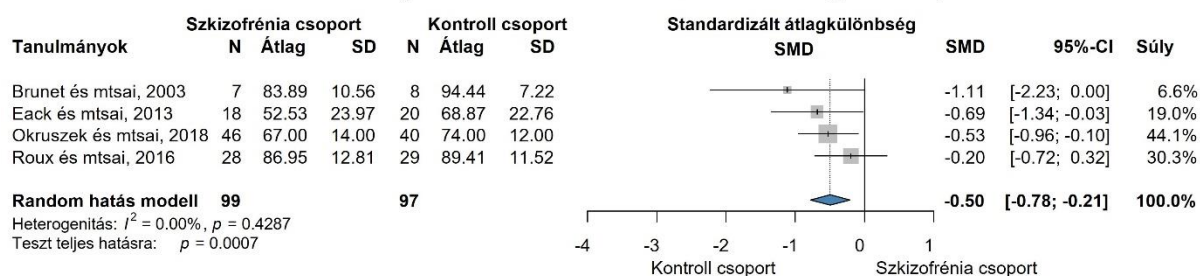
Szignifikáns különbség (SMD= -0,40; 95% CI (-0,70, -0,10); p=0,008) van a szkizofréniában szenvedő betegek és a kontrollok között a válaszok megfelelésségében. Elhanyagolható a statisztikai heterogenitás ($I^2=22,0\%$) az implicit mentalizáció során nyújtott teljesítményben. A szkizofréniával élő betegek átlagosan gyengébb teljesítményt mutatnak; a hatásnagyság - 0,40, ami közepes hatásnak tekinthető. Az eredményeket az 5. ábra mutatja be.

Mivel a két csoport teljesítménye az egyik vizsgálatban (Kronbichler és mtsai, 2019) azonos volt, és úgy véltük, hogy a vizsgálat során feltett kérdés lényegesen egyszerűbb volt, mint a többi vizsgálatban, ezért elvégeztünk egy „leave one out” érzékenységi elemzést, amelynek során a heterogenitás csökkent, a tanulmányok teljesen homogénné váltak ($I^2=0,0\%$), az eredmény szignifikáns maradt, a hatásnagyság pedig nőtt (SMD: -0,50; 95% CI (-0,78, -0,21); p = 0,001). Az eredményeket a 6. ábrán foglaljuk össze.



5. ábra Megfelelősség - SMD

Megfelelőség (Kronbichler és mtsai, 2019 kihagyásával)



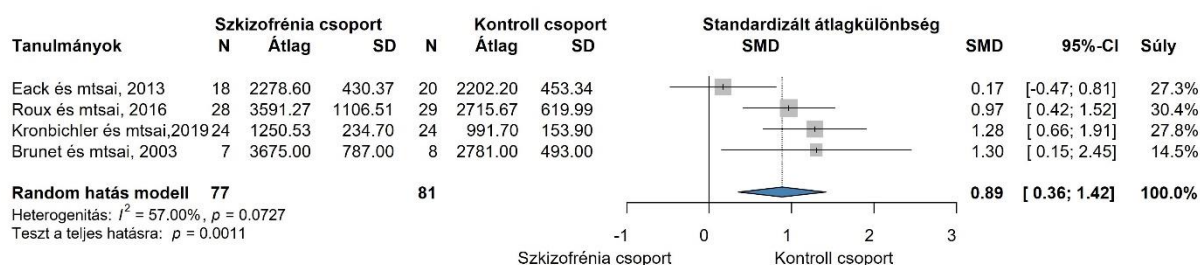
6. ábra Megfelelőség – SMD („leave one out” analízis)

6.10 Reakcióidő

A reakcióidő meghatározásához 4 vizsgálat (Brunet és mtsai, 2003; Eack és mtsai, 2013; Kronbichler és mtsai, 2019; Roux és mtsai, 2016a) adatait használtuk (amelyek szintén különböző paradigmákat használtak), összesen 77 beteg és 81 kontroll személy eredményeit vizsgálták.

Jelentős különbséget találtunk a reakcióidőben a két csoport között (SMD: 0,89; 95% CI (0,36, 1,42); $p = 0,001$). A reakcióidő átlagosan szignifikánsan hosszabb volt a szki zofrén csoportban a kontroll csoporthoz képest. Nagy hatásnagyságot találtunk (hatásméret: 0,89) mérsékelt heterogenitás mellett ($I^2=57,00\%$). Az eredmények a 7. ábrán találhatóak.

Reakcióidő



7. ábra Reakcióidő – SMD

6.11 GRADE megközelítés

A bizonyítékok minőségének, bizonyosságának általános megítélése a 2. táblázatban látható. Az eredmények alapján a bizonyítékok bizonyossága alacsony/nagyon alacsony volt.

Kimenetel	Tanulmány száma Kontrollok/ Beteg száma	Torzítás értékelése	Inkonzisztencia	Közvetettség	Pontatlanság	Bizonyíték minősége
Megfelelőség	5/123/121	Nem komoly	Nem komoly	Nem komoly	Komoly	Alacsony
Reakció idő	4/77/81	Nem komoly	Némi	Nem komoly	Komoly	Nagyon alacsony

2. táblázat GRADE megközelítés

6.12 Szisztematikus review

6.12.1 fMRI adatok

A mentalizációs feladatok alatti agyi aktivációs és deaktivációs mintázat összehasonlítására a két csoportban kevés adat állt rendelkezésünkre metaanalízis készítéséhez.

Das (2012) animált háromszög feladatot használt, amely mentalizációs és kontroll animációkból állt. Vizsgálatukban hangsúlyozták a csökkent aktivációt a jobb TPJ-ben; bilaterálisan az IFG-ben, hasonlóan a bal TPJ-ben a szkizofréniában szenvedő betegek esetében az egészségesekhez képest.

Eack munkacsoportja (2013) egy vizuális perspektívaváltási feladatot alkalmazott, amelynek során a szkizofrén csoport csökkent aktivációt mutatott a bal oldali OFC-ben, illetve mind a bal, mind a jobb oldali ACC területén a kontroll egyénekhez képest. Ugyanezen feladat során, funkcionális konnektivitás-elemzéseket is végeztek, amelyek hiányosságokat mutattak az elülső cinguláris és a fusiform/parahippocampalis gyrus közötti funkcionális konnektivitásban a szkizofréniában szenvedő betegeknél. A kontrolloknál az ACC deaktiválódása összefüggött a jobb oldali fusiformis és parahippokampális gyrus aktivációjának növekedésével, amíg a szkizofréniában szenvedő betegeknél éppen ellentétes összefüggést írtak le a fusiformis és parahippokampális gyrussal.

Kronbichler és mtsai (2019) vizsgálatában egy az előzőtől eltérő vizuális perspektívaváltási feladatot alkalmaztak. Az aktivációkat illetően különbséget találtak: a kétoldali középső occipitalis gyrus aktivitásában (KOG; marginális csoportkülönbség a bal KOG-ban) a

szkizofrénia csoportban nem volt különbség a feladat típusától függően, míg a kontroll egyének fokozott BOLD-választ mutattak a spontán perspektívaváltás helyzetében.

Okruszek (2017) által használt paradigmában a résztvevő személyeknek el kellett dönteniük, hogy két, pontfényes kijelzőn bemutatott alak kommunikál-e vagy önállóan cselekszik. Fő eredményükként a jobb hátsó sulcus temporalis superior (STS) alacsonyabb aktivációját emelték ki a szkizofrénival élő betegeknél a kommunikatív interakciók során. Ugyanennek a feladatnak a funkcionális konnektivitás elemzésében a kontroll csoportban megnövekedett kapcsolatot írtak le a jobb hátsó STS és a mentalizációval kapcsolatos struktúrákkal (bilaterális STS és TPJ, mPFC). A betegek ezzel szemben a mentalizációs hálózattal kapcsolatos struktúrákat aktiválták (bal hátsó STS/TPJ, jobb elülső STS), de kisebb mértékben.

6.12.2 Szemmozgás vizsgálatok

5 tanulmány végzett szemmozgás vizsgálatokat (Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2015; Roux és mtsai, 2016a; Roux és mtsai, 2016b), amelyek adataiból nem tudunk metaanalízist készíteni, mivel Roux és mtsai minden vizsgálatában a populáció teljesen átfedő volt. A tanulmányok különböző paradigmákat használtak. Egy tanulmány (Roux és mtsai, 2016b) kivételével az összes eltérő szemmozgást írt le szkizofréniban szenvedő betegek esetében a kontroll alanyokhoz képest (Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2015; Roux és mtsai, 2016a). Három tanulmány írt le csökkent tekintési időt az arc területén (Roux és mtsai, 2016a; Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014). Az egyik vizsgálat a kontextuális jelekre történő hosszabb megfigyelési időt írta le a betegeknél, ami szintén rávilágított az idő fontosságára, amely alapján a betegek mentalizálása lassabb (Roux és mtsai, 2016a).

6.12.2.1 Fixáció hossza

Három (Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2016b) tanulmány mérte az átlagos fixáció hosszát, amely az információ feldolgozására utal.

2 vizsgálat talált hosszabb átlagos fixáció hosszt a pácienseknél, amely kevesebb szakkádot és rövidebb szkennelési útvonalat sugall (Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2016b). Emellett Roux és mtsai (2016b) demonstrálta, hogy a pácienseknél és a kontroll személyeknél is

hasonlóan emelkedik a fixáció hossza a feladat komplexitásával, amely mindkét csoportban a kognitív feldolgozás egyenlő növekedését jelzi.

Ezzel szemben Patel és mtsai (2020) több szakkádot, rövidebb fixáció hosszt írtak le a szkizofréniával élő páciensek esetében.

6.12.2.2 Mentalizációs jelekre történő tekintés

5 tanulmányból 3 talált rövidebb tekintési időt a mentalizációs jelekre a szkizofrén páciensek esetében (Roux és mtsai, 2016a; Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014). Egy vizsgálat Frith-Happé animáció során ugyanolyan hosszú tekintési időt talált a betegek és a kontroll személyek esetében (Roux és mtsai, 2016b). Egy tanulmány (üldözéses észlelési paradigma alkalmazásakor) írta le a betegek esetében a centrális tekintési stratégiát szándékos mozgás észlelése során (Roux és mtsai, 2015). Patel és mtsai (2020) kimutatták, hogy a betegek tekintési pozíciója változékonyabb a kontroll alanyokéhoz képest; a páciensek szemhelyzetének átlagos területe nagyobb volt TASIT videók megtekintése közben.

A betegek kevesebb időt töltöttek a cselekvési régiók megtekintésével a képregényeken alapuló intencionalitás attribúciós feladatok során. Másrészt, a kontextuális régiók tekintési ideje hosszabb volt a betegeknél, mint a kontrolloknál, amikor a szociális kontextus feldolgozása megkívánta a szándéktulajdonítást (Roux és mtsai, 2016a). Roux és mtsai (2014) is kimutatták, hogy az elmozdított tárgy tekintési ideje mindkét csoportban azonos, amikor a résztvevők animációs rajzfilmeket néztek, de a szkizofréniával élő betegek kevesebb időt töltöttek az ágens fejére pillantva, valamint a cél és vélekedés attribúció összefüggésben állt a tekintet irányára történő csökkent figyelemmel.

6.12.2.3 Arcra tekintési idő

3 tanulmány mérte a résztvevők arcra tekintési idejét. Mindhárom leírta, hogy a betegek kevesebb időt töltenek az arckifejezésekre történő tekintéssel (Roux és mtsai, 2016a; Patel és mtsai, 2020; Roux és mtsai, 2014). Ebből kettő a centrális tekintési mezőben vizsgálta a résztvevők szemmozgását (Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2016a); egy a perifériás mezőben írta le a két csoport közötti diszkrepanciát (Patel és mtsai, 2020).

6.13 Tanulmányok torzításának értékelése

A teljes torzítások kockázata a bevont vizsgálatokban az alacsonytól a magasig terjedt. A teljes értékelés a Függelék című fejezetben található.

6.14 Következtetések

Metaanalízisünk és szisztematikus áttekintésünk azt mutatja, hogy a szkizofréniával élő betegek implicit mentalizációs funkcióiban finom károsodások valószínűsíthetőek.

A metaanalízis eredményei pontatlan teljesítményt, lassabb reakcióidőt írtak le a páciensek esetében. Az elemzés szisztematikus áttekintő része eltérő agyi aktivációs mintázatot jelzett a szkizofréniában szenvedő páciensek esetében; illetve eltérő vizuális feldolgozást mutatott a kontroll alanyokhoz viszonyítva implicit mentalizációs feladatok során.

A szkizofréniával élő betegeknél kicsi, de szignifikáns mértékű eltérést találtunk a megfelelőségben. A megfelelőség statisztikai analízise elhanyagolható statisztikai heterogenitást és közepes hatásméretűt írt le. Az egyik tanulmány kihagyásával történő analízis során kapott heterogenitás csökkenés háttérében az alkalmazott paradigmák közötti különbségek állhatnak. Az implicit mentalizációs vizsgálatok eredményei a betegségben előforduló finomabb eltérésekre utalnak, ellentétben az explicit feladatokkal végzett tanulmányok esetében, amelyekben jelentős deficiteket találtak (Sprong és mtsai, 2007). Fontos kiemelni, hogy a megfelelőség valószínűleg nem tükrözi közvetlenül az implicit mentalizációs teljesítményt, mivel az implicit mentalizációt indirekten mérik és a jelen vizsgálatok paradigmái még mindig vita tárgyát képezik (pl. Heyes, 2014; Phillips és mtsai, 2015; Kulke és mtsai, 2019; Santiestaban és mtsai, 2014).

A megfelelőséggel ellentétben a reakcióidő jobban tükrözheti az implicit mentalizációt (Kovács és mtsai, 2010; Edwards és Low, 2017). Metaanalízisünk szignifikánsan lassabb reakcióidőt mutatott ki a szkizofréniával élő betegek körében nagy hatásmérettel. Eredményünk szintén azt sugallja, hogy az implicit mentalizáció érintett a szkizofréniában. Ez azonban azt is jelentheti, hogy a kevésbé hatékony feldolgozási sebesség felelős a gyengébb implicit mentalizációs teljesítményért. Néhány tanulmány megtartott implicit mentalizációs teljesítményt talált, de emellett leírták a késleltetett szándéktulajdonítást is, amely háttérében a lassult kontextus feldolgozás állhat (Roux és mtsai, 2016a; Roux és mtsai, 2016b). Fontos

kiemelni azt is, hogy mérsékelt heterogenitást találtunk, amelyek a markánsan eltérő paradigmákból és az alkalmazott feladatok nehézségi szintjeinek különbségeiből fakadhatnak. A reakcióidő kimenetel statisztikai elemzése során nagy hatásnagyságot találtunk, ami kiemeli a reakcióidő praktikusságának jelentőségét. Ezzel szemben fontos megjegyeznünk, hogy az eredmények bizonyossága nagyon alacsony lett a GRADE értékelés során.

Fontos megemlítenünk, hogy a négy tanulmány közül kettő perspektíva vizsgálat volt. Egyes kutatások azt feltételezik, hogy a perspektíva vizsgálatok nem az implicit mentalizációt mérik, hanem eredményeiket a területáltalános kognitív folyamatok határozzák meg (Santiesteban és mtsai, 2014; Cole és mtsai, 2016). Ezzel szemben más tanulmányok megerősítették ezen feladatok háttérében zajló implicit mentalizációs folyamatok jelenlétét (Samson és mtsai, 2010; Gardner és mtsai, 2018; Ferguson és mtsai, 2015).

A funkcionális képalkotást végző vizsgálatok eredményei alapján eltérő agyi aktiválási mintákat találtunk a két csoport között az implicit feladatok során. A szkizofréniában szenvedő betegeknél több temporális régió (pl. STG, TPJ, STS) aktivizálódik, azonban ezeken a területeken alacsonyabb aktivitást mutattak a kontroll alanyokhoz képest (Das és mtsai, 2012; Okruszek és mtsai, 2017). Ezek az eredmények a szociális helyzetek kevésbé hatékony feldolgozására utalhatnak. Ezek a régiók fontos szerepet játszanak a biológiailag kiemelkedő jelekből fakadó intencionalitás detektálásában (Sugranyes és mtsai, 2011; Frith és Frith, 2012; Ciaramidaro és mtsai, 2014), illetve aktívnak találták ezeket a területek mind implicit, mind explicit mentalizálás során (Molenberghs és mtsai, 2016). Egy tanulmány (Das és mtsai, 2012) csökkent aktivációt talált a pácienseknél a jobb oldali TPJ-ben, de a bal oldali TPJ-ben nem. A TPJ mind az implicit, mind az explicit feldolgozásban aktív (Molenberghs és mtsai, 2016). Az észlelt aktivációs mintázat (Das és mtsai, 2012) ellentétes eredmény egy nemrégiben közölt egészséges embereknél kapott eredményekkel (Boccardo és mtsai, 2019). A temporális régiók és a TPJ aktiválódása a szkizofréniában szenvedő betegeknél azonban arra utalhat, hogy az interakció kommunikatív jellegének megítélése viszonylag intakt, bár ez a folyamat eltérő agyi hálózati aktivitásra támaszkodhat a kontroll személyekhez képest. Ezzel szemben a kontroll alanyoknál számos occipitális és occipitotemporális területet aktiválódik, amely a betegek kevésbé hatékony vizuális perspektíva váltását sugallja (Kronbichler és mtsai, 2019). Az explicit és implicit feldolgozás néhány további közös területének (Molenberghs és mtsai, 2016), mint például a kétoldali IFG (Das és mtsai, 2012) és a cinguláris gyrus (Eack és mtsai, 2013) alulaktivációját találták a szkizofréniában szenvedő személyeknél az egészséges kontrollokhoz képest. Továbbá a betegek esetében az OFC csökkent aktivációjáról is beszámoltak (Eack és

mtsai, 2013), amelyről úgy gondolják, hogy az implicit mentalizációs hálózat fontos része (Molenberghs és mtsai, 2016). Összességében ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szkizofréniában szenvedő betegek valószínűleg észlelik a kommunikációs szándékokat, de az implicit mentalizáció során egy másik, és valószínűleg kevésbé integrált neurális hálózatot aktiválhatnak, mint a kontroll személyek.

A konnektivitási elemzések (Eack és mtsai, 2013; Okruszek és mtsai, 2017) a szkizofréniában szenvedő betegeknél jelentős különbségeket mutattak ki kontroll személyekhez képest. Az érintett területek (hátsó STS, mPFC és medialtemporális területek) csökkent konnektivitása valószínűleg szerepet játszik a kevésbé hatékony implicit mentalizációban. Lehet, hogy ezek az eredmények megfelelnek egy közelmúltban megjelent beszámolóknak, amely az alacsony szintű prereflektív szándékfelismerés feldolgozásáért felelős neuronhálózat integritásának megváltozását, valamint az alacsony szintű (implicit) és a magasabb szintű (explicit) mentalizációs hálózatok közötti összeköttetés csökkenését találták (Choe és mtsai, 2018).

A kvalitatív szintézis feltárta az implicit mentalizáció néhány további jellemzőjét a szkizofréniában. A betegek finom deficiteket mutattak a vizuális feldolgozásban, ami nem meglepő, mivel az implicit mentalizálással kapcsolatos vizsgálatok túlnyomórészt vizuális paradigmákat használtak. Viszonylag következetes eredménynek tűnik, hogy a vizuális szkennelés nem megfelelő és lassabb a betegeknél, mint a kontrolloknál (Roux és mtsai, 2015; Patel és mtsai, 2020). A betegek hajlamosak inkább a kontextuális jelzésekre összpontosítani a szociálisan releváns jelzések feldolgozása helyett (Roux és mtsai, 2014). Ezenkívül a betegek kevésbé fixálnak a fej régiójára (Roux és mtsai, 2014; Roux és mtsai, 2016a), különösen, ha az arc a perifériás látómezőben van. Kevésbé hajlamosak az arckifejezések központi látómezőben történő feldolgozására (Patel és mtsai, 2020). Az eredményeknek megfelelően úgy tűnik, hogy a szkizofréniában szenvedő betegek kevésbé koncentrálnak a szociálisan releváns jelzésekre, különösen az emberi arcokra, noha az arcfeldolgozás központi szerepet játszik a mentális állapotok észlelésében (Itier és Batty, 2009). Emellett fontos megemlíteni azt is, hogy a zavaró ingerek jelentősen ronthatják a feldolgozást (pl. inger-túlterhelés) (Roux és mtsai, 2016b). Úgy tűnik, hogy ezek a vizuális feldolgozásra és mentalizációra vonatkozó eredmények egybeesnek egy nemrégiben végzett metaanalízissel, amely szerint a mentalizálás többféle neurokognitív deficittel is összefügg szkizofréniában, és az alkalmazott feladat típusa jelentős mértékben befolyásolja ezeket az összefüggéseket (Thibaudeau és mtsai, 2020). Ez viszont azt is sugallja, hogy a szociális helyzetek összetettsége és a hiányos neurokognitív képességek korlátozhatják az implicit mentalizációs folyamatokat.

A szisztematikus áttekintésünknek és metaanalízisünknek számos limitációja van. A fő limitáció a beválogatott tanulmányok alacsony száma. Habár meg kell említenünk, hogy a Cochrane Handbook for Systematic Reviews alapján a metaanalízis két vagy több különálló vizsgálat eredményeinek statisztikai kombinációja (Higgins és Green, 2011). Továbbá, ahogy azt Valentine és munkatársai állítják, legalább két tanulmány elegendő a metaanalízishez, mivel ez még mindig a kutatási adatok szintézisének legátláthatóbb és legérvényesebb módja. (Valentine és mtsai, 2010). Ezen megközelítések alapján úgy gondoltuk, hogy a téma jelentősége megérdemli a rendelkezésre álló adatok összefoglalását. A szisztematikus kereséstől eltérő módszerekkel (pl. a kiválasztott cikkek hivatkozásainak ellenőrzése során) 8 tanulmányt találtunk, ami jelentős limitációt jelent. Több keresőkulcsot is kipróbáltunk, de a beválogatható találatok száma nem különbözött szignifikánsan. Ennek oka valószínűleg az "implicit", "explicit" vagy "spontán" kifejezések hiánya vagy következetlen használata volt a publikációkban, ami torzíthatta a kiválasztási eredményeket. Fontos megemlíteni azt is, hogy a mentalizációra is számos különböző kifejezést használnak (theory of mind, mentalizáció, perspektívaváltás, intencionalitás stb.). Néhány tanulmányt kizártunk a metaanalízis részéből (és a szisztematikus áttekintés részbe vontunk be), mert nem tartalmaztak elegendő adatot a metaanalízishez. Felvettük a kapcsolatot a szerzőkkel, de nem kaptuk meg az összes hiányzó adatot. A vizsgálatunk egy másik korlátja, hogy néhány tanulmány a szkizofréniában szenvedő páciensek mellett szkizoaffektív zavarral élő betegeket is vizsgált, ami szintén növelheti a statisztikai torzítást. A szkizoaffektív zavar azonban rendszeresen szerepel a szkizofrénia vizsgálatokban, mint szkizofrénia spektrum zavar. Lényeges kiemelni, hogy más tényezők is befolyásolhatják az eredményeket. Sajnos a tanulmányok kisméretűsége miatt nem tudtunk metaregressziót végezni, ami legalább 10 tanulmányt igényel (Higgins és Green, 2011), hogy a befolyásoló változókat értékelni tudjuk (pl. a tünetek súlyossága, általános intelligencia, életkor, iskolai végzettség, nemek aránya, betegség időtartama stb.). Egy másik fontos korlátozás az implicit mentalizáció mérésére használt különböző vizsgálati módszerek miatti mérsékelt heterogenitás (a tanulmányok során eltérő ingereket használtak, különböző kérdéseket tettek fel). További limitáció a bevont tanulmányok eseteinek kis száma, emellett a betegek többsége gyógyszerrel kezelt a vizsgálatok idején.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy eredményeink jelenleg nem engednek meg határozott következtetést levonni. Az általánosíthatóságot korlátozzák a paradigmák jelentős heterogenitása. Összességében azért elmondható, hogy az explicit mentalizáció mellett az

implicit mentalizáció is érintett, ha nem is ugyanolyan mértékben. Valószínűnek tűnik, hogy az implicit mentalizálás egyes elemei viszonylag intaktak (pl. intencionalitás detekciója - Roux és mtsai, 2016b), de bizonyos neurokognitív deficitiek korlátozhatják az implicit mentalizációs hatékonyságot.

Fontos lenne azonban, hogy világosabb képet kapjunk az implicit mentalizáció természetéről a szkizofréniában, mert ez jelentősen befolyásolhatja a mentalizációs készségek remediációját. (Langdon és mtsai, 2017), ami viszont rávilágít a további vizsgálatok szükségességére.

7. Összefoglalás

A megfelelő biomarkerek azonosítása a pszichiátriai betegségekben egyre nagyobb hangsúlyt kap a pszichiátriai kutatásokban, ugyanis jelentősen segíthetik a potenciális betegség előjelzését, a diagnózisok pontosabb felállítását, a betegségekben belüli szubtípusok azonosítását és a megfelelőbb terápia kiválasztását. Az általunk vizsgált két betegség, a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia esetében is leírtak szomatikus és szociális kognitív markereket. Vizsgálatainkban két biomarker, a MFA-k és az implicit mentalizáció szerepét tanulmányoztuk.

Első vizsgálatunkban a bipoláris I affektív zavarral élő páciensek tünetmentes hozzátartozóinál mutattunk ki MFA-kat (Csulak és mtsai, 2021). Ahogyan korábban kifejtettük, az MFA-k kialakulásának hátterében mind genetikai, mind környezeti tényezők is szerepet játszhatnak; a neurodevelopmentális zavarok indirekt markere; egyértelműen vonásjellegűek, mivel állapotól függetlenek. Az MFA-k endofenotípusos jellegét több vizsgálat is megerősíti. Legutóbb egy nagy esetszámú vizsgálatban erősítették meg az MFA-k családon belül öröklődését, és kifejezett kapcsolatot találtak az MFA-k és a pszichózis kialakulásával kapcsolatban; illetve demonstrálták, hogy előrejelezhetik a pszichózis korai kezdetét (Sreeraj és mtsai, 2021). Eddig a legtöbb kutatás a szkizofrénia kapcsán történt. Bár egyes vizsgálatok kiemelik a fej és száj régió összefüggését a neurodevelopmentális háttérrel (Lane és mtsai, 1997; Trixler és mtsai, 2001; Tényi és mtsai, 2015), ezzel kapcsolatban nincs teljes egyetértés. Például egy 11 tanulmányt feldolgozó metaanalízis alapján az MFA-k regionális eloszlásának specifikitása nem volt számottevő, de az előfordulásukat tükröző teljes pontszámot megbízható és jelentős megkülönböztető faktornak találták a szkizofréniával élő betegek és kontroll egyének között (Weinberg és mtsai, 2006). A jelentőségüket a pszichiátriai kutatásokban a szkizofréniával élő betegek elsőfokú tünetmentes hozzátartozói esetében talált emelkedett gyakoriságuk is alátámasztja (Ismail és mtsai, 1998; Ismail és mtsai, 2000; Lawrie és mtsai, 2001; Aksoy-Poyraz és mtsai, 2011; Tikka és mtsai, 2015; Hajnal és mtsai, 2016). Ezt az eredményt erősíti meg egy másik metaanalízis, amely 14 vizsgálat alapján kimutatta az MFA-k közepes hatásnagyságát szkizofréniában és kisebb mértékű hatásnagyságát a szkizofréniával élő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében (Xu és mtsai, 2011).

Bár kevesebb vizsgálat történt, de bipoláris affektív zavarban szenvedő betegeknél is szignifikáns eltérést találtak az MFA-k előfordulásában kontroll egyénekhez képest (pl. Berecz és mtsai, 2017; Ince és mtsai, 2020), amely eredményt megerősíti egy újabb metaanalízisünk is (Varga és mtsai, 2021). Több tanulmányban kiemelték az MFA-k gyakoribb előfordulását;

illetve a fej és száj régióban előforduló anomáliák és a neurodevelopmentális zavar közötti kapcsolatot (Berecz és mtsai, 2017; Trixler és mtsai, 2001; Kloiber és mtsai, 2020), amely szintén az MFA-k pszichiátriai jelentőségét emeli ki. Elsőfokú hozzátartozókkal eddig csupán egy vizsgálat történt (Green és mtsai, 1994), ahol nagyon alacsony elemszám mellett a Waldrop-skála használatával nem találtak eltérést. Vizsgálatunkban nagyobb esetszámmal és a jóval több eltérést mérő Méhes-skála alkalmazásával sikerült kimutatni az MFA-k gyakoribb előfordulását a tünetmentes hozzátartozók között, ami egyrészt megerősíti az MFA-k endofenotípus jellegét, másrészt hangsúlyozza a bipoláris affektív zavar idegfejlődési hátterét (Csulak és mtsai, 2021).

A másik vizsgálatunkban az implicit mentalizációval kapcsolatos eredményeket elemeztük egy metaanalízis és szisztematikus áttekintés keretében (Csulak és mtsai, 2022). A kérdés jelentőségét húzza alá az a tény, hogy a mentalizációs funkcióknak a zavara jelentősen hozzájárulhat több pszichiátriai kórképben is a páciensek pszichoszociális nehézségeihez (Abu-Akel és Shamay-Tsoory, 2011), és úgy tűnik, hogy a társas kogníció, és így a mentalizáció is, jelentősen befolyásolja egyes betegségek, így például a szkizofrénia, bipoláris affektív zavar, major depresszió funkcionális kimenetelét (Velthorst és mtsai, 2017). Az általunk vizsgált szkizofrénia esetében több metaanalízis is megerősítette, hogy a mentalizációs deficit jelen van (Sprong és mtsai, 2007; Bora és mtsai, 2009), remisszió során is, amely a mentalizáció vonásmarker jellegének lehetőségét erősíti meg (Herold és mtsai, 2002; Bora és mtsai, 2009; Varga és mtsai, 2013). Emellett elsőfokú, tünetmentes hozzátartozók és magas rizikójú egyének esetében is kimutatták a mentalizációs működéssel kapcsolatos eltéréseket (Bora és Panthelis, 2013). A kutatások eredményeként tehát a mentalizáció, mint lehetséges endofenotípus jelent meg, azaz genetikai meghatározottságot mutat, jól mérhető, jelen van a betegségben, független a státusztól, és hozzátartozókban is előfordul (Martin és mtsai, 2014). Meg kell azonban jegyezni, hogy ennek a területnek a vizsgálata még korai fázisban van, és többek között az öröklődéssel kapcsolatos eredmények egyelőre nem konzisztensek. A mentalizáció genetikai összefüggését illetően ugyan több vizsgálat is rendelkezésre áll, így például rosszabb teljesítményt írtak le szkizofrénia rizikó allélek jelenléte esetén (pl. ZNF804A pszichózis rizikó gén, 5-HT1a-receptor gén, DRD4, COMT, DAOA Arg30Lys) (Martin és mtsai, 2014). A nagy esetszámú genom-szintű asszociációs vizsgálatok ugyanakkor csak nagyon limitált evidenciákkal szolgálnak arra, hogy a különböző pszichiátriai állapotok szempontjából kockázatot jelentő genetikai variánsok hatással vannak-e a mentalizációs teljesítményre. Arra azonban vannak genom-szintű asszociációs vizsgálatok, hogy bizonyos gyermekkori

proszociális készségek (pl. kognitív tehetség) varianciájához hozzájáruló genetikai variánsok összefüggenek a mentalizációs teljesítménnyel serdülőkorban (Warrier és Baron-Cohen, 2018). Mindezek arra utalnak, hogy a mentalizációs teljesítményt egyéb biológiai fenotípusok mediálhatják, de azt is meg kell jegyezni, hogy több genetikai vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy a környezeti tényezők hatása felülmúlja a genetikai tényezőket (pl. Hughes és mtsai, 2005). Megítélésünk szerint az eredményeket az is befolyásolja, hogy milyen mentalizációs paradigmát használtak a vizsgálatokhoz. Ugyanis a legtöbb vizsgálatban explicit mentalizációt mérő tesztek alkalmaztak. Az explicit mentalizáció viszont jelentős kulturális/környezeti meghatározottsággal bír (Heyes és Frith, 2014). Ezzel szemben az implicit mentalizáció feltehetően biológiailag jobban meghatározott. Valószínűsíthető, hogy a készség már a születéstől jelen van, de az egészen bizonyos, hogy a preverbális időszak fontos képességéről van szó (Apperly és Butterfill, 2009; Vogeley, 2017), Ilyen értelemben az implicit mentalizáció az explicithez képest sokkal proximálisabb a genetikai, biológiai háttér tekintetében, ezért az implicit mentalizáció vizsgálata valószínűleg több információt hordozhatna a genetikai asszociációk vonatkozásában.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy az implicit mentalizáció is deficitesebb szkizofréniában, de egyelőre a bizonyítékok minősége alacsony, ami feltehetően az alacsony esetszámhoz és a rendkívül heterogén vizsgálati módszerekhez köthető (Csulak és mtsai, 2022). Eredményeinket támogatja egy új vizsgálat is, ami az elemzésünk óta jelent meg, melyben az explicit és implicit mentalizációs folyamatok közötti disszociációt írták le, amely szintén a két mentalizációs dimenzió mögötti eltérő mechanizmusok jelenlétét támogatja (Chan és mtsai, 2022). Egyes kutatások ráadásul az explicit mentalizációs (szociális kogníció egyik doménjének dimenziója) teljesítmény csökkenése és az intelligencia, illetve egyéb kognitív funkciók közötti kapcsolatot demonstrálták (Bora és mtsai, 2009; Lavoie és mtsai, 2013; Varga és mtsai, 2014).

Ezen tanulmányok, és metaanalízisünk alapján is feltételezhető, hogy a mentalizáció implicit dimenziója megfelelőbb endofenotípus, mivel a tudatosság teljes hiánya jellemzi, nem verbális, valószínűleg születéstől kezdve jelen van, feltételezhetően nagyobb a biológiai meghatározottsága, mint az explicit mentalizációnak, így jobban tükrözheti a neurobiológiai etiológiai tényezőket.

8. Új eredmények

1. Először mutattuk be a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú, tünetmentes hozzátartozói körében gyakrabban előforduló MFA-kat kontroll egyénekhez képest. Ez alapján az MFA a bipoláris I affektív zavar endofenotípusaként valószínűsíthető.
2. A fej és a száj régióban előforduló gyakoribb anomália megjelenését találtuk bipoláris I affektív zavarban élők tünetmentes hozzátartozók esetében, amely a korai idegfejlődési rendellenességet jelezheti.
3. A bipoláris I affektív zavarban élők tünetmentes hozzátartozói esetében gyakoribbnak találtunk egy minor malformációt (hosszanti talpbarádfa) és egy fenogenetikai variánst (gótikus szájpad).
4. Elsőként igazoltuk a szisztematikus áttekintő tanulmányunk és metaanalízisünk eredménye alapján, hogy a szkizofréniában az explicit mentalizáció deficitje mellett az implicit mentalizációs teljesítmény is deficitese.
5. A szkizofréniával élő betegek implicit mentalizációs teljesítménye pontatlanabb, reakció ideje lassabb, agyi aktivációs tevékenysége eltérő, vizuális pásztázása különböző kontroll egyénekhez képest.

9. Felhasznált irodalom

Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. (2011) Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*. Sep;49(11):2971-84. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012

Acuff, H.E., Versace, A., Bertocci, M.A., Ladouceur, C.D., Hanford, L.C., Manelis, A. és mtsai (2018) Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) Consortium. Association of Neuroimaging Measures of Emotion Processing and Regulation Neural Circuitries With Symptoms of Bipolar Disorder in Offspring at Risk for Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*. Dec 1;75(12):1241-1251. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2318

Akabaliev, V., Sivkov, S., Mantarkov, M., Ahmed-Popova, F. (2011) Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord*. 135:193–200. doi: 10.1016/j.jad.2011.07.019

Akabaliev, V., Sivkov, S., Mantarkov, M. (2014) Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord*. 16:633–41. doi: 10.1111/bdi.12211

Aksoy-Poyraz, C., Poyraz, B.Ç., Turan, Ş., Arikan, M.K. (2011) Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. Nov 30;190(1):85-90. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.023

Alexander, R. C., Mukherjee, S., Richter, J., Kaufman, C. A. (1994). Minor physical anomalies in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. doi: 10.1097/00005053-199411000-00007

Alexander-Bloch, A. F., Reiss, P. T., Rapoport, J., McAdams, H., Giedd, J. N., Bullmore, E. T., et al. (2014) Abnormal cortical growth in schizophrenia targets normative modules of synchronized development. *Biol. Psychiatry* 76, 438–446. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.010

Apperly, I. A., Butterfill, S. A. (2009) Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states? *Psychol. Rev*. 116, 953–970. doi: 10.1037/a0016923

Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., McIntosh, A. M. (2009) Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(3), 194-201. doi: 10.1192/bjp.bp.108.059717

Atz, M.E., Rollins, B., Vawter, M.P. (2007) NCAM1 association study of bipolar disorder and schizophrenia: polymorphisms and alternatively spliced isoforms lead to similarities and differences. *Psychiatr Genet*. Apr;17(2):55-67. doi: 10.1097/YPG.0b013e328012d850

Baillargeon, R., Scott, R. M., He, Z., Sloane, S., Setoh, P., Jin, K.-S. és mtsai (2015) Psychological and sociomoral reasoning in infancy in *APA Handbook of Personality and Social Psychology*, Vol. 1, eds E. Borgida and J. A. Bargh (Washington, DC: American Psychological Association), 79–150. doi: 10.1037/14341-003

Bani-Fatemi, A., Roy, A., Dai, N., Dada, O., Adanty, C., Kiruparajah, L. és mtsai (2020) Genome-wide association study of aggression and violence in schizophrenia. *Neurosci Lett*. Jul 27;732:135061. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135061

Barichello, T., Badawy, M., Pitcher, M. R., Saigal, P., Generoso, J. S., Goularte, J. A. és mtsai (2016) Exposure to perinatal infections and bipolar disorder: a systematic review. *Current molecular medicine*, 16(2), 106-118. doi: 10.2174/1566524016666160126143741

Bayer, T.A., Falkai, P., Maier, W. (1999) Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res*. Nov-Dec;33(6):543-8. doi: 10.1016/s0022-3956(99)00039-4

Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dalwani, M., Hayashi, K.M., Lee, A.D., Nicoletti, M. és mtsai (2007) Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. Jul 1;62(1):7-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.027

Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dall'aspezia, S., Falini, A. és mtsai (2009) Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 114, 154–160. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.021

Benes, F.M., Davidson, J., Bird, E.D. (1986) Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. Jan;43(1):31-5. doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800010033004

Benes, F.M. (1989) Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr Bull*. 15(4):585-93. doi: 10.1093/schbul/15.4.585

Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., SanGiovanni, J.P., Vincent, S.L. (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Nov;48(11):996-1001. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810350036005

Berez, H., Csábi, Gy, Jeges, S., Herold, R., Simon, M., Halmai, T. és mtsai (2017) Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders- results with the Méhes scale. *Psychiatry Res*. 249:120–4. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.014

Boccardo, S., Cracco, E., Hudson, A. R., Bardi, L., Nijhof, A. D., Wiersema, J. R. és mtsai (2019) Defining the neural correlates of spontaneous theory of mind (ToM): an fMRI multi-study investigation. *Neuroimage* 203, 116–193 doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116193

Boekhorst, M.G.B.M., Beerthuisen, A., Hillegers, M., Pop, V.J.M., Bergink, V. (2021) Mother-to-Infant Bonding in Women With a Bipolar Spectrum Disorder. *Front Pediatr*. Mar 19;9:646985. doi: 10.3389/fped.2021.646985

Bora, E., Pantelis, C. (2013) Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res*. 144, 31–36. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.013

Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C. (2009) Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr. Res*. 109, 1–9. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.020

Bora, E., Pantelis, C. (2015) Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104. doi: 10.1093/schbul/sbu198

Bora, E., Akgül, Ö., Ceylan, D., Özerdem, A. (2018) Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1185-1193. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.006

Bradbury, T. N., Miller, G. A. (1985) Season of birth in schizophrenia: A review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological Bulletin*, 98(3), 569–594. doi:10.1037/0033-2909.98.3.569

Brandl, F., Avram, M., Weise, B., Shang, J., Simões, B., Bertram, T. és mtsai (2019) A Transdiagnostic Multimodal Meta-analysis of Resting-State Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. Apr 1;85(7):573-583. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.12.003

Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., Decety, J. (2003) Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia* 41, 1574–1582. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00119-2

Buttelmann, D., Carpenter, M., Tomasello, M. (2009) Eighteen-monthold infants show false belief understanding in an active helping paradigm. *Cognition* 112, 337–342. doi: 10.1016/j.cognition.2009.05.006

Butterfill, S. A., Apperly, I. A. (2013) How to construct a minimal theory of mind. *Mind Lang.* 28, 606–637. doi: 10.1111/mila.12036

Cao, L., Deng, W., Guan, L., Yang, Z., Lin, Y., Ma, X. és mtsai (2014) Association of the 3' region of the neuregulin 1 gene with bipolar I disorder in the Chinese Han population. *J Affect Disord.* Jun;162:81-8. doi: 10.1016/j.jad.2014.03.037

Cattarinussi, G., Di Giorgio, A., Wolf, R.C., Balestrieri, M., Sambataro, F. (2018) Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar Disord.* May;21(3):215-227. doi: 10.1111/bdi.12720

Chai, X. J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A. K., Gabrieli, J. D., Castanón, A. N., McCarthy, J. M. és mtsai (2011) Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar

disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2009-2017. doi: 10.1038/npp.2011.88

Chan, S.K.W., Hsiao, J., Wong, A.O.Y., Liao, Y., Suen, Y., Yan, E.W.C. és mtsai (2022) Explicit and implicit mentalization of patients with first-episode schizophrenia: a study of self-referential gaze perception with eye movement analysis using hidden Markov models. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Jan 25. doi: 10.1007/s00406-022-01383-y

Chudal, R., Sourander, A., Polo-Kantola, P., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Sucksdorff, D. (2014) Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *Journal of affective disorders*, 155, 75-80. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.026

Choe, E., Lee, T. Y., Kim, M., Hur, J. W., Yoon, Y. B., Cho, K. K. és mtsai (2018) Aberrant within- and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 199, 243–249. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.024

Ciaramidaro, A., Becchio, C., Colle, L., Bara, B. G., Walter, H. (2014) Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 909–916. doi: 10.1093/scan/nst062

Cole, G. G., Atkinson, M., Le, A. T., and Smith, D. T. (2016). Do humans spontaneously take the perspective of others? *Acta Psychol.* 164, 165–168. doi: 10.1016/j.actpsy.2016.01.007

Compton, M.T., Bollini, A.M., McKenzie Mack, L., Kryda, A.D., Rutland, J., Weiss, P.S. és mtsai (2007) Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* Aug;94(1-3):64-73. doi: 10.1016/j.schres.2007.04.002

Compton, M.T., Chan, R.C.K., Walker, E.F., Buckley, P.F. (2011) Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 29:245– 50. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.10.006

Courchesne, E. (1977) Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science* 197, 589-592. doi: 10.1126/science.877575

Craddock, N., Jones, I. (1999) Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* Aug;36(8):585-94. doi: 10.1136/jmg.36.8.585

Crow, T.J. (1986) The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry*,149:419-429. doi: 10.1192/bjp.149.4.419

Csábi, Gy., Gádoros, J., Jeges, S., Gyenge, E., Trixler, M., Tényi, T. (2008) Minor physical anomalies in tourette syndrome. *Eur J Psychiatry.* 22:173–80. doi: 10.4321/S0213-61632008000300006

Csulak, T., Varga, E., Tényi, T., Hajnal, A., Varga, J., Herold, R. (2020) Iróniamegértés a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében – pilot fMRI vizsgálat *Psychiatr Hung.* 35(4):540-546. Hungarian.

Csulak, T., Csábi, Gy., Herold, R., Vörös, V., Jeges, S., Hajnal, A. és mtsai (2021) Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients - Results With the Méhes Scale. *Front Psychiatry.* Apr 29;12:672241. doi: 10.3389/fpsy.2021.672241

Csulak, T., Hajnal, A. S., Kiss, Sz., Dembrovszky, F., Varjú-Solymár, M., Sipos, Z., és mtsai (2022) Implicit mentalizing in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis *FRONTIERS IN PSYCHOLOGY* 13 Paper: 790494 , 11 p.

D'Angelo, E.J. (1986) Security of attachment in infants with schizophrenic, depressed, and unaffected mothers. *J Genet Psychol.* Sep;147(3):421-2. doi: 10.1080/00221325.1986.9914517

Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C. M., Henderson, A. F., Malhi, G. S. (2012) Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr. Res.* 134, 158–164. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.019

Davidson, C. A., Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A. és mtsai (2018) Age-related trajectories of social cognition in youth at clinical high risk for psychosis: an exploratory study. *Schizophr. Res.* 201, 130–136. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.001

DeLisi, L.E., King, A.C., Targum, S. (1984) Serum immunoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric in-patient service. *Br J Psychiatry.* Dec;145:661-5. doi: 10.1192/bjp.145.6.661

DerSimonian, R., Laird, N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 7, 177–188. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2

DSM-5 referencia-kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz Kiadja: Oriold és Társai Kiadó és Szolgáltató Kft. (2013)

Druart M., Le Magueresse, C. (2019) Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* Aug 21;10:573. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00573

Eack, S. M., Wojtalik, J. A., Newhill, C. E., Keshavan, M. S., Phillips, M. L. (2013) Prefrontal cortical dysfunction during visual perspective-taking in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 150, 491–497. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.022

Edwards, K., Low, J. (2017) Reaction time profiles of adults' action prediction reveal two mindreading systems. *Cognition* 160, 1–16. doi: 10.1016/j.cognition.2016.12.004

El Kaddouri, R., Bardi, L., De Bremaeker, D., Brass, M., Wiersema, J. R. (2020) Measuring spontaneous mentalizing with a ball detection task: putting the attention-check hypothesis by Phillips and colleagues (2015) to the test. *Psychol. Res.* 84, 1749–1757. doi: 10.1007/s00426-019-01181-7

Elias, L. R., Miskowiak, K. W., Vale, A. M., Köhler, C. A., Kjærstad, H. L., Stubbs, B. és mtsai (2017) Cognitive impairment in euthymic pediatric bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 56(4), 286-296. doi: 10.1016/j.jaac.2017.01.008

Ellison-Wright, I., Bullmore, E. D. (2010) Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 117(1), 1-12. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.022

Engemann, K., Pedersen, C.B., Arge, L., Tsirogiannis, C., Mortensen, P.B., Svenning, J.C. (2018) Childhood exposure to green space - A novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? *Schizophr Res. Sep*;199:142-148. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.026

Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M., (1988) Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region - a morphometric study. *Biol. Psychiatr.* 24, 515-521. doi: 10.1016/0006-3223(88)90162-x

Farrow, T.F., Whitford, T.J., Williams, L.M., Gomes, L., Harris, A.W. (2005) Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* Nov 1;58(9):713-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.033

Feinberg, I. (1982) Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(4):319-34. doi: 10.1016/0022-3956(82)90038-3

Feinberg, I., Koresko, R. L. and Heller, N. (1967) EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J. psychiat. Res.* 5, 107-144.
doi: 10.1016/0022-3956(67)90027-1

Ferguson, H. J., Apperly, I., Ahmad, J., Bindemann, M., Cane, J. (2015) Task constraints distinguish perspective inferences from perspective use during discourse interpretation in a false belief task. *Cognition* 139, 50–70. doi: 10.1016/j.cognition.2015.02.010

Fekete, J., Póto, Zs., Varga, E., Csulak, T., Zsélyi, O., Tényi, T., Herold, R. (2020) Persons With Schizophrenia Misread Hemingway: A New Approach to Study Theory of Mind in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* May 7;11:396. doi: 10.3389/fpsy.2020.00396

FitzGerald, G.A. (2016) Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med.* Jun 15;8(343):343fs10. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf8590.

Folsom T.D., Fatemi S.H. (2013) The involvement of Reelin in neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. May;68:122-35. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.08.015

Folsom, T. D., Thuras, P. D., Fatemi, S. H. (2015) Protein expression of targets of the FMRP regulon is altered in brains of subjects with schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research*, 165(2-3), 201-211. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.012

Fornito, A., Yücel, M., Wood, S.J., Bechdolf, A., Carter, S., Adamson, C. és mtsai (2009) Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. May;194(5):426-33. doi: 10.1192/bjp.bp.107.049205

Freedman, D., Brown, A. S., Shen, L., Schaefer, C. A. (2015) Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *Journal of affective disorders*, 173, 65-72. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.052

Frith, C. D., Frith, U. (2012) Mechanisms of social cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 63, 287–313. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100449

Ganguli, R., Rabin, B.S., Kelly, R.H., Lyte, M., Ragu, U. (1987) Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 496:676-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb35829.x.

Gardner, M. R., Bileviciute, A. P., Edmonds, C. J. (2018) Implicit mentalising during level-1 visual perspective-taking indicated by dissociation with attention orienting. *Vision* 2, 3. doi: 10.3390/vision2010003

García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Sala, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Manzanares, J. (2020) Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*. May 15;11:432. doi: 10.3389/fpsy.2020.00432.

Gassab, L., Aissi, M., Slama, H., Gaha, L., Mechri, A. (2013) Prevalence and score of minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their first degree relatives: a Tunisian study. *Compr Psychiatry*. Jul;54(5):575-80. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.11.007

Germann, M., Brederoo, S.G., Sommer, I.E.C. (2021) Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry*. May 1;34(3):222-227. doi: 10.1097/YCO.0000000000000696.

Gogtay, N. (2008) Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 30–36. doi: 10.1093/schbul/sbm103

Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. Dec;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3

Gottesman, I. I. (1991) *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.

Gottesman, I.I., Gould, T.D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. Apr;160(4):636-45. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.

Green M.F., Satz P., Gaier D.J., Ganzell S., Kharabi F. (1989) Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 15:91–9. doi: 10.1093/schbul/15.1.91 25.

Green, M. F., Satz, P., Christenson, C. (1994). Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophrenia bulletin*, 20(3), 433-440. doi: 10.1093/schbul/20.3.433

Grosse Wiesmann, C., Friederici, A. D., Singer, T., Steinbeis, N. (2020) Two systems for thinking about others' thoughts in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 6928–6935. doi: 10.1073/pnas.1916725117

Guo, S., Liu, J., Li, W., Yang, Y., Lv, L., Xiao, X. és mtsai (2021) Genome wide association study identifies four loci for early onset schizophrenia. *Transl Psychiatry*. Apr 27;11(1):248. doi: 10.1038/s41398-021-01360-4

Gutiérrez, B., Van Os, J., Vallès, V., Guillamat, R., Campillo, M., Fañanás, L. (1998) Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry research*, 78(3), 133-140. doi: 10.1016/s0165-1781(98)00016-x

Gutiérrez-Fernández, A., Palomino, A., González-Pinto, A., Ugarte, A., Hernanz, M., Mendíbil, B., Etxebeste, M. és mtsai (2014) Novel association of Neuregulin 1 gene with bipolar disorder but not with schizophrenia. *Schizophr Res.* Nov;159(2-3):552-3. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.001

Hajnal, A., Varga, E., Herold, R., Tényi, T., Fekete, S., Simon, M. (2010). P01-44 - Euthymic Bipolar Patients' Deficits in Social Cognition Tasks. *European Psychiatry*, 25(S1), 1-1. doi:10.1016/S0924-9338(10)70263-7

Hajnal, A., Tényi, T., Varga, E., Simon, M., Halmai, T., Németh, N. és mtsai (2014) Szociális kognitív eltérések szkizofrén páciensek első fokú hozzátartozói között *Psychiatria Hungarica* 29, 301-307.

Hajnal, A., Csábi, Gy., Herold, R., Jeges, S., Halmai, T., Trixler, D. és mtsai (2016) Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients – results with the Méhes scale. *Psychiatry Res.* 237:224–8. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.036

Hayden, J. A., van der Windt, D. A., Cartwright, J. L., Côté, P., Bombardier, C. (2013) Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann. Intern. Med.* 158, 280–286. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009

Healey, K. M., Penn, D. L., Perkins, D., Woods, S. W., Addington, J. (2013) Theory of mind and social judgments in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 150, 498–504. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.038

Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., Trixler, M. (2002) Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol. Med.* 32, 1125–1129. doi: 10.1017/S0033291702005433

Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kover, F., Nagy, F. és mtsai (2009) Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiat Scand*, 119:199-208. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01297.x

Herold, R., Varga, E., Hajnal, A., Hamvas, E., Berecz, H., Tóth, B. és mtsai (2018) Altered neural activity during irony comprehension in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients-an fMRI study. *Front. Psychol.* 8:2309. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02309

Heyes, C. (2014) Submentalizing: I am not really reading your mind. *Perspect. Psychol. Sci.* 9, 131–143. doi: 10.1177/1745691613518076

Heyes, C. M., Frith, C. D. (2014) The cultural evolution of mind reading. *Science* 344, 1243091-1243091 doi: 10.1126/science.1243091

Higgins, J. P. T., Green, S (Eds.). (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (Updated March 2011). The Cochrane Collaboration.

Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Wynn, J. K., Lee, J., Castelli, F., Green, M. F. (2009) Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychol. Med.* 39, 635–643. doi: 10.1017/S0033291708003838

Hughes, C., Jaffee, S.R., Happé, F., Taylor, A., Caspi, A., Moffitt, T.E. (2005) Origins of individual differences in theory of mind: from nature to nurture? *Child Dev.* Mar-Apr;76(2):356-70. doi: 10.1111/j.1467-8624.2005.00850.x

Huttenlocher, P. R. (1979) Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195-205. doi: 10.1016/0006-8993(79)90349-4

Hyde, D. C., Simon, C. E., Ting, F., Nikolaeva, J. I. (2018) Functional organization of the temporal-parietal junction for theory of mind in preverbal infants: a near-infrared spectroscopy study. *J. Neurosci.* 38, 4264–4274. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0264-17.2018

Iacono W.G. (1985) Psychophysiological markers of psychopathology: A review. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*. 26:96–112. doi: 10.1037/h0080023

Iacono W.G., Malone S.M., Vrieze S.I. (2017) Endophenotype best practices. *Int J Psychophysiol*. 2017 Jan;111:115-144. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.07.516.

Ince B., Altinoz M.A., Ayran A.C., Cansiz A., Altinbas K., Guloksuz S. és mtsai (2020) Minor physical anomalies in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 103:152206. doi: 10.1016/j.comppsycho.2020.152206

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K. és mtsai (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. Jul;167(7):748-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379

Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F. (1998) Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am.J.Psychiatry* 155,1695–1702. doi: 10.1176/ajp.155.12.1695

Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F. (2000) Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J.Psychiatr.Res.* 34, 45–56. doi: 10.1016/s0022-3956(99)00034-5

Itier, R. J., Batty, M. (2009) Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 843–863. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.004

Javadapour, A., Malhi, G.S., Ivanovski, B., Chen, X., Wen, W., Sachdev, P. (2007) Increased anterior cingulate cortex volume in bipolar I disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. Nov;41(11):910-6. doi: 10.1080/00048670701634978

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. Nov 19;344(8934):1398-402. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90569-x.

Kalmar, J.H., Wang, F., Spencer, L., Edmiston, E., Lacadie, C.M., Martin, A. és mtsai (2009) Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults

with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* May;15(3):476-81. doi: 10.1017/S1355617709090584

Kampis, D., Parise, E., Csibra, G., and Kovács, Á. M. (2015) Neural signatures for sustaining object representations attributed to others in preverbal human infants. *Proc. R. Soc. B* 282:20151683. doi: 10.1098/rspb.2015.1683

Kendler, K.S., MacLean, C.J., O'Neill, F.A., Burke, J., Murphy, B., Duke, F. és mtsai (1996) Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry.* Dec;153(12):1534-40. doi: 10.1176/ajp.153.12.1534

Kety, S. S. (1956) Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *Assoc. Res. nerv. ment. Dis.* 35,31-45. doi: 10.1016/0021-9681(56)90146-1

Kieseppä, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lönnqvist, J. (2004) High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry.* Oct;161(10):1814-21. doi: 10.1176/ajp.161.10.1814.

Kloiber, S., Rosenblat, J. D., Husain, M. I., Ortiz, A., Berk, M., Quevedo, J., Carvalho, A. F. (2020) Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 213-226. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.005

Koelkebeck, K., Hirao, K., Miyata, J., Kawada, R., Saze, T., Dannlowski, U. és mtsai (2013) Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 8, 631–639. doi: 10.1080/17470919.2013.837094

Koenders, M.A., Mesman, E., Giltay, E.J., Elzinga, B.M., Hillegers, M.H.J. (2020) Traumatic experiences, family functioning, and mood disorder development in bipolar offspring. *Br J Clin Psychol.* Sep;59(3):277-289. doi: 10.1111/bjc.12246

Kovács, Á. M., Téglás, E., Endress, A. D. (2010) The social sense: susceptibility to others' beliefs in human infants and adults. *Science* 330, 1830–1834. doi: 10.1126/science.1190792

Kraguljac, N.V., Reid, M., White, D., Jones, R., den Hollander, J., Lowman, D. és mtsai (2012) Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2012 Aug-Sep;203(2-3):111-25. doi: 10.1016/j.psychresns.2012.02.003

Kraepelin E. (1974) Patterns of mental disorders. In: Hirsch SR, Shepherd M, eds. *Themes and Variations in European Psychiatry*. Bristol, England: John Wright & Sons; 1974:7–30

Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A. I., Schurz, M., Kronbichler, M. (2017) Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 43, 1240–1250. doi: 10.1093/schbul/sbx073

Kronbichler, L., Stelzig-schöler, R., Pearce, B. G., Tschernegg, M., SaidYürekli, S., Crone, J. S. és mtsai (2019) Reduced spontaneous perspective taking in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 292:5–12. doi: 10.1016/j.psychresns.2019.08.007

Kulke, L., Hinrichs, M. A. B. (2021) Implicit theory of mind under realistic social circumstances measured with mobile eye-tracking. *Sci. Rep.* 11:1215. doi: 10.1038/s41598-020-80614-5

Kulke, L., Wübker, M., Rakoczy, H. (2019) Is implicit theory of mind real but hard to detect? Testing adults with different stimulus materials. *R. Soc. Open Sci.* 6:190068. doi: 10.1098/rsos.190068

Kulynych, J.J., Luevano, L.F., Jones, D.W., Weinberger, D.R. (1997) Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. *Biol Psychiatry.* May 15;41(10):995-9. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00292-2.

Lane, A., Kinsella, A., Murphy, P., Byrne, M., Keenan, J., Colgan, K. és mtsai (1997) The antropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychological Med.* 27:1155– 64. doi: 10.1017/S0033291797005503 26.

Langdon, R., Flynn, M., Connaughton, E., Brüne, M. (2017) Impairments of spontaneous and deliberative mentalizing co-occur, yet dissociate, in schizophrenia. *Br. J. Clin. Psychol.* 56, 372–387. doi: 10.1111/bjc.12144

Lavoie, M.A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P., Achim, A.M. (2013) Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 30;209(2):129-35 doi: 10.1016/j.psychres.2012.11.037

Lawrie, S.M., Byrne, M., Miller, P., Hodges, A., Clafferty, R.A., Owens, C.D.G. és mtsai (2001) Neurodevelopmental indices and the developments of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* 178, 524–530. doi: 10.1192/bjp.178.6.524

Lichtenstein, P., Yip, B.H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F. és mtsai (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373 (9659), 234–239. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6

Lieberman, M. D. (2007) Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Ann. Rev. Psychol.* 58, 259–289. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085654

Low, J., Watts, J. (2013) Attributing false beliefs about object identity reveals a signature blind spot in humans' efficient mind-reading system. *Psychol. Sci.* 24, 305–311. doi: 10.1177/0956797612451469

Luo, X., Huang, L., Han, L., Luo, Z., Hu, F., Tieu, R. és mtsai (2014) Systematic prioritization and integrative analysis of copy number variations in schizophrenia reveal key schizophrenia susceptibility genes. *Schizophr Bull.* Nov;40(6):1285-99. doi: 10.1093/schbul/sbu045

Maggioni, E., Bellani, M., Altamura, A. C., Brambilla, P. (2016) Neuroanatomical voxel-based profile of schizophrenia and bipolar disorder. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 25(4), 312-316. doi: 10.1017/S2045796016000275

Malhotra, D., McCarthy, S., Michaelson, J. J., Vacic, V., Burdick, K. E., Yoon, S. (2011). High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*, 72(6), 951-963. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.007

Marjoram, D., Job, D. E., Whalley, H. C., Gountouna, V. E., McIntosh, A. M., Simonotto, E., és mtsai (2006) A visual joke fMRI investigation into theory of mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 31, 1850–1858. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.011

Markota, M., Coombes, B.J., Larrabee, B.R., McElroy, S.L., Bond, D.J., Veldic, M. és mtsai (2018) Association of schizophrenia polygenic risk score with manic and depressive psychosis in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. Sep 10;8(1):188. doi: 10.1038/s41398-018-0242-3

Martin, A. K., Robinson, G., Dzafic, I., Reutens, D., Mowry, B. (2014) Theory of mind and the social brain: implications for understanding the genetic basis of schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 13, 104–117. doi: 10.1111/gbb.12066

McCarthy, S.E., Makarov, V., Kirov, G., Addington, A.M., McClellan, J., Yoon, S. és mtsai (2009) Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet.* Nov;41(11):1223-7. doi: 10.1038/ng.474

McGrath, J., Castle, D. (1995) Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust N Z J Psychiatry*. Mar;29(1):23-31. doi: 10.3109/00048679509075888

McGrath, J. (1999) Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* Dec 21;40(3):173-7. doi: 10.1016/s0920-9964(99)00052-3

Méhes, K. (1988) *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn*. Budapest: Budapest Akadémiai Kiadó

Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sasiadek, M.M., Moustafa, A.A. és mtsai (2018) Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol.* Jun;55(6):5075-5100. doi: 10.1007/s12035-017-0708-y

Mittal, V.A., Ellman, L.M., Cannon, T.D. (2008) Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull.* Nov;34(6):1083-94. doi: 10.1093/schbul/sbn080

Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., Mattingley, J. B. (2016) Understanding the minds of others: a neuroimaging meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 65:276–291. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.020

Monks, S., Niarchou, M., Davies, A.R., Walters, J.T., Williams, N., Owen, M.J. és mtsai (2014) Further evidence for high rates of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* Mar;153(1-3):231-6. doi: 10.1016/j.schres.2014.01.020

Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O. és mtsai (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):603-8. doi: 10.1056/NEJM199902253400803. PMID: 10029644.

Mullins, N., Forstner, A.J., O'Connell, K.S., Coombes, B., Coleman, J.R.I., Qiao, Z. (2021) Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet.* Jun;53(6):817-829. doi: 10.1038/s41588-021-00857-4

Murphy, K.C., Jones, L.A., Owen, M.J. (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* Oct;56(10):940-5. doi: 10.1001/archpsyc.56.10.940

Murray, R.M., Lewis, S.W. (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 Sep 19;295(6600):681-2. doi: 10.1136/bmj.295.6600.681

Narayanan, B., Soh, P., Calhoun, V.D., Ruaño, G., Kocherla, M., Windemuth, A. és mtsai (2015) Multivariate genetic determinants of EEG oscillations in schizophrenia and psychotic bipolar disorder from the BSNIP study. *Transl Psychiatry.* Jun 23;5(6):e588. doi: 10.1038/tp.2015.76

Nijhof, A. D., Brass, M., Bardi, L., Wiersema, J. R. (2016) Measuring mentalizing ability: a within-subject comparison between an explicit and implicit version of a ball detection task. *PLoS ONE* 11:e0164373. doi: 10.1371/journal.pone.0164373

Nyegaard, M., Severinsen, J.E., Als, T.D., Hedemand, A., Straarup, S., Nordentoft, M. és mtsai (2010) Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* Mar 5;153B(2):582-591. doi: 10.1002/ajmg.b.31023

O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G., Murray, R.M. (1991) Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet.* May 25;337(8752):1248-50. doi: 10.1016/0140-6736(91)92919-s

O'Donoghue, S., Holleran, L., Cannon, D. M., McDonald, C. (2017) Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. *Journal of Affective Disorders,* 209, 217-228. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.015

Okruszek, Ł., Piejka, A., Wysokinski, A., Szczepocka, E., Manera, V. (2018) Biological motion sensitivity, but not interpersonal predictive coding is impaired in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 127, 305–313. doi: 10.1037/abn0000335

Okruszek, L., Wordecha, M., Jarkiewicz, M., Kossowski, B., Lee, J., Marchewka, A. (2017) Brain correlates of recognition of communicative interactions from biological motion in schizophrenia. *Psychol. Med.* 48, 1862–1871. doi: 10.1017/S0033291717003385

Onishi, K. H., Baillargeon, R. (2005) Do 15-month-old infants understand false beliefs? *Science* 308, 255–258. doi: 10.1126/science.1107621

Owen, M. J., Craddock, N., Jablensky, A. (2007) The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia Bulletin,* 33(4), 905-911. doi: 10.1093/schbul/sbm053

Owen, M.J., O'Donovan, M.C. (2017) Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry.* Oct;16(3):227-235. doi: 10.1002/wps.20440

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D. és mtsai (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Pandey, R.S., Gupta, A.K., Chaturvedi, U.C. (1981) Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies. *Biol Psychiatry*. Dec;16(12):1123-36.

Patel, G. H., Arkin, S. C., Ruiz-Betancourt, D. R., Debaun, H. M., Strauss, N. E., Bartel, L. P., és mtsai (2020) What you see is what you get: visual scanning failures of naturalistic social scenes in schizophrenia. *Psychol. Med.* 1–10. doi: 10.1017/S0033291720001646

Phillips, J., Ong, D. C., Surtees, A. D., Xin, Y., Williams, S., Saxe, R. és mtsai (2015) A second look at automatic theory of mind: reconsidering Kovács, Téglás, and Endress (2010). *Psychol. Sci.* 26, 1353–1367. doi: 10.1177/0956797614558717

Pinsky L. (1985) Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *Issues Rev Teratol.* 3:135–70. doi: 10.1007/978-1-4613-2495-9_5

Pulver, A.E., Lasseter, V.K., Kasch, L., Wolynec, P., Nestadt, G., Blouin, J.L. és mtsai (1995) Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet.* Jun 19;60(3):252-60. doi: 10.1002/ajmg.1320600316

R Core Team (2021) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R version 4.1.2 (2021-11-01). Vienna: R Foundation for Statistical Computing.

RDoC Research Domain Criteria Institute - <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc> (letöltés: 2022.01.15)

Remberk, B., Niwiński, P., Brzóška-Konkol, E., Borowska, A., Papasz-Siemieniuk, A., Brągoszewska, J. és mtsai (2021) Ectodermal disturbance in development shared by anorexia and schizophrenia may reflect neurodevelopmental abnormalities. *Brain Behav.* Oct;11(10):e2281. doi: 10.1002/brb3.2281

Ren, X., Rizavi, H. S., Khan, M. A., Bhaumik, R., Dwivedi, Y., Pandey, G. N. (2014) Alteration of cyclic-AMP response element binding protein in the postmortem brain of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of affective disorders*, 152, 326-333. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.033.

Ronald, A., Viding, E., Happé, F., Plomin, R. (2006) Individual differences in theory of mind ability in middle childhood and links with verbal ability and autistic traits: a twin study. *Soc Neurosci*. 1(3-4):412-25. doi: 10.1080/17470910601068088

Roux, P., Brunet-Gouet, E., Passerieux, C., Ramus, F. (2016a) Eyetracking reveals a slowdown of social context processing during intention attribution in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci*. 41, E13–E21. doi: 10.1503/jpn.150045

Roux, P., Forgeot D'arc, B., Passerieux, C., Ramus, F. (2014) Is the theory of mind deficit observed in visual paradigms in schizophrenia explained by an impaired attention toward gaze orientation? *Schizophr. Res*. 157, 78–83. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.031

Roux, P., Passerieux, C., Ramus, F. (2015) An eye-tracking investigation of intentional motion perception in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci*. 40, 118–125. doi: 10.1503/jpn.140065

Roux, P., Smith, P., Passerieux, C., Ramus, F. (2016b). Preserved implicit mentalizing in schizophrenia despite poor explicit performance: evidence from eye tracking. *Sci. Rep*. 6, 34728. doi: 10.1038/srep34728

Rotenberg, L. de S., Beraldi, G. H., Belizario, G. O., Lafer, B. (2020) Impaired social cognition in bipolar disorder: A meta-analysis of Theory of Mind in euthymic patients. *Australian New Zealand J Psychiatry* 54, 783–796 doi: 10.1177/0004867420924109

Rutter M., Sroufe L.A. (2000) Developmental psychopathology: concepts and challenges. *Dev Psychopathol*. Summer;12(3):265-96. doi: 10.1017/s0954579400003023

Samson, D., Apperly, I. A., Braithwaite, J., Andrews, B. (2010) Seeing it your way: evidence for altercentric intrusion effects in visual perspective taking. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 36, 1255–1266. doi: 10.1037/a0018729

Santesteban, I., Catmur, C., Hopkins, S. C., Bird, G., Heyes, C. (2014) Avatars and arrows: implicit mentalizing or domain-general processing? *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 40, 929–937. doi: 10.1037/a0035175

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci (2014) *Nature*. Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595

Schneider, D., Bayliss, A. P., Becker, S. I., Dux, P. E. (2012) Eye movements reveal sustained implicit processing of others' mental states. *J. Exp. Psychol. Gen.* 141, 433–438. doi: 10.1037/a0025458

Schwab, S.G., Eckstein, G.N., Hallmayer, J., Lerer, B., Albus, M., Borrmann, M. és mtsai (1997) Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry*. Mar;2(2):156-60. doi: 10.1038/sj.mp.4000263

Scott, R. M., Baillargeon, R. (2017) Early false-belief understanding. *Trends Cogn. Sci.* 21, 237–249. doi: 10.1016/j.tics.2017.01.012

Selemon, L. D., Zecevic, N. (2015) Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl. Psychiatry* 8, e623. doi: 10.1038/tp.2015.115

Sellgren, C.M., Gracias, J., Watmuff, B., Biag, J.D., Thanos, J.M., Whittredge, P.B. és mtsai (2019) Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*. Mar;22(3):374-385. doi: 10.1038/s41593-018-0334-7

Senju, A. (2012) Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *Neuroscientist* 18, 108–113. doi: 10.1177/1073858410397208

Senju, A. (2013) Atypical development of spontaneous social cognition in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 35, 96–101. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.002

Southgate, V., Chevallier, C., Csibra, G. (2010) Seventeen-month-olds appeal to false beliefs to interpret others' referential communication. *Dev. Sci.* 13, 907–912. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00946.x

Southgate, V., Senju, A., Csibra, G. (2007) Action anticipation through attribution of false belief by 2-year-olds. *Psychol. Sci.* 18, 587–592. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01944.x

Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H. (2007) Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 191:5–13. doi: 10.1192/bjp.bp.107.035899

Sreeraj, V.S., Puzhakkal, J.C., Holla, B., Nadella, R.K., Sheth, S., Balachander, S. és mtsai (2021) Cross-diagnostic evaluation of minor physical anomalies in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* Oct;142:54-62. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.028

Stahl, E.A., Breen, G., Forstner, A.J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V. és mtsai (2019) Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* May;51(5):793-803. doi: 10.1038/s41588-019-0397-8

Steiner, J., Mawrin, C., Ziegeler, A., Biela, H., Ullrich, O., Bernstein, H.G. és mtsai (2006) HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol.* 2006 Sep;112(3):305-16. doi: 10.1007/s00401-006-0090-8

Straub, R.E., MacLean, C.J., O'Neill, F.A., Walsh, D., Kendler, K.S. (1997) Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families. *Mol Psychiatry.* Mar;2(2):148-55. doi: 10.1038/sj.mp.4000258

Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., Frangou, S. (2011) Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS ONE* 6, e25322. doi: 10.1371/journal.pone.0025322

Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C. (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. Dec;60(12):1187-92. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187

Sullivan, P. F., Daly, M. J., O'donovan, M. (2012) Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537-551. doi: 10.1038/nrg3240

Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D. és mtsai (1996) Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. Jan;53(1):25-31. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830010027005

Tempelaar, W.M., Mesman, E., Breetvelt, E.J., Hillegers, M.H.J. (2019) The Dutch Bipolar Offspring Study: Cognitive Development and Psychopathology. *J Abnorm Child Psychol*. Sep;47(9):1559-1567. doi: 10.1007/s10802-019-00532-7

Tényi T., Trixler M., Csábi Gy., Jeges S. (2004) Minor physical anomalies in nonfamilial unipolar recurrent major depression. *J Aff Disord*.79:259–62. doi:10.1016/S0165-0327(02)00360-9

Tényi T., Trixler M., Csábi G. (2009) Minor physical anomalies in affective disorders: a review of the literature. *J Aff Disord*. 112:11– 18. doi: 10.1016/j.jad.2008.04.025

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 the history of homicide. *Psychiatry Res*. 2015 Feb 28;225(3):702-5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.012

Thibaudeau, É., Achim, A. M., Parent, C., Turcotte, M., Cellard, C. (2020) A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 216, 118–128. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.017

Tienari, P., Wynne, L.C., Läksy, K., Moring, J., Nieminen, P., Sorri, A. és mtsai (2003) Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Sep;160(9):1587-94. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1587

Tikka S.K., Nizamie S.H., Goyal N., Pradhan N., Tikka D.L., Katshu M.Z.U.H. (2015) Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 40:43–51. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.11.002 27.

Tikka, D. L., Singh, A. R., Tikka, S. K. (2020) Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: a study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial- 'at-risk' for psychosis. *Schizophr. Res.* 215, 157–166. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.053

Trixler, D., Tényi, T. (2017) Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 256:412– 6. doi: 10.1016/j.psychres.2017.07.004

Trixler, M., Tényi, T., Csábi, Gy., Szabó, G., Méhes, K. (1997) Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: Beyond the Waldrop Scale. *Am.J.Psychiatry* 154,691–693. doi: 10.1176/ajp.154.5.691

Trixler, M., Tényi, T. (2000) Problems with the Waldrop Scale .*Am.J.Psychiatry* 157, 486. doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.486.

Trixler M., Tényi T., Csábi G., Szabó R. (2001) Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizop Res.* 52:195–201. doi: 10.1016/S0920-9964(00)00182-1

Trovão, N., Prata, J., VonDoellinger, O., Santos, S., Barbosa, M., Coelho, R. (2019) Peripheral Biomarkers for First-Episode Psychosis-Opportunities from the Neuroinflammatory Hypothesis of Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* Mar;16(3):177-184. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1

Valentine, J. C., Pigott, T. D., Rothstein, H. R. (2010) How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J. Educ. Behav. Stat.* 2, 215–247. doi: 10.3102/1076998609346961

van der Schot A.C., Vonk R., Brouwer R.M., van Baal G.C., Brans R.G., van Haren N.E., Schnack H.G. és mtsai (2010) Genetic and environmental influences on focal brain density in bipolar disorder. *Brain*. Oct;133(10):3080-92. doi: 10.1093/brain/awq236

van der Wel, R. P., Sebanz, N., Knoblich, G. (2014) Do people automatically track others' beliefs? Evidence from a continuous measure. *Cognition* 130, 128–133. doi: 10.1016/j.cognition.2013.10.004

van Os, J., Selten, J.P. (1998) Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry*. Apr;172:324-6. doi: 10.1192/bjp.172.4.324

Van Overwalle, F., Vandekerckhove, M. (2013) Implicit and explicit social mentalizing: dual processes driven by a shared neural network. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 560. doi: 10.3389/fnhum.2013.00560

Van Snellenberg, J.X., de Candia, T. (2009) Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;66(7):748-55. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.64

Varga, E., Simon, M., Tényi, T., Schnell, Zs., Hajnal, A., Orsi, G. és mtsai (2013) Irony comprehension and context processing in schizophrenia during remission – A functional MRI study. *Brain and Language* 126:231-242. doi: 10.1016/j.bandl.2013.05.017

Varga, E., Schnell, ZS., Tényi, T., Németh, N., Simon, M., Hajnal, A. és mtsai (2014) Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Neurolinguistics*, 29, 1-16 doi: 10.1016/j.jneuroling.2014.01.001

Varga, E., Hajnal, A., Soós, A., Hegyi, P., Kovács, D., Farkas, N. és mtsai (2021) Minor Physical Anomalies in Bipolar Disorder-A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. Jun 16;12:598734. doi: 10.3389/fpsy.2021.598734 doi: 10.3389/fpsy.2021.598734

Velthorst, E., Fett, A. J., Reichenberg, A., Perlman, G., van Os, J., Bromet, E. J. és mtsai (2017) The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry* 174, 1075–1085. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111419

Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M. (2006) Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82:75-88. doi: 10.1016/j.schres.2005.11.004

Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Sacchetti, E. (2012) Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*. Nov 20;2(11):e190. doi: 10.1038/tp.2012.116

Vogeley, K. (2017) Two social brains: neural mechanisms of intersubjectivity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 372, 20160245. doi: 10.1098/rstb.2016.0245

Vogeley, K., Schneider-Axmann, T., Pfeiffer, U., Tepest, R., Bayer, T.A., Bogerts, B. és mtsai (2000) Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):34-9. doi: 10.1176/ajp.157.1.34

Vucurovic, K., Caillies, S., Kaladjian, A. (2021) Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. *Front Psychiatry* 12:634015. doi: 10.3389/fpsy.2021.634015

Waldrop, M.F., Goering, J.D. (1971) Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthop.* 41:602–7. doi: 10.1111/j.1939-0025.1971.tb03219.x

Wan, M.W., Salmon, M.P., Riordan, D.M., Appleby, L., Webb, R., Abel, K.M. (2007) What predicts poor mother-infant interaction in schizophrenia? *Psychol Med*. Apr;37(4):537-46. doi: 10.1017/S0033291706009172

Wang, K. S., Liu, X. F., Aragam, N. (2010) A genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 124(1-3), 192-199. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.002

Warrier, V., Baron-Cohen, S. (2018) Genetic contribution to 'theory of mind' in adolescence. *Sci Rep.* Feb 22;8(1):3465. doi: 10.1038/s41598-018-21737-8

Warrier, V., Toro, R., Won, H., Leblond, C.S., Cliquet, F., Delorme, R. és mtsai (2019) Social and non-social autism symptoms and trait domains are genetically dissociable. *Commun Biol.* Sep 3;2:328. doi: 10.1038/s42003-019-0558-4

Weinberg, S.M., Jenkins, E.A., Marazita, M.L., Maher, B.S. (2006) Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):72-85. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.002

Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012

Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., McGrath, J. (2009) The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull.* May;35(3):603-23. doi: 10.1093/schbul/sbn084

Wellman, H.M., Cross, D., Watson, J. (2001) Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child Dev.* May-Jun;72(3):655-84. doi: 10.1111/1467-8624.00304

Wildenauer, D. B., Hallmayer, J., Albus, M., Schwab, S. G., Strauss, M., Hoenig, S. és mtsai (1996) 18P—A susceptibility locus for affective and schizophrenic disorder?. *Psychiatric Genetics*, 6(3), 152. doi:10.1097/00041444-199623000-00048

Wright, P., Laing, P., Donaldson, P.T., Murray, R.M. (1999). Schizophrenia: the teratogenic antibody Hypothesis. In: Müller, N. (eds) *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses. Key Topics in Brain Research.* Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6404-4_10

Wynne, L.C., Tienari, P., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Moring, J. és mtsai (2006) Genotype-environment interaction in the schizophrenia spectrum: genetic liability and global family ratings in the Finnish Adoption Study. *Fam Process.* Dec;45(4):419-34. doi: 10.1111/j.1545-5300.2006.00180.x.

Xu, T., Chan, R.C., Compton, M.T. (2011) Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(9):e24129. doi: 10.1371/journal.pone.0024129

Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hedjri, S. (2008) Dermatoglyphic asymmetry and hair whorl patterns in schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res*. Jan 15;157(1-3):247-50. doi: 10.1016/j.psychres.2007.05.005

Yücel M., Stuart G.W., Maruff P., Wood S.J., Savage G.R., Smith D.J. és mtsai (2002). Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol Psychiatry*. 2002 Jul 1;52(1):15-23. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01312-4

10. Függelék

10.1 A szisztematikus áttekintés és metaanalízis kérdése és PICO

Miben különbözik a szkizofréniával élő betegek implicit mentalizációs teljesítménye a kontroll egyénekhez képest?

P: Átlagpopuláció

I: Szkizofrénia

C: Egészséges kontroll személyek

O: Implicit mentalizációs teljesítmény

10.2 Egyéb forrásokból bevont tanulmányok a metaanalízisbe és áttekintő tanulmányba

1. Das P, Lagopoulos J, Coulston CM, Henderson AF, Malhi GS: Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr Res.* 2012;134(2-3):158-164. doi:10.1016/j.schres.2011.08.019 *tanulmányt* Kronbichler L, Stelzig-schöler R, Pearce BG, Tschernegg M, Said-Yürekli S, Crone JS és mtsai: Reduced spontaneous perspective taking in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019; 292:5-12. doi:10.1016/j.psychresns.2019.08.007 *citálta*
2. Eack SM, Wojtalik JA, Newhill CE, Keshavan MS, Phillips ML: Prefrontal cortical dysfunction during visual perspective-taking in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):491-497. doi:10.1016/j.schres.2013.08.022 *tanulmányt* Kronbichler L, Stelzig-Schöler R, Pearce BG, Tschernegg M, Said-Yürekli S, Crone JS és mtsai: Reduced spontaneous perspective taking in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019; 292:5-12. doi:10.1016/j.psychresns.2019.08.007 *citálta*
3. Veddem, L., Pedersen, H. L., Landert, A.-S. L., & Bliksted, V. (2019). Do patients with high-functioning autism have similar social cognitive deficits as patients with a chronic cause of schizophrenia? *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(1), 44–50. <http://doi.org/10.1080/08039488.2018.1554697> (pooled record) *tanulmányt* Patel GH, Arkin SC, Ruiz-Betancourt DR, Debaun HM, Strauss NE, Bartel LP és mtsai: What you see is what you get: visual scanning failures of naturalistic social scenes in schizophrenia

[published online ahead of print, 2020 Jun 5]. Psychol Med. 2020;1-10.
doi:10.1017/S0033291720001646 *citálta*

4. Roux P, Forgeot D'arc B, Passerieux C, Ramus F.: Is the Theory of Mind deficit observed in visual paradigms in schizophrenia explained by an impaired attention toward gaze orientation?. Schizophr Res. 2014;157(1-3):78-83. doi:10.1016/j.schres.2014.04.031 *tanulmányt* Roux P, Smith P, Passerieux C, Ramus F.: Preserved implicit mentalizing in schizophrenia despite poor explicit performance: evidence from eye tracking. Sci Rep. 2016; 6:34728. Published 2016 Oct 5. doi:10.1038/srep34728 *citálta*
5. Roux P, Brunet-Gouet E, Passerieux C, Ramus F.: Eye-tracking reveals a slowdown of social context processing during intention attribution in patients with schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2016;41(2): E13-E21. doi:10.1503/jpn.150045 *tanulmányt* Roux P, Smith P, Passerieux C, Ramus F.: Preserved implicit mentalizing in schizophrenia despite poor explicit performance: evidence from eye tracking. Sci Rep. 2016; 6:34728. Published (2016) 5. doi:10.1038/srep34728 *citálta*
6. Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Decety, J., 2003. Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. Neuropsychologia 41, 1574–1582. *tanulmányt* Das, P., et al., Mentalizing impairment in schizophrenia: A functional MRI study, Schizophr. Res. (2011) doi:10.1016/j.schres.2011.08.019 *citálta*
7. Roux P, Passerieux C, Ramus F. An eye-tracking investigation of intentional motion perception in patients with schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2015;40:118-25. *tanulmányt* Roux P, Brunet-Gouet E, Passerieux C, Ramus F.: Eye-tracking reveals a slowdown of social context processing during intention attribution in patients with schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2016;41(2):E13-E21. doi:10.1503/jpn.150045 *citálta*

8. Okruszek, L., Wordecha, M., Jarkiewicz, M., Kossowski, B., Lee, J., & Marchewka, A. (2017). Brain correlates of recognition of communicative interactions from biological motion in schizophrenia. *Psychological Medicine*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291717003385> *tanulmányt* Okruszek Ł, Piejka A, Wysokiński A, Szczepocka E, Manera V. Biological motion sensitivity, but not interpersonal predictive coding is impaired in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2018 Apr;127(3):305-313. doi: 10.1037/abn0000335. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369645. *citálta*

10.3 Bevont tanulmányok karakterisztikája

Tanulmány	Kutatási terv	Ország	Központ száma
Brunet és mtsai, 2003	eset-kontroll	Franciao.	-
Das és mtsai, 2012	eset-kontroll	Ausztrália	egy
Eack és mtsai, 2013	eset-kontroll	USA	számos
Kronbichler és mtsai, 2019	eset-kontroll	Ausztria	egy
Okruszek és mtsai, 2017	eset-kontroll	Lengyelo.	számos
Okruszek és mtsai, 2018	eset-kontroll	Lengyelo.	egy
Patel és mtsai, 2020	eset-kontroll	USA	egy
Roux és mtsai, 2014	eset-kontroll	Franciao.	számos
Roux és mtsai, 2015	eset-kontroll	Franciao.	számos
Roux és mtsai, 2016a	eset-kontroll	Franciao.	számos
Roux és mtsai, 2016b	eset-kontroll	Franciao.	számos

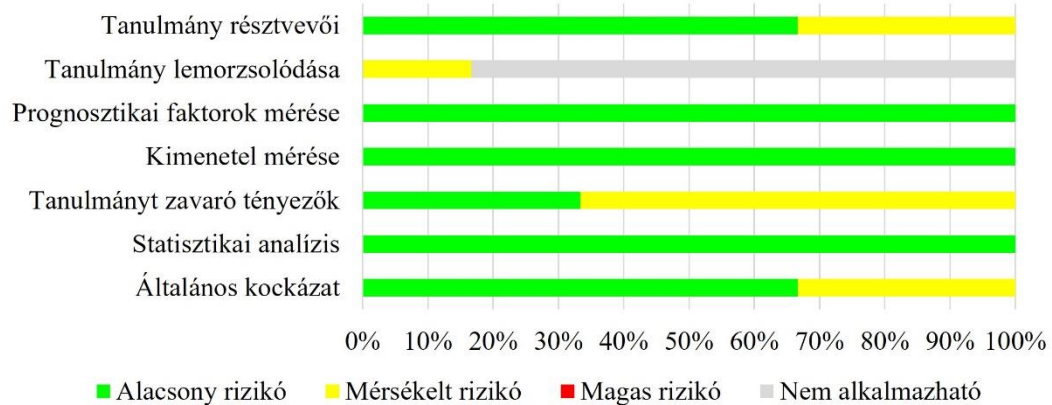
10.4 Tanulmányok torzításainak értékelése

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezők ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Eack és mtsai, 2013	+	?	+	+	?	+	?	Igen
Kronbichler és mtsai, 2019	?	n.a.	+	+	+	+	+	Igen
Brunet és mtsai, 2003	?	n.a.	+	+	?	+	?	Igen
Okruszek és mtsai, 2017	+	n.a.	+	+	?	+	+	Nem
Okruszek és mtsai, 2018	+	n.a.	+	+	?	+	+	Igen
Roux és mtsai, 2016	+	n.a.	+	+	+	+	+	Igen

B



1. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoportokat összehasonlítva a megfelelőség tekintetében

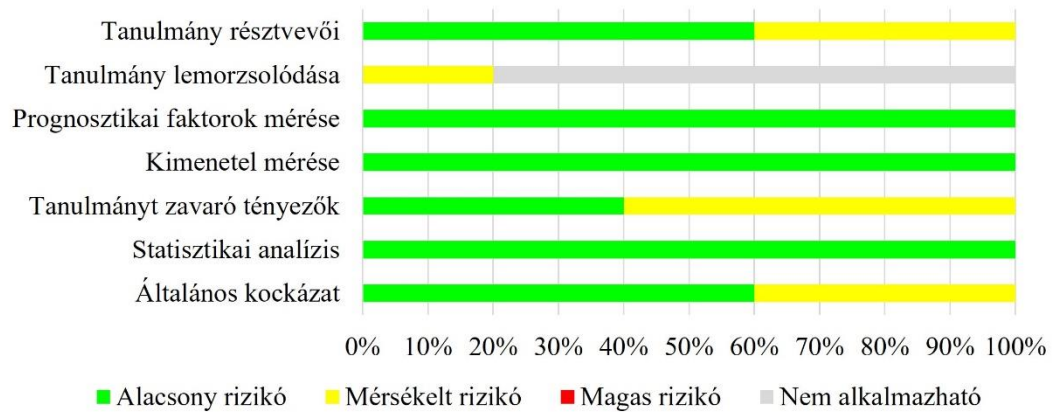
1:A vizsgálat zavaró tényezői a gyógyszeres kezelés, az átmeneti látócsatorna általános károsodásának feltételezhető szerepe 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes vizsgálatok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezőt ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Brunet és mtsai, 2003	?	n.a.	+	+	?	+	?	Igen
Eack és mtsai, 2013	+	?	+	+	?	+	?	Igen
Kronbichler és mtsai, 2019	?	n.a.	+	+	+	+	+	Igen
Okruszek és mtsai, 2017	+	n.a.	+	+	?	+	+	Nem
Roux és mtsai, 2016	+	n.a.	+	+	+	+	+	Igen

B



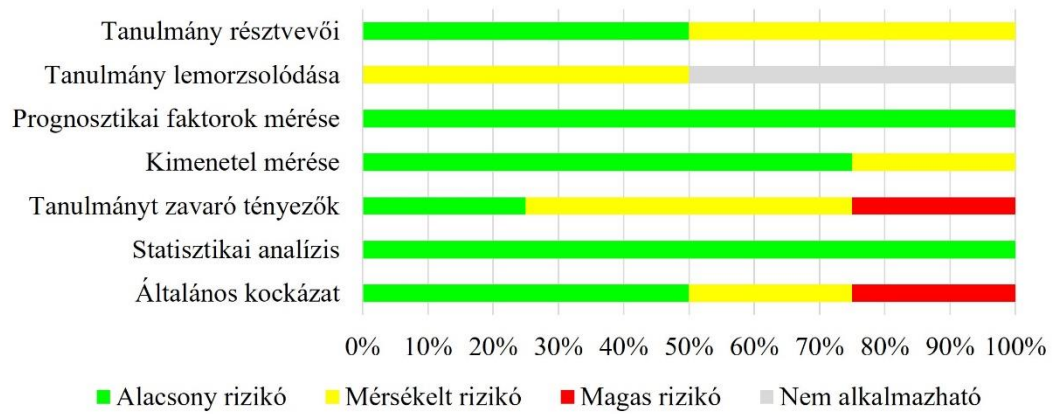
2. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoport összehasonlításával a reakcióidő tekintetében
 1: A becsült zavaró tényező a gyógyszeres kezelés. 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes tanulmányok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezőt ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Das és mtsai, 2012	?	?	+	+	?	+	?	Nem
Eack és mtsai, 2013	+	?	+	?	•	+	•	Nem
Kronbichler és mtsai, 2019	?	n.a.	+	+	+	+	+	Nem
Okruszek és mtsai, 2017	+	n.a.	+	+	?	+	+	Nem

B



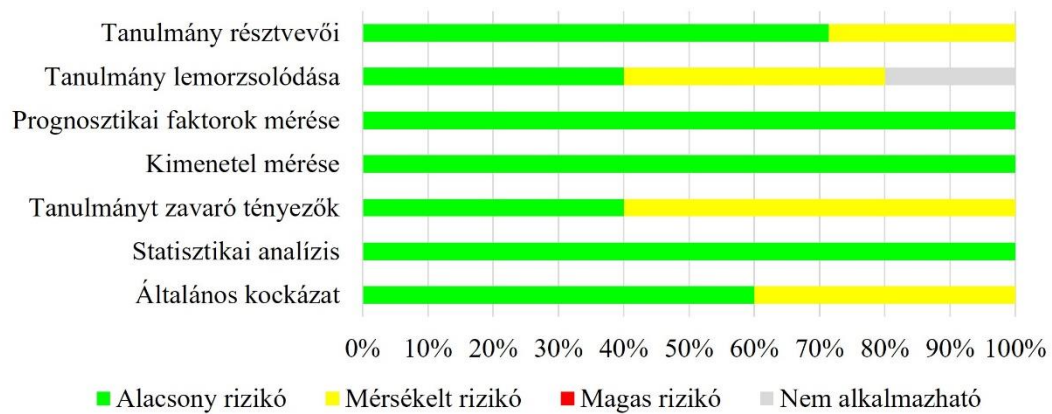
3. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoport összehasonlításával az fMRI tekintetében
 1: A becsült zavaró tényező a gyógyszeres kezelés, ROI analízis. 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes tanulmányok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezőt ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Patel és mtsai, 2020	+	+	+	+	+	+	+	Nem
Roux és mtsai, 2014	+	?	+	+	?	+	?	Nem
Roux és mtsai, 2015	+	?	+	+	?	+	?	Nem
Roux és mtsai, 2016a	+	?	+	+	+	+	+	Nem
Roux és mtsai, 2016b	+	n.a.	+	+	?	+	+	Nem

B



4. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoport összehasonlításával a mentalizációs jelekre történő tekintés tekintetében

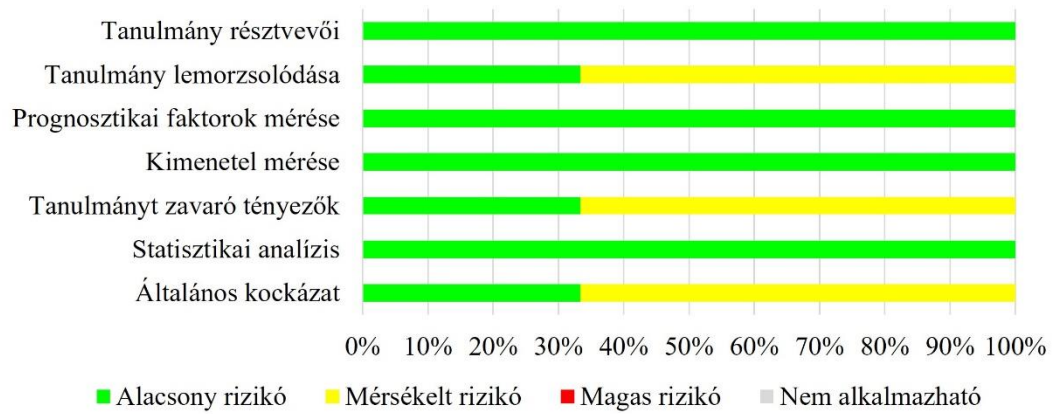
1: A becsült zavaró tényező a gyógyszeres kezelés, sematikus arcbrázolás, figyelemfelkeltés animációra. 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes tanulmányok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezőt ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Patel és mtsai, 2020	+	+	+	+	+	+	+	Nem
Roux és mtsai, 2014	+	?	+	+	?	+	?	Nem
Roux és mtsai, 2016a	+	?	+	+	?	+	?	Nem

B



5. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoport összehasonlításával az arcra történő tekintés tekintetében

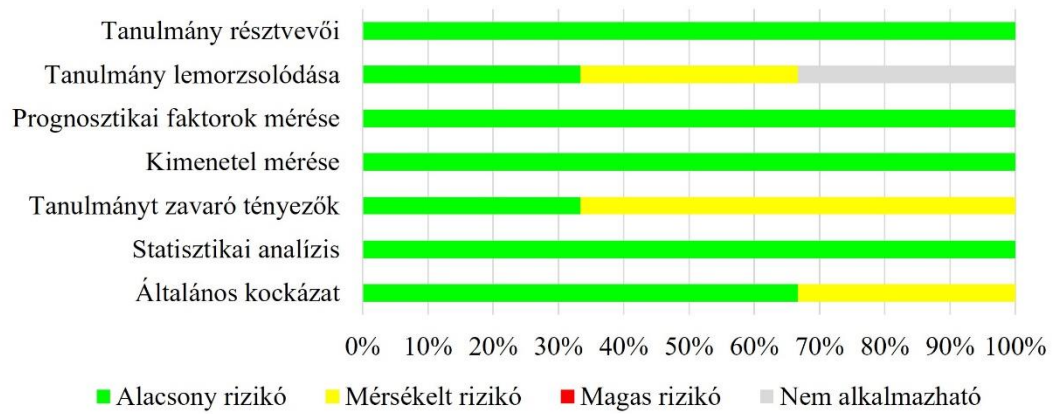
1: A becsült zavaró tényező a gyógyszeres kezelés, sematikus arcábrázolás. 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes tanulmányok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

A

- n.a. Nem alkalmazható
- + Alacsony rizikó
- ? Mérsékelt rizikó
- Magas rizikó

	Tanulmány résztvevői	Tanulmány lemorzsolódása	Prognosztikai faktor mérése	Kimenetel mérése	Tanulmány zavaró tényezőt ¹	Statisztikai analízis ²	Általános kockázat	Metaanalízisbe vonás
Patel és mtsai, 2020	+	+	+	+	+	+	+	Nem
Roux és mtsai, 2014	+	?	+	+	?	+	?	Nem
Roux és mtsai, 2016b	+	n.a.	+	+	?	+	+	Nem

B



6. Ábra: Torzítás értékelése tanulmányok szerint a szkizofrén és a kontroll csoport összehasonlításával a fixáció hossz tekintetében

1: A becsült zavaró tényező a gyógyszeres kezelés, kinematikus tényezők. 2: Ahogy a metaanalízis során nyers adatokat elemeztünk, az egyes tanulmányok statisztikai megközelítései nem jelentenek kockázatot ezen a területen.

11. Publikációs lista

11.1 Az értekezést megalapozó közlemények

Csulak, T., Csábi, Gy., Herold, R., Vörös, V., Jeges, S., Hajnal, A., Kovács, M.Á., Simon, M., Herold, M., Tóth, Á.L., Tényi, T. (2021) Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients - Results With the Méhes Scale. FRONTIERS IN PSYCHIATRY. Apr 29;12:672241. doi: 10.3389/fpsy.2021.672241. **IF: 4,157**

Csulak, T., Hajnal, A. S., Kiss, Sz., Dembrovszky, F., Varjú-Solymár, M., Sipos, Z., Kovács, M. Á., Herold, M., Varga, E., Hegyi, P., Tényi T., Herold R. (2022) Implicit mentalizing in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis FRONTIERS IN PSYCHOLOGY 13 Paper: 790494 , 11 p. **IF: 2,990**

Impact Factor: 7,147

11.2 Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Csulak, T., Herold, R. (2021). Az implicit és spontán mentalizáció eltérései szkizofréniában. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(1), 67–80.

Csulak, T., Varga, E., Tényi, T., Hajnal, A., Varga, J., Herold, R. (2020) Iróniamegértés a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében – pilot fMRI vizsgálat PSYCHIATRIA HUNGARICA 35(4):540-546.

Fekete, J., Pótó, Zs., Varga, E., Csulak, T., Zsélyi, O., Tényi, T., Herold, R. (2020) Persons With Schizophrenia Misread Hemingway: A New Approach to Study Theory of Mind in Schizophrenia. FRONTIERS IN PSYCHIATRY. May 7;11:396. doi: 10.3389/fpsy.2020.00396 **IF: 4,157**

11.3 Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Csulak, T., Csábi, G., Herold, R., Hajnal, A., Kovács, M., Herold, M., Jeges, S., Tényi, T. (2021) Bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek egészséges elsőfokú hozzátartozóinak minor fizikális anomália vizsgálata. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(Suppl. 1), 20–20.

Csulak, T., Hajnal, A., Tényi, T., Herold, M., Herold, R. (2021) Spontán és implicit mentalizáció szkizofrén betegek esetében. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(Suppl. 1), 20–20.

Csulak, T., Varga, E., Tényi, T., Hajnal, A., Varga, J., Herold, R. (2021) Iróniamegértés a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében – pilot vizsgálat. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(Suppl. 1), 21–21.

Hajnal, A., Varga, E., Csulak, T., Herold, R., Tényi, T. (2021) Minor fizikális anomáliák bipoláris zavarban. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(Suppl. 1), 39–39.

11.4 Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Herold, M., Tényi, T., Csulak, T., Kovács, M., Hajnal, A., Herold, R. (2021) Az átmeneti tárgy használat és a szociális kogníció összefüggése borderline személyiségzavarban. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(Suppl. 1), 44–44.

11.5 Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények

Tényi, T., Csulak, T., Herold, M., Kovács, M. Á. (2021) „Praecox-Gefühl” – Rövid rátekintés. *PSYCHIATRIA HUNGARICA*, 36(4), 617–620.

Összesített impact factor: 11,304

12. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetem témavezetőimnek Prof. Dr. Tényi Tamás egyetemi tanárnak, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola Pszichiátria Program vezetőjének és Dr. Herold Róbert, egyetemi docensnek segítségükért, javaslataikért, útmutatásukért, támogatásukért és türelmükért.

Köszönettel tartozom Dr. Kiss Szabolcsnak és Sipos Zoltánnak segítségükért.

Köszönöm kollégáim, Dr. Hajnal András és Dr. Varga Eszter segítségét, támogatását.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra a Doktori Iskolához történő csatlakozást.

Hálás köszönettel tartozom családomnak türelmükért, biztatásukért, támogatásukért és szeretetükért.

A kutatás a Nemzeti Agykutatási Program – NAP KTIA NAP-A-II/12 (2017-2021) és a Nemzeti Kiválóság Program (2019-2021, FIKP II.) támogatásával történt.

13. Értekezést megalapozó közlemények



Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients – Results With the Méhes Scale

*Tímea Csulak*¹, *Györgyi Csábi*², *Róbert Herold*¹, *Viktor Vörös*¹, *Sára Jeges*³, *András Hajnal*¹, *Márton Áron Kovács*¹, *Maria Simon*¹, *Márton Herold*¹, *Ákos Levente Tóth*⁴ and *Tamás Tényi*^{1*}

¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ² Department of Pediatrics, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³ Faculty of Health Sciences, Institute of Nursing and Patients Care, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁴ Faculty of Sciences, Institute of Physical Education and Sport Science, University of Pécs, Pécs, Hungary

OPEN ACCESS

Edited by:

Patrick E. Williams,
University of Kansas, United States

Reviewed by:

Ferihan Ahmed-Popova,
Plovdiv Medical University, Bulgaria
Laiana Quagliato,
Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

*Correspondence:

Tamás Tényi
tenyi.tamas@pte.hu

Specialty section:

This article was submitted to
Mood and Anxiety Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 25 February 2021

Accepted: 07 April 2021

Published: 29 April 2021

Citation:

Csulak T, Csábi G, Herold R, Vörös V, Jeges S, Hajnal A, Kovács MÁ, Simon M, Herold M, Tóth ÁL and Tényi T (2021) Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients – Results With the Méhes Scale.
Front. Psychiatry 12:672241.
doi: 10.3389/fpsy.2021.672241

Minor physical anomalies are somatic markers of aberrant neurodevelopment, so the higher prevalence of these signs among the relatives of bipolar I patients can confirm minor physical anomalies as endophenotypes. The aim of the study was to evaluate the prevalence of minor physical anomalies in first-degree healthy relatives of patients with bipolar I disorder compared to normal control subjects. Using a list of 57 minor physical anomalies (the Méhes Scale), 20 first-degree unaffected relatives of patients with the diagnosis of bipolar I disorder and as a comparison 20 matched normal control subjects were examined. Minor physical anomalies were more common in the ear, head, mouth and trunk regions among the relatives of bipolar I patients compared to normal controls. By the differentiation of minor malformations and phenogenetic variants, we have found that both minor malformations and phenogenetic variants were more common among the relatives of bipolar I patients compared to the control group, while individual analyses showed, that one minor malformation (sole crease) and one phenogenetic variant (high arched palate) were more prevalent in the relative group. This is the first report in literature on the increased prevalence of minor physical anomalies among the first-degree unaffected relatives of bipolar I patients. The study support the concept, that minor physical anomalies can be endophenotypic markers of bipolar I affective disorder.

Keywords: psychotic disorders, somatic markers, endophenotype, bipolar disorder, neurodevelopment

INTRODUCTION

Minor physical anomalies (MPAs) are clinically nonsignificant errors of morphogenesis which have a prenatal origin and may bear important informational value. The presence of minor physical anomalies is a sensitive indicator of altered embryonic development. Since both the brain and the skin derived from the ectoderm, minor physical anomalies may be physical markers of aberrant neurodevelopment. Minor physical anomalies develop during the first and/or early second trimester of gestation (1–5) and represent potentially valuable indices of disturbances

in early brain development. “Once formed they persist into adult life and can be detected on visual examination of the particular body area” (9, 224.pp.). As our group (4, 6–10) and others (11, 12) have discussed earlier, differences and contradictions between studies on minor physical anomalies among adults and children with different neuropsychiatric disorders, may be associated, partly, with the problems in the use of the Waldrop-scale for the detection of these signs. The Waldrop-scale contains only 18 minor physical anomalies (13) while in recent genetic and pediatric literature more than 50 anomalies have been listed (1, 2, 8, 12). A major problem with the Waldrop-scale that it makes no distinction between minor malformations, which arise during organogenesis and phenogenetic variants, which appear after organogenesis (1, 2, 7). A clear distinction between morphogenetic events developing during and after organogenesis seems to be needed. Minor malformations are always abnormal and are qualitative defects of embryogenesis, which arise during organogenesis. All malformations are developmental field defects and usually they are all-or-none anomalies. In contrast phenogenetic variants are quantitative defects of final morphogenesis and arise after organogenesis” (9,224.pp.). Using a list of MPAs containing 57 minor signs evaluated by Méhes (2), previously we have studied the prevalence of minor physical anomalies in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, alcohol dependence, Tourette syndrome, major depression and among the healthy relatives of patients with schizophrenia (3, 6, 8–10, 14–16), and the list and definitions has become also acceptable for researchers (8).

The endophenotype concept of bipolar affective disorder represents an important approach in the exploration of the pathogenesis of the illness. Gottesman and Gould (17) described an endophenotype as an intermediate phenotype that fills the gap between genes and diseases. “Endophenotypes should be: (1) associated with the illness, (2) heritable, (3) state-independent, (4) found in unaffected relatives at a higher rate than in the general population, and (5) shown to co-segregate with the illness within families” (9,225.pp.). An important characteristic of an endophenotype, that it can be more commonly found among the healthy, first-degree relatives of patients with schizophrenia (for a review in schizophrenia, see 9). Minor physical anomalies are suggested as endophenotypes on account of the findings that in some (5, 10–12, 18, 19), but not all (20–22) studies MPAs were more common in bipolar patients than in healthy controls, MPAs are trait-markers, so they can be detected in remission too.

Only one single study (22) was reported with a very low number of participants (9 siblings of bipolar patients) on the prevalence of minor anomalies in bipolar relatives, where no difference was detected among the healthy first-degree relatives compared to normal controls, so we consider the field to be open for further research.

The aim of this study was to investigate the prevalence of minor physical anomalies - using the Méhes Scale to differentiate minor malformations and phenogenetic variants - in the relatives of patients with bipolar I disorder comparing them to normal control subjects. The following hypotheses have been tested: (1) MPAs are more prevalent in the relatives of

bipolar I patients compared to normal controls, which supports the hypothesis, that MPAs can be endophenotypic markers of bipolar I disorder (2) a higher rate of MPAs is found predominantly in the craniofacial regions among the relatives of bipolar I patients, pointing at aberrant early (first and second trimester) neurodevelopment.

MATERIALS AND METHODS

Study Subjects

Using a list of 57 minor physical anomalies collected by Méhes (2), 20 first-degree healthy relatives of patients with the diagnosis of bipolar I disorder were examined. Eleven parents, 3 siblings and 6 children were included in the study, the mean age of the relatives was 57.20 years (standard deviation: 21.53, standard error mean: 4.81). The age of the 6 children were: 44, 47, 35, 42, 42 and 28 years. The sample size followed previous publication (9). As a comparison 20 normal control subjects matched for sex, age and ethnic origin were also observed for minor physical anomalies. Controls were excluded if they endorsed any personal or family history (in the first- or second-degree relatives) of psychotic disorders, mood disorders, personality disorders and anxiety disorders. First-degree relatives of bipolar I patients were excluded if they endorsed a personal history of psychotic disorders, mood disorders, personality disorders and anxiety disorders. For all participants, psychotic disorders, mood disorders, personality disorders and anxiety disorders were ruled out independently by two experienced psychiatrists according to the DSM-5 (23). All clinical information were obtained from structured clinical interviews.

Examination of Minor Physical Anomalies

We have used the Méhes Scale for evaluation of MPAs, which includes 57 minor signs (4, 6, 8–10). MPAs were connected to body regions for comparison. A clear differentiation between minor malformations and phenogenetic variants were introduced, the scale and detailed definitions were published earlier (8). All participants gave informed consent, the study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was evaluated following institutional guidelines. The Committee on Medical Ethics of University of Pécs accepted the proposal for the study (No.6416). Two examiners (T. Tényi, Gy. Csábi) investigated all the relatives and controls separately. “The raters were trained by Professor Károly Méhes, and they participated earlier in many minor anomaly studies, they have a long clinical experience in dysmorphology. The examination of minor physical anomalies was done qualitatively (present or absent) without scores being used, but where it was possible, measurements were taken with calipers and tape to improve the objectivity of examination” (9,226.pp).

Statistical Analysis

“Before the statistical analyses interrater reliability was tested and the kappa coefficient was >0.75 for all items. Statistical analyses were done by applying the Mann - Whitney *U*-test for and the chi-squared test for the comparison of the two groups with each other. Two-sided Fisher’s exact tests were used to

TABLE 1 | The number of MPAs in the case of relatives and controls.

	0 MPA	1 MPA	2 MPAs	3 MPAs	4 MPAs	5 MPAs	6 MPAs	7 MPAs	8 MPAs
Controls (no. 20)	11	7	2	0	0	0	0	0	0
Relatives (no. 20)	0	2	3	8	3	2	1	0	1

TABLE 2 | Comparison of percentages of body regions in the two groups according to the dichotomization, where the cut point was: (1) at least 1 or more MPAs; (2) 0 MPA.

	Ear region	Head region	Mouth region	Eye region	Trunk region	Hand region	Foot region
Controls (no. 20)	0.00%	10.00%	0.00%	0.00%	25.00%	10.00%	10.00%
Relatives (no. 20)	45.00%	45.00%	70.00%	10.00%	65.00%	35.00%	35.00%
Fisher exact test, level of significance	$P = 0.001$ significant	$P = 0.038$ significant	$P < 0.001$ significant	$P = 0.487$ ns	$P = 0.025$ significant	$P = 0.127$ ns	$P = 0.127$ ns

Fisher-exact-test results.

compare the two groups with each other by body regions, the level of significance chosen was $p < 0.05$. For the analysis of the frequency of each individual minor physical anomaly the two-sided Fisher's exact probability test was used, the level of significance chosen was $p < 0.05$. All the statistical analyses were done by the use of SPSS Version 21[®] (9,226.pp).

Results

The comparison of two groups with the Mann-Whitney-*U*-test showed significant differences between them (relatives of bipolar I patients: mean rank: 29.8 vs. normal controls: mean rank: 11.2, $p < 0.001$). The differences of the MPA profiles between the two groups is shown on **Table 1**. As in our earlier publications (3, 8, 9) we did a dichotomization by establishing two groups: (1) none or only 1 MPA, (2) MPAs more than 1. While in the control group the number of individuals with none or only with 1 MPA was 18 (90%), this in the relative group was 2 (10%), the chi-squared test showed a statistically significant difference ($p < 0.001$). The significantly different between group data of the 2-sided Fisher's exact test comparisons of percentages according to body regions are shown on **Table 2**. Relatives of bipolar I patients showed a higher frequency of MPAs in the ear, head, mouth and trunk regions compared to normal control subjects. By the differentiation of minor malformations and phenogenetic variants, we have found that phenogenetic variants were more common among the relatives of bipolar I patients compared to the control group (relatives: mean rank: 26.15 vs. controls: mean rank: 14.85, $P = 0.002$), while minor malformations were also more prevalent in the relative group, (relatives: mean rank: 28.43, controls: mean rank: 12.57, $p < 0.001$). Comparing phenogenetic variants by body regions, between the two groups phenogenetic variants in the mouth region were more prevalent (Fisher's exact test, two-sided: 0.003) among the relatives of bipolar I patients. Comparing minor malformations by body regions: ear minor malformations (Fisher's exact test, two-sided: 0.008), trunk minor malformations (Fisher's exact test, two-sided: 0.025) and foot minor malformations (Fisher's exact test, two-sided: 0.047) were more prevalent in the relative group. The results of comparisons

TABLE 3 | Individual analysis of MPAs between the two groups, significant differences.

	Relatives, number of individuals	Controls, number of individuals	Fisher exact-test, two-sided
High arched palate	5	0	$P = 0.047$ significant
Sole crease	5	0	$P = 0.047$ significant

of individual MPAs among the two groups are shown on **Table 3**. Only one minor malformation (sole crease) and one phenogenetic variant (high arched palate) were more prevalent ($p = 0.047$) in the bipolar relatives group compared to the normal control group.

DISCUSSION

This is the first report in literature on the increased prevalence of minor physical anomalies among the first-degree unaffected relatives of bipolar I patients. Our results on the overrepresentation of the examined anomalies in the relatives of bipolar I patients support the hypothesis, that MPAs may be endophenotypic markers of bipolar I affective disorder. We report here, that minor physical anomalies were more prevalent in the eye, head, mouth and trunk regions among the relatives of bipolar I patients compared to normal controls and the individual analyses showed, that one minor malformation (sole crease) and one phenogenetic variant (high arched palate) were also more prevalent in the relative group compared to the normal control group. First in literature, we report here on the analyses of MPAs among relatives of bipolar I affective patients by the differentiation of minor malformations and phenogenetic variants, and we emphasize that insults resulting aberrant neurodevelopment may appear both during and after the first and second trimester (both phenogenetic variants and minor malformations were more

prevalent in the relative group, while one minor malformation and one phenogenetic variant were significantly more common among the relatives of patients during the individual analysis). We see as an important result, that relatives of bipolar I patients showed a higher frequency of MPAs in the eye, head and the mouth regions and one phenogenetic variant (high arched palate) was more prevalent in this group of individuals. Previous findings suggested, that anomalies of the head and the mouth may have more relevance to the hypothetical neurodevelopmental failure in patients with several neuropsychiatric disorders (2, 8, 12, 15, 24–26). In our previous study on the higher prevalence of minor physical anomalies among healthy schizophrenia relatives (9), in harmony with the results of Tikka et al. (26), we reported that MPAs in the craniofacial region were significantly higher in the first-degree relative group than the healthy control group.

Limitations

A limitation of our study is the relatively smaller sample size, the replication of our findings on bigger samples seems important. Another caveat of the work, that the relative group is heterogeneous, as 11 parents, 3 siblings and 6 children of bipolar I patients were evaluated, 10% of the relatives (2 children) by chance can develop bipolar disorder later.

To conclude: considering the endophenotype concept (9, 17), it should be reminded that although minor physical anomalies are not specific to bipolar affective disorder and are reported in different neurodevelopmental disorders (2, 14, 27), however our first, pioneering results on the more prevalent appearance of these markers among the relatives of patients with bipolar I affective disorder, can suggest these

anomalies as endophenotypic traits, emphasizing at aberrant brain development as an important etiological component in bipolar I disorder. Further studies on the MPA profile of healthy relatives of bipolar I patients, correlating with results from structural brain imaging, can clarify the endophenotypic nature of these somatic markers and the nature of genetic and/or environmental insults on brain maldevelopment.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Committee on Medical Ethics of University of Pécs. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TT, GC, and RH: planning and writing the article. TC, TT, GC, VV, AH, MK, and MS: evaluating the research. MH, AT, and SJ: statistical analysis. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This study was supported by the National Brain Research Program Grant No. NAP KTIA NAP-A-II/12(2017-2021) and The National Excellence programme (2019-2021, FIKP II.).

REFERENCES

- Pinsky L. Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *Issues Rev Teratol.* (1985) 3:135–70. doi: 10.1007/978-1-4613-2495-9_5
- Méhes K. *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn.* Budapest: Budapest Akadémiai Kiadó (1988).
- Tényi T, Trixler M, Csábi Gy, Jeges S. Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. *J Aff Disord.* (2004) 79:259–62. doi: 10.1016/S0165-0327(02)00360-9
- Tényi T, Trixler M, Csábi G. Minor physical anomalies in affective disorders: a review of the literature. *J Aff Disord.* (2009) 112:11–18. doi: 10.1016/j.jad.2008.04.025
- Akabaliev V, Sivkov S, Mantarkov M. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord.* (2014) 16:633–41. doi: 10.1111/bdi.12211
- Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó G, Méhes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the waldrop scale. *Am J Psychiatry.* (1997) 154:691–3. doi: 10.1176/ajp.154.5.691
- Trixler M, Tényi T. Problems with the waldrop scale. *Am J Psychiatry.* (2000) 157:486. doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.486
- Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizop Res.* (2001) 52:195–201. doi: 10.1016/S0920-9964(00)0182-1
- Hajnal A, Csábi Gy, Herold R, Jeges S, Halmai T, Trixler D, et al. Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients – results with the méhes scale. *Psychiatry Res.* (2016) 237:224–8. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.036
- Berecz H, Csábi Gy, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders- results with the méhes scale. *Psychiatry Res.* (2017) 249:120–4. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.014
- Akabaliev V, Sivkov S, Mantarkov M, Ahmed-Popova F. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord.* (2011) 135:193–200. doi: 10.1016/j.jad.2011.07.019
- Ince B, Altinoz MA, Ayran AC, Cansiz A, Altinbas K, Guloksuz S, et al. Minor physical anomalies in bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* (2020) 103:152206. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152206
- Waldrop ME, Goering JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthop.* (1971) 41:602–7. doi: 10.1111/j.1939-0025.1971.tb03219.x
- Csábi Gy, Gáboros J, Jeges S, Gyenge E, Trixler M, Tényi T. Minor physical anomalies in tourette syndrome. *Eur J Psychiatry.* (2008) 22:173–80. doi: 10.4321/S0213-61632008000300006
- Tényi T, Halmai T, Antal A, Benke B, Jeges S, Tényi D, et al. Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with the history of homicide. *Psychiatry Res.* (2015) 225:702–5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.012
- Trixler D, Tényi T. Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia. *Psychiatry Res.* (2017) 256:412–6. doi: 10.1016/j.psychres.2017.07.004

17. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. (2003) 160:636–45. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
18. Goswami K, Ram D, Praharaj SK. Minor physical anomalies and neurological signs in bipolar disorders: a comparative study. *Bipolar Disord*. (2011) 13:50.
19. Kelly BD, Lane A, Waddington J, Larkin C, O'Callaghan E. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. (2004) 67:139.
20. Alexander RC, Reddy R, Mukherjee S. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. (1992) 31:209A. doi: 10.1016/0006-3223(92)90697-X
21. Alexander RC, Mukherjee S, Richter J, Kaufmann CA. Minor physical anomalies in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. (1994) 182:639–44. doi: 10.1097/00005053-199411000-00007
22. Green MC, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizop Bull*. (1994) 20:433–40. doi: 10.1093/schbul/20.3.433
23. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. St. Washington, DC: American Psychiatric Association (2013).
24. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. (1989) 15:91–9. doi: 10.1093/schbul/15.1.91
25. Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K, et al. The antropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychological Med*. (1997) 27:1155–64. doi: 10.1017/S0033291797005503
26. Tikka SK, Nizamie SH, Goyal N, Pradhan N, Tikka DL, Katsuh MZUH. Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. (2015) 40:43–51. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.11.002
27. Compton MT, Chan RCK, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. (2011) 29:245–50. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.10.006

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Csulak, Csábi, Herold, Vörös, Jeges, Hajnal, Kovács, Simon, Herold, Tóth and Tényi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Implicit Mentalizing in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Timea Csulak^{1,2*}, András Hajnal¹, Szabolcs Kiss³, Fanni Dembrovszky³, Margit Varjú-Solymár³, Zoltán Sipos³, Márton Aron Kovács^{1,2}, Márton Herold^{1,2}, Eszter Varga⁴, Péter Hegyi³, Tamás Tényi¹ and Róbert Herold¹

¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ² Doctoral School of Clinical Neurosciences, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³ Medical School, Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁴ Department of Pediatrics, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

OPEN ACCESS

Edited by:

Ricardo R. Garcia,
University of Chile, Chile

Reviewed by:

Alejandra Caqueo-Urizar,
Universidad de Tarapacá, Chile
Martin Jáni,
Masaryk University, Czechia

*Correspondence:

Timea Csulak
timea.csulak@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Neuropsychology,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 06 October 2021

Accepted: 10 January 2022

Published: 02 February 2022

Citation:

Csulak T, Hajnal A, Kiss S, Dembrovszky F, Varjú-Solymár M, Sipos Z, Kovács MA, Herold M, Varga E, Hegyi P, Tényi T and Herold R (2022) Implicit Mentalizing in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol.* 13:790494. doi: 10.3389/fpsyg.2022.790494

Introduction: Mentalizing is a key aspect of social cognition. Several researchers assume that mentalization has two systems, an explicit one (conscious, relatively slow, flexible, verbal, inferential) and an implicit one (unconscious, automatic, fast, non-verbal, intuitive). In schizophrenia, several studies have confirmed the deficit of explicit mentalizing, but little data are available on non-explicit mentalizing. However, increasing research activity can be detected recently in implicit mentalizing. The aim of this systematic review and meta-analysis is to summarize the existing results of implicit mentalizing in schizophrenia

Methods: A systematic search was performed in four major databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science. Eleven publications were selected. Five studies were found to be eligible for quantitative synthesis, and 9 studies were included in qualitative synthesis.

Results: The meta-analysis revealed significantly lower accuracy, slower reaction time during implicit mentalizing in patients with schizophrenia. The systematic review found different brain activation pattern, further alterations in visual scanning, cue fixation, face looking time, and difficulties in perspective taking.

Discussion: Overall, in addition to the deficit of explicit mentalization, implicit mentalization performance is also affected in schizophrenia, if not to the same extent. It seems likely that some elements of implicit mentalization might be relatively unaffected (e.g., detection of intentionality), but the effectiveness is limited by certain neurocognitive deficits. These alterations in implicit mentalizing can also have potential therapeutic consequences.

Systematic Review Registration: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, identifier: CRD42021231312.

Keywords: mentalizing, theory of mind, mentalization, implicit, schizophrenia, spontaneous

INTRODUCTION

Mentalizing (or mentalization, theory of mind) is a key aspect of social cognition. During the processes of mentalizing we attribute mental states (intentions, beliefs, desires, emotional states) to ourselves and others, which enables us to understand and predict social behavior. Mentalizing is a highly complex ability requiring the perception, processing, and interpretation of social

information. Traditionally mentalizing has been considered to develop in the early ages of life (3–6 years). However, more and more data suggest that children can intuitively attribute intentions much earlier (Apperly and Butterfill, 2009). According to these results, several researchers assume that mentalization is based on two systems, an explicit and an implicit one (Apperly and Butterfill, 2009; Butterfill and Apperly, 2013). Implicit mentalizing is supposed to be present very early, presumably from birth. It is characterized by fast and pre-reflexive non-verbal information processing, which is decoded without awareness. In contrast to this intuitive ability, the explicit form of mentalizing is inferential, relatively slow, and it relies heavily on verbal and conscious information processing. It develops parallelly with linguistic and cognitive skills (e.g., executive functions). The implicit-explicit systems are likely to persist and coexist throughout the lifespan (Apperly and Butterfill, 2009; Butterfill and Apperly, 2013; Vogeley, 2017). According to some recent hypotheses, different social neural networks are responsible for the processing of implicit lower-level information, and the explicit higher-level information (Vogeley, 2017). The former plays a role in the early, automatic detection of intentional bodily and spatial behavior. The latter is active in the late, controlled, and conscious evaluative and interpretive processing. However, not all researchers accept this sharp distinction between the implicit and explicit systems (Baillargeon et al., 2015; Scott and Baillargeon, 2017). Moreover, according to the submentalization approach, although certain behavioral elements may appear to be a process of implicit mentalization, it does not actually involve real mentalization, but rather domain-general cognitive processing (e.g., attention orientation, spatial perception, etc.) (Heyes, 2014).

Still there is no consensus either, whether implicit and explicit mentalizing rely on shared or distinct brain networks (Lieberman, 2007; Van Overwalle and Vandekerckhove, 2013). According to a recent meta-analysis of neuroimaging data the two types of processing overlap significantly, however important differences are also present (Molenberghs et al., 2016). Activation likelihood estimation revealed that the medial prefrontal cortex (mPFC), precuneus, bilateral inferior frontal gyrus (IFG), temporoparietal junction (TPJ), and temporal poles are activated both in implicit and explicit processing. At the same time explicit tasks activate the middle and superior temporal gyrus, the cingulate gyrus, and the medial frontal gyrus on the left side, while implicit tasks associate with the activation of left medial frontal gyrus, and right IFG. The meta-analytic connectivity modeling also revealed widespread overlapping co-activating areas during both explicit and implicit processing (Molenberghs et al., 2016). However, implicit mentalizing areas co-activate with bilateral middle frontal gyrus and the left superior frontal gyrus, while the explicit mentalizing regions co-activate with the right cingulate gyrus and left parietal lobule.

In the last 10–15 years an enormous number of studies dealt with the exploration of implicit mentalizing. Various paradigms have been developed, and their results suggest the existence of implicit mentalization. For example, Kovács et al. used an object detection task to investigate implicit mentalization, where participants' reaction time varied according to whether the other

person's true or false belief was congruent or incongruent with the subject's belief. Based on their paradigm, the gaze times of 7-month-old infants have been shown to be influenced by their expectations, in the same way as for adults (Kovács et al., 2010). Although this paradigm was later contested by some (Phillips et al., 2015), more recent research has obtained results like Kovács et al. and found that one's own and the other's beliefs have a significant effect on reaction time (van der Wel et al., 2014; Nijhof et al., 2016; El Kaddouri et al., 2020). Interactive behavioral tasks (Buttelmann et al., 2009; Southgate et al., 2010); violation of expectation (Onishi and Baillargeon, 2005) is also frequently used paradigms in implicit mentalizing research. The anticipatory looking measures are widely used as well (Southgate et al., 2007; Schneider et al., 2012; Low and Watts, 2013), however the results are ambiguous because they have been found hardly replicable. Results from these paradigms are likely to be informative when they use ecologically relevant stimuli. In other situations, presumably participants just look back and forth without any anticipation, which can be one of the reasons for their non-replicability (Kulke et al., 2019; Kulke and Hinrichs, 2021). Moreover, a study using real-life mobile eye-tracking also failed to clearly confirm the suitability of anticipatory looking measures for implicit mentalization, which may also suggest that it is very difficult to detect (Kulke and Hinrichs, 2021). In summary, the existence of implicit mentalizing seems not to be questioned, however the results are still puzzling, and the appropriate tool for detecting implicit mentalizing is also missing.

In schizophrenia, it is now evident that social cognition is significantly affected and there is, among other things, a significant mentalizing deficit. Based on the research results, systematic reviews, and meta-analyses, it is clear that intention attribution of the patients is damaged (Sprong et al., 2007; Bora et al., 2009; Martin et al., 2014). Mentalizing impairments are characteristic both in the acute and the remission phases, and they can be detected in first-degree, clinically asymptomatic relatives (Herold et al., 2002, 2018; Bora and Pantelis, 2013; Healey et al., 2013). Mentalizing may be deficient even before the onset of the disease, may predict psychotic conversion, and often worsens before the first episode (Bora and Pantelis, 2013; Davidson et al., 2018; Tikka et al., 2020). Long-term studies of social functionality also suggest that functionality is already weaker in childhood and deteriorates markedly further in adolescence, which in turn significantly predicts impaired functionality over a 20 year period (Velthorst et al., 2017).

Imaging studies have also revealed significant abnormalities in schizophrenia. In addition to the brain volumetric abnormalities in pre-frontal and temporal areas (Benedetti et al., 2009; Herold et al., 2009; Koelkebeck et al., 2013) associated with deficient mentalization, studies using different functional imaging procedures have undoubtedly described atypical neural activation characterized by over- and underactivation in mentalizing regions (Marjoram et al., 2006). According to a meta-analysis, the mPFC, the left orbito-frontal cortex (OFC), and a small portion of the left posterior TPJ are regularly found under-activated, while over-activation was reported in the more dorsal part of the TPJ bilaterally, in the medial occipito-parietal cortex, right premotor areas, left cingulate gyrus, and lingual

gyrus (Kronbichler et al., 2017). Moreover, different activation has been shown in high-risk patients in the right TPJ, right middle temporal gyrus (MTG), and left precuneus (Vucurovic et al., 2021), and also in clinically asymptomatic relatives in dorsolateral PFC, dorsomedial PFC, and right inferior frontal gyrus (Marjoram et al., 2006; Herold et al., 2018).

Despite the extensive research on mentalizing in schizophrenia, the majority of studies has been focused only on explicit mentalizing. Relatively little is known about potential alterations of implicit mentalizing. Based on the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia (Weinberger, 1987) we cannot exclude that the implicit mentalizing is also impaired, as early neurodevelopmental abnormalities may affect the neural networks responsible for implicit mentalizing, which in turn may influence the development of later explicit mentalizing skills. Research data suggest that the impaired early embryonic and later adolescent maturation of the PFC is likely to play a role not just in the development of behavioral, but also in cognitive symptoms of the disorder (Selemon and Zecevic, 2015). Studies on childhood onset schizophrenia emphasize the role of steeper rate of tissue loss in parietofrontal and parietotemporal areas as well (Gogtay, 2008). Recently, abnormal growth process of the cingulo-fronto-temporal module development was also reported, which affect several structures repeatedly found impaired in mentalizing studies (right IFG, triangular and opercular part; right medial orbital superior frontal gyrus; right gyrus rectus; left posterior cingulate gyrus) (Alexander-Bloch et al., 2014). These disturbed maturational trajectories may interfere with the development of mentalizing, and indeed the infant research data highlights the role of temporoparietal areas in the early development of implicit mentalizing (Kampis et al., 2015; Hyde et al., 2018; Grosse Wiesmann et al., 2020).

Beyond its theoretical aspect, it may have even a therapeutic significance (Langdon et al., 2017), as unaffected implicit mentalizing skills may represent a significant base for remediating the impaired explicit mentalizing skills. However, impaired implicit mentalizing can be a significant limit in remediation. Recently, Langdon et al. highlighted the therapeutic implication of the differential effects of implicit and explicit aspects of mentalizing, as the remediation of explicit mentalizing may require interventions to strengthen compensatory strategies, while implicit mentalizing may require a more basic approach with using techniques to improve attentional processes to support a more efficacious detection of agency signals (Langdon et al., 2017).

Nevertheless, beside the dominance of research on explicit mentalizing in schizophrenia, more and more study focus on the implicit mentalizing. Unfortunately, the results are still not unequivocal, so we found it important to summarize the results of the field. The aim of this systematic review and meta-analysis is to examine the nature of possible implicit mentalizing alterations in schizophrenia compared to healthy controls.

For theoretical clarity in our meta-analysis and systematic review we included only those studies that used non-verbal tasks to indirectly measure the accuracy with automatic behavioral signs without verbal answers. We excluded those studies that measure mentalizing skills with verbal answers or with

spontaneous use of mental-state language. The latter type of performance can be described with the term of spontaneous mentalizing, although some studies use the phrase as a synonym for implicit mentalizing (e.g., Horan et al., 2009). In contrast, elsewhere, this term refers to indirect measurements, when the processing of social information happens without explicit instruction, but it is measured with the spontaneous use of mental state terms (Senju, 2013; Langdon et al., 2017). According to Senju (2012), spontaneous mentalizing is differ from implicit mentalizing as it does not require the lack of conscious awareness. Moreover, it is not so obligatory processing like automatic processing, and it can be interrupted with competing tasks. Usually, spontaneous mentalizing is tested with animated geometric forms stimuli, and measured by multiple choice questions or spontaneous use of mental-state language. Our systematic review on spontaneous mentalizing in schizophrenia will be presented in a separate article.

METHODS

This systematic review and meta-analysis were reported based on PRISMA Statement (Page et al., 2021). The review protocol was registered on PROSPERO (CRD42021231312). There was no protocol deviation.

Search Strategy

A systematic search was performed in four major databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science.

The search date was 02.11.2020. The following search key was used: [(implicit) OR (spontaneous)] AND [(theory of mind) OR (mentalizing) OR (mentalization)] AND (schizophrenia). We searched in all fields/all text in every database. There were no restrictions or filters.

Selection and Eligibility Criteria

The search results were combined in a reference manager software (EndNoteX9; Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania). Records were screened (after automatic and manual removal of duplicates) based on title, abstract, full-text. Then the references and citations of the full text screening records were reviewed. The selection process was conducted by two independent researchers (AH, TC). Disagreements were resolved by an independent third investigator (RH). Reference lists, publication citing (Google Scholar search engine) of the included studies were screened to find additional studies.

We included case-control studies which reporting on implicit mentalization function in patients with schizophrenia. We also did not exclude studies that included schizoaffective patients, as both disorders belong to the same group of disorders, the schizophrenia spectrum disorders. The individuals of the control group were excluded if they met criteria for any psychiatric disorder. Studies which had overlapping populations were included only in the systematic review.

We included studies which measure implicit mentalization function with tasks taken unrelated to description of the paradigm or taken before questions of the paradigm (for

e.g., eye movements measures, perspective taking tasks). As described in the introduction, we excluded records, which examined spontaneous mentalization and the spontaneous use of mentalization terms or used verbal answers to measure mentalizing performance.

Data Extraction

Two independent review authors extracted the following data from each eligible studies: first author, publication year, study design, country, number of centers, studied population, gender distribution, age distribution, number of patients; accuracy (in percentage), reaction time (in ms), mentalizing cue looking percentage, fixation duration, face looking percentage. If the data was plotted on a bar graph, GetData Graph Digitizer was used to extract the data. We contacted the authors in case of missing data, and the data received were used during the processing. Disagreements were resolved by an independent third investigator.

Risk of Bias Assessment

The “Quality In Prognosis Studies” (QUIPS) tool (Hayden et al., 2013) was used based on the recommendations of The Cochrane Prognosis Methods Group (PMG) by two researchers. Any disagreement was resolved by a third reviewer.

Statistical Analysis

For continuous variables standardized mean difference (SMD) with 95% Confidence Intervals were calculated and since we had one study with sample size <20 we decided to use Hedges method. A $p < 0.05$ was considered statistically significant difference. Random effects model was used to calculate the overall estimates using the DerSimonian-Laird (DerSimonian and Laird, 1986) method. The results of the meta-analyses are presented on forest plots.

Heterogeneity was tested using Cochrane’s Q and the I^2 statistics. As suggested by the Cochrane Handbook (Higgins and Green, 2011), I^2 -values were interpreted with the following levels: 0–40, 30–60, 50–90, and 75–100%, meaning “Might not be important,” “Moderate,” “Substantial,” and “Considerable,” respectively. Heterogeneity, with a $p < 0.1$ considered significant.

(Egger’s tests and funnel plots have not been carried out to assess any publication bias, because there was only a low amount of the studies included).

All analyses were performed by R environment (R Core Team, 2021).

To assess the certainty of the evidence we used the GRADE approach (Higgins and Green, 2011), which has four domains (risk of bias; inconsistency; indirectness; imprecision). The GRADE approach has four levels of evidence: high, moderate, low and very low. If there was a serious concern for any of the domains, we downgraded the evidence level.

RESULTS

Systematic Search and Selection

The systematic search yielded 541 records. After the automatic and manual removal of duplicates 502 records remained. The

flowchart of the publication selection is presented in **Figure 1**. After checking the records and citation searching 11 publications remained. Five studies (Brunet et al., 2003; Eack et al., 2013; Roux et al., 2016a; Okruszek et al., 2018; Kronbichler et al., 2019) were included in the quantitative synthesis, and 9 studies (Das et al., 2012; Eack et al., 2013; Roux et al., 2014, 2015, 2016a,b; Okruszek et al., 2017; Kronbichler et al., 2019; Patel et al., 2020) in the qualitative synthesis.

All records found were used in either the meta-analysis or the systematic review.

The 5 studies (Brunet et al., 2003; Das et al., 2012; Eack et al., 2013; Roux et al., 2016a; Okruszek et al., 2017, 2018; Kronbichler et al., 2019) included in the quantitative synthesis examined 126 patients, while the 9 (Das et al., 2012; Eack et al., 2013; Roux et al., 2014, 2015, 2016a,b; Okruszek et al., 2017; Kronbichler et al., 2019; Patel et al., 2020) records included in the systematic review examined 157 patients (There is a complete overlap between patients in the studies by Roux et al. (2014, 2015, 2016a,b)).

The characteristics of included studies are in **Table 1** and **Table 1** in the **Supplementary Material**.

Accuracy

For accuracy, data from 5 studies (Brunet et al., 2003; Eack et al., 2013; Roux et al., 2016a; Okruszek et al., 2018; Kronbichler et al., 2019) (which used different paradigms) were used, involving 123 patients and 121 controls. There is a significant difference [SMD = -0.40 ; 95% CI ($-0.70, -0.10$); $p = 0.008$] between patients with schizophrenia and controls with negligible statistical heterogeneity ($I^2 = 22.0\%$) in performance during implicit mentalizing tasks. On average, schizophrenic patients have a weaker performance with an effect size of -0.40 , which is considered medium effect. The results are shown in **Figure 2**.

As the performance of the two groups was identical in one study (Kronbichler et al., 2019) and we considered that the question asked was significantly simpler than in the other studies, we conducted a leave one out sensitivity analysis during which the heterogeneity decreased, the studies become completely homogeneous ($I^2 = 0.0\%$) and the result remained significant and the effect size increased [SMD: -0.50 ; 95% CI ($-0.78, -0.21$); $p = 0.001$]. The results are summarized in **Figure 3**.

Reaction Time

For reaction time, data from 4 studies (Brunet et al., 2003; Eack et al., 2013; Roux et al., 2016a; Kronbichler et al., 2019) (using different paradigms) were used, including 77 patients and 81 controls. There is a significant difference in reaction time between the two groups [SMD: 0.89 ; 95% CI ($0.36, 1.42$); $p = 0.001$]. On average, the reaction time was significantly longer in the schizophrenic group compared to the control group with a large effect size (effect size: 0.89). There is a moderate heterogeneity ($I^2 = 57.00\%$). The forest plot showing the results can be found in **Figure 4**.

GRADE Approach

The overall judgement of quality of evidence can be found in **Table 2**. The overall quality of evidence of the results was low/very low.

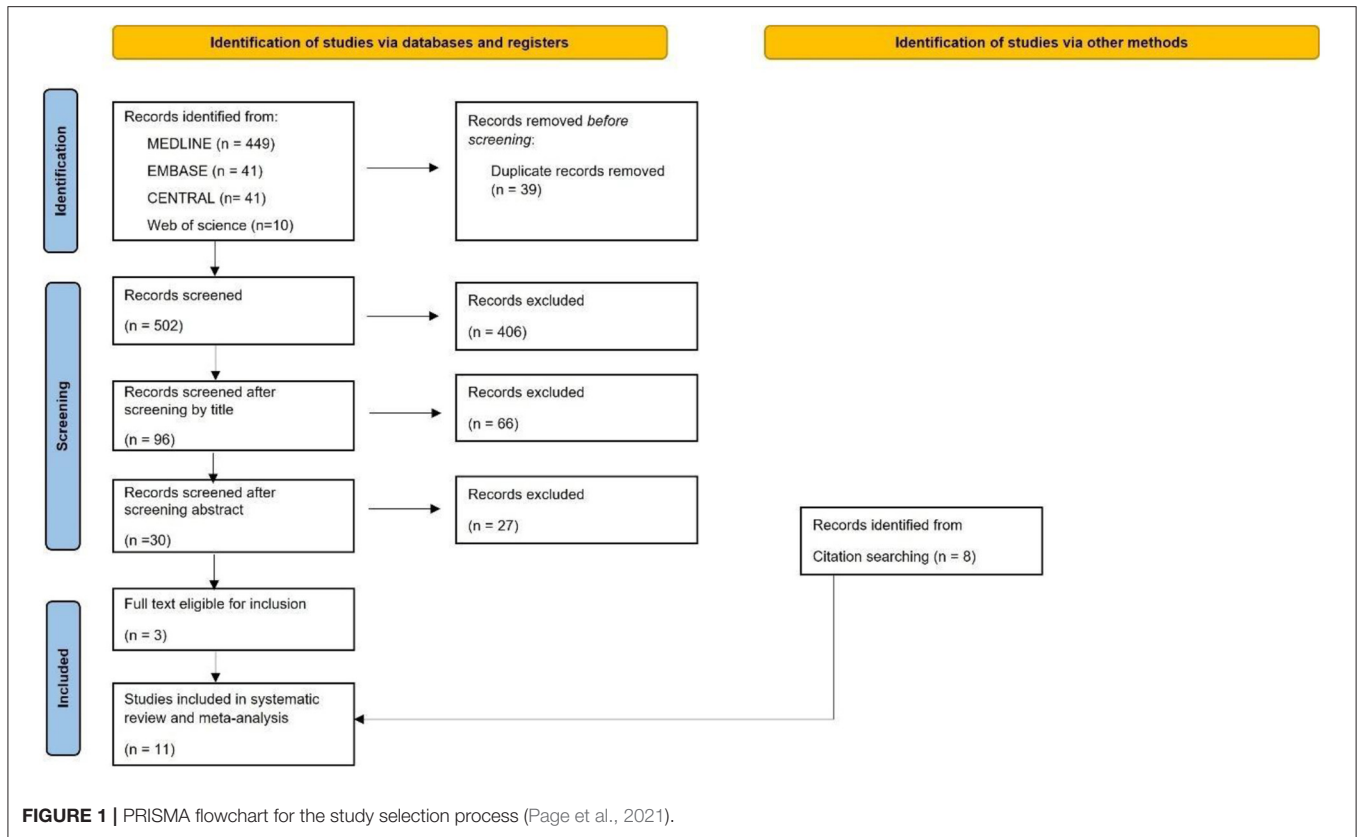


TABLE 1 | Characteristics of the included studies.

	Task design	No. of patients (female of total %)	Age of patients (mean + SD)	No. of controls (female of total %)	Age of controls (mean + SD)	Medication (antipsychotic)
Brunet et al. (2003)	PET CT during non-verbal task (select a correct ending)	7 (0.0)	31.0 ± 6.5	8 (0.0)	23.3 ± 1.68	All
Das et al. (2012)	fMRI during animated triangle task	20 (0.0)	34.5 ± 8.4	21 (0.0)	33.5 ± 8.4	All except one
Eack et al. (2013)	Perspective-Taking task	20 (30.0)	27.8 ± 6.61	20 (35.0)	26.5 ± 5.8	All except one
Kronbichler et al. (2019)	Perspective-Taking task	24 (0.0)	26.0 ± 5.1	24 (0.0)	25.7 ± 4.5	All
Okruszek et al. (2017)	Interpersonal detection task	25 (3.0)	35.7 ± 6.9	26 (48.0)	35.3 ± 7.1	All except one
Okruszek et al. (2018)	Interpersonal detection task	46 (32.6)	33.4 ± 7.0	40 (50.0)	30.2 ± 10.7	–
Patel et al. (2020)	Eye movement measurement during TASIT videos	39 (25.6)	40.6 ± 11.0	27 (40.7)	35.2 ± 9.3	All
Roux et al. (2014)	Eye movements measurements during animated cartoons	29 (27.6)	39.0 ± 12.5	29 (34.5)	40.7 ± 13.5	All
Roux et al. (2015)	Eye movements measurements during intentional motion perception	29 (27.6)	39.0 ± 12.5	29 (34.5)	40.7 ± 13.5	All
Roux et al. (2016a)	Eye movement measurement during non-verbal task (select the correct ending)	29 (27.6)	39.0 ± 12.5	29 (34.5)	40.7 ± 13.5	All
Roux et al. (2016b)	Eye movement measurement during Frith-Happé animation	29 (27.6)	39.0 ± 12.5	29 (34.5)	40.7 ± 13.5	All

Systematic Review FMRI Data

Concerning the comparison of activations/deactivations of schizophrenia patients and healthy subjects during mentalizing

tasks, few data was available in the selected studies, which was not eligible for meta-analysis. Das et al. (2012) used an animated triangle task, consisting of mentalizing and control animations. In their study they emphasized a reduced activation in the right

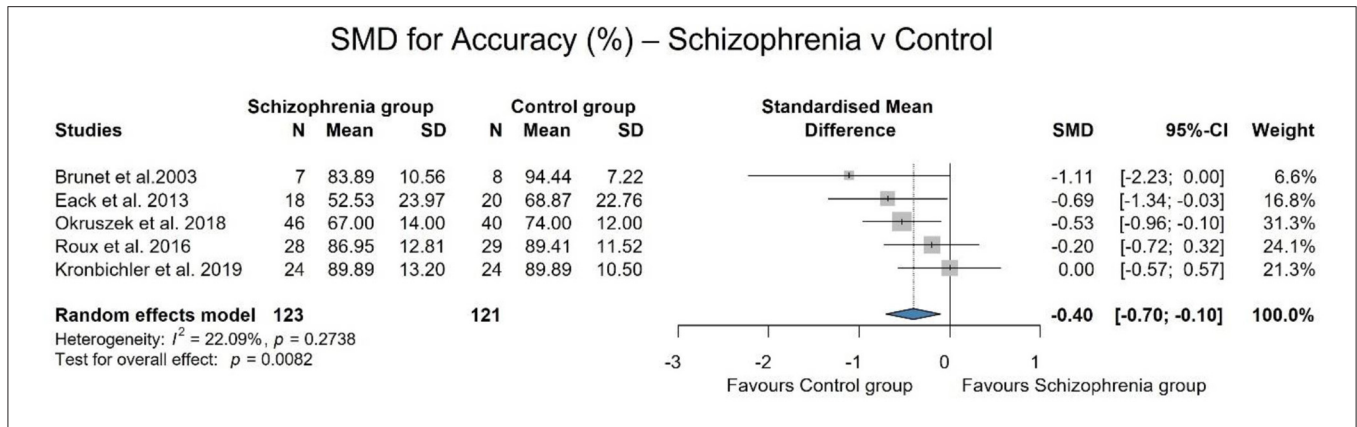


FIGURE 2 | SMD for accuracy between patients with schizophrenia and control group. Patients with schizophrenia performed significantly poorer than controls.

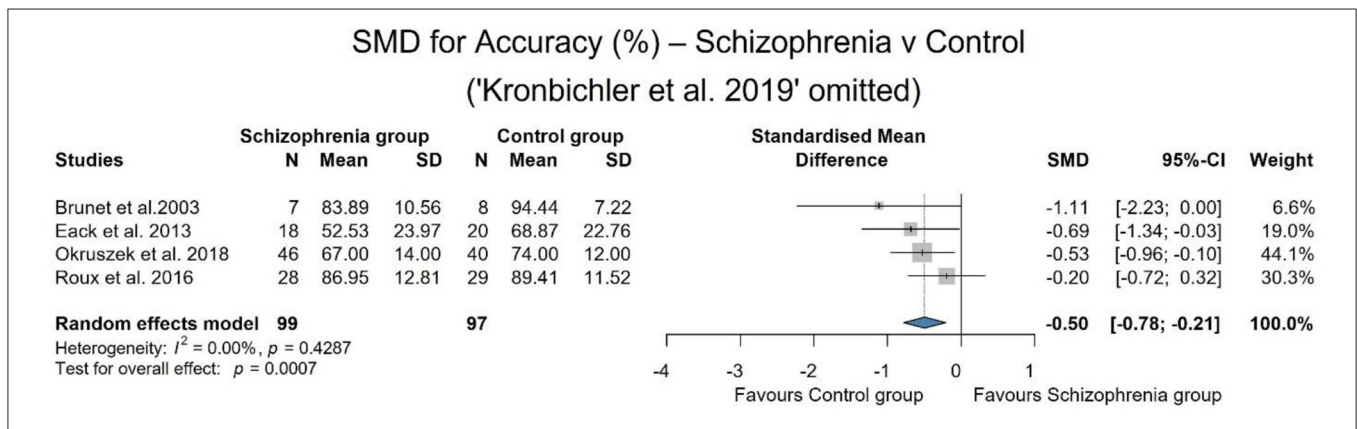


FIGURE 3 | SMD for accuracy after leaving one out sensitivity analysis. It demonstrates that when heterogeneity decreases, the sample becomes homogeneous.

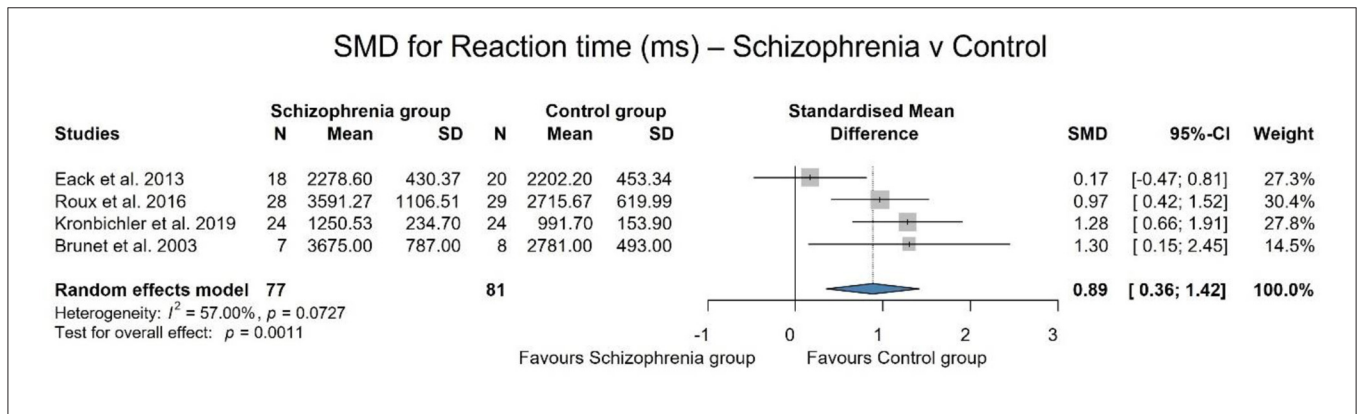


FIGURE 4 | Forest plot representing that patients with schizophrenia have significantly longer reaction times.

TABLE 2 | GRADE approach.

Outcome	No study/no patients/controls	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality of evidence
Accuracy	5/123/121	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	Low
Reaction time	4/77/81	Not serious	Some	Not serious	Serious	Very low

TPJ and both the right and left IFG in patients with schizophrenia compared to healthy controls during processing of mentalizing animation, and a similar activation in the left TPJ. The workgroup of Eack et al. (2013) employed a visual perspective-taking task, during which the schizophrenia group showed a reduced activation in the left OFC and in both the left and right anterior cingulate cortex (ACC), when compared to healthy individuals. During the same task, functional connectivity analyses were also conducted, which showed deficits in negative functional connectivity between the anterior cingulate and fusiform/parahippocampal gyrus in patients with schizophrenia. In controls the deactivation of the ACC was associated with an increase in activation in the right fusiform and parahippocampal gyri, while the schizophrenia group had the opposite correlation. In the study of Kronbichler et al. (2019) a different visual perspective-taking task was used. Concerning the activations a difference was found: the activations in the bilateral middle occipital gyrus (MOG; marginal group difference in left MOG) in the schizophrenia group were indifferent across task conditions, whereas controls showed an increased BOLD response in situations of spontaneous perspective-taking. Okruszek et al. (2017) used a setting in which the subjects had to decide whether two agents, presented by point-light displays were either communicating or acting independently. They emphasized the lower activation of the right posterior sulcus temporalis superior (STS) in patients with schizophrenia during communicative interactions as their main finding. In the functional connectivity analysis of the same task the control group showed an increased connectivity of the right posterior STS with structures associated with the mentalizing (bilateral STS and TPJ, mPFC). The patients on the other hand, activated structures linked with mentalizing network (left posterior STS/TPJ, right anterior STS), but to a lesser extent.

Eye Movements Measurements

Five studies used this measurement (Roux et al., 2014, 2015, 2016a,b; Patel et al., 2020) from whose data we could not make meta-analysis due to overlapping populations. They used different paradigms. Except for one study (Roux et al., 2016b), all described different eye movements in patients with schizophrenia compared to controls (Roux et al., 2014, 2015, 2016a; Patel et al., 2020). Three studies described reduced viewing time on the face (Roux et al., 2014, 2016a; Patel et al., 2020), one described that patients spent more time observing contextual cues, which also highlighted the importance of time, based on which patients' mentalizing is delayed (Roux et al., 2016a).

Fixation Duration

Three (Roux et al., 2014, 2016b; Patel et al., 2020) studies measured the mean fixation duration which refers to the processing of information. Two studies found increased mean fixation duration in patients, which may indicate less saccades, shorter scanning paths (Roux et al., 2014, 2016b). In addition, Roux et al. (2016b) demonstrated that in patients and in controls the length of the fixation increases along with the complexity of the task, which referees an equal increase in cognitive processing in both groups. In contrast, Patel et al. described more saccades,

shorter fixation duration time in patients with schizophrenia (Patel et al., 2020).

Looking at Cues of Mentalization

Three of the 5 studies found that patients spent less time looking at the cues of mentalization (Roux et al., 2014, 2016a; Patel et al., 2020). One study described that patients looked at intentional cues as long as controls while watching Firth—Happé animations (animated triangles interactions) (Roux et al., 2016b). One study demonstrated that patients have more center looking strategy during intentional motion perception (used chasing detection paradigm) (Roux et al., 2015). Patel et al. showed that patients' eye position was more variable than controls; the average area of the eye position was larger in patients during watching TASIT videos (Patel et al., 2020). Patients spent less time viewing action regions of interest during intentional attribution tasks based on comic strips (Roux et al., 2016a). On the other hand, the looking time of the contextual regions was greater in patients than in controls especially when the processing of social context required attribution of intention (Roux et al., 2016a). Roux et al. also demonstrated that looking time of a displaced object was the same in both groups when participants watched animated cartoons, but patients with schizophrenia spent less time looking at the head of the agent, and the decreased sensitivity to goal and belief attribution was associated with decreased attention to gaze orientation (Roux et al., 2014).

Face Looking Time

Three studies measured the face looking time of the participants. All of them found that patients spent less time looking at facial expressions (Roux et al., 2014, 2016a; Patel et al., 2020). Two of them (Roux et al., 2014, 2016a) examined the central field of view, the third one (Patel et al., 2020) described this discrepancy in peripheral field of view.

Risk of Bias Assessment

The overall risk of bias was low to high in the studies included. Detailed results of the quality assessment are found in **Supplementary Materials**.

DISCUSSION

Our meta-analysis and systematic review show that patients with schizophrenia have subtle impairments in implicit mentalizing. The results of the meta-analysis revealed more inaccurate performance, slower reaction times. The systematic review part of the analysis indicated different brain activation patterns; and different visual processing compared to control subjects during implicit mentalization tasks.

The patients with schizophrenia exhibited a small but significant impairment in accuracy with negligible statistical heterogeneity and a medium effect size. Decreasing heterogeneity during leave one out analysis may result from differences between the paradigms used in the studies, which may indicate the importance of the mentalizing tasks. The results suggest a subtle deficit compared to explicit mentalizing, which was found to be highly significantly impaired (Sprong et al., 2007; Bora et al.,

2009). It is important to point out that the accuracy probably may not directly reflect the implicit mentalization, since it is measured indirectly and appropriateness of present paradigms for detecting implicit mentalizing is still under debate (e.g., Heyes, 2014; Santiesteban et al., 2014; Phillips et al., 2015; Kulke et al., 2019).

In contrast to accuracy, reaction time may reflect implicit mentalizing more closely (Kovács et al., 2010; Edwards and Low, 2017). Our meta-analysis revealed a significantly slower reaction time among patients with schizophrenia with a large effect size. It also suggests that implicit mentalizing is affected in patients with schizophrenia. However, it may also mean that a less efficient processing speed is responsible for the lower performance in implicit mentalizing tasks. Some of the studies found intact mentalizing but delay in intention attribution due to a slowdown in context processing (Roux et al., 2016a,b). It is also essential to highlight that moderate heterogeneity was found, which may result from the markedly different paradigms, and the differences in the difficulties of the tasks. For this outcome, the effect size is high, which highlights its practical significance, but the certainty for outcome assessments is very low. It is important to note that two of the four studies were perspective taking studies. Some research assumed that perspective-taking tasks do not examine implicit mentalizing but are determined by domain-general processes (Santiesteban et al., 2014; Cole et al., 2016), whereas other studies confirmed that these tasks are driven by implicit mentalization (Samson et al., 2010; Ferguson et al., 2015; Gardner et al., 2018).

Concerning functional imaging, differences in activation patterns during implicit mentalization tasks were found. Patients with schizophrenia recruited several temporal regions (e.g., STG, TPJ, STS), however they showed lower activity in these areas compared to controls (Das et al., 2012; Okruszek et al., 2017). It may indicate a less effective processing of social situations. These regions have an important role in detecting intentionality from biological salient cues (Sugranyes et al., 2011; Frith and Frith, 2012; Ciaramidaro et al., 2014), and they were found to be active during implicit and during explicit mentalizing (Molenberghs et al., 2016). One study (Das et al., 2012) found reduced activation in the right TPJ, but not in the left TPJ in patients with schizophrenia. TPJ is active both in implicit and explicit processing (Molenberghs et al., 2016). The observed pattern (Das et al., 2012) is the opposite that has been found recently in healthy people, when stronger activation was detected in the right TPJ compared to the activity on the left side (Boccardoro et al., 2019). However, the activation of temporal regions and TPJ in patients with schizophrenia may point to the process of appreciating the communicative nature of the interaction being relatively unaffected, although it may rely on a slightly different brain network activity. On the other hand, controls activated several occipital and occipitotemporal regions which may suggest a less efficient computation of spontaneous visual perspective taking (Kronbichler et al., 2019). Some further common areas of explicit and implicit processing (Molenberghs et al., 2016), such as bilateral IFG (Das et al., 2012) and the cingulate gyrus (Eack et al., 2013) was found under-activated in subjects with schizophrenia relative to healthy controls. Furthermore, reduced activation of the OFC, which

is thought to be an important part of the implicit mentalizing network (Molenberghs et al., 2016), was also reported in patients compared to controls (Eack et al., 2013). Overall, these results suggest that patients with schizophrenia are likely to detect communicative intentions, but they may activate a different, and possibly less integrated neural network during implicit mentalizing. As the connectivity analyses (Eack et al., 2013; Okruszek et al., 2017) revealed there are important differences in network connectivity in patients with schizophrenia. The decreased connectivity of the concerned areas (posterior STS, medial pre-frontal, and medial-temporal regions) possibly has a role in the less efficient implicit mentalizing. It may correspond to recent reports that found an alteration in the integrity of the neuronal network that is responsible for the processing of low-level pre-reflective intention detection, and also a diminished between-network connectivity of the low-level (implicit) and higher-level (explicit) mentalizing networks (Choe et al., 2018).

The qualitative synthesis revealed some further characteristics of implicit mentalizing in schizophrenia. Patients with schizophrenia showed subtle deficits in visual processing, which is not surprising since studies of implicit mentalizing have predominantly used visual paradigms. It seems a relatively consistent result that visual scanning is inadequate and slower in patients than in controls (Roux et al., 2015; Patel et al., 2020). Patients tend to focus more on contextual cues instead of processing socially relevant cues (Roux et al., 2014). In addition, patients fixate less on the head region (Roux et al., 2014, 2016a), especially when the face is in the peripheral field of view. They tend to bring faces less frequently into the central field of view for processing facial expressions (Patel et al., 2020). According to these results, patients with schizophrenia seem to focus less on socially relevant cues, especially on human faces, although face processing has a central role in detecting mental states (Itier and Batty, 2009). It is also important that interfering stimuli can significantly impair processing (e.g., stimulus overload) (Roux et al., 2016b). These results on visual processing and mentalizing seem to correspond with a recent meta-analysis, which found that mentalizing is linked to several neurocognitive deficits in schizophrenia, and that the type of the task used is a significant moderator in these relationships (Thibaudeau et al., 2020). This in turn also suggests that the complexity of the social situation and the deficient neurocognitive abilities may limit the efficiency of implicit mentalizing.

Our systematic review and meta-analysis have several limitations. The main limitation is the low number of eligible studies. However, we should mention that according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews a meta-analysis is the statistical combination of results from two or more separate studies (Higgins and Green, 2011). In addition, as claimed by Valentine et al. at least two studies are sufficient for a meta-analysis, because it is still the most transparent and valid way of synthesizing research data (Valentine et al., 2010). Based on this approach, we thought that the significance of the topic deserves a summary of the available data. We also found 8 studies via other methods than systematic search (e.g., checking the references of the selected articles), which is a significant limitation. Several search keys were tried, but the number of eligible records

found did not differ significantly. This was probably due to the lack of or inconsistent use of terms “implicit,” “explicit,” or “spontaneous” in publications that may have distorted the selection results. It is also important to mention that several different terms are used for mentalizing as well (Theory of Mind, mentalization, perspective taking, intentionality, mindreading, etc.) Unfortunately, a few studies were excluded (and included in the systematic part) because they did not provide sufficient data for meta-analysis. We contacted the authors, but not all missing data were received. Another limitation is that some studies have examined schizoaffective patients in addition to schizophrenic patients, which may also raise the bias. However, schizoaffective disorder is regularly included in schizophrenia studies as a schizophrenia-spectrum disorder.

It is important to highlight that other factors could also influence the results, but unfortunately, due to the small number of studies, we could not perform meta-regression [which requires at least 10 studies (Higgins and Green, 2011)], to assess the effect of moderator variables (e.g., symptom severity, general intelligence, age, education, gender ratio, duration of illness, etc.).

Another important limitation is the moderate heterogeneity due to different methods (different stimuli were used, different questions were asked) used to measure implicit mentalizing. Further limitations are that the studies involved have a small number of cases and most of the patients were taking medication at the time of the studies.

In conclusion, our results do not allow a firm conclusion at this moment. The substantial heterogeneity of the paradigms used in a small number of studies limit the generalizability of the results. Overall, in addition to the deficit of explicit mentalizing, implicit mentalizing performance is also affected in schizophrenia, if not to the same extent. It seems likely that some elements of implicit mentalizing might be relatively unaffected (e.g., detection of intentionality (Roux et al., 2016b; Okruszek et al., 2018), but the effectiveness may be limited by certain neurocognitive deficits. However, it would be important

to have a clearer picture of the nature of implicit mentalizing in schizophrenia because it may significantly affect the remediation of mentalizing skills (Langdon et al., 2017), which in turn highlights the necessity of further studies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TC and AH: data collection, data analysis, writing article, and manuscript revision. SK, FD, MV-S, and ZS: data analysis and manuscript revision. MK, MH, and EV: data collection. PH: study design. TT: study design and manuscript revision. RH: study idea, study design, writing article, and manuscript revision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by National Brain Research Program Grant No. NAP KTIA NAP-A-II/12(2017-2021) and the National Excellence programme (2019-2021, FIKP II).

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Lisa Kronbichler, Paul Roux, and Guarav H. Patel for providing missing data, and hence for the support with data collection.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.790494/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Alexander-Bloch, A. F., Reiss, P. T., Rapoport, J., McAdams, H., Giedd, J. N., Bullmore, E. T., et al. (2014). Abnormal cortical growth in schizophrenia targets normative modules of synchronized development. *Biol. Psychiatry* 76, 438–446. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.010
- Apperly, I. A., and Butterfill, S. A. (2009). Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states? *Psychol. Rev.* 116, 953–970. doi: 10.1037/a0016923
- Baillargeon, R., Scott, R. M., He, Z., Sloane, S., Setoh, P., Jin, K.-S., et al. (2015). “Psychological and sociomoral reasoning in infancy,” in *APA Handbook of Personality and Social Psychology, Vol. 1*, eds E. Borgida and J. A. Bargh (Washington, DC: American Psychological Association), 79–150. doi: 10.1037/14341-003
- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallspezia, S., Falini, A., et al. (2009). Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 114, 154–160. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.021
- Boccardoro, S., Cracco, E., Hudson, A. R., Bardi, L., Nijhof, A. D., Wiersema, J. R., et al. (2019). Defining the neural correlates of spontaneous theory of mind (ToM): an fMRI multi-study investigation. *Neuroimage* 203, 116–193. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116193
- Bora, E., and Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 144, 31–36. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Yucel, M., and Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr. Res.* 109, 1–9. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.020
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., and Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia* 41, 1574–1582. doi: 10.1016/S0028-3932(03)0119-2
- Buttelmann, D., Carpenter, M., and Tomasello, M. (2009). Eighteen-month-old infants show false belief understanding in an active helping paradigm. *Cognition* 112, 337–342. doi: 10.1016/j.cognition.2009.05.006
- Butterfill, S. A., and Apperly, I. A. (2013). How to construct a minimal theory of mind. *Mind Lang.* 28, 606–637. doi: 10.1111/mila.12036

- Choe, E., Lee, T. Y., Kim, M., Hur, J. W., Yoon, Y. B., Cho, K. K., et al. (2018). Aberrant within- and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 199, 243–249. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.024
- Ciaramidaro, A., Becchio, C., Colle, L., Bara, B. G., and Walter, H. (2014). Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 909–916. doi: 10.1093/scan/nst062
- Cole, G. G., Atkinson, M., Le, A. T., and Smith, D. T. (2016). Do humans spontaneously take the perspective of others? *Acta Psychol.* 164, 165–168. doi: 10.1016/j.actpsy.2016.01.007
- Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C. M., Henderson, A. F., and Malhi, G. S. (2012). Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr. Res.* 134, 158–164. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.019
- Davidson, C. A., Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., et al. (2018). Age-related trajectories of social cognition in youth at clinical high risk for psychosis: an exploratory study. *Schizophr. Res.* 201, 130–136. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.001
- DerSimonian, R., and Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 7, 177–188. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
- Eack, S. M., Wojtalik, J. A., Newhill, C. E., Keshavan, M. S., and Phillips, M. L. (2013). Prefrontal cortical dysfunction during visual perspective-taking in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 150, 491–497. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.022
- Edwards, K., and Low, J. (2017). Reaction time profiles of adults' action prediction reveal two mindreading systems. *Cognition* 160, 1–16. doi: 10.1016/j.cognition.2016.12.004
- El Kaddouri, R., Bardi, L., De Bremaeker, D., Brass, M., and Wiersema, J. R. (2020). Measuring spontaneous mentalizing with a ball detection task: putting the attention-check hypothesis by Phillips and colleagues (2015) to the test. *Psychol. Res.* 84, 1749–1757. doi: 10.1007/s00426-019-01181-7
- Ferguson, H. J., Apperly, I., Ahmad, J., Bindemann, M., and Cane, J. (2015). Task constraints distinguish perspective inferences from perspective use during discourse interpretation in a false belief task. *Cognition* 139, 50–70. doi: 10.1016/j.cognition.2015.02.010
- Frith, C. D., and Frith, U. (2012). Mechanisms of social cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 63, 287–313. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100449
- Gardner, M. R., Bileviciute, A. P., and Edmonds, C. J. (2018). Implicit mentalising during level-1 visual perspective-taking indicated by dissociation with attention orienting. *Vision* 2, 3. doi: 10.3390/vision2010003
- Gogtay, N. (2008). Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 30–36. doi: 10.1093/schbul/sbm103
- Grosse Wiesmann, C., Friederici, A. D., Singer, T., and Steinbeis, N. (2020). Two systems for thinking about others' thoughts in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 6928–6935. doi: 10.1073/pnas.1916725117
- Hayden, J. A., van der Windt, D. A., Cartwright, J. L., Côté, P., and Bombardier, C. (2013). Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann. Intern. Med.* 158, 280–286. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
- Healey, K. M., Penn, D. L., Perkins, D., Woods, S. W., and Addington, J. (2013). Theory of mind and social judgments in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 150, 498–504. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.038
- Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tényi, T., Kövér, F., Nagy, F., et al. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr. Scand.* 119, 199–208. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01297.x
- Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., and Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol. Med.* 32, 1125–1129. doi: 10.1017/S0033291702005433
- Herold, R., Varga, E., Hajnal, A., Hamvas, E., Berecz, H., Tóth, B., et al. (2018). Altered neural activity during irony comprehension in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients-an fMRI study. *Front. Psychol.* 8:2309. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02309
- Heyes, C. (2014). Submentalizing: I am not really reading your mind. *Perspect. Psychol. Sci.* 9, 131–143. doi: 10.1177/1745691613518076
- Higgins, J. P. T., and Green, S. (Eds.). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (Updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration.
- Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Wynn, J. K., Lee, J., Castelli, F., and Green, M. F. (2009). Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychol. Med.* 39, 635–643. doi: 10.1017/S0033291708003838
- Hyde, D. C., Simon, C. E., Ting, F., and Nikolaeva, J. I. (2018). Functional organization of the temporal-parietal junction for theory of mind in preverbal infants: a near-infrared spectroscopy study. *J. Neurosci.* 38, 4264–4274. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0264-17.2018
- Itier, R. J., and Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 843–863. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.004
- Kampis, D., Parise, E., Csibra, G., and Kovács, Á. M. (2015). Neural signatures for sustaining object representations attributed to others in preverbal human infants. *Proc. R. Soc. B* 282:20151683. doi: 10.1098/rspb.2015.1683
- Koelkebeck, K., Hirao, K., Miyata, J., Kawada, R., Saze, T., Dannlowski, U., et al. (2013). Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 8, 631–639. doi: 10.1080/17470919.2013.837094
- Kovács, Á. M., Téglás, E., and Endress, A. D. (2010). The social sense: susceptibility to others' beliefs in human infants and adults. *Science* 330, 1830–1834. doi: 10.1126/science.1190792
- Kronbichler, L., Stelzig-schöler, R., Pearce, B. G., Tschernegg, M., Said-Yürekli, S., Crone, J. S., et al. (2019). Reduced spontaneous perspective taking in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 292:5–12. doi: 10.1016/j.psychres.2019.08.007
- Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A. I., Schurz, M., and Kronbichler, M. (2017). Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 43, 1240–1250. doi: 10.1093/schbul/sbx073
- Kulke, L., and Hinrichs, M. A. B. (2021). Implicit theory of mind under realistic social circumstances measured with mobile eye-tracking. *Sci. Rep.* 11:1215. doi: 10.1038/s41598-020-80614-5
- Kulke, L., Wübker, M., and Rakoczy, H. (2019). Is implicit theory of mind real but hard to detect? Testing adults with different stimulus materials. *R. Soc. Open Sci.* 6:190068. doi: 10.1098/rsos.190068
- Langdon, R., Flynn, M., Connaughton, E., and Brüne, M. (2017). Impairments of spontaneous and deliberative mentalizing co-occur, yet dissociate, in schizophrenia. *Br. J. Clin. Psychol.* 56, 372–387. doi: 10.1111/bjc.12144
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Ann. Rev. Psychol.* 58, 259–289. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085654
- Low, J., and Watts, J. (2013). Attributing false beliefs about object identity reveals a signature blind spot in humans' efficient mind-reading system. *Psychol. Sci.* 24, 305–311. doi: 10.1177/0956797612451469
- Marjoram, D., Job, D. E., Whalley, H. C., Gountouna, V. E., McIntosh, A. M., Simonotto, E., et al. (2006). A visual joke fMRI investigation into theory of mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 31, 1850–1858. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.011
- Martin, A. K., Robinson, G., Dzafic, I., Reutens, D., and Mowry, B. (2014). Theory of mind and the social brain: implications for understanding the genetic basis of schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 13, 104–117. doi: 10.1111/gbb.12066
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., and Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: a neuroimaging meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 65:276–291. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.020
- Nijhof, A. D., Brass, M., Bardi, L., and Wiersema, J. R. (2016). Measuring mentalizing ability: a within-subject comparison between an explicit and implicit version of a ball detection task. *PLoS ONE* 11:e0164373. doi: 10.1371/journal.pone.0164373
- Okruszek, Ł., Piejka, A., Wysokiński, A., Szczepocka, E., and Manera, V. (2018). Biological motion sensitivity, but not interpersonal predictive coding is impaired in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 127, 305–313. doi: 10.1037/abn0000335
- Okruszek, Ł., Wordecha, M., Jarkiewicz, M., Kossowski, B., Lee, J., and Marchewka, A. (2017). Brain correlates of recognition of communicative interactions from biological motion in schizophrenia. *Psychol. Med.* 48, 1862–1871. doi: 10.1017/S0033291717003385
- Onishi, K. H., and Baillargeon, R. (2005). Do 15-month-old infants understand false beliefs? *Science* 308, 255–258. doi: 10.1126/science.1107621

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Patel, G. H., Arkin, S. C., Ruiz-Betancourt, D. R., DeBaun, H. M., Strauss, N. E., Bartel, L. P., et al. (2020). What you see is what you get: visual scanning failures of naturalistic social scenes in schizophrenia. *Psychol. Med.* doi: 10.1017/S0033291720001646. [Epub ahead of print].
- Phillips, J., Ong, D. C., Surtees, A. D., Xin, Y., Williams, S., Saxe, R., et al. (2015). A second look at automatic theory of mind: reconsidering Kovács, Téglás, and Endress (2010). *Psychol. Sci.* 26, 1353–1367. doi: 10.1177/0956797614558717
- R Core Team (2021). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R version 4.1.2 (2021-11-01). Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
- Roux, P., Brunet-Gouet, E., Passerieux, C., and Ramus, F. (2016a). Eye-tracking reveals a slowdown of social context processing during intention attribution in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 41, E13–E21. doi: 10.1503/jpn.150045
- Roux, P., Forgeot D'arc, B., Passerieux, C., and Ramus, F. (2014). Is the theory of mind deficit observed in visual paradigms in schizophrenia explained by an impaired attention toward gaze orientation? *Schizophr. Res.* 157, 78–83. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.031
- Roux, P., Passerieux, C., and Ramus, F. (2015). An eye-tracking investigation of intentional motion perception in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 40, 118–125. doi: 10.1503/jpn.140065
- Roux, P., Smith, P., Passerieux, C., and Ramus, F. (2016b). Preserved implicit mentalizing in schizophrenia despite poor explicit performance: evidence from eye tracking. *Sci. Rep.* 6, 34728. doi: 10.1038/srep34728
- Samson, D., Apperly, I. A., Braithwaite, J., and Andrews, B. (2010). Seeing it your way: evidence for altercentric intrusion effects in visual perspective taking. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 36, 1255–1266. doi: 10.1037/a0018729
- Santiesteban, I., Catmur, C., Hopkins, S. C., Bird, G., and Heyes, C. (2014). Avatars and arrows: implicit mentalizing or domain-general processing? *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 40, 929–937. doi: 10.1037/a0035175
- Schneider, D., Bayliss, A. P., Becker, S. I., and Dux, P. E. (2012). Eye movements reveal sustained implicit processing of others' mental states. *J. Exp. Psychol. Gen.* 141, 433–438. doi: 10.1037/a0025458
- Scott, R. M., and Baillargeon, R. (2017). Early false-belief understanding. *Trends Cogn. Sci.* 21, 237–249. doi: 10.1016/j.tics.2017.01.012
- Selemon, L. D., and Zecevic, N. (2015). Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl. Psychiatry* 8, e623. doi: 10.1038/tp.2015.115
- Senju, A. (2012). Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *Neuroscientist* 18, 108–113. doi: 10.1177/1073858410397208
- Senju, A. (2013). Atypical development of spontaneous social cognition in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 35, 96–101. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.002
- Southgate, V., Chevallier, C., and Csibra, G. (2010). Seventeen-month-olds appeal to false beliefs to interpret others' referential communication. *Dev. Sci.* 13, 907–912. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00946.x
- Southgate, V., Senju, A., and Csibra, G. (2007). Action anticipation through attribution of false belief by 2-year-olds. *Psychol. Sci.* 18, 587–592. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01944.x
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., and van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 191:5–13. doi: 10.1192/bjp.bp.107.035899
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., and Frangou, S. (2011). Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS ONE* 6, e25322. doi: 10.1371/journal.pone.0025322
- Thibaudeau, É., Achim, A. M., Parent, C., Turcotte, M., and Cellard, C. (2020). A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 216, 118–128. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.017
- Tikka, D. L., Singh, A. R., and Tikka, S. K. (2020). Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: a study comparing first episode schizophrenia patients and individuals at clinical- and familial- 'at-risk' for psychosis. *Schizophr. Res.* 215, 157–166. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.053
- Valentine, J. C., Pigott, T. D., and Rothstein, H. R. (2010). How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J. Educ. Behav. Stat.* 2, 215–247. doi: 10.3102/1076998609346961
- van der Wel, R. P., Sebanz, N., and Knoblich, G. (2014). Do people automatically track others' beliefs? Evidence from a continuous measure. *Cognition* 130, 128–133. doi: 10.1016/j.cognition.2013.10.004
- Van Overwalle, F., and Vandekerckhove, M. (2013). Implicit and explicit social mentalizing: dual processes driven by a shared neural network. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 560. doi: 10.3389/fnhum.2013.00560
- Velthorst, E., Fett, A. J., Reichenberg, A., Perlman, G., van Os, J., Bromet, E. J., et al. (2017). The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry* 174, 1075–1085. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111419
- Vogeley, K. (2017). Two social brains: neural mechanisms of intersubjectivity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 372, 20160245. doi: 10.1098/rstb.2016.0245
- Vucurovic, K., Caillies, S., and Kaladjian, A. (2021). Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. *Front Psychiatry* 12:634015. doi: 10.3389/fpsy.2021.634015
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Csulak, Hajnal, Kiss, Dembrovsky, Varjú-Solymár, Sipos, Kovács, Herold, Varga, Hegyi, Tényi and Herold. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.