A mitochondriális encephalomyopathiák pszichiátriai és neuropszichológiai vonatkozásai

Doktori tézis

Dr. Inczédy-Farkas Gabriella

Szentágothai János Idegtudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem

Témavezető:	Prof. Dr. Molnár Mária Judit
Opponensek:	Dr. Nagy Ferenc PhD Dr. Gonda Xénia PhD
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Túry Ferenc PhD
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Kelemen Anna PhD Dr. Baran Brigitta PhD

Budapest
2014

Bevezetés

A mitochondriumok a baktériumokhoz hasonló eredetű sejtorganellumok (endoszimbionta elmélet). Az oxidatív foszforiláció és ATP (adenosine trifoszfát) termelés mellett olyan sejt-specifikus funkciókkal is bírnak, mint a szteroid- és aminosav szintézis, neurotranszmitter metabolizmus, intracelluláris calcium homeosztázis és apoptózis reguláció. A mitochondriumok saját, 16.6 Kb méretű, cirkuláris genommal rendelkeznek (mitochondriális DNS, mtDNS), mely bár a nukleáris DNS-től elszeparált, de azzal complex interakcióban áll [intergenomiális kommunikáció]. Továbbá, a mtDNS mindössze 37 génből áll; a mitochondriális proteinek többségét a nukleáris genom kódolja; ezért mitochondrális betegségeket mindkét genom mutációi okozhatnak.

Bár a prevalencia-becslések széles skálán mozognak, a mitochondriális diszfunkció valószínűleg a leggyakoribb metabolikus abnormalitás, a mitochondriumok sokrétű, a sejt működése szempontjából alapvető funkciója miatt.

Tobb, mint 200 különféle mutációt írtak már le a mitochondriális betegségek hátterében. A mtDNS-re jellemző poliplazmia, heteroplazmia, küszöbeffektus és bottleneck effektus miatt a klinikai tünetek jellege és súlyossága nagyon nagy variabilitást mutathat, akár egy családon belül is. A magas OXPHOS-dependenciájú sejtekben már kis arányú mutáns mtDNS is diszfunkciót okozhat; ezért a központi idegrendszer (KIR), a szív és a harántcsíkolt izomzat a leggyakrabban érintett szervek. A neuronok normál funkcionalitása - a metabolizmus, membrán excitabilitás, a neurotranszmisszió és a plaszticitás - nagymértékben függ a mitochondriumoktól. Egyre növekvő pharmakológiai, genetikai, biokémiai és morfológiai evidencia áll rendelkezésre a mitochondriumok pszichiátriai és neurodegeneratív betegségekben betöltött fontos szerepéről. A mitochondriumok, és a KIR következményes diszfunkciója neurológiai, pszichiátriai és neuropszichológiai tüneteket, illetve ezek kombinációját egyaránt eredményezheti. Ennek ellenére nagyon kisszámú, e tünetek előfordulását szisztematikusan felmérő vizsgálat történt eddig mitochondriális betegek körében.

Célkitűzések

1. A leggyakoribb mitochondriális mutációk frekvenciájának felmérése egy 882 beteget magában foglaló kohorton.

2. Egy 19 mitochondriális betegből álló szubkohort részletes klinikai vizsgálata és a pszichiátriai tünetek előfordulásának felmérése, PMP22-es mutációt hordozó, hasonló súlyosságú fizikális tünetekkel bíró, herediter neuropathiás betegekkel való összehasonlításban.

3. Ugyanezen szubkohort átfogó neuropszichológiai vizsgálata, illesztett egészséges kontrollokkal való összehasonlításban.

4. Egy nőbetegünk részletes esettanulmányának közlése annak érdekében, hogy felhívjuk a figyelmet a mitochondriális betegségekre.

5. Biobank- és regiszterépítés [NEPSYBANK, SCHIZOBANK]

Betegek és módszerek

Epidemiológiai vizsgálat

Összesen 1328 beteget vizsgáltunk, akik Szabolcs-Szatmár-Bereg, Borsod- Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar, Baranya és Pest megye megyei kórházainak, illetve Budapest egészségügyi intézményének neurológiai szakrendeléseiről kerültek beutalásra. Közülük 882 beteget (485 nő, 397 férfi; 740 felnőtt, 142 gyerek, átlagéletkor 38.8±19.1 év) vizsgáltunk az mtDNS hot spot mutációkra, 446 beteget (229 nő, 217 férfi, 366 felnőtt, 80 gyerek, átlagéletkor 35.82±18.47 pedig) a három leggyakoribb LHON mutációra. A további kivizsgálást és genetikai vizsgálatot a Genomikai Medicina Intézeten kívül a Pécsi Tudományegyetemen, illetve a Környezetegészségügyi Intézetben végezték. Felnőtt betegek esetében multiszisztémás tünetegyüttes – epilepszia, ataxia, myopátia, myalgia, lipomatosis, ophthalmoplegia externa, hypoacusis, terhelési intolerancia, kognitív-, pszichiátriai és endokrin dysfunkció különböző kombinációinak – fennállása, gyerekeknél hypotonia, mentális- vagy motoros fejlődésbeli elmaradás, lactacidosis, epilepszia voltak azok a jelek, melyek alapján a mitochondriális zavar lehetősége felvetődött. LHON-ra utaló jelek az unilaterális vagy bilaterális látásélesség-romlás, illetve látásvesztés voltak. A betegek beleeegyező nyilatkozatot írtak alá.

Pszichiátriai és neuropszichológiai vizsgálat

Egy 19, primer mitochondriális mutációt hordozó betegből (Patient 1-19, 13 nő, 6 férfi, átlagéletkor 34±8.43 év, iskolázottság 12.84±1.21 év) álló szubkohorton végeztük el a részletes pszichiátriai és neuropszichológiai vizsgálatot. Kontrollként a pszichiátriai vizsgálatba 10 herediter neuropathiás, PMP22-es mutációt hordozó beteget (HN patients, Patient 20-29, 4 nő, 6 férfi, átlagéletkor: 40±10.99, iskolázottság 14.2±3.85 years), a neuropszichológiai vizsgálatba 13 illesztett egészséges kontrollt vontunk be (9 nő, 4 férfi, átlagéletkor 33.77±9.19, iskolázottság 14±0.9 years). A vizsgálat minden résztvevője a kaukázusi rasszhoz tartozott. Minden résztvevő beleegyező nyilatkozatot írt alá. Kutatásaink megfeleltek a Helsinki Deklarációnak és előzetesen jóváhagyásra

kerültek a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB) által.

Módszerek

A hisztopathológiai vizsgálatot standard módszerek szerint végeztük. A mitochondriális betegségre a ragged blue, ragged red, illetve COX (cytochrom oxidáz) negatív rostok jelenléte utalt. A DNS extrakciót vérből (570 esetben), illetve, ha a vérmintából nem sikerült mutációt kimutatni, harántcsíkolt izomból (312 esetben) végeztük QIAamp DNA Blood or Tissue kit-tel, a gyártó (QIAgen, Hilden, Germany) előírásainak megfelelően. Az A3243G, A8344G és T8993C/G mutációkat a korábban leírt, PCR amplifikációt követő restrikciós fragment hossz polimorfizmus (RFLP) módszerrel detektáltuk.

A teljes mtDNS tRNS-t megszekvenáltuk 200 esetben (120 nő, átlagéletkor: 30.8±11.3, 80 férfi, átlagéletkor: 29.9±13.5), melyekben – a klinikai tünetek és a myopathológiai vizsgálat alapján – nagy volt a mitochondriális betegség fennállásának esélye, de nem találtuk hot spot mutációt

A heteroplazmia arányát Quantity One Szoftverrel (Bio-Rad Corp. Hertfordshire, UK) számoltuk. A mtDNS delékiókat hosszú PCR metodikával kerestük, Phusion DNA Polymerase (Finnzymes) felhasználásával. A PMP22 delékiókat és duplikációkat korábban leírt (Aarskog et al, 2000) real time PCR metodikával detektáltuk. Az 5HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) genotípusokat szintén korábban leírt (Heils et al, 1996) módszerrel állapítottuk meg.

A 19, további vizsgálatra kiválasztott beteg életminőségét a Stanford Health Assessment Questionnaire 20-item Disability Index (HAQ-DI) magyar validált változatával mértük fel. A betegség fennállásának időtartamát, a betegek által szedett gyógyszereket, illetve a képalkotó vizsgálatok eredményeit a betegek dokumentációja alapján állapítottuk meg.

Pszichiátriai vizsgálatunkban a Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory-Short Form, BDI-SF) önkitöltő kérdőíveket, valamint a 21 kérdésből álló, klinikus által felvett Hamilton Depresszió

Skálát (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) és Strukturált Klinikai Diagnosztikus Interjúkat (SCID-I, SCID-II) használtuk.
A neuropszichológiai tesztek közül a Rey Auditoros Verbális Memória Tesztet (RAVLT), a Stroop Color (Stroop C) és Color-Word (Stroop CW) teszteket, a Trail Making Tesztet (TMTA, TMTB), a kategória- (szemantikus) és betűfluencia teszteket és a Wechsler Intelligencia Teszt magyar validált változatát (MAWI) használtuk.

Statisztika

A mutációk frekvenciájának kiszámításához a pozitív eseteket elosztottuk a vizsgált össz-esetszámmal. A 95%-os konfidencia intervallumot (CI) standard módszerek alapján számoltuk. A GSI, BDI, HDRS és HAQ-DI pontszámok közötti korrelációt Pearson's korrelációval számoltuk. A beteg- és kontrollcsoportok közötti különbséget kategorikus változók esetében khi négyzet próbával, folytonos változók esetében paraméteres (t-teszt) és nem-paraméteres (Wilcoxon Mann-Whitney-teszt) próbákkal állapítottuk meg.
Az adatok normalitását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. Minden teszt kétszélű volt, és szignifikánsnak a $p \leq 0.05$ értékeket tekintettük. Az SCL-90-R tesztet a Windows SAS System-mel (Release 9.1 TS Level 1 M3, Statistical Analysis System, SAS-Institute USA) értékeltük ki.

Eredmények

Epidemiológia

A leggyakoribb mtDNS mutációk – A3243G, A8344G, T8993C and T8993G tRNS mutációk és mtDNS deléciók – frekvenciájának felmérését elsőként végeztük el Közép-Kelet-Európában. Az A3243G szubsztitúciót 11 index beteg és további 15 család esetében találtuk meg, ami 2.71 % (95% CI: 0.0207-0.0315). Az A8344G mutáció 13 betegnél volt jelen, 1.45%-os frekvenciát adva (95% CI: 0.0106-0.0187). A tRNS szekvencia-analízisével 200 beteget vizsgálva 6 további patogén mutációt – T3250C, G4298A, A7445G, T7510C és A8332G – azonosítottunk összesen 17 betegnél, összesen 8.5%-ban, az össz kohorthoz viszonyítva 1.67%-ban. A tRNS-ek összesített frekvenciája 6.35% volt a vizsgált betegek körében.

A protein-kódoló gének mutációi közül a T8993C és T8993G szubsztitúciók 4 esetben voltak jelen (0.45%, 95% CI: 0.00038-0.0086).

A primer LHON mutációk közül azA3460G-t 9, a G11778A-t 66, a T14484C-t pedig 5 esetben mutattuk ki, ami 2.02% (95% CI: 0.0135-0.0269), 14.8% (95% CI: 0.1312-0.1648), illetve 1.12% (95% CI: 0.0062-0.0162). A három mutáció összesített frekvenciája 17.94% (95% Cl: 0.1612-0.1976).

Az egyes deléciókat 132 esetben (14.97%, 95% CI: 0.1377-0.1617), a multiplex deléciókat 53 esetben (6.01%, 95% CI: 0.0521-0.0681) detektáltuk.

Pszichiátriai és neuropszichológiai vizsgálat

A további vizsgálatra kiválasztott 19 beteg közül 10 a mtDNS common mutációját hordozta (4-4 esetben az A3243G, illetve az A8344G, 1 esetben az A8332G mutációt). Három betegnek proteinkódoló génben volt mutációja; kettőjük a T8993G, egy beteg pedig az A12770G szubsztitúciót hordozta. Három beteg mtDNS deléciót hordozott, további 4 pedig a mtDNS nonszinkron SNP-it.

A HN csoportban 9 betegnél a PMP22-es gén duplikációját (Charcot-Marie-Tooth phenotype, CMT), 1 betegnél pedig annak delécióját (Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy phenotype, HNPP) találtuk.

Az MTD csoportban 5 beteg 2 hosszú (long-long, L/L), 10 beteg hosszú/rövid (long/short, L/S), míg 4 beteg 2 rövid (short-short, S/S) allélt hordozott. A HN csoportban 3-3 betegnél volt L/L, illetve L/S, 4 betegnél pedig az S/S polymorphizmus jelen.

Az átlag HAQ-DI pontszám 0.82 volt az MTD (tartomány: 0 - 1.625) és 0.71 a HN csoportban (tartomány: 0 - 1.625), ami nem különbözött szignifikánsan, a két csoport hasonló fokú mozgáskorlátozottságára utalva. Hypoacusis, ataxia, myopathia, neuropathia, terhelési intolerancia voltak a MTD csoport leggyakoribb tünetei. A HN betegeket a disztális típusú paresis és izomatrophia érintette leginkább. Néhány beteg pszichiátriai gyógyszereket is szedett a vizsgálat idején. Képalkotó vizsgálattal több beteg esetében találtuk eltérést, leggyakrabban cerebrális vagy cerebelláris atrophiát.

A MTD és HN csoportok BDI-SF és HDRS pontszámai szignifikáns különbséget mutattak (12.85 vs 4.40, $p<0.031$, and 15.62 vs 7.30, $p<0.043$), csakúgy, mint az SCL-90-R skála GSI (1.44 vs 0.46, $p<0.013$) és alskála pontszámai, kivéve a szomatizációt. Az S/S genotípust hordozók alacsonyabb depresszió pontszámmal bírtak a MTD csoportban (BDI: 4.5 vs 11.8). A SCID-I interjúval több pszichiátriai betegséget detektáltuk az MTD csoportban, jelenleg fennálló diagnózist 6 (31%), múltbeli diagnózist 8 (42%), élettartam prevalenciát összesen 9 (47%) esetben. Személyiségzavart 8 esetben találtunk, ami a csoport 42%-a.

A HN csoportban magasabb depressziópontokat kaptak az 5HTTLPR 2 rövid allélját hordozó betegek (BDI: 6.75 vs 2.83). Három betegnél (30%) volt jelen fennálló vagy múltbeli pszichiátriai diagnózis. Az élettartam prevalencia 20% (2 beteg) volt dysthymiára, 10%-10% (1 beteg) major depresszióra, bipoláris II, általános egészségi állapot miatti hangulatzavarra és alkohol abúzusra egyaránt (Table 11). Személyiségzavart ebben a csoportban nem detektáltunk.

A RAVLT teszten pozitív korreláció volt a próbák és a felidézett szavak száma között, ami a kontroll csoportban volt erősebb ($r=0.603$, $p<0.0001$ for patients vs. $r=0.748$ $p<0.0001$ for controls). A látható tanulási hatás ellenére szignifikáns csökkenést mutattunk ki a betegek azonnali- (RAVLT1, mean of patients = 5.46 ± 2.1062, mean of controls = 8.0 ± 1.354, $p = 0.0015$) és késleltetett felidézésében (RAVLT6, mean of patients: 7.15, mean of controls = 12.15, $p = 0.0001$) egyaránt. Az elolvasott szavak

száma szignifikánsan különbözött a két csoportban a Stroop C és Stroop CW teszten is (Stroop C_60 beteg: 65.77±27.7, kontroll: 87.08±8.36, p = 0.018, Stroop CW_60 beteg: 42.77±22.9, kontroll: 61±11.68, p = 0.021) A TMT teszten a betegek teljesítménye nem érte el a normál tartományt (TMTA: 96.39 vs. 86 (1. percentilis), TMTB: 186.08 vs. 155 (10. percentilis). Bár a betegek hiba nélkül teljesítették a feladatot, a motoros funkciók károsodása a feladat lassú teljesítésében megmutatkozott (TMTA time beteg: 96.39 ± 62.5 msec, kontroll: 34.15 ± 8.1 msec, p = 0.0016). A TMTB motoros és exekutív funkciókat egyaránt mérő, komplexebb feladatában még jobban megmutatkozott a betegek lemaradása (TMTB idő beteg: 186.08 ± 109.3 msec, kontroll: 64.39 ± 26.8 msec, p = 0.0007). Mindkét csoport a kategóriafluencia-teszten teljesített jobban (beteg: 48.77 ± 21.8 vs 23 ± 11.9 (p = 0.0001), kontroll 67.77 ± 12 vs 38.8 ± 10.1 (p = 0.0001). A két fluenciateszt átlagainak szignifikáns különbsége hasonló mintázatra utalt a két csoportban.

A WAIS teszt a normál tartomány alsó határán lévő intelligenciát mutatott (FSIQ beteg: 95.2 ± 22.8, kontroll: 123.7 ± 8.6, p = 0.0003, a betegek teljesítménye a kontrollok százalékában 76.9%). Mind a VQ, mind a PQ szignifikáns különbséget mutatott a két csoportban, utóbbi nagyobb mértékben (VQ beteg: 97.00 ± 15.7, kontroll: 117.62 ± 9.9, p = 0.0007, betegek teljesítménye 82.5%-a a kontrollokénak), PQ beteg: 94.1 ± 28.8, kontroll: 127.23 ± 8.3, p = 0.0006, betegeké 73.9%-a a kontrollokénak).

A hosszú TMTA idejű (>100 sec) betegek alcsoportjának szignifikánsan alacsonyabb volt a WAIS Block Design pontszáma (71.6 vs 96.25, p = 0.0497). Az életkor szignifikáns pozitív korrelációjában állt mind a StroopC_60 pontszámmal (r = 0.601, p= 0.029), mind a TMTA idővel (r = 0.609, p = 0.027). A HAQ-DI pontszám az FSIQ-val állt negatív korrelációban (r = -0.594 p = 0.032). A tRNS mutációt hordozó betegek teljesítménye szignifikánsan rosszabb volt a MTD betegcsoport többi tagjától mind a RAVLT5 (p = 0.01), mind a betűfluencia (p = 0.009) teszteken. A normál képalkotó vizsgálattal rendelkező betegeknek magasabb volt az FSIQ (110 vs 91.33), VQ (103.25 vs 94.22) és PQ (115.75 vs 84.44) pontszámuk. A cerebellum strukturális károsodása mellett alacsonyabb PQ pontszámokat (68 vs 105, p = 0.042), és nagyobb VQ-PQ különbséget (22 vs 5, p = 0.029) mértünk). Egy nőbetegünk esetében 6 hónap különbséggel meg tudtuk ismételni a neuropszichológiai vizsgálatot, ami a tünetek progresszióját mutatta.

Esetbemutatás

Most 52 éves nőbetegünk tünetei gyakori gyerekkori hányásokkal kezdődtek, később ataxia, egyensúlyzavar, halláscsökkenés, gastrointestinális gyulladások és dysthymia uralták a klinikai képet. Multisystemás tünetei nehezen szintetizálható, időben változó képet mutattak. Fahr szindróma, CADASIL, pseudohypoparathyreosis, majd szomatizációs zavar diagnozisokat kapott, ez utóbbi évekkel késleltette leszázalékolását. Centrumunkban magas nyugalmi laktát (4 mmol/l), kreatin-kináz (305 U/l) és laktát-dehydrogenáz (490 U/l) értékek mellett bilaterális ptosist, dysarthriát, diffúz hypotroph izomzatot, hypoesthesiát, generalizált areflexiát és markáns törzsataxiát találtunk, szubklinikus depresszió és kognitiv károsodás mellett. A mitochondriális betegségre utaló számos jel alapján elindított myopathológiai és genetikai vizsgálat igazolta a MELAS diagnózisát.

Regiszter- és biobank építés

A NEPSYBANK-ot több más neurodegeneratív betegség mellett a mitochondriális betegek adataival bővítettük. A betegségalapú biobankban fenotípus és környezeti adatok mellett DNS, RNS, teljes vér, plazma, liquor, különböző bioptátumok és fibroblaszt-kultúrák tárolására van lehetőség. Klinikai adatok, mint anamnézis, gyerekkori fejlődés, státusz, EKG, elektrofiziológiai- és légzési lánc aktivitás mérések, képalkotó – és laborvizsgálatok eredményei, gyógyszerelés is bevitelre kerülnek. A NEPSYBANK koordinálja a hazai neurológiai és pszichiátriai centrumok biobank tevékenységét, fókuszában a mitochondriális betegségek mellett stroke szindrómák, demenciák, motoneuron betegségek, mozgászavarok állnak. Másik fókuszunk a SCHIZOBANK volt, melybe 2009 és 2013 között az öt hazai centrumban összesen 535 schizophren beteget vontunk be. A mitochondriális dysfunkció és a schizophrenia közötti szoros kapcsolatot egyre szaporodó irodalmi adat támasztja alá. E biobank erőssége a részletes fenotípizálás, nagyszámú klinikai adat és biológiai minta felvétele (www.schizobank.hu).

Összefoglalás

1. Közép-Európa első, a leggyakoribb mtDNS mutációk – A3243G, A8344G, T8993C, T8993G – és mtDNS deléciók frekvenciáját felmérő epidemiológiai vizsgálatát végeztük el. Eredményeink megegyeznek a más kaukázusi populációkban mért frekvenciákkal. A közölt frekvencia adatok nagy variabilitása a szelekciós kritériumok és a vizsgált szövet különbözőségeinek tudható be. A prevalencia-vizsgálatoknak fontos szerepe van a mitochondriális betegségek jelentőségének felbecslésében és az érintett betegek megfelelő gondozásában.
2. Átfogó pszichiátriai vizsgálattal mutattuk ki, hogy a pszichiátriai tünetek, különösképpen az affektív zavarok, gyakrabban fordulnak elő a mitochondriális betegek körében, mint a hasonló súlyosságú szomatikus tünetekkel élő herediter neuropathiás betegeknél.
3. A mitochondriális betegek egy jól definiált csoportjának vizsgálata alapján bemutattuk az e betegekre jellemző kognitív hanyatlás eddig ismeretlen aspektusait. Vizsgálatunkban csökkent, de kiegyensúlyozott intelligenciaprofilt, elsősorban nonverbális funkciók károsodását, számos fokális tünetet találtunk. A kognitív hanyatlás mértéke meghaladja a klinikailag, illetve képalkotó vizsgálatok alapján megbecsülhető mértéket, a mtDNS bármely típusú mutációja mellett fennállhat és az alapbetegségtől független progressziót mutat.
4. Annak érdekében, hogy az orvostársadalom figyelmét felhívjuk a mitochondriális betegségek, a megfelelő és minél koraibb diagnózis jelentőségére, egyik betegünk esettanulmányát részleteiben közöltük. Nála a szomatizációs és konverziós zavar tüneteihez hasonló klinikai kép mellett mitochondriális betegségre utaló laboreltérések és pozitív családi anamnézis volt jelen, diagnózisa mégis évtizedeket késett.
5. Regiszter- és biobanképítő tevékenységünk a neurodegeneratív betegségek (NEPSYBANK) és a schizophrenia (SCHIZOBANK) országos biobankjának felállítására, illetve bővítésére terjedt ki.

Publikációk listája

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Reményi V, Inczédy-Farkas G, Komlósi K, Gál A, Pentelényi K, Karczagi V, Melegh B, Molnar MJ: Retrospective assessment of the most common mitochondrial DNA mutations in a large Hungarian cohort of suspect mitochondrial cases. Mitochondrial DNA. 2014 Jan 17. (Impakt faktor: 1.7)

2. Inczedy-Farkas G – Trampush JW, Perczel-Forintos D, Beech D, Andrejkovics M, Varga Z, Remenyi V, Gal A, Bereznai B, Molnar MJ: Mitochondrial DNA Mutations and Cognition: a Case-Series Report. Archives of Clinical Neuropsychology 2014 Jun;29 (4):315-21 (Impakt faktor: 2.0)

3. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, Varga Z, Balla P, Udvardy-Meszaros A, Bereznai B, Molnar MJ: Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. Behav Brain Funct. 2012 Feb 13;8:9. (Impakt faktor: 2.13)

4. Inczedy-Farkas G, Molnár MJ: Biobanks. Orvosképzés. 2011 86:(3:3) 289-290.

5. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Meszaros A, Gal A, Blasko Gy, Bereznai B, Molnar MJ: MELAS syndrome mimicking somatoform disorder. Central European Journal of Medicine. 2011 Vol. 6(6); 758-761. (Impakt faktor: 0.312)

6. Inczédy-Farkas G, Benkovits J, Balogh N, Álmos P, Scholtz B, Zahuczky G, Török Z, Nagy K, Réthelyi J, Makkos Z, Kassai-Farkas Á, Égerházy A, Tűzkő J, Janka Z, Bitter I, Németh G, Nagy L, Molnár MJ. SCHIZOBANK- Magyar schizophrenia biobank a schizophrenia-kutatás és a személyre szabott orvoslás szolgálatában. Orv Hetil. 2010 Aug 29;151(35):1403-8.

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások és poszterek

1. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, Udvardy-Meszaros A, Varga Z, Molnar MJ: Mitochondrial psychiatry: Clinical practice supports the hypothesis. Mitochondria in life, death and disease, 9-13 May 2012, Crete

2. Reményi Viktória, Inczédy-Farkas Gabriella, Spisák Sándor, Bereznai Benjamin, Gál Anikó, Molnár Mária Judit: A mitochondrialis DNS resequenálás a mitochondrialis betegségek genetikai diagnosztikájában. Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság X. Konferenciája. 2011. December 2-3., Budapest

3. Remenyi V, Inczedy-Farkas G, Kalmar T, Spisak F, Bereznai B, Gal A, Rasko I, Molnar MJ: The potentials and pitfalls of genetic resequencing in mitochondrial encephalomyopathies. 7th PhD Symposium Young Scientist Association of the Medical University of Vienna, June 15-16th 2011, Vienna, Austria

4. Molnar MJ, Gal A, Reményi V, Bereznai B, Pal Z, Inczedy-Farkas G, Tyynisma H, Suomalainen A: Nuclear-mitochondrial intergenomial miscommunication. 8th Congress of the Hungarian Humangenetic Society, 2-4th September, 2010, Debrecen, Hungary

5. Inczedy-Farkas G, Meszaros A, Andrejkovics M, Gal A, Remenyi V, Molnar MJ: Neuropsychological and psychiatric alterations caused by mutations of the mitochondrial DNA, American Psychiatric Association, 163rd Annual Meeting, 22-26th of May, 2010, New Orleans, LA, USA

6. Inczedy-Farkas G, Gal A, Pentelenyi K, Remenyi V, Balla P, Andrejkovics M, Molnar MJ: Familial depression associated with two novel T8310G and T8311A mtDNA mutations. 9th World Congress of Biological Psychiatry, June 28th - July 2nd, 2009, Paris, France

Egyéb közlemények

1. Nyiro G, Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, Pal Z, Molnar MJ: The effect of the CYP 2C19*2 polymorphism on stroke care. Acta Physiol Hung. 2012 Mar 99(1):33-9. (Impact factor: 0.821)

2. Nemeth Gy, Inczedy-Farkas G: Fragilis X: Az autizmus rejtélyének megoldása? Szerkesztőségi közlemény. ’Neurology’ magyarul 2011 július-szeptember; 1(2-3): 65-66.

3. Makkos Z, Fejes L, Inczédy-Farkas G, Kassai-Farkas Á, Faludi G, Lazáry J: Kannabisz-használat mellett kialakuló szkizofréniaspektrum-zavar klinikai jellegzetességeinek vizsgálata. Neuropsychopharmacol Hung 13(3):127-38.

4. Makkos Z, Fejes L, Inczedy-Farkas G, Kassai-Farkas A, Faludi G, Lazary J.: Psychopharmacological comparison of schizophrenia spectrum disorder with and without cannabis dependency. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Jan 15;35(1):212-7 (Impakt faktor: 3.247)

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet mindazoknak, akik az értekezés elkészítésében segítségemre voltak. Intézetvezetőmnek, témavezetőmnek, **Prof. Dr. Molnár Mária Juditnak**, szakmai útmutatásaiért, sokirányú támogatásáért. Kollégáimnak, a bemutatott munkákhoz való hozzájárulásukért; **Reményi Viktóriának, Dr. Gál Anikónak, Pentelényi Klárának** a molekuláris genetikai analízisekben és az epidemiológiai vizsgálatban végzett munkájukért, **Udvardy-Mészáros Ágnesnek** és **Dr. Andrejkovics Mónikának**, akik a neuropszichológiai vizsgálatokat végezték, **Varga Zsófiának**, aki a statisztikai elemzést végezte. **Dr. Balla Petrának**, aki a pszichiátriai vizsgálatokban segített, **Dr. Bereznai Benjaminnak**, aki az izombiopsziákat végezte. **Báthory Györgyi** vezető asszisztensnek, **Markó Mariannának, Stralendorff Mettának, Sáry Mónikának, Tóth Andreának, Dr. Balicza Péternek** és a Genomikai Medicina Intézet minden munkatársának, segítségükért. Köszönjük számos megyei kórház neurológiai szakrendelésének, hogy betegeiket továbbküldték hozzánk, genetikai vizsgálatra.

Köszönet illeti Joey W. Trampush es Danielle Beech kollégáimat a Zucker Hillside Hospital-ban, akik jelentősen hozzájárultak a neuropszichológiai study publikálásához.

A SCHIZOBANK építésében **Magyarósi Szilvia**, **Dr. Nagy Krisztián** és **Dr. Németh György** voltak segítségemre a Richter Gedeon Zrt-től. Hálával tartozom **Dr. Kassai-Farkas Ákos** osztályvezető és **Dr. Makkos Zoltán** osztályvezető-helyettes Uraknak, a biobank építésében nyújtott támogatásukért, továbbá a Nyírő Gyula Kórház I. Pszichiátriai Osztálya valamennyi orvosának, betegeik referálásáért, nővéreinek, különösképpen **Maurer Máriának** a vérvételekért és egyéb gyakorlati segítségükért.

Blaskó Görgy Professzor Úrnak az esetbemutatásban szereplő beteg referálásáért, a publikáció elkészítésében való segítségéért.

Köszönöm **Dr.Varga Edinának** házi opponensi munkáját, dolgozatomhoz való hasznos és építő hozzáfűzéseit. **Prof. Dr. Simon Lajos** ex-témavezetőmnek és **Prof. Dr. Bitter István**nak a PhD hallgatói pozícióba való ajánlásukért.

Köszönöm betegeink beleegyezését, türelmét és hozzájárulását, ami alapfeltétele volt vizsgálataink elvégzésének.