

Íriszstruktúra és minor fizikális anomáliák vizsgálata szkizofréniával élők körében

Doktori (PhD) értekezés

Trixler Dániel

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola D221
(Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel)

Pszichiátria Program B-1/2012
(Programvezető és Témavezető: Prof. Dr. Tényi Tamás)



2020

Tartalom

1. A szkizofrénia idegfejlődési elmélete és a minor fizikális anomáliák kutatásának jelentősége.....	4
2. Az emberi írisz mint lehetséges biomarker	12
3. Íriszstruktúrabeli eltérések és minor fizikális anomáliák szkizofréniával élők körében	26
4. Irodalom	35
5. Saját publikációk	46
6. Köszönetnyilvánítás	49

Rövidítések jegyzéke:

ACC – Anterior Cingulate Cortex

CRH – Corticotropin releasing hormone

CT – Computed Tomography

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

FV – Fenogenetikai variáns

Lmx1b – LIM Homeobox transcription factor 1-beta

MFA – Minor fizikális anomália

MM – Minor malformáció

MRI – Magnetic Resonance Imaging

NEO PI-R – Revised NEO Personality Inventory

OCA2 – Oculocutaneous albinism II

PAX6 – Paired box 6

SD – Standard Deviation

1. A szkizofrénia idegfejlődési elmélete és a minor fizikális anomáliák kutatásának jelentősége

A szkizofrénia kóreredetéről kialakított teóriák közül az idegrendszer fejlődésének a zavarait tarthatjuk a legtöbb evidenciával rendelkező elméletnek (Buckley, 1998; Tandon és mtsai 2008; Janka, 1995; Tényi és Trixler M., 1999; Weinberger, 1987; Liberg és mtsai, 2016; Schmitt és mtsai, 2014; Owen és mtsai, 2011; Tényi, 2017). Ezen idegfejlődési (neurodevelopmentális) elmélet különböző formáiban alapvetően közös, hogy itt a betegség kialakulását, egy, a betegség kezdete előtt már hosszú (Weinberger, 1987), míg mások szerint rövidebb (Feinberg, 1997) ideje fennálló abnormalitás jellemzi, amely abnormalitást az idegrendszer fejlődésének a deficitje jelenti. A szkizofrénia idegfejlődési elméletét támogatja a típusosan serdülőkori vagy fiatal felnőttkori kezdet, továbbá a számos jól dokumentált strukturális és funkcionális eltérés a betegség indulásakor (Buckley, 1998; Johnstone és mtsai, 1976; Tandon és mtsai, 2008; Liberg és mtsai, 2016; Tényi, 2017), a premorbiden fennálló enyhe intellektuális elmaradások (Tandon és mtsai, 2008), valamint azok a neuropatológiai eredmények, amelyek fejlődési és nem szerzett encephalopathia mellett szólnak (astrocytosis hiánya post mortem vizsgálatokban, Falkai és mtsai, 1988, 1999).

Az idegfejlődési elmélet a neuroradiológiai technikák fejlődése által további támogatást nyert, számos CT vizsgálat az egészséges kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákat írt le szkizofrén páciensekben (részletesen áttekinti, Tényi és Trixler M., 1999; Tényi, 2017) A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) elterjedése lehetővé tette a fehér- és a szürkeállomány pontos elkülönítését. Az MRI vizsgálatok kezdetben a CT által leírt eredményeket

reprodukálták, majd később a medialis temporalis struktúrák szürkeállományának csökkenését írták le, beleértve a hippocampus, az amygdala és a parahippocampalis gyrus területeit (Lewis, 1997). Későbbi vizsgálatok a szürkeállomány teljességének csökkenését vizsgálták, a kontrollokéhoz képest 4-18%-al kisebb térfogatot leírva szkizofrén betegek esetében (Zipursky és mtsai, 1992; Harvey és mtsai, 1993). Több vizsgálat adataira alapozva Lewis 1997-ben a kéreg szürkeállományának 5-8% közötti csökkenését véleményezte, ám nem talált kapcsolatot a betegség fennállásának időtartama, és a csökkenés mértéke között, amely eredmény a szkizofrénia inkább neurodevelopmentális, mint degeneratív hátterét látszott alátámasztani (Lewis, 1997). Egy 2001-es áttekintő tanulmányban Shenton és munkatársai (2001) 193 strukturális MRI vizsgálat eredményét elemezték. 55, oldalkamrákat érintő MRI vizsgálat áttekintése alapján a vizsgálatok 80%-a számolt be a kontrollokéhoz képest megnagyobbodott oldalkamrákról szkizofrén páciensekben. 49 temporalis struktúrákat elemző vizsgálat 74%-a a medialis temporalis struktúrák - beleértve az amygdalát, hippocampust, parahippocampalis valamint a neocorticalis temporalis régiókat - redukcióját írta le. A 33 harmadik agykamrát érintő vizsgálat 73%-a megnagyobbodott harmadik agykamrát írt le. A parietalis lebeny területét magában foglaló 15 vizsgálat 60%-a, valamint az 50 frontális lebeny vizsgálat 59%-a mutatott volumencsökkenést szkizofréniaiban. Kiemelendő, hogy a 12 cavum septi pellucidi vizsgálat 92%-a a cavum megnagyobbodását írta le, a szkizofrénia neurodevelopmentális eredetét támasztva alá ezzel (Shenton és mtsai, 2001).

Az idegfejlődési modell szerint egy praenatalisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar a fejlődés során interakcióba lép a normál agyfejlődési folyamatokkal (Weinberger, 1987; Murray és Lewis, 1987; Weinberger, 1991; Buckley, 1998; Owen és mtsai, 2011; Schmitt és mtsai, 2014). A szkizofrénia kialakulásának ezt a megközelítését számos morfológiai, illetve képalkotó eljárásokat használó vizsgálat eredménye támasztja alá (Tényi és

Trixler M., 1999; Tényi, 2017). Weinberger és Kotrla szerint az aberráns corticalis cytoarchitectura a neuralis genesis vagy migráció lehetséges deficitjeire utal (Weinberger, 1995, Kotrla és mtsai, 1997). Jakob és Beckmann (1986) szkizofrén betegek agyában kontrollokéhoz hasonlítva több esetben a gyrus parahippocampalis rostralis entorhinalis régiójában a II. és III. réteg szegényes fejlődését találták, valamint abnormális heterotopikus áthelyeződéseket mutattak ki a II. és a III. corticalis réteg között. Érdekes módon nagyobb számban találtak ezen cytoarchitecturát érintő elváltozásokat azon betegek agyában, akiket dezorganizált magatartás és súlyos hebefrén tünettan jellemzett. Független munkacsoportok, így Arnold és munkatársai 1991-ben megerősítették az entorhinalis cortex abnormális fejlődésére vonatkozó fenti adatokat, míg Benes és munkatársai (1991) a cingulum elülső részét tanulmányozva találtak abnormális neurogenesisre utaló jeleket. Kiemelendők még a gliózis hiányára utaló kutatási eredmények. Számos vizsgálat eredménye szerint mind az akut, mind a krónikus gliózis hiánya egyértelmű a neocortexet (Benes és mtsai, 1991; Benes és mtsai, 1986; Bruton és mtsai, 1990), a hippocampust (Roberts és mtsai, 1986) vagy a parahippocampalis cortexet (Falkai és mtsai, 1988) vizsgálva. Mivel a gliasejtek proliferációját úgy tekintik, mint ami megjelenik a legtöbb degeneratív agyi kórképben, és születés után kialakuló encephalopathiában, ez az adat arra utal, hogy az agyat érintő inzultus az anya terhességének harmadik trimesztere előtt következik be (Weinberger, 1995). Egy újabb áttekintés szerint, néhány vizsgálatban astrocytosisról és microgliosisról is beszámoltak szkizofréniában, azonban ezen eredményeket a szerzők szerint nem szabad túlértékelni, mivel módszertani limitációk mellett, amelyek ezen tanulmányok esetében igazolhatóak, fontos adat, hogy ezen típusú kórszöveti eltérések idősebb személyek esetében is észlelhetők, akik esetében pszichiátriai betegség nem állt fenn (Schneider, Dwork, 2011; Pino és mtsai, 2014)¹. Akbarian és

¹ Meg kell említeni, hogy az oligodendrocyták, a myelinisatio és az apoptosissal kapcsolatos kóros eltérései szkizofréniában fontos neurodegeneratív komponensei a betegség patomechanizmusának (Pino és mtsai, 2014).

munkacsoportja (Akbarian és mtsai, 1993) szerint NADPH-d immunreaktív sejtek szignifikánsan kisebb számban fordulnak elő a frontális szürkeállományban és a superficialis fehérállományban, viszont jelentősen nagyobb számban fordulnak elő a cortex-től három milliméterrel mélyebben fekvő fehérállományban. Mivel ezen sejtek normál körülmények között a legnagyobb számban a VI. corticalis réteg alatt közvetlenül fekvő fehérállomány régiójában találhatóak, az adatok arra utalnak, hogy ezen terület fejlődésében zavar támadt, amelyben a normál programozott sejthalál folyamata károsodott, és a corticalis lemez irányába tartó normál neuralis migráció zavart szenvedett (Janka, 1995). Ugyanezen szerzők hasonló eredményt közöltek a lateralis temporalis lebeny vonatkozásában is (Akbarian és mtsai, 1993). Emellett több kutatás (Benes és mtsai, 1991; Bogerts és mtsai, 1985; Jeste és Lohr, 1989) számolt be csökkent sejtszámról limbikus és prefrontalis struktúrákban. Lipska és Weinberger (1993) a neuralis migráció eltéréseire alapozva állatkísérletes szkizofrénia modellben igyekeztek modellezni a szkizofrénia kialakulását. Mivel a patkány cortex fejlődése megfelel a főemlősök fejlődése esetében a gesztáció második trimeszterének, a korai léziók későbbi következményei jól modellezhetők. Ha iboténsavval az újszülött patkányokon ventralis hippocampalis léziót hoztak létre, a patkányok azonnal nem mutattak magatartási eltérést, csak a pubertás megjelenésével, amelyek a diszkrét lézió funkcionális következményeire mutathatnak rá. A neurogenesis és a migráció patológiájának morfológiai bizonyítékai tehát abban az irányban igazán jelentősek, hogy ezek alapján a frontális, limbikus és temporalis régiók közötti - szkizofréniaiban észlelhető abnormális - neuralis kapcsolódási körökkel összefüggő funkcionális képző, neuropszichológiai (Gold és mtsai, 1994) és neuropatológiai (Jakob és Beckmann, 1986; Akbarian és mtsai, 1993) eredmények koherensen elhelyezhetők. Újabban a neuralis migráció zavarával összefüggésben a reelin csökkent mértékű expressziója került leírásra (Pino és mtsai, 2014). A strukturális és a funkcionális képzővizsgálatok integrációjaként Weinberger (1991) úgy fogalmaz, hogy a prefrontalis

metabolikus hipofunkció, amely a negatív tünettanért felelős, másodlagos következménye az anteromedialis temporalis lebeny strukturális patológiájának, amely utóbbi a pozitív tünetek kialakulásáért lenne felelős. Weinberger a két struktúra közötti kommunikáció deficitjét feltételezi, amelyet az is igazolt, hogy a prefrontalis hipofunkció pozitívan korrelált a kamratágulattal. Ehhez kapcsolódó adat, hogy a subcorticalis régiók emelkedett dopamin koncentrációja mellett a prefrontalis cortexet alacsony dopaminaktivitás jellemzi, amely utóbbi a negatív tünettanért felelős (Davis, 1991). A weinbergeri klasszikus idegfejlődési modell szerint egy statikus, nem-progresszív, nem degeneratív agyi abnormalitás interakcióba lép a normál agyi érési folyamatokkal, amely utóbbiak a húszas évek elején fejeződnek be. Ez az a kor, amikor az adaptáció szempontjából igen jelentős agyi struktúrák érése történik, ez az az idő, amikor a fiatal felnőtt az addig protektív, esetleg kompenzáló családi védettségéből kikerül, és ez az az idő, amikor az agyi dopaminrendszerek csúcsaktivitást érnek el (Tényi, 2017).

Az intrauterin fejlődés zavarainak a pszichiátriai kórképekkel való összefüggésére 1893-ban megjelent tankönyvében már Kraepelin felhívta a figyelmet (Kraepelin, 1893). A dementia praecox egyik legkorábbi leírásában arról számol be, hogy "úgynevezett degeneratív jegyek gyakran észlelhetők: kicsiny vagy deformált fej, gyermekded habitus, hiányzó fogak, füldeformitás" (Kraepelin, 1893). **A minor fizikális anomáliák (MFA-k)** olyan enyhe, klinikailag és kozmetikailag nem jelentős morfogenetikus hibák, melyek praenatalis eredetűek és diagnosztikai, prognosztikai és epidemiológiai szempontból egyaránt jelentős információs értékkel bírnak (Pinsky, 1985; Tényi, 2017). Mivel mind az idegrendszer, mind a kültakaró ugyanazon ektodermális szövetből fejlődik ki in utero, a MFA-k az abnormalis agyi fejlődés markerei. A MFA-k feltehetőleg az első és/vagy a korai második gesztációs trimeszterben fejlődnek ki, így a korai idegfejlődés zavarainak potenciálisan értékes jelzői lehetnek. Kialakulásukat követően felnőttkorig megmaradnak, és a megfelelő testtájak vizuális

megtekintésével észlelhetőek, számba vehetőek. Jól dokumentált gyakoribb megjelenésük számos idegfejlődési háttérű betegségben (Waldrop, Goering, 1971; Weinberg és mtsai, 2007; Xu és mtsai, 2011; Tényi és mtsai, 2009; Ozgen és mtsai, 2010; Akabaliyev és mtsai, 2014; Berecz és mtsai, 2017). Gualtieri és munkatársai (1982) közölték először a minor fizikális anomáliák nagyobb gyakoriságát szkizofréniában, melyet a korai vizsgálatok többsége megerősített (O'Callaghan és mtsai, 1991; Green és mtsai, 1994; Alexander és mtsai, 1994). A vizsgálatok kiindulópontja az volt, hogy a MFA-k halmozott előfordulása alátámasztja azt a szkizofrénia-felfogást, mely szerint a kórkép a központi idegrendszer fejlődési zavarán alapuló betegség, azaz idegfejlődési zavar. A szkizofrénia idegfejlődési zavar eredete az 1980-as évektől számos bizonyíték által megerősített etiológiai modellt vált (Murray és mtsai, 1985, 1992; Tsuang és mtsai, 1990; Waddington, 1993; Tandon és mtsai, 2008; Fatemi és Folsom, 2009; Owen és mtsai, 2011; Rapoport és mtsai, 2012; Tényi, 2017). A korai idegfejlődési modell szerint a szkizofrénia az idegfejlődés praenatalis, perinatalis zavarából eredeztethető (Weinberger, 1987). Weinberger ma már klasszikus összefoglalása szerint ez a fejlődési abnormalitás látens vagy részlegesen látens (utóbbi rossz premorbid funkcionalitást mutató betegek esetében) mindaddig, amíg a károsodott terület érése be nem fejeződik és el nem érkezik az optimális funkcionális ideje. Ekkor alakulnak ki a szkizofrénia prodromájának, majd első epizódjának tünetei. Azok a vizsgálatok, melyek a szkizofrénia idegfejlődési háttérét kívánták feltárni – a fenti adatokon túl - olyan markerek vizsgálatára irányultak, mint az atípusos kezesség, a dermatoglyphák eltérései vagy a MFA-k magasabb prevalenciája (áttekinti Buckley, 1998; Tényi és Trixler M., 1999). Azokban a vizsgálatokban, amelyekben összehasonlították a MFA-k gyakoriságát szkizofréniával élő betegekben és kontrollokban, a páciensek esetében a MFA-k magasabb prevalenciáját találták. Ezt 2007-ben Weinberg és munkatársainak (2007), majd 2011-ben Xu és munkatársainak (2011) meta-analízisei is megerősítették.

A pécsi munkacsoport az 1990-es évek közepén kezdett foglalkozni a MFA-k prevalenciájának vizsgálatával pszichiátriai betegségekben, az első vizsgálatok szkizofréniával élő páciensekre irányultak (Tényi, 2017). Az idegfejlődési hipotézis mellett egy másik kiindulópont volt, hogy az 1980-as, 1990-es évek vizsgálataiban számos módszertani hiányosság volt azonosítható. Metodológiai megoldatlan problémát jelentett, hogy ezek a vizsgálatok a Waldrop-skálát használták a MFA-k gyakoriságának vizsgálatára, amely skálát Mary Waldrop és munkatársai 1968-ban közölték (Waldrop és mtsai, 1968) és az a Down szindrómában észlelt abnormalitások feldolgozásán alapult. A skálával kapcsolatos hiányosságok a gyermekgyógyászati és genetikai irodalomban kiterjedten elemzésre kerültek (Pinsky, 1985; Opitz, 1985; Méhes, 1988), azonban a felnőtt pszichiátriai kórképek kutatásában az 1990-es évek közepéig, továbbra is ez a módszertan volt használatos. A Waldrop-skála magában foglalja és együttesen értékeli különbségtevés nélkül az organogenezis folyamán keletkezett minor malformációkat (MM), és az organogenezist követően keletkezett fenogenetikai variánsokat (FV). Az összegzett értékek tehát a Waldrop-skálában nem differenciálnak a minor malformációk (MM) és a fenogenetikai variánsok (FV) között, melyek azonban a gesztáció különböző fázisaiban fejlődnek ki. A kutatók többsége azonban már ekkor támogatta Opitz (1985) és Méhes (1988) felfogását, mely szerint szükség van a morfogenetikus történések világos elkülönítésére aszerint, hogy azok az organogenezis során vagy azt követően alakultak ki (Méhes, 1988; Trixler M. és mtsai, 1997; Trixler M. és Tényi, 2000, Tényi és mtsai, 2009). A MM-k az organogenezis során elszenvedett károsodásra utalnak és mindig abnormalisnak tekintendők, míg a FV-k fejlődéstanilag megfeleltethetők az úgynevezett "normál variánsoknak". Egy másik jelentős hiányossága a Waldrop-skálának, hogy csak 18 MFA-t tartalmaz, míg az újabb gyermekgyógyászati szakirodalomban több mint 50 variáns felsorolása található (Méhes, 1988). A Waldrop-skála alkalmazásával az 1990-es évekig

végzett vizsgálatok fontos adatokat szolgáltatottak a szkizofrénia idegfejlődési hátterére vonatkozóan, azonban az előzőkben említett metodikai problémák sürgetően felvetették új módszertani megközelítések kidolgozásának szükségességét a pontosabb vizsgálati eredmények elérésének érdekében. A szkizofrénia idegfejlődési etiológiájára vonatkozó kutatások egyértelműen igényelték ennek a megkülönböztetésnek a lehetőségét, mert ez utalhat a feltételezett károsodás időszakára és természetére. **A MFA-k vizsgálata mellett további lehetőségként merülhet fel az íriszstruktúra részletes tanulmányozása.** A Brushfield-foltok (heterochromia) a MFA vizsgálatok keretében is értékelésre kerülnek, azonban az íriszstruktúra ennél részletesebb elemzése további perspektíváját képezheti a szomatikus markervizsgálatoknak. PhD munkámban ennek a tanulmányozásával és a MFA-al való összefüggés vizsgálatával foglalkoztam szkizofréniaival élő személyek esetében.

2. Az emberi írisz mint lehetséges biomarker

Az az elképzelés, hogy az **íriszkarakterisztikák** összefügghetnek a személyiséggel nem új keletű. A szemszínt összefüggésbe hozták többek között a dominanciával, szociális óvatossággal, pszichológiai arousallal, alkoholfogyasztással és a reakcióidővel, noha ezen kapcsolatok csak egy részét sikerült igazolni. Az emberi szivárványhártya azonban nem csak a színe miatt érdekes, de a technika fejlődésével ma már viszonylag egyszerűen lehet nagy felbontású fényképeket is készíteni, melyen az írisz struktúrája egészen apró részletekig vizsgálhatóvá válik. Ez a struktúra sokkal összetettebb és több differenciálási lehetőséget ad, mint a szemszínbeli árnyalatok. Amennyiben valóban vannak összefüggések az írisz mintázatai és a személyiség között és sikerül tisztázni ennek genetikai hátterét, úgy az viszonylag gyorsan és olcsón vizsgálható biomarkerként funkcionálhatna. Ez a biomarker alkalmas lehet kutatási minták gyors kialakítására, különösen olyan esetekben, ahol az agy anterior cinguláris kérgére esik a fókusz (Trixler D. és Tényi, 2018).

Fontos azonban elkülöníteni ezeket a vizsgálatokat az iridológia (más néven íriszdiagnosztika, íriszdiagnózis) tudományától. A klasszikus iridológia történetének kezdete a 19. században élt magyar orvos Péczely Ignáchoz kötik. Az ifjú Péczellyel 12 éves korában különös esemény történt. Vadászat közben megsebesített egy baglyot, majd amikor az állatot felemelte a földről, az karmait a kezébe mélyesztette és nem engedett. A fiú addig próbált szabadulni a madártól, míg végül el nem törte az állat egyik lábát. Ekkor észrevette, hogy a bagoly lábának megfelelő oldali szemében egy bevérzés keletkezett, majd amikor hazavitte és meggyógyította az állatot ez a bevérzés egy kis folttá alakult át, mely onnan többé nem távozott. Később a homeopátia felé fordult, és orvosi diplomát szerzett. Ekkor már betegek diagnosztizálásához használta fel

az íriszdiagnosztikát. Elgondolása szerint az ember életében bekövetkezett traumák mind nyomot hagynak a szivárványhártyán, valamint a különböző szervi betegségek is kimutatható elváltozásokat okoznak. Péczely híres és egyben hírhedt orvos volt a 20. század elején Budapesten. Munkásságát csodálatos anekdoták kísérték és népszerű költőnk, írónk Madách Imre is kezeltette magát vele. (Trixler D., 2013). Mindezek ellenére már akkor is sokan bírálták orvosi tevékenységét és az iridológiát tudománytalannak nevezték. Külön érdekesség, hogy állítások alapján ő már jóval Freud előtt rámutatott, hogy bizonyos testi-lelki bajok háttérben szexuális problémát kell keresni (Péczely, 1873). A ma dolgozó legtöbb iridológus a betegek szeméről nagyfelbontású képet készít, majd felosztja a szemet a szerveknek megfelelő régiókra egy meghatározott ábra alapján. Amennyiben az adott területen kirívó mintázatot észlel, akkor a területért felelős szervvel problémákat feltételeznek. Sok biztató vizsgálat megjelent a témában, ám ezek egytől-egyig gyenge módszertannal, nem megfelelő tudományossággal rendelkeztek. Később megjelentek a megfelelően megtervezett vizsgálatok is. Ezekben mind azt vizsgálták, valóban van-e diagnosztikai értéke az iridológiáknak. A vizsgálatokban beteg (pl. vesebetegek) és nem beteg emberek fényképeit kellett értékelniük az íriszdiagnosztikában jártas egyéneknek. Az eredmények azt mutatták, hogy a véletlennél nem tudták nagyobb valószínűséggel megmondani az adott emberről, hogy beteg-e vagy sem, valamint a különböző iridológusok értékelései is jelentősen eltértek egymástól (Knipschild, 1988). A tudomány jelenlegi állása szerint az iridológia állításait nem sikerült empirikusan alátámasztani a megfelelően kontrollált vizsgálatok során. Fontos továbbá az a tény is, hogy az íriszkarakterisztikák a gesztáció során nagyjából véglegesen kialakulnak. Pigmentációbeli változások még történnek az első életév végéig és csak egyes betegségek, vagy azok kezelése (pl. glaukoma) okozhatnak változásokat az íriszben. Többek között ezt a nagy állandóságot használják ki az igen megbízható, íriszmintázat azonosításon alapuló rendszerek is. Ha minden betegség, trauma változásokat okozna a szivárványhártyában, ezek a módszerek nem lennének

megbízhatóak (Anil és mtsai, 1996). Az iridológusok azonban pont ezen vizsgálatok módszertanát kritizálták, mondván egy vesebetegség diagnózisához nem csak az írisz azon részét kell figyelembe venni, ami az iridológiai térképen a vesének megfelelő terület, hanem az egész íriszt a maga összetettségében kell vizsgálni és ezt a kutatásokban szereplő iridológusok nem tették meg. A kritikában van ráció, hisz szervezetünk egy összetett rendszer és a szervek nem elkülönülten funkcionálnak. További kritikák az iridológiát áltudomány kategóriába soroló kutatásokkal szemben, hogy rossz minőségű és megvilágítású fotókat adtak a kiértékelőknek. (Harri, 1987). Sajnálatos azonban, hogy ez a kritika már több, mint 25 éve lett megfogalmazva az amerikai iridológiai folyóiratban és azóta se sikerült véghezvinni egyetlen egy, az iridológusok szerint is megfelelően lefolytatott empirikus vizsgálatot.

Az iridológiától a pszichológia felé haladva több érdekes kutatás is született a témában, ezeket vesszük sorra a továbbiakban.

A szemszín és a reakcióidő összefüggései

Hale, Landers, Snyder-Baur és Goggin (1980) szignifikáns különbséget találtak sötét és világos szemű egyének reakcióideje között mind auditoros, mind vizuális ingerek esetében. A különbséget nézték a patelláris reflex esetében is, azonban ott nem találtak eltérést, mely arra enged következtetni, hogy a jelenség a perifériás idegrendszer nem érinti, azonban a központi idegrendszer igen. Lehetséges magyarázatként a szerzők Wolf és Landers 1978-as kutatásában megjelent magyarázatra hivatkoznak, mely kimondja, hogy a sötét szem egy külső indikátora a neuromelanin eloszlásnak, melynek magasabb megjelenése nagyobb aktivitást jelez a központi idegrendszer neurotranszmitterei esetében (Hale és mtsai, 1980).

A melanin sötét, szemcsés festékanyag, mely megtalálható a bőrben, hajban, szemben, látgyagyhártyában és agyi magvakban. Az íriszben található melanin, ami a szemszínért felelős, azonban minőségileg különbözik a bőr és haj melaninjától. Embriológiai szempontból a szem és a központi idegrendszer motoros kérge kapcsolatban állnak, ami miatt valószínű, hogy az íriszben található melanin és a motoros rendszerben található neuromelanin nagyon hasonló egymáshoz. További fontos tulajdonság, hogy bizonyos kondíciók között a neuromelanin félvezetőként viselkedve képes felgyorsítani idegi impulzusokat. Pozitív korreláció feltételezhető az íriszben található pigmentek és a neuromelanin mennyisége között. Genetikai vizsgálatok a fűrőlegyek esetében erős genetikai kapcsolatot találtak a külső színezettség és a központi idegrendszer katekolamin dinamikájában. A külső pigmentációért felelős gén régió egyben a tirozin-hidroxiláz aktivitásáért is felelős, mely a katekolamin szintézis szabályozója. A középagy feketeállománya (substantia nigra) a legerőteljesebben melanizált régió az agyban és ez a terület a fő dopaminforrása a striatumnak. A szerzők itt Wolf 1979-es kutatására hivatkoznak, ahol szignifikáns kapcsolatot találtak a nucleus caudatus receptorainak dopamin megkötő képessége és a reakcióidő között patkányok esetében. Érdekes megemlíteni, hogy rovarok, rágcsálók és gerincesekben is dokumentálták, hogy egyazon fajon belül a sötét szemű egyedek gyorsabb reakcióidővel rendelkeznek, mint világos szemű társaik. (Hale és mtsai, 1980)

Bár a reakcióidővel nincs összefüggésben, de idegrendszeri szempontból érdekes még David Lester vizsgálata. 208 férfi és 253 női egyetemi hallgatóval vett fel egy autonóm idegrendszeri egyensúlyt mérő kérdőívet (Autonomic Nervous System Balance Questionare), valamint a kitöltők szemszínére is rákérdezett. A vizsgálatban nem mutatkozott szignifikáns különbség világos és sötét szemű egyének között az autonóm idegrendszeri egyensúly tekintetében (Lester, 1987).

A szem-, hajszín és a szociális gátoltság összefüggései kisgyerekeknél

Rosenberg és Kagan vizsgálatukban azt találták, hogy a kék szemű fehér fiú gyerekek (5-6 évesek) gátoltabbak szociálisan, barna szemű társaiknál. Lányok esetében nem találtak különbséget (Rosenberg és Kagan, 1987). Hasonló eredményre jutott Coplan és Coleman is, akik szignifikáns különbséget találtak 4-5 éves kék szemű fehér gyerekek szociális óvatosságában a tanár és szülői megítélésekre hagyatkozva. Lányok esetében ők sem találtak szignifikáns különbséget (Coplan és mtsai, 1997). Ezeknek az eredményeknek ellentmond azonban Curtis és Block vizsgálata, ahol 67 fehér gyermeket 3, 4 és 11 éves korukban vizsgáltak California Child Q kérdőívvel és nem találtak összefüggést az írisz pigmentáció és a viselkedéses gátoltság között (Curtis, Jack, 1995). Egy másik vizsgálat során óvodások és általános iskola második osztályos kék szemű tanulói között azt találták, hogy ezekben a csoportokban a szociálisan gátlásosabb egyének felülreprezentáltak, azonban ez az eltérés negyedik osztályos tanulóknál már nem volt tapasztalható (Rubin és Both, 1989). Továbbá 20 év körüli egyéneknél a szemszín nem mutatott összefüggést semmilyen személyiségdimenzióban elért alacsony és magas pontszámmal (Lester, 1987). Összességében azt feltételezik, hogy a szociális óvatosság és szemszín összefüggései körülbelül 9 éves korra eltűnnek, amikor a szociális környezeti befolyások nagyobb mértéket öltenek (Rubin és Both, 1989).

Moehler és munkatársai (2006) 101 német kisgyermeknél keresték az összefüggést a viselkedéses gátoltság és a szem illetve hajszín között. A 14 hónapos kisgyerekek anyjukkal érkeztek a vizsgálati helyszínre, ahol ismerős és ismeretlen ingereknek, helyzeteknek tették ki őket, különböző feladatokat is adva (pl. ujj beledugása piros és fekete folyadékba). Két megfigyelő kódolta a videóra felvett jeleneteket az alapján, hogy mennyire voltak a gyermekek

együttműködőek, mennyire vonódtak be egy játékba illetve, hogy sírásba kezdtek-e. Az eredmények azt mutatták, hogy a szemszín és a viselkedéses gátoltság nem függött össze, de a hajszín esetében találtak összefüggést. Mind lányoknál, mind fiúknál a világosabb hajúak több gátoltságot mutattak sötétebb hajú kortársaiknál. Az eredmények alapján az íriszben található melanin és neuromelanin közötti összefüggés magyarázatként már kevésbé tűnik valószínűnek, hisz ez esetben a haj pigmentációja alakítja a hajszínt, ami nincs összefüggésben a neuromelaninnal (Moehler és mtsai, 2006). Egy alternatív magyarázat a proopiomelanokortin szerepe lehet, mely egy prekursora a melanocita stimuláló hormonnak és a β -endorfinnak, mely utóbbi egy magasabb küszöböt határoz meg a pszichológiai arousalban. A proopiomelanokortin együtt termelődik a kortikotropin felszabadító hormonnal (CRH) az emberi bőrben és hajban, mely olyan szempontból lehet fontos, hogy a gátoltabb gyerekeknél magasabb kortizol értékeket találtak. (Fox és mtsai, 2005). A kevesebb melanocitát tartalmazó hajhagymák (mint a szőke haj esetében) szignifikánsan több CRH-t termelnek, mely a vér kortizol értékeiben is megmutatkozik. (Ito és mtsai, 2005).

Szemszín és dominancia

Kleisner, Kocnar, Rubesova és Flegr (2010) vizsgálatukban a szemszín, nem és pszichológiai karakterisztikák összefüggését vizsgálták. 40 nő és 40 férfi fényképét értékelték hallgatók dominancia és vonzalom alapján. A vonzalom esetében nem találtak szignifikáns különbséget a szemszín tekintetében. Ezzel szemben a dominancia vizsgálatánál különbséget találtak a barna és kék szemű férfiak esetében. A barna szemű férfiakat dominánsabbnak ítélték meg világosabb szemű társaiknál, de amikor egy grafikai programmal felcserélték a szemszíneket (barnából kéket, kékből barnát) nem változtak ezek a különbségek. A barna szemű embereket manipulált kék szemmel épp úgy dominánsabbnak ítélték meg, mint a kék

szemű társaik barna szemű változatát. A nők esetében nem találtak különbséget a dominancia értékek között (Kleisner és mtsai, 2010). A kérdés, hogy ha nem a szemszín, akkor milyen más tényező játszott közre a barna szemű férfiak magasabb dominancia értékében? Erre adhat választ Berry 1990-ben végzett vizsgálata, mely összefüggést talált a kockás állkapocs, széles arccsont, vastag szemöldök és a magasabb dominancia ítéletek között (Berry, 1990). Hogy miért gyakoribbak a maszkulin arcok a barna szemű férfiak esetén arra három lehetséges magyarázatot is felmerült. Az első a pleiotropia hipotézis, mely azt feltételezi, hogy a szemszín kódoló gének (mint pl. HERC3 vagy OCA2) egyben a dominanciával kapcsolatos morfológiai jelleget is befolyásolják. A pleiotrópia hatás alatt azt értjük, amikor egy gén több fenotípusos jelleget is befolyásol pl. az adrenalin és a melanin prekursor termelése által. A másik elmélet a genetikai kapcsoltság hipotézise, mely feltételezi, hogy genetikai kapcsolat van az írisz színét befolyásoló gének és a dominancia jelleg morfológiai jellegét kódoló gének között, mint pl. a tesztoszteron termelést befolyásoló gének között. A harmadik lehetséges magyarázat a szociális feedback hipotézise, mely azon alapul, hogy a kék és barna szemű egyéneket a környezete (pl. szülők, kortársak) máshogy kezeli. Az ember saját szemszíne élete első évének végére alakul ki, de addig is a legtöbb csecsemő kékszemű. Lehetséges, hogy a kékszemű egyéneket tovább kezelik kisgyerekként, mint barna szemű társaikat. Ezek a szociális tapasztalatok szó szerint „beleíródnak” az arcukba és ezt őrzik egészen felnőtt korukig. (Kleisner és mtsai, 2010).

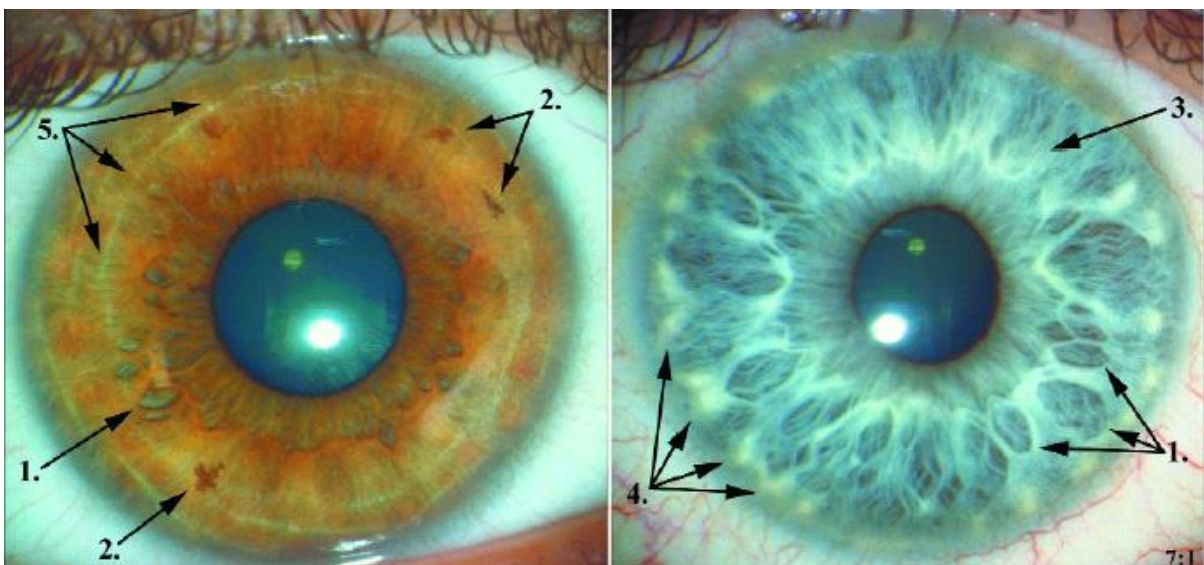
A szemszín és az alkoholfogyasztás

Bassett és Dabbs (2001) két archív minta alapján következtetéseket vont le a világos és sötét szemszínű egyének alkoholfogyasztási szokásairól. Az egyik minta 10860 fehér, börtönben lévő férfiaknak, míg a másik 1862 fehér nőknek a válaszaiból állt. Az eredmények azt mutatták, hogy a világos szemű egyének szignifikánsan több alkoholt fogyasztottak sötétebb

szemű társaiknál. Magyarozatként két lehetőséget vázolnak fel a szerzők. Az egyik, hogy a világos szemű alkoholfogyasztók kevésbé érzékenyek az alkohol hatásaira, mint azt a gyógyszerek esetében is kimutatták és ezért többet fogyasztanak belőle, mely gyorsabb alkoholfüggőséghez vezethet. A másik magyarázat, hogy a világos szeműek nagyobb viselkedéses gátlása jobban motiválhatja őket az alkohol fogyasztására, hogy gátlásaikat csökkentsék (Bassett és Dabbs, 2001).

Az írisz mintázata és a személyiség összefüggései

Amikor íriszmintázatokról beszélünk fontos, hogy jól definiálható és differenciálható karakterisztikát ragadjunk meg. Az elmúlt évek kutatásai főleg az alábbi struktúrákat vette számításba:



1. Ábra: 1. Fuchs féle kripták, 2. pigmentfoltok, 3. kollagén fonalak, 4. Wolfflin csomók, 5. kontrakciós barázdák (Larsson és mtsai, 2003).

Fuchs féle kripták

Az írisz felső két rétegében, az elülső felszínén és az alatta lévő sztrómában létrejövő atrófia hozza létre a szabad szemmel is látható, körülhatárolt gödröcskéket. Körülbelül a gesztáció 3. és 8. hónapjában formálódnak. Mennyiségük és mélységük születéskor már stabilizálódott (Oyster, 1999).

Kontrakciós barázdák

Ezek az ívelt vonalakként észrevehető mintázatok akkor alakulnak ki, ha az írisz a különböző fényviszonyokhoz való alkalmazkodása során mindig azonos helyeken gyűrődik fel. Megkülönböztethetőségük és kiterjedésük (az ív hossza fokokban mérve) az írisz általános vastagságától és sűrűségétől is függ. (Sturm, Larsson, 2009).

Wolfflin csomók

Egészséges mintában az írisz külső peremén található fehér csomók, melyek főként kollagénszálak pontszerű felgyülemelései, de lehetséges, hogy az írisz felső két rétegének atrófiájából származó anyagokat is tartalmaznak. (Sturm és Larsson, 2009).

Névuszok, pigmentfoltok

Körülbelül a felnőtt népesség fele rendelkezik írisz névuszokkal. Az írisz elülső felszínén jelentkezik, amikor melanociták egy csoportja megnöveli a melanin termelést, ezáltal jól elkülöníthető pigmentfoltokat létrehozva. Megjelenésük 6 éves kor előtt nagyon ritka (Eagle, 1988).

Az elemzés tárgya lehet még továbbá, hogy mennyire sűrű és párhuzamos az íriszben található fonalak elrendeződése, valamint, hogy látható-e peripupilláris pigment gyűrű és az milyen kiterjedésű, formájú. Ha összefüggéseket keresünk ezen struktúrák és a személyiség között akkor joggal merül fel a kérdés, hogy a fejlődés során van-e közös genetikai kapcsolat a szivárványhártya és az agy között?

Az írisz fejlődéséért számtalan gén felelős, melyek közül az ismertebbek a Six3, Lmx1b, de a kutatások fókuszra főként a legismertebb Pax6 génre esett. A Pax6 adagolása befolyásolja az izomsejtek differenciálódását az íriszben (Jensen, 2005), valamint a stróma iridisben megjelenő defektusokért valószínűleg azok a sejtek felelősek, melyek szükségesek a stróma megkötéséért. Ezek expresszióját a Pax6 regulálja (Davis-Silberman és mtsai, 2005). A Pax6 azonban nem csak az íriszben expresszálódik, hanem az agyban is, különösen az anterior cinguláris kéregben, ahol szövethiányt okoz. Azok a családtagok, akiknek mutálódott ezen génjük, jelentős viselkedésszerű abnormalitásokat mutattak: gátlástalanságot, impulzivitást, zavart szociális megértést és verbalitást. Ugyanezen családtagok MRI-vel történő vizsgálata során fehér- és szürkeállományi változásokat találtak a Brodmann 24 és 32-es régiója körül, valamint poszterior fehérállományi abnormalitások voltak láthatóak a corpus callosum cinguláris kéregbe nyúló részében is (Heyman és mtsai, 1999). Ezeket a területeket már többször összefüggésbe hozták a személyiséggel (Davidson, 2001; Posner és Rothbart, 1998). Azok az egyetemi hallgatók, akiknek a jobboldali anterior cinguláris gyrusa nagyobb, magasabb pontszámot érnek el az ártalomkerülés dimenzióban, mely azokat az érzelmi reakciókat foglalja magában, amik az elkerülő viselkedést szabályozzák. Akiknek azonban a baloldali cinguláris gyrusa nagyobb, magasabb pontszámot érnek el az élménykeresés dimenzióban, mely azokat az érzelmi reakciókat foglalja magába, amelyek a megközelítő viselkedésért felelősek (Pujo és mtsai, 2002).

A két gyrus közti féltekei asszimmetria nagyon gyakorinak bizonyult. Egy 100 fő agyi anatómiáját vizsgáló kutatásban az esetek 83%-ban sikerült jelentős asszimetriát kimutatni. A jobboldali anterior cinguláris gyrus felszíni mérései 24%-ban határozták meg az ártalomcsökkentésbeli különbségeket az egyének között (Davidson, 1992; Davidson és mtsai, 2001). Továbbá összefüggésbe hozták a Pax6 funkcióját a dopamin (Kohwi, 2005) és noradrenalin neuronok produkciójával (Jaworski, 1997). Ezen kívül fontos lehet még a Lmx1b elnevezésű gén, mely szükséges a dopaminerg neuronok túléléséért a mezolimbikus rendszerben (Burbach és mtsai, 2003), valamint nélkülözhetetlen a szerotonerg idegsejtek termeléséhez (Ding és mtsai, 2003). A Six6 gén, mely a Pax6 downstreamje ugyancsak fontos, mert ez a gén kontrollálja az agy két féltekévé válásának folyamatát (Wallis és Muenke, 2000). Fontos azonban megemlíteni, hogy nincs bizonyíték arra, hogy a már említett 3 gén közvetlenül befolyásolná a Fuchs féle kripták és kontrakciós barázdák kialakulását, valamint számos másik lehetséges gént is összefüggésbe hoztak ezen struktúrák formálójaként (Larsson és mtsai, 2007). Egy úttörőnek számító kutatás a témában 3 hipotézist vizsgált. Az első, hogy a különböző íriszstruktúrák közül a Fuchs féle kripta fog a legnagyobb összefüggést mutatni a személyiséggel. Ezt a szerzők arra alapozták, hogy a kripták képviselik a legnagyobb szövethiányt, ami rámutathat egyben az agyban is jelentkező nagyobb szövethiányra. A második hipotézis alapja, hogy a Pax6 főleg az agy bal anterior cinguláris kérgében okoz szövethiányt (Ellison-Wright és mtsai, 2004) és ez a félteke elsősorban a megközelítő viselkedéssel van összefüggésben (Davidson, 1992; Davidson és mtsai, 2001), így a kripták is leginkább a megközelítő viselkedéssel lesznek összefüggésben. Végül harmadik hipotézisük az volt, hogy azok az emberek, akiknek íriszük nyitottabb –azaz sok szövethiány jellemző – nagyobb szövethiányt mutatnak az anterior cinguláris kérgükben is, ami miatt alacsonyabb pontszámot fognak elérni az olyan vonásokban, amik a megközelítő viselkedésért felelősek. A vizsgálatban 428 egyetemi hallgató szeméről készült nagy felbontású fénykép, valamint minden

résztevő egy NEO PI-R kérdőívet töltött ki. Eredményeik alapján szignifikáns negatív korreláció volt a Furchs féle kripták száma és az érzelemgazdagság (feelings), érzékenység (tender mindedness), optimizmus (positive emotions), bizalom/jóindulat (trust), melegség/szívéllyesség (warmth) és a barátságosság (agreeableness) között. A kontrakciós barázdák pozitív kapcsolatot mutattak az impulzivitással (impulsiveness). Mind a három hipotézist sikerült alátámasztani, mivel az előbb felsorolt NEO-PI-R dimenziók a megközelítő viselkedéshez kapcsolhatóak. A megközelítő viselkedés legjobb előrejelzője az íriszstruktúrák közül a Fuchs féle kripták alacsony száma volt, valamint a sűrűbb íriszstruktúra egyben magasabb pontszámot jelentett a pozitív érzelmekhez kapcsolható dimenziókban (Larsson és mtsai, 2007).

Az íriszstruktúrák öröklődésének mértéke

Sturm és munkatársai 100 monozigóta, 99 dizigóta ikertestvér valamint 99 nem rokon, véletlenszerűen párosított azonos korú német alanyról készült íriszfényképeken vizsgálták a különböző mintázatok öröklődésének mértékét. A vizsgált mintázatok a kripták, névuszok, Wolfflin csomók és körkörös barázdák voltak. A kódolásban ezen mintázatok száma, nagysága és megkülönböztethetősége volt az elsődleges szempont. Az eredmények alapján jelentős öröklékenységet sikerült kimutatni mindegyik mintázat esetében. Nembeli eltérés nem mutatkozott, viszont a 24 év alatti kohortban a Wolfflin csomók öröklékenysége 73%, míg a 24 év feletti csoportban 90%-os volt. A szerzők ebből arra következtettek, hogy körülbelül 24 éves korra alakul ki a végleges íriszstruktúra, ami utána már nagy állandóságot mutat (Sturm és Larsson, 2009).

A cinguláris kéreg funkciói

Az elmúlt évtizedekben fokozottan egyre nagyobb hangsúlyt kapott a kognitív idegtudományokban a cinguláris kéreg. A korábbi elképzelések egyöntetű funkciót tulajdonítottak neki, még hozzá az érzelmek regulációját, ám későbbi vizsgálatok szerint a kéreg funkciója két fő irányba különíthető el. Az anterior cinguláris kéreg az érzelmek kezelésében és motoros funkciókban játszik szerepet, míg a posterior része a vizuospatialitás és a memória működésében vesz részt (Bush és mtsai, 2000). A cinguláris kéreg egyfajta szűrő és erősítő szerepet lát el, ahol a kognitív és affektív komponensek –klasszikusan mondva az ész és érzelem- összekapcsolása történik. Az anterior cinguláris részt továbbá összefüggésbe hozták olyan jelenségekkel, amikor intellektuális ötletekre (pl. elmenni egy sporteseményre) érzelmi bevonódással, lelkesedéssel reagálunk. (Devinsky és mtsai, 1995) A cinguláris kéreg további szerepet játszik a figyelem regulációjában és a hibaellenőrzésben. Elképzelhető, hogy ez a terület az olyan kórképek, mint a kényszerbetegség, túlzott szorongás vagy impulzivitás kialakulásában is szerepet játszik az érzelmi szignálok nem megfelelő arányú felerősítése által (Bush és mtsai, 2000). Az ACC szerepet játszik a fájdalomérzékelésben is, lézió hatására a fájdalomérzet lecsökken. A beteg tudatában van, ha fájdalmas inger éri, azonban ez nem vált ki belőle negatív érzelmi reakciót és emiatt nem is zavarja őket. (Folz és White, 1962).

Láthattuk, hogy igazolható genetikai kapcsolat van az írisz és az ACC fejlődése között és, hogy az agy ezen területén fellépő oldali asszimetriák és szövethiányok miként befolyásolják a pozitív vagy negatív érzelmek átélésének gyakoriságát és valószínűségét, valamint viselkedéses szinten legfőképp a megközelítő és elkerülő magatartásformák előfordulását. Kutatási célom az íriszstruktúra és a pszichopatológiai státusz összefüggéseit reprodukálni egy magyar mintán. Eddig normál, egészséges egyetemi populáción lett vizsgálva a jelenség, ezért izgalmasnak

tűnik pszichiátriai betegekből mintát képezni. Az eddigi elméletek alapján valószínűsítettük hogy súlyosabb kórképeknél, így a neurodevelopmentális háttérű pszichotikus zavarokban, szembevetendő lesz a különbség az íriszstruktúrában a normál populációhoz képest.

3. Íriszstruktúrabeli eltérések és minor fizikális anomáliák szkizofréniával élők körében

Kutatásunk négy hipotézist vizsgált

Az első hipotézis szerint az íriszstruktúrák és MFA-k az idegfejlődés markerei és szignifikáns különbségek vannak a szkizofrén és kontroll csoport között a Fuchs féle kripták, koncentrikus körök, Wolfflin csomók, pigmentfoltok és MFA-k gyakoriságában. A feltételezés azon az elméleten alapszik, hogy egy sűrűbb szövetű íriszt várunk az egészséges csoportban, ahol a Fuchs kripták negatívan míg a koncentrikus körök pozitívan korrelálnak az írisz sűrűségével. A Fuchs kripták gyakorlatilag szövethiányos területek, míg a koncentrikus körök a pupilla tágulásakor az íriszen létrejött gyűrődések, s egy sűrűbb íriszre jellemzőbb ennek létrejötte. A Wolfflin csomók, pigmentfoltok és MFA-k gyakoribb előfordulását a szkizofrén csoportban az idegrendszer, bőr és írisz közös ektodermális eredetére alapoztuk.

A második hipotézis lehetséges korrelációkat feltételezett az említett íriszkarakterisztikák és MFA-k között. Ha az egyik csoportban gyakoribb előfordulási arányt találunk az említett változóknak, akkor csoporton belül egyéni halmozódást várunk.

Harmadik hipotézisünk nemi különbséget feltételez, ahol a férfiak íriszében gyakrabban találunk eltérést az átlagos strukturális mintázathoz képest, amit Lim és mtsai (2014) korábbi kutatására alapoztuk.

Negyedik hipotézisünk szerint a világos szemszín pozitív korrelációt mutat a Wolfflin csomók gyakoriságával és negatív korrelációt a koncentrikus barázdákkal, amit Van Dyke és mtsai, 1990-es vizsgálatára alapozunk, ahol a barna szemszínt nagyobb írisvastagsággal is összefüggésbe hozták.

Vizsgálati módszerek, eszközök

A kutatáshoz magyar mintát használtunk (N=63). 31 egészséges és 32 szkizofréniával élő személy szívérványhártyájáról készítettünk makrofotókat 30 cm-es távolságból egy 90mm fix fókuszú makrolencsével. A szkizofrénia diagnózisát a DSM-5 alapján állítottuk fel (APA, 2013). Egyéb pszichiátriai betegséggel rendelkezőket kizártunk, a kontroll csoport egészséges felnőttekből állt. Mivel elsősorban az íriszkarakterisztikákat és a MFA-kat vizsgáltuk, ezért más változókat nem vettünk figyelembe (pozitív, negatív tünetek, betegség kezdete). Az említett íriszstruktúrákat a Larsson munkásságában megtalálható referencia fotók alapján végezte egymástól két független értékelő (Larsson és mtsai, 2007). Az interrater reliabilitás (kappa-érték) nagyobb volt, mint 0.75 minden változó esetében.

A MFA-k vizsgálata a Méhes Skála alapján történt, mely 57 minor fizikális anomáliát tartalmaz (Méhes, 1988; Trixler M. és mtsai, 2001; Tényi, 2017). A jeleket testtájanként csoportosítottuk. Világos különbségtételt alkalmaztunk a minor malformációk és a fenogenetikus variánsok között. A skála és a részletes leírása korábban már publikálásra került (Trixler M. és mtsai, 1997, 2001; Tényi és mtsai, 2004). Minden résztvevő tájékoztatás után hozzájárulását adta a vizsgálathoz, melyet a Helsinki Deklarációt követve végeztünk. A MFA-k kvantitatív vizsgálata a jelen van/nincs jelen mentén lett kialakítva értékek nélkül, de ahol lehetett

méréseket is végeztünk tolómérővel és szalaggal, ezzel is növelve az objektivitást. (Tényi és mtsai, 2015; Tényi, 2017).



2. Ábra: Példák a vizsgált íriszstruktúrákra. Különböző egyének szemét párosítottuk a kategorizáláshoz használt skálák két végpontjának vizuális bemutatása céljából. Balról jobbra haladva: Fuchs féle kripták, pigment foltok, koncentrikus barázdák, Wolfflin csomók láthatók (Trixler D. és Tényi, 2017).

Statisztika

A két csoport átlagának megkülönböztetése céljából Mann-Whitney U tesztet végeztünk az ordinális skálákhoz (Fuchs kripták, koncentrikus barázdák, Wolfflin csomók és pigment foltok gyakorisága). A korrelációk feltérképezése végett Pearson féle korrelációt alkalmaztunk. A szignifikancia szint $p=0,05$ (2-oldalú) volt, melyet az IBM SPSS 22-vel hajtottunk végre.

Eredmények

A szkizofrén és kontroll csoport átlagéletkora között nem találtunk szignifikáns különbséget (41 és 37 év), a nemek eloszlásában sem volt szignifikáns különbség a Chi négyzet próba szerint ($\chi^2(1) = 1.2702$, $p = .259$). A férfi-női arány a szkizofrén csoportban 20-12, míg a kontroll csoportban 15-16 volt.

Írisz és minor fizikális anomáliák

Mann-Whitney próba során nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport Fuchs féle kriptáinak gyakoriságában. A koncentrikus barázdák azonban szignifikánsan gyakrabban voltak jelen az egészséges mintában, míg a Wolfflin csomók és pigment foltok a szkizofrénias csoportban fordultak elő sűrűbben.

	Szkizofrén (n=32)	Kontroll (n=31)	Test of difference	Asymp.Significance (2-tailed)
	Mean Rank	Mean Rank	U	p
Fuchs féle kripták	32.27	31.73	487.500	.903
koncentrikus barázdák	27.63	36.52	356.000	.047*
pigment foltok	36.64	27.21	347.500	.041*
Wolfflin csomók	36.16	27.71	363.000	.039*
teljes MFA szám	44.09	19.52	109.000	.000*

1. Táblázat: Különbség íriszkarakterisztikában és MFA-ban a vizsgált két csoport között (Trixler D. és Tényi, 2017).

Nemi hatás

A két csoportot nemek alapján tovább bontva azt találtuk, hogy a szkizofrén férfiak iriszében jelentősen több a pigmentfolt és kevesebb a koncentrikus barázdák, ez a különbség azonban nőknél nem volt jelen. A teljes MFA-szám tekintetében mindkét nem esetében különbséget találtunk a szkizofrén és kontrollcsoport között (2. és 3. táblázat).

	Férfi szkizofrén (n=20)	Férfi kontroll (n=15)	Test of difference	Exact Significance [2*(1-tailed)]
	Mean Rank	Mean Rank	U	p
Fuchs féle kripták	16.53	19.97	120.500	.330
koncentrikus barázdák	14.80	22.27	86.000	.033*
pigment foltok	22.88	11.50	52.500	.001*
Wolfflin csomók	20.45	14.73	101.000	.107*
teljes MFA	23.55	10.60	39.000	.000*

2. Táblázat: Különbségek az iriszkarakterisztikák és MFA-k tekintetében a két csoport között a férfiak tekintetében (Trixler D. és Tényi, 2017).

	Nő szkizofrén (n=12)	Nő Kontroll (n=16)	Test of difference	Exact Significance [2*(1-tailed)]
	Mean Rank	Mean Rank	U	p
Fuchs féle kripták	16.17	13.25	76.000	.328
koncentrikus barázdák	13.50	15.25	84.000	.566
pigment foltok	14.21	14.72	92.500	.871
Wolfflin csomók	16.04	13.34	77.500	.334
teljes MFA	20.92	20.92	19.000	.000*

3. Táblázat: Különbségek az íriszkarakterisztikák és MFA-k tekintetében a két csoport között a nők tekintetében (Trixler D. és Tényi, 2017).

Szemszínbeli különbségek hatása

A teljes mintát világos (szürke, kék, zöld) és sötét (világosbarna, sötétbarna) szemszínre bontottuk. A Mann-Whitney próba szignifikáns eltérést mutatott a két csoport között, míg a sötét szeműeknél kevesebb pigmentfoltot és Wolfflin csomót találtunk. Ez utóbbi egybecseng Van Dyke és mtsai (1990) korábbi kutatásával, miszerint a Wolfflin csomók gyakoribbak a világos szeműeknél. Bár a Chi négyzet próba nem mutatott eltérést a két csoport szemszín eloszlásában ($\chi^2(1) = 0.4287$, $p = .512$), említésre méltó, hogy a kontrollcsoportban voltak a nagyobb számban a világos szeműek (szkizofrén 17/32, kontroll 19/31), mégis kevesebb volt a pigment folt és Wolfflin csomó, mely megerősíti a kapott eredményeket. A koncentrikus barázdák a barna szemű csoportban szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, ez egybecseng azzal a teóriával, hogy a sötétebb szem több melanocitát tartalmaz, ami miatt vastagabb és így

hajlamosabb lesz a gyűrődésre, kialakítva a koncentrikus barázdákat. (Davidson, 2001), (4. Táblázat).

	Sötét (n=27)	Világos (n=36)	Test of difference	szignifikancia (2- oldalú)
	Mean Rank	Mean Rank	U	p
Fuchs féle kripták	31.28	32.54	466.500	.777
koncentrikus barázdák	44.39	22.71	151.500	.000*
pigment foltok	25.13	37.15	300.500	.010*
Wolfflin csomók	26.31	36.26	332.500	.016*
teljes MFA	34.41	30.19	421.000	.356

4. Táblázat: Különbségek az íriszkarakterisztika és MFA-k tekintetében a világos és sötét szemű csoport között, a pszichiátriai diagnózist nem figyelembe véve (Trixler D. és Tényi, 2017).

Korrelációk

A teljes mintában együttjárásokat vizsgálva Spearman rangsor korrelációt alkalmaztunk, mely egy enyhe negatív korrelációt jelzett a koncentrikus barázdák és a Wolfflin csomók között ($r_s(63) = -.347$, $p = .005$), valamint egy közel szignifikáns negatív korrelációt a koncentrikus barázdák és a pigmentfoltok között ($r_s(63) = -.238$, $p = .060$). A várt korrelációk az íriszkarakterisztikák és MFA-k között csak a teljes minta nemek szerinti bontásánál mutatkozott. A férfiaknál közepes korrelációt találtunk a pigmentfoltok és teljes MFA-k mennyisége között ($r_s(63) = -.552$, $p = .001$). Ez a korreláció azonban nem volt a nők körében kimutatható.

Megbeszélés

Az első hipotézisben várt különbség a Fuchs kripták esetében nem jelent meg. Larsson és munkatársai korábbi (2007) kutatása alapján ezen karakterisztikának van a legerősebb genetikai predispozíciója, mi mégis a koncentrikus barázdák, a Wolfflin csomók, a pigmentfoltok és a MFA-k esetében láttunk jelentős eltérést a két csoport között. A Wolfflin csomók és a pigmentfoltok fejlődése nem kapcsolódik agyi régiókhoz, viszont az írisz ektodermális eredete miatt egyfajta minor fizikális anomáliának is tekinthetjük. A korrelációknál a férfi mintában a megnövekedett pigmentfolt mennyiség pozitívan korrelált a többi MFA mennyiségével. Ez a különbség csak férfiak esetében mutatkozott, ami alátámasztja harmadik hipotézisünket, miszerint a férfiak az idegfejlődési deficit vonatkozásában és az írisztérések szempontjából kifejezettebben érintettek. A koncentrikus barázdákat gyakrabban láttuk egészséges mintában és ezek száma negatívan korrelált a Wolfflin csomókkal. A magas számú koncentrikus barázda egy vastagabb íriszt jelezhet, kevesebb Wolfflin csomóval és pigmentfolttal.

A szemszín vonatkozásában hasonló eredményeket kaptunk, mint Van Dyke korábbi (1990) kutatása, ahol a világos szeműeknél gyakrabban jelentkeztek Wolfflin csomók. Bár a szkizofrén mintában kevesebb volt a világos szemű, mégis ebben a csoportban volt a legtöbb a Wolfflin csomók és pigmentfoltok mennyisége. Fontos azonban megemlíteni, hogy a szkizofréniát számos agyi régióval hozták összefüggésbe. Ghlan és mtsai 2008-as metaanalízisükben csökkent sűrűségű szürkeállományt találtak a bilaterális insuláris kéregben, az anterior cinguláris régióban, a bal parahippocampális gyrusban, a bal középső frontális gyrusban, a postcentrális gyrusban és thalamuszban (Glahn és mtsai,2008). Ezen elemzésből és számos más elemzésből is láthatjuk, hogy a szkizofrénia nem hozható összefüggésbe csupán egy agyi régióval, jelen esetben az ACC-vel. A szemben megjelenő szövethiányt azonban egyedül az

ACC-vel hozták eddig összefüggésbe. Későbbi kutatásokban az íriszkarakterisztikák és az agyvulumenek összefüggéseinek vizsgálata látszik szükségesnek.

Vizsgálatunk limitációja, hogy az alacsony elemszám következtében a két csoport további felosztásának hiánya miatt nem tudtunk multifaktoriális elemzést végezni, a diagnózis, a nem és a szemszín összefüggéseinek elemzése az íriszstruktúrával és a MFA-k számával különállóan történtek.

Konklúzióként kiemelendő, hogy tudomásunk szerint a szakirodalomban ez az első olyan vizsgálat, ahol szkizofrén páciensek íriszstruktúráját és a minor fizikális anomáliák összefüggéseit vizsgálták (Trixler D. és Tényi, 2017). Vizsgálatunk eredményei szerint szignifikáns különbségek mutatkoznak egyes íriszstruktúrákban és jelentős eredmény a nemi hatás igazolása is. Kutatásunk alapján a korábban említett íriszkarakterisztikák (koncentrikus barázdák, a Wolfflin csomók, a pigmentfoltok) tekinthetők egyfajta újonnan leírt MFA-nak, azok beilleszthetők a Méhes-skálába és használhatók új biomarkerekként. A téma újszerűsége miatt azonban további kutatások látszanak szükségesnek nagyobb mintákon.

4. Irodalom

Akabaliev, V, Sivkov, S, Mantarkov, M. 2014. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord*, 16:633-641.

Akbarian, S., Bunney, WE., Potkin, SG., Wigal, SB., Hagman, JO., Sandman, CA., Jones, EG., 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 169-177.

Akbarian, S., Vinuela, A. Kim, J.J., Potkin, S.G., Bunney, W.E., Jones, E.G. 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50:178-187.

Alexander, R.L., Mukherjee, S., Richter, J., Kaufmann, C.A. 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia. *J. Nerv Ment Dis*, 182:639-644.

American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.

Anil K, Ruud B, Charath (szerk.). 1996. *Biometrics: personal identification in networked society*. Springer, New York

Arnold, S.E., Hyman B.T., van Hoesen, G.W., Damasio, A.R., 1991. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 625-632.

Bassett JF, Dabbs JM: 2001. Eye color predicts alcohol use in two archival samples. *Personality and Individual Difference* 31: 535–539.

- Benes, F.M., Davidson, J., Bird, E.D., 1986. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 43:31-35.
- Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., Sangiovanni, J.P., Vincent, S.I., 1991. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatr*, 48:998-1001.
- Berecz H., Csábi Gy., Herold R., Trixler D., Fekete J., Tényi T. 2017. Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders. A systematic review of the literature. *Psychiatria Hungarica*, 32,108-127.
- Berecz H., Csábi Gy., Jeges S., Herold R., Simon M., Halmai T., Trixler D., Hajnal A., Tóth Á.L., Tényi T. 2017. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders- Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Research*, 249, 120-124.
- Berry DS: 1990. Taking people at face value – Evidence for the kernel of truth hypothesis. *Social Cognition* 8:343–361.
- Bogerts, B., Meerts, E., Schonfeld-Bausch, R., 1985. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 42:784-791
- Bruton, C.J., Crow, .TJ., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C., Roberts, G.W., 1990. Schizophrenia and the brain: a prospective cliniconeuropathological study. *Psychol Med*, 20: 285-304.
- Buckley, P.F., 1998. The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 186:79-86.
- Burbach, JP, Smits S, Smidt MP: 2003. Transcription factors in the development of midbrain dopamine neurons. *Annals of The New York Academy of Sciences* 991:61-68.
- Bush G, Luu P, Posner MI: 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4(6):215-222.

Coplan R, Coleman B, Rubin K: 1997. Shyness and little boy blue: iris pigmentation, gender, and social awareness in preschoolers. *Developmental Psychology* 32: 37–44.

Curtis AS, Jack B: 1995. Eye Color and Behavioral Inhibition: A Further Study. *Journal of Research in Personality* 29: 139-44.

Davidson RJ. 1992. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition* 20: 125-151.

Davidson RJ. 2001. Toward a biology of personality and emotion. In: Damasio AR (szerk.). *Unity of knowledge: The convergence of natural and human science*, New York Academy of Sciences, New York, pp.191-207.

Davis, K.L., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148: 1474-1486.

Davis-Silberman N, Kalich T, Oron-Karni V, Marquardt T, Zillig M, Tamm ER, Ashery-Padan R. 2005. Genetic dissection of Pax6 dosage requirements in the developing mouse eye. *Human Molecular Genetics* 14: 2265-2276.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279-306.

Ding YQ, Marklund U, Yuan W, Yin J, Wegman L, Ericson J, Deneris E, Johnson RL, Chen ZF. 2003. Lmx1b is essential for the development of serotonergic neurons. *Nature Neuroscience* 6: 933-938.

Eagle RC. 1988. Iris pigmentation and pigmented lesions: an ultrastructural study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 86: 581–687.

Ellison-Wright Z, Heyman I, Frampton I, Rubia K, Chitnis X, Ellison-Wright I, Williams SC, Suckling, J, Simmons A, Bullmore E: Heterozygous 2004. PAX6 mutation, adult brain structure and fronto-striato-thalamic function in a human family. *European Journal of Neuroscience* 19: 1505-1512.

Falkai, P., Bogerts, B., Rozumek, M., 1988. Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region - a morphometric study. *Biol Psychiatr*, 24:515-521.

Falkai, P., Honer, W.G., David, S., Bogerts, B., Majtenyi, C., Bayer, T.A. 1999. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25:48-53.

Fatemi, S. H., Folsom, T.D. 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, 35:528-548.

Feinberg, I., 1997. Schizophrenia as an emergent disorder of late brain maturation. In.: Keshavan, MS., Murray, RM. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ. Press. 237-252.

Folz EL, White LE. 1962. Pain relief by frontal cingulotomy. *Journal of Neurosurgery* 19:89-100.

Fox NA, Henderson HA, Marshall PJ, Nichols KE, Ghera MM. 2005. Behavioral inhibition: linking biology and behavior within a developmental framework. *Annual Review of Psychology* 56: 235–262.

Glahn D.C., Laird A.R., Ellison-Wright I, Thelen S.M., Robinson J.L., Lancaster J.I., Fox P.T. 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64,774-781.

- Gold, J.M., Herman, B.P., Randolp, C., Wyler, A.R., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1994. Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: a neuropsychological analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 51:265-272.
- Green, M.F., Satz, P., Christenson, C., 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr Bull*, 20:433–440.
- Gualtieri, C.T., Adams, A., Shen, C.D., Loiselle, D., 1982. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J Psychiatry*, 139:640-643.
- Hale BD, Landers Dm, Snyder-Baue, R, Goggin NL. 1980. Iris pigmentation and fractionated reaction time and reflex time. *Biological Psychology* 10: 57-67.
- Harri W: 1987. Western medicine looks at iridology (anatomy of a jaundiced eye). *Journal of the National Iridology Research Association* 1:5-9.
- Harvey, I., Ron, M.A., Duboulay, G., Wicks, D., Lewis, S.W., Murray, R.M., 1993. Reduction of Cortical Volume in Schizophrenia on Magnetic-Resonance-Imaging. *Psychol Med*, 23:591-604.
- Heyman I, Frampton I, Van Heyningen V, Hanson I, Teague P, Taylor A, Simonoff E: 1999. Psychiatric disorder and cognitive function in a family with an inherited novel mutation of the developmental control gene PAX6. *Psychiatric Genetics* 9: 85-90.
- Ito, N, Ito T, Paus R: 2005. The human hair follicle has established a fully functional peripheral equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA). *Experimental Dermatology* 14: 158.
- Jakob, H., Beckmann, H. 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenia. *J Neural Transmission*, 65:303-326.

- Janka, Z.1995. A szkizofrénia kutatás modern neurobiológiai irányzatai. *Psychiatria Hungarica*, 10:185-188.
- Jaworski C, Sperbeck S, Graham C, Wistow G: 1997. Alternative splicing of Pax6 in bovine eye and evolutionary conservation of intron sequences. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 240: 196-202.
- Jensen A M. 2005. Potential roles for BMP and Pax genes in the development of iris smooth muscle. *Developmental Dynamics* 232: 385-392.
- Jeste, D.V., Lohr, J.B., 1989. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46 :1019-1024.
- Johnstone, E., Crow, T., Frith, C.D., Husband, J., Kreel, L., 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*, 7992:924-926.
- Kleisner, K, Kocnar T, Rubesova A, Flegr J. 2010. Eye color predicts but does not directly influence perceived dominance in men. *Personality and Individual Differences*. 49: 59-64.
- Knipschild P: 1988. Looking for gall bladder disease in the patient's iris. *BMJ* 297(6663): 1578–81.
- Kohwi M, Osumi N, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A. 2005. Pax6 is required for making specific subpopulations of granule and periglomerular neurons in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience* 25: 6997-7003.
- Kotrla, K., Sater, A.K., Weinberger, D.R., 1997. Neuropathology, neurodevelopment and schizophrenia. In.: Keshavan, M.S., Murray, R.M. (eds.): *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge, Cambridge Univ Press., 1997, 187-198.
- Kraepelin, E.1893.*Psychiatrie*.4th ed. Barth. Leipzig.
- Larsson M, Pedersen NL, Stattin H: 2003. Importance of genetic effects for characteristics of the human iris. *Twin Research* 6: 192-200.

- Larsson M, Pedersen NL, Stattin H. 2007. Associations between iris characteristics and personality in adulthood. *Biological Psychology* 75(2):165-75.
- Larsson M, Pedersen NL. 2004. Genetic correlations among texture characteristics in the human iris. *Molecular Vision* 10: 821-831.
- Lester D. 1987. Eye color, ectomorphy and autonomic nervous system balance. *Personality and Individual Differences*. 8: 767–768.
- Lewis, S.W., 1997. Psychopathology and brain dysfunction: structural imaging studies. In: Keshavan, M., Murray, R. M. (Eds.), *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge University Press, Cambridge; 1997, pp.178-186.
- Liberg, B., Rahm, C., Panayiotou, A., Pantelis, C. 2016. Brain change trajectories that differentiate the major psychoses. *Eur J Clin Invest*, 46:658-674.
- Lim YW., Park YB., Park YJ. 2014. Experimental study of reliable iris parameters and their relationships with temperament, character, and heart rate variability. *European Journal of Integrative Medicine*, 6:524-531
- Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1993. Neonatal excitotoxic hippocampal damage as an animal model of schizophrenia. *ACNP Abstracts 32nd Annual Meeting* p. 54.
- Méhes, K., 1988. *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Moehler EJ, Brunner R, Wiebel A, Kaufmann C, Resch F. 2006. Association of behavioral inhibition with hair pigmentation in a European sample. *Biological Psychology* 72: 344-346.
- Murray, R. M., O'Callaghan, E., Castle, D.J., Lewis, S.W. 1992. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18:319-332.

- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J*, 295: 681-682.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., Reveley, A.M. 1985. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet*, 326:1023-1026.
- O'Callaghan, E. Larkin, C., Kinsella, A., Waddington, J. 1991. Familial, obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148: 479-483.
- Opitz, J.M., 1985. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*, 144: 252-254.
- Owen, M.J., O'Donovan, M., Thapar, A., Craddock N., 2011. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198:173-175.
- Oyster CW. 1999. The human eye structure and function. Sunderland, Mass. Sinauer Associates, Boston
- Ozgen, H., Hop, J.W., Hox, J.J., Berner, F.A., van Engeland, H. 2010. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 15:300-307.
- Péczy I. 1873. A szivárvány-hártyáról (Iris). Hunyadi Mátyás Intézet, Budapest
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-Garcia, A., Rufián, S., Rojo, E. 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 42: 185-195.
- Pinsky, L., 1985. Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *Issues Rev Teratol*, 3:135-170.
- Posner MI, Rothbart MK. 1998. Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 353: 1915-1927.

- Pujo, J, Lopez A, Deus J, Cardoner N, Vallejo J, Capdevila A, Paus T. 2002. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage* 15: 847-855.
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N.2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*,17:1228-1238.
- Roberts, G.W., Colter, N., Lofthouse, R., Bogerts, B., Zech, M. Crow, T.J., 1986. Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biol Psychiatry*, 21:1043-1050.
- Rosenberg A, Kagan J. 1987. Iris pigmentation and behavioral inhibition. *Developmental Psychobiology* 20: 377-392.
- Rubin KH, Both L. 1989. Iris pigmentation and sociability in childhood: A reexamination. *Developmental Psychobiology* 22: 717-725.
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., Falkai, P.2014. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci*, Vol8, Article 19,1-10.
- Schneider, T.P., Dwork, A.J.2011. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, Enero,69:134-139.
- Shenton, M.E., Chandlee, C.D., Frumin, M., McCarley, R.W. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49:1-52.
- Sturm RA, Larsson M: 2009. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment cell & melanoma research* 22: 544–562.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, „Just the Facts” What we know in 2008. *Epidemiology and etiology*, *Schizophr Res*, 102:1-18.
- Tényi T., Trixler M., Csábi Gy. 2009. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, 112, 11-18.

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

Tényi T. 2017. Biológiai, kognitív és pszichopatológiai jellemzők szkizofréniában, hangulatzavarokban és egyes gyermekpszichiátriai kórképekben. MTA Doktori Értekezés.

Trixler D. 2013. Az emberi írisz mint lehetséges biomarker a személyiséghez. *Psychiat Hungarica*, 28 (2):199-206.

Trixler D., Tényi T. 2017. Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 256, 412-416.

Trixler D., Tényi T. 2018. Írisz-struktúra és minor fizikális anomáliák szkizofréniában. *Psychiatria Hungarica*, 33, Suppl. 1., 134.

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

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

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

Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Faraone, S.V. 1990. Heterogeneity of schizophrenia: conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*, 156:17-26.

Waddington, J. L. 1993. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet*, 341:531-536.

Van Dyke D., Heide F., Van Duyne S., Soucek M. (eds.) 1990. Clinical perspectives in the management of Down syndrome. New York, NY, Springer.

Waldrop, M.F., Goering, J.D. 1971. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry*, 41, 602-607.

- Wallis D, Muenke M. 2000. Mutations in holoprosencephaly. *Human Mutation* 16: 99-108.
- Weinberg, S.M., Jenkins, E.A., Marazita, M.L., Maher, B.S., 2007. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 89:72–85.
- Weinberger D.R., 1991. Anteromedial temporal - prefrontal connectivity: a functional neuratomical system implicated in schizophrenia. In.: Carrol, B., Barret, J. (eds.): *Psychopathology and the Brain*. New York, Raven Press., 1991.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-667.
- Weinberger, D.R., 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346:552-557.
- Xu, T., Chan, R.C.K., Compton, M.T., 2011. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoSOne*, 6 (9), e24129.
- Zipursky, R.B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., Brown, B.W., Pfefferbaum, A., 1992. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49:195-205.

5. Saját publikációk

A PhD Értekezést megalapozó közlemények

Trixler D. 2013. Az emberi írisz mint lehetséges biomarker a személyiséghez. *Psychiat Hungarica*, 28 (2):199-206

Trixler D., Tényi T. 2017. Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 256,412-416.

Impakt factor: 2,223

A PhD Értekezést megalapozó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Trixler D., Tényi T. 2018. Irisz-struktúra és minor fizikális anomáliák szkizofréniában. *Psychiatria Hungarica*, 33, Suppl. 1, 134.

A PhD Értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

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

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

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

Impakt faktor: 2,528

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

Impakt faktor: 2,223

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

A PhD Értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

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

Berecz H., Csábi Gy., Jeges S., Herold R., Simon M., Fekete J.D., **Trixler D.**, Hajnal A., Tóth Á.L., Tényi T. 2018. Minor fizikális anomáliák előfordulása bipoláris I és bipoláris II zavarban –Eredmények a Méhes Skálával. *Psychiatria Hungarica, 33, Suppl. 1.*, 15.

Összesített impakt faktor: 6,974

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, aki lehetővé tette a Klinkai Idegtudományok Doktori Iskolában folytatott kutatásaimat.

Köszönöm programvezetőm és témavezetőm, Prof. Dr. Tényi Tamás segítségét a kutatás megtervezésében és kivitelezésében.

Köszönöm a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA-13-NAP II/12) támogatását.