

MAGATARTÁSI FENOTÍPUSOK ÉS KOGNITÍV SAJÁTSÁGOK MENTÁLIS RETARDÁCIÓBAN

Csábi Györgyi¹, Tényi Tamás²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, ¹Gyermekgyógyászati Klinika, ²Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Érkezett: 2006. szept. 12. Elfogadva: 2006. okt. 8.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintő tanulmányukban az egyes mentális retardációval járó betegségekben megjelenő specifikus viselkedéssajátosságokkal, az ún. magatartási fenotípusokkal, továbbá az adott betegségben észlelhető kognitív deficitek sajátosságaival foglalkoznak. A magatartási fenotípus fogalmát 1972-ben Nyhan írta le. Lényege, hogy bizonyos genetikai szindrómák jellemezhetőek specifikus viselkedésmintázatokkal, mely tünet ismerete segíthet a diagnózis korai felismerésében. A magatartási fenotípus sajátos mintázata a motoros, kognitív, nyelvi és szociális abnormalitásoknak, amelyek következetesen kapcsolódnak egy biológiai/idegfejlődési zavarhoz. Az adott betegségben a magatartási fenotípus megjelenésének valószínűsége magas, de nem minden esetben van jelen. A jövőben egy izgalmas terület lesz annak a tanulmányozása, hogy mi a neurobiológiai oka egy adott magatartási fenotípus megjelenésének illetve elmaradásának az egyes genetikai szindrómákban.

KULCSSZAVAK: mentális retardáció – magatartási fenotípus – biológiai markerek – kognitív deficitek – idegfejlődés

BEHAVIORAL PHENOTYPES AND COGNITIVE CHARACTERISTICS IN MENTAL RETARDATION

The authors in a review article deal with characteristic cognitive and behavioral features appearing in mental retardations, which later are referred as behavioral phenotypes. Nyhan (1972) introduced the term „behavioral phenotype” to describe outwardly observable behavior so characteristic of children with genetic disorders that its presence suggests the underlying genetic condition. The behavioral phenotype is a characteristic pattern of motor, cognitive, linguistic and social abnormalities that is consistently associated with a biological/ neurodevelopmental disorder. This does not mean that the behavior is present in all instances but that the probability of its occurrence is increased. In the future, more may be learned about brain mechanisms and gene-brain interactions by comparing those with behavioral involvement with others with the same syndrome but without the behavioral features.

KEYWORDS: mental retardation – behavioral phenotypes – biological markers – cognitive deficits – neurodevelopment

A mentális retardációval foglalkozó kutatások területén az utóbbi időben világossá vált, hogy a genetikai szindrómákhoz specifikus fizikális és magatartási sajátosságok társulnak, mely utóbbiakat magatartási fenotípusoknak is nevezzük. Ebben a dolgozatban áttekintjük a neurodevelopmentális zavarok-

hoz társuló magatartási fenotípusokat, így foglalkozunk a (1) Down-szindróma, a (2) velocardiofaciális szindróma, a (3) Smith-Magenis szindróma, a (4) Turner szindróma, a (5) Rett szindróma, a (6) Lesch-Nyhan szindróma, a (7) Prader-Willi szindróma, az (8) Angelman szindróma, a (9) fragilis X szindróma, és a (10) Williams szindróma esetében megjelenő magatartási fenotípusokkal és kognitív profillal. Ismertetjük a főtálas magzati alkohol szindrómában megjelenő magatartási fenotípus sajátosságait is. Ezzel fel szeret-

Köszönetnyilvánítás

Az első szerző a tanulmány készítésekor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgozott.

nénk hívni a figyelmet arra, hogy nemcsak genetikai, hanem külső, környezeti tényezők is kiválthatnak specifikus magatartásmintázatokat. A dolgozat minden esetben egy rövid áttekintést nyújt a szindrómáról, terjedelmi lehetőségeinket azonban meghaladná a részletes genetikai, klinikai, illetve a terápiás vonatkozások tárgyalása. Munkánk elsődleges célja a magatartási fenotípusok és a kognitív sajátságok ismertetése és az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok áttekintése volt.

Történeti vonatkozások

Az intellektuális károsodással kapcsolatos magatartási jegyekről Down publikált először 1887-ben (Down, 1887). A neve után elnevezett szindróma esetében kiemeli, hogy „jelentős képességet mutatnak az utánzásra...jókedvük színezi a mimikájukat”. 1932-ben Critchley és Earl mutatott rá a sclerosis tuberosa-hoz társuló magatartási jegyekre, kiemelik ezen személyek különös és súlyos viselkedési problémáit (Critchley, Earl, 1932). Bár a mentális retardációhoz kapcsolódó specifikus magatartási és pszichiátriai jegyek és tünetek korán felismerésre kerültek, a 20. század végéig ezek szisztematikus kutatására mindaddig nem került sor (Flint, 1998). A kognitív defícitek iránti fokozott érdeklődés és a genetikai adatok adekvátabb interpretációjának igénye adott fellendülést a magatartási fenotípusok kutatásának. A kutatások kiterjesztésének több oka is van (O'Brien, 1992). Az egyik, hogy szaporodtak azok az adatok, amelyek ismételt megerősítést nyertek egy adott szindrómára jellemző magatartási fenotípus vonatkozásában. A másik ok, hogy jelentős adathalmaz gyűlt össze egy-egy betegség esetében a betegekkel együtt élő családtagoktól, önszertartozó csoportoktól. Egy harmadik tényező, hogy a szaporodó genetikai adatok révén új felismerések váltak elérhetővé, amelyek a humán genom és az egyén magatartásának összefüggéseire vonatkoznak. A neuroanatómiai és képalkotó eljárásokkal feltárt neurofiziológiai ismeretek mellett egyre inkább a magatartást objektíven mérő és feltérképező skálák elterjedése is hozzájárult a magatartási fenotípusok feltérképezéséhez. Nyhan vezette be 1972-ben a magatartási fenotípus elnevezést, amely alatt egy olyan konzekvensen jelentkező magatartást értett egy adott genetikai szindróma esetén, amely révén az adott szindróma meglétére komoly gyanú fogalmazható meg. A kényszeres önszertartást említve, amely oly jellemző

Lesch-Nyhan szindrómában, Nyhan (1976) megjegyzi: „Úgy érezzük, van egy mintázata a szokatlan viselkedésnek, amely egyedi ezen gyermekekre... a sztereotíp jegyek mintázata utalhat a központi idegrendszeret érintő strukturális károsodásokra.” Kezdetben elsősorban a magatartás leírására helyeződött a hangsúly egy-egy szindróma esetében, újabban egyre inkább a magatartási sajátságok mögött húzódó neurobiológiai folyamatok megértése vált központivá, így azon kognitív sajátságok és a szociális interakciót jellemző jegyek tanulmányozása válik elsődlegessé, amelyek révén a magatartási fenotípus mintegy kibomlik egy adott genetikai deficitből.

A magatartási fenotípus definíciója

Harris (1987, 1998, 2006) hangsúlyozta, hogy a magatartási fenotípusok sztereotíp viselkedési minták, amelyek megbízhatóan azonosíthatók egy adott neurodevelopmentális zavarban szenvedő betegcsoport esetében, és amely magatartási jegyek „nem tanultak”. Ezt a megközelítést deskriptívnek nevezhetjük, mivel itt a kiindulópont a viselkedés maga. A Rett szindróma esetében elmondható, hogy specifikus magatartásmintázat, a kéz és kéz-száj sztereotípiája révén ismerték fel (The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group, 1988), jóval azelőtt, hogy a genetikai etiológia ismert lett volna. Ezentúl fontos, hogy a deskriptív megközelítés nem zár ki szerzett szindrómákat, mint pl. a főtális alkohol szindrómát, amelyre éppúgy jellegzetes lehet egy magatartásmintázat, mint a genetikai meghatározottságú szindrómákban. Ebben a szindrómában az alkohol hatására bekövetkező sejthalál, az abnormalis középvonali agyfejlődés, a magatartási problémák és a tanulási nehézségek, amelyek mentén a környezeti noxa és a következményes fenotípus összefogható (Harris, 1998, Ikonomidou és mtsai, 2000). Flint és Yule (1994) az alábbi definíciót ajánlják: „A magatartási fenotípus egy karakterisztikus mintázata a motoros, kognitív, nyelvi és szociális abnormalitásoknak, amelyek következetesen kapcsolódnak egy biológiai zavarhoz.” Ez nem jelenti azt, hogy a magatartás minden esetben jelen van, hanem hogy a valószínűsége a megjelenésének jelentősen megnövekedett. A jövőben egy izgalmas terület lesz annak a tanulmányozása, hogy mi a neurobiológiai oka egy adott magatartási fenotípus megjelenésének illetve elmaradásának egy-egy genetikai szindróma esetében (Harris, 2006). A maga-

tartási fenotípusok definiálása kapcsán Skuse (2000) az alábbiakat hangsúlyozza: (1) a magatartási jegyek hasonlóan, mint a fizikális jegyek fokozott valószínűséggel jelennek meg, de nem jelennek meg minden esetben, (2) az egyén genetikai háttere meghatározza a genotipikus expressziót, (3) környezeti tényezők módosíthatják az expressziót, (4) a magatartási sajátságokat az intellektuális károsodás mértéke befolyásolhatja, (5) egérmodellek, amely kiterjedten használtak a magatartási fenotípusok kutatásában, nem minden esetben ismétlik a humán patológiában észlelteket. Fontos kiemelni, hogy a gén és a magatartás közötti összefüggés igen komplex a genetikai szindrómák esetében is (Rutter, 2006). Így például a Lesch-Nyhan szindróma esetében a purin metabolizmus zavara egyértelműen vezet a húgysav felszaporodáshoz és vesekő képződéséhez, de az út, amely a mozgászavar és az önsértő magatartás kialakulásához vezet nem direkt, és valószínűsíthetően a dopamin neuronok arborizációjára történő, részben még ismeretlen effektusokon keresztül érvényesül (Harris, 1998).

Pszichopatológia és magatartási fenotípusok

A magatartási fenotípusok kutatásában gyakran használnak standardizált mérőskáákat (Ikomidou és mtsai, 2000; O'Brien, 1992), és különösen izgalmasnak látszik azon terület, amely bizonyos speciális képességek – mint a számolásban vagy a zenében testesülő tehetség – megjelenését tanulmányozza (Hill, 1978). A specifikus magatartási fenotípusok mellett számos ún. nem-specifikus kognitív és magatartási jegy is ismert mentális retardációkban és neurogenetikus valamint neurodevelopmentális zavarokban. Ilyenek a figyelemzavarok, a hiperaktivitás, impulzivitás, önsértés, agresszió, autisztikus vonások, és perszerveratív viselkedések. Ezen sajátságok a fejlődő agy vulnerabilitását jelzik genetikai, epigenetikai vagy környezeti hatásokra. Mivel ezen magatartási sajátságok több szindrómában is észlelhetőek, így klinikai fontosságuk miatt összefoglalásunkban röviden ezen nem-specifikus jegyekre is kitérünk.

Magatartási fenotípusok mentális retardációkban/neurodevelopmentális zavarokban

1. Down szindróma (21-triszómia)

A mentális retardációval járó Down szindróma az intellektuális elmaradás leggyakoribb genetikai oka. Az első közlés 1845-ből Esquiroltól származik, a szindróma teljes leírása 1887-ben Down nevéhez köthető. A citogenetika fejlődése és a humán kromoszómák tanulmányozása vezetett a Down szindróma kromoszómális hátterének feltáráshoz, a 21-es triszómiát 1959-ben írták le. A Down szindróma gyakorisága 800 szülés esetében egy személy, a betegség valamennyi rasszt és társadalmi csoportot érinti, az összes speciális képzést igénylő gyermek egyharmada Down szindrómás. Jól ismert, hogy a rizikó az anyai életkorral növekszik. A legtöbb esetben, kb. 92%-ban a Down szindróma oka egy extra 21-es kromoszóma valamennyi sejtben (21-es triszómia), 2-4% közötti a mozaikosság aránya, míg 3-4%-ban transzlokációs triszómia áll a betegség hátterében. A Down szindróma diagnózisa általában már születés után közvetlenül megtörténik a jellegzetes fenotípus alapján, a klinikai gyanút a kromoszóma vizsgálat erősíti meg. Jellemző a brachycephalia, mongoloid szemrés, epicanthus, lapos orrnyereg, mélyen ülő deformált fül, a szájból kilógó nagy nyelv, valamint jellegzetes a rövid széles kéz, és az ún. négyujjas barázda. A külső hallójárat szűk, gyakori a vezetékes halláscsökkenés, congenitalis vitiüm, duodenum és anus atresia gyakori, az akut leukémiák incidenciája is nagyobb a Down szindrómás betegek körében (Robinson, 1992). Neurológiai vizsgálattal hypotonia észlelhető, a serdülőkori megjelenéséig a betegek kb. 50%-ában hypothyreosis alakul ki.

Személyiség és magatartási fenotípus. A Down szindrómás betegeket általában békés, nyugodt egyénekként ismerjük, azonban vannak olyan közlemények is, amelyek hiperaktivitásról, agresszivitásról és impulzivitásról számolnak be (Clark és Wilson, 2003). Autista vonások nagyon ritkán, de előfordulhatnak Down szindrómában. Ghaziuddin 2000-ben közölt olyan adatokat, mely

szerint azon ritka esetekben, ahol az autista tünetek megjelennek, az autizmus spektrum zavarok szignifikánsan gyakoribbak a betegek családtagjai között. Down már eredeti leírásában megemlíti, hogy ezen gyerekek különös képességet mutatnak az utánzásra, gyakran ez a mimikában jelenik meg, s leírja a humoros, élettel teli színes és jellemző mimikát. A fokozott készséget az utánzásra egy német munkacsoport vizsgálatában mint trait markert írják le, amely független az intelligencia szintjétől (Huffner, Redlin, 1976). A magatartásra jellemző a fokozott szociabilitás és a problémás viselkedés viszonylag alacsonyabb szintje, így önsértés vagy agresszió amely más mentális retardációk esetében oly gyakori itt alig jellemző. Bár egy sajátos temperamentum jól körülírható ebben a szindrómában, konzisztens személyiség típus nem határozható meg, a környezeti hatásokra történő reakciót a kor és az intelligencia szintje meghatározza. Ezen egyének stimulusokra kevésbé reaktívak és nagyobb latenciával reagálnak, amely összességében a passzivitás képét hozza létre.

Kognitív sajátosságok. A legmagasabb fejlődési értékek az élet első éveiben észlelhetők, leginkább kisgyermekkorban, majd a fejlődés progressziven lassul, a gyermek növekedésével párhuzamosan (Dykens, Hodapp és Evans, 1994), és a kognitív fenotípus egyre tisztábbá válik. (Chapman, Hesketh, 2000). A Down szindrómás egyének leggyakrabban közepesen súlyos intellektuális elmaradást mutatnak. A nyelvfejlődés késést mutat minden esetben, és tipikus, hogy az expresszív nyelvi készségek jobban érintettek, mint a receptívek. Míg a nyelvpragmatikai képességek általában jobban megtartottak, a grammatikai, szemantikai dimenzióban súlyos zavarok jellemzőek. A vizuális feldolgozás rosszabb, mint az auditoros (Pueschel és mtsai, 1987). A Down szindrómás egyének kognitív profiljára jellemző a nonverbális kognitív fejlődésben mutatkozó szignifikáns elmaradás, amelyhez a nyelvfejlődés, a beszéd és a rövidtávú memória zavarai társulnak, a verbális rövidtávú memória és a felidőzésben mutatkozó késés specifikus kognitív jegy (Harris, 2006). 50 év felett vizsgálva a demencia az egyének felében kimutatható (Wisniewski, Silverman, 1998). Janicki és Dalton (2000) egy állam populációját felölelő vizsgálata során azt találta, hogy a Down szindrómás populációban a demencia az 50-es életévek kezdetén megjelenik, míg más etiológiájú mentális retardációk esetében ez az átlagpopuláció életkori jellegzetességeit és prevalen-

ciáját mutatja. A magas demencia rizikó az amyloid prekursor protein génjének túlkifejeződésével és triplikációjával mutat összefüggést (Schupf és Sergievsky, 2002). A Down szindrómás nők esetében a korai menopauza és a korai kezdetű Alzheimer betegség között összefüggés mutatható ki (Schupf és mtsai, 2003). Azon nők esetében ahol a menopauza 46 év előtt jelentkezik korábbi az Alzheimer demencia megjelenése és nagyobb annak a rizikója, amely összefügg azon adattal, hogy a dementálódott Down szindrómás nők esetében a szexhormont kötő globulin szintek magasabb átlagszinteket mutattak a nemdementálódott Down szindrómás nőkhöz viszonyítva, amely a csökkent ösztrogénszintek és az Alzheimer betegségért felelős patológiás kaszkád összefüggésére mutat rá Down szindrómás betegek esetében. A koponya CT gyakran a bazális ganglionok meszesedését mutatja (Takashima és mtsai, 1985), koponya MR vizsgálattal a hypotoniáért felelős kis cerebellum mutatható ki (Jernigan és mtsai 1989). A hippocampus volumene mind gyermekkorban mind felnőttkorban csökkent, míg a parietális szürkeállomány és a temporális fehérállomány relatíve megtartott volumenű, s nincs különbség az amygdala volumenek vonatkozásában kontrollokkal összehasonlítva (Pinter és mtsai, 2001), amely utóbbi a magatartási fenotípust jellemző barátságos, szociális alapteremtummal jól korreláló adatnak tartható. A csökkent frontális lebeny volumenek a figyelmi funkciók zavarával és a perszerverációval mutatnak összefüggést.

2. *Velocardiofaciális szindróma* (22q11.2deléció)

A szindrómát elsőként 1981-ben Robert Shprintzen és munkatársai írták le, amelyet újabban mint 22q11.2 deléciós szindrómát is neveznek. A szindróma magában foglalja a korábban DiGeorge szindrómaként leírt fenotípust és a velocardiofaciális vagy másnéven Shprintzen szindrómát. A klinikai leírás a két szindróma esetében az életkor szerinti felismerés különbségén alapul. DiGeorge szindróma esetében legtöbbször a diagnózis a neonatális időszakban megtörténik a szívfejlődési rendellenességek, hypocalcaemia és az immundeficiencia alapján, míg a velocardiofaciális szindrómás gyermekek felismerése szájpadhasadék-klinikákon vagy a korai iskolás években történik, amikor a beszéd és tanulási nehézségek már egyértelművé válnak. Más betegségek is, mint pl. a Pierre-Robin szindróma vagy egyéb ritka kórké-

pek is összefügghetnek ugyanezzel a mikrodelécióval, így ezeket összefoglalóan egyre gyakrabban mint 22q11.2 deléciós szindrómát tárgyalják. A velocardiofaciális szindróma prevalenciája 1:3000-hez, amely a Down szindróma után a második leggyakoribb mentális retardációhoz vezető genetikai szindrómává teszi. A legelső leírások kisebb óvodás gyermekekre vonatkoztak, azonban a betegség felismerése a korai iskolás években a leggyakoribb, s elsősorban is a magatartási sajátosságok kapcsán. Ezen gyerekek szégyenlősek és szociális visszahúzódnak jellemzi őket, de sivár affektivitás, impulzivitás, gátlás nélküli indulatkitörések is előfordulhatnak. Szkizofrén pszichotikus és affektív tünettan gyakran jelentkezik a serdülőkör után, amely a szindrómát újabban a szkizofrénia kutatás egyik izgalmas területévé avatta. A 22q11.2 deléciós szindróma, mint egy autoszomális domináns jegy öröklődik, 93%-ban spontán vagy de novo mikrodeléció fordul elő a 22q11.2 régióban (Pike és Super, 1997) és 7%-a a betegeknek öröklő a 22q11.2 deléciót az egyik szülőtől. A gén vagy a gének, amelyek a delécióhoz vezetnek nem ismertek, azonban nem valószínű, hogy a szindróma egy szomszédgén deléciós szindróma lenne, mint a Williams szindróma esetében az egyre valószínűbb, felteszik hogy a szerteágazó tünettan hátterében legalább 16 gén játszhat szerepet (Harris, 2006). A diagnózis gyanítható a különböző fenotípus variációk kombinációja esetén, amelyek az alábbiakat foglalják magukba: kongenitális szívbetegségek (elsősorban conotruncalis malformációk), szájpad abnormalitások (velofaringeális inszufficiencia), hypocalcemia, immundeficienciák, tanulási zavarok és egyes esetekben karakterisztikus arcjegyek. A tipikus fizikális megjelenés velocardiofaciális szindrómában a szűk arc, a kiugró orr, a kis állkapocs, az alacsony növekedés, a vékony kéz és ujjak. A hasadt szájpad vagy a velofaringeális inszufficiencia táplálási nehézséget okozhat, az esetek felében hypotonia észlelhető (Wang és mtsai, 2000). A szájpad abnormalitások az esetek 83%-ban észlelhetők, konvulziók 20%-ban jelentkeznek, amelyek jó részt a hypocalcaemia következményei.

Magatartási fenotípus. A beilleszkedési zavarok szinte a legszembeötlőbbek velocardiofaciális szindrómában. A gyerekek általában visszahúzódtak és nagyon szerény szociális eszközkészlettel rendelkeznek (Heineman-deBor és mtsai, 1999). Minimális spontán arc mimika észlelhető, a beszéd gyakran nasalis és monoton. Sivár és inadek-

vát affektivitás, szégyenlősség gyakran észlelhető (Golding-Kushner, Weller és Shprintzen, 1985), időszakosan azonban impulzivitás vagy indulatkitörések is jelentkezhettek. A pszichiátriai tünetek megjelenése igen gyakori. A szindrómában szenvedők egynegyede esetében jelentkeznek pszichotikus tünetek, a szkizofrénia prevalenciája velocardiofaciális szindrómában 25-ször nagyobb, mint az átlagpopulációban (van olyan tanulmány is, amely 30%-ban talált paranoid szkizofréniát velocardiofaciális szindrómás felnőttek között; Wang és mtsai, 2000). A szkizofrénia ezen esetekben rossz prognózisú, krónikus és rosszul reagálnak a betegek az antipszichotikus medikációra (Gothelf és mtsai, 1999). Fontos megjegyezni, hogy a nem-szkizofrén velocardiofaciális szindrómás egyének esetében is a szkizotíp jegyek szignifikánsan gyakoribbak. A két betegség összefüggésére utal, hogy szkizofrén betegeket tanulmányozva a velocardiofaciális szindróma előfordulása jóval gyakoribb, mint az átlagpopulációban (Harris, 2006), így 100 felnőtt szkizofrén között a 22 deléciós szindróma 2 esetben található, amely 200-szor gyakoribb mint a szindróma megjelenése a normál populációban, míg az NIMH Child Psychiatry Branch beszámolója szerint 47 korai kezdetű szkizofrén beteg között a szindróma 6%-ban volt diagnosztizálható. A szkizofrénia megjelenése mellett idegfejlődési zavarra utal a szindrómában gyakran észlelhető pszichomotoros fejlődésbeli késés, a koordinációs deficitek, a specifikus kognitív és nyelvi sajátosságok, valamint a perzisztens szociális visszahúzódnak is.

Kognitív sajátosságok. Bár az intelligencia általában a normál tartományban van, néha enyhe mentális retardáció előfordulhat. Nyelvi és motoros fejlődést érintő késés igen gyakori és folyamatos koordinációs zavarok észlelhetők, a verbális IQ általában magasabb, mint a performatív IQ (Wang és mtsai, 2000). A leggyakoribb tanulási zavar a matematika területén észlelhető, az olvasás és az írás kevésbé érintett. A nyelvi képességek viszonylag megfelelőek, amely ellentmondásban van a nyelvfejlődésben észlelhető késéssel, a beszédzavar általában a szájpad abnormalitások másodlagos következménye. Figyelemzavar, disztraktibilitás és az absztrakt gondolkodás területén jelentkező zavarok gyakran karakterisztikusak, amely jegyek már az eredeti leírásban is szerepelnek (Shprintzen és mtsai, 1981). Az átlagos IQ értékek 71 és 78 közé esnek, a vizsgált egyének 25 és 40% közötti arányban voltak enyhén mentáli-

san retardáltak (Harris, 2006). A nyelvfejlődés kése az expresszív nyelvi készségeket jobban érinti, a legtöbb a szindrómában szenvedő gyermek speciális fejlesztést igényel. A VQ és a PQ közötti hasadás valamint a matematikai-olvasási képességek közötti jelentős szinteltérés a nonverbális tanulási elmaradással mutat összefüggést (Swillen és mtsai, 1999). MRI vizsgálattal (15 beteg és 15 illesztett kontroll esetében) a teljes agyvolumen 11%-kal volt kisebb a deléciós szindrómában szenvedő egyének esetében (Eliez és mtsai, 2000), a szürkeállomány csökkenés kisebb mértékű volt (7,5%), mint a fehérállomány csökkenése (16,3%). A bal parietalis és a frontalis lebeny esetében voltak a legjellemzőbb eltérések a normál kontrollokhoz viszonyítva, a kamratágulat és a csökkent szürkeállomány volumen több vonatkozásban hasonlóságot mutat a szkizofrén betegek körében észlelhető eltérésekkel (Harris, 2006).

3. Smith-Magenis szindróma

A Smith-Magenis szindróma többszörös kongenitális anomáliákat és mentális retardációt jelent, amely fenotípust Ann Smith és Ellen Magenis írták le először 1986-ban (Smith és mtsai, 1986). A szindróma a 17p11.2 kromoszóma deléciójának az eredménye és egy ún. szomszédos gén szindróma. Ezen szindrómák kromoszómális újrendeződések, ahol a fenotípus a kapcsolódó dózisz-szenzitív gének eltéréseiből származik, a szindróma sporadikusan jelentkezik, a visszatérési rizikó alacsony. A szindróma prevalenciáját 1:25000 szülésre becsülik, megjelenése a világ minden részén és valamennyi etnikai csoportban ismert. A Smith-Magenis szindrómát jellemzik a sajátos arcbeli jegyek, a fejlődési elmaradás, a kognitív károsodás és a magatartási sajátosságok megjelenése (Gropman, Duncan és Smith, 2006). Az arc széles, brachycephalia jellemző, középvonali hypoplasia, széles orr, kiugró homlok, mélyenülő szemek, epicanthus és micrognathia jellemzi ezen gyermekeket (Greenberg és mtsai, 1991). A felső ajkak jellemzően kifejezetten húsosak és szélesek. Szív- és vesefejlődési rendellenességek, továbbá alacsonynövés és hypotonia jelenhetnek meg, rekedt hang és halláscsökkenés gyakori. Bár ezen jegyek gyakoriak, de specifikus morfológiai eltérésmintázat mégsem írható le, az egyetlen objektíven definiálható jegynek az alvás zavarait, a korlátozott adaptivitást és az intellektuális elmaradást adják meg (Gropman, Duncan és Smith, 2006, Harris, 2006).

Magatartási fenotípus. A magatartási fenotípus, amely magában foglalja az alvászavart, a sztereotíp viselkedést és a maladaptív és önsértő magatartást általában a 18. hónapig nem ismerik fel, s ezen jegyek serdülőkorig változásokat mutatnak. Intellektuális elmaradás, beszédfejlődési késés, csökkent fájdalomtűrés és agresszivitás gyakran társuló jegyek. Csecsemő- és kisgyermekkorban gyakran csendes gyermekek, a szociabilitás ekkor még megfelelő, bár etetési nehézségek, hypotonia megfigyelhető és jellemző, hogy az etetések között ezen gyermekek hosszasan alszanak és az etetéshez szinte ébreszteni kell őket (Smith és mtsai, 1998, Gropman, Duncan, Smith, 2006). A kor előrehaladtával az alvászavar kifejezettebb lesz, a REM fázis lerövidül, az elalvás problémái, a lerövidült alvásciklus, a gyakori ébredések, a kifejezett nappali álmoság és az enuresis 65-100%-ban fordul elő. Egy vizsgálatban 59%-ban volt szükség medikációra az alvászavar miatt (Smith és mtsai, 1998). Gyermek és serdülőkorban a magatartást a figyelemzavar, az impulzivitás, az indulati kitörések, az agresszivitás és a szobatisztaság problémái jellemzik, az önsértő magatartás 70%-ban jelenik meg. Jellemző az ököl rágása, a fej ütögetése, bőrcsipkedés, a körmök tépkedése (onychotillomania) és idegen testek bedugdosása a fülbe vagy más testnyílásokba (polyembolokoilomania) (Smith és mtsai, 1998). Az önsértések súlyossága miatt ezen gyerekek szüleit tévesen gyakran vizsgálják gyermek-abúzus gyanújával. Jellemző az ún. „önátölelés” jelensége, amikor a felső test átölelése és megfeszítése figyelhető meg ritmusos karmozdulatokkal kombinálva. Ezen mozgások a feszültséget tükrözik és akaratlanok (Finucane és mtsai, 1994).

Kognitív sajátosságok. A legnagyobb vizsgálat, amely a kognitív jegyekre irányult 29 gyermek és 21 Smith-Magenis szindrómás felnőtt adatait elemezte (Udwin és mtsai, 2001). Valamennyi esetben enyhe vagy mérsékelt mentális retardáció állt fenn, nem volt különbség a verbális és performációs értékek között. Az adaptív magatartászavart mutatott, valamennyi vizsgált személy dependens volt az őt gondozó személytől és jellemző, hogy ez a függőség ebben a szindrómában mindig kifejezettebb, mint azt az intellektuális elmaradás szükségessé tenné vagy amit más mentális retardációk esetében észlelni lehet. 75%-a a gyermekeknek 50 alatti IQ értéket mutatott, míg a felnőtt mintában 5 személy IQ-ja volt 50 alatti. Összességében úgy tűnik nincs a kórlefyolás során további

intellektuális hanyatlás a gyermekkor után. Egy csoport azt találta, hogy ezen egyének erősségét a hosszútávú memória és a számítógépek használatával kapcsolatos képességek területe képezi, míg a rövidtávú memória és vizuomotoros koordináció jelentős deficitet mutat (Dykens, Finucane és Gayley, 1997). Felnőttkorban ezen betegek képtelenek a független életvitelre és alacsony szinten foglalkoztathatók (Udwin és mtsai, 2001). Morfometriás módszerrel bilaterális szürkeállomány redukció észlelhető az insula és a nucleus lenticularis területén a Smith-Magenis szindrómás gyermekek esetében, amely konzisztens a magatartási fenotípus és a kognitív kép sajátságaival (Boddaert és mtsai, 2004).

4. Turner-szindróma

A szindróma a leggyakoribb nemi kromoszóma rendellenesség, amely a lányokban alacsony növést, gonadális dysgenesist, szexuális infantilizmust és cubitus valgust eredményez. A szindrómát 1930-ban Otto Ulrich, 1938-ban Henry Turner írja le. Genetikai szindrómaként 1959-ben Ford és munkatársai azonosították egy olyan beteg kapcsán, akinek hiányzott az egyik X kromoszómája, amelyet 45,X karyotípusként írtak le (Ford és mtsai, 1959). A szindróma becsült gyakorisága 1:2500-5000 (Connor, Loughlin, 1991). Bár még nem ismert, hogy mely X kromoszómán levő génnek felelősek a szindróma kialakulásért, egyet, az ún. SHOX gént már azonosítottak. ASHOX gén termékeként kialakuló SHOX-fehérje, amely egy transzkripció faktor, több egyéb gén aktivitását befolyásolja.

Magatartási fenotípus. Ezen egyének fejlődése és érzelemszabályozása jelentős különbségeket mutat. A kisebb lányok éretlenek, gyakran hiperaktívak és szorongóak, míg az idősebbek inkább depresszióra hajlamosak, szorongók, jelentős hiányosságok észlelhetők a szociális kapcsolatok területén. A pubertás kezdetén ezen lányok aktivitása lecsökken (Swillen és mtsai, 1993). Fenotipikus variabilitás ismert abban a vonatkozásban, hogy az abnormális X kromoszóma melyik szülő-től származik, így anyai eredet esetén a betegek életminősége rosszabb, mint apai eredet esetén (Skuse és mtsai, 1999). Ezek a lányok feminim nemi identitást mutatnak, nincs bizonyíték arra, hogy a feminim attitűdök vonatkozásában különbséget mutatnának a kontroll személyektől (El-Abd és mtsai, 1995).

Kognitív sajátságok. Az intelligencia általában a normál tartományban van, bár ritkább variánsok esetében az intellektuális elmaradás gyakorisága 30% is lehet (Swillen és mtsai, 1993). A performációs teljesítmény alacsonyabb szintű, mint a verbális, specifikusan a vizuospeciális szubtesztekben teljesítenek rosszul ezen egyének. Tanulási nehézségek, elsősorban is a matematika területén gyakoriak (Siegel, Clopper és Stabler, 1998). Deficitiek észlelhetők Turner szindrómások esetében az érzelmek arckifejezés alapján történő azonosításában (McCauley és mtsai, 1987) és hasonló hiány mutatkozik a prozódia dekódolása során is (Ross és mtsai, 1995). Ezen deficitiek természetesen kihatnak a szociális kapcsolatokra és a hatékony magatartás kialakulására. Hiányosságok észlelhetők a figyelmi funkciók, a rövidtávú memória, a végrehajtó funkciók, mint a verbális fluencia, a tervezés és a flexibilitás területein (Rovet, 1993, Siegel, Clopper és Stabler, 1998). A szindróma neuroanatómiáját MRI, PET és fMRI vizsgálatokkal tanulmányozták (Kesler és mtsai, 2004). Csökkent volumenek észlelhetőek a jobb parietooccipitalis, a jobb posterior parietalis régiók területén, nagyobb a bal amygdala volumen és kisebb a jobb hippocampalis volumen. Téri orientációs teszt során végzett fMRI vizsgálat igazolta, hogy a Turner szindrómás egyének esetében a normálisan észlelhető aktiváció fokozódás elmarad a parietooccipitalis és frontális területeken, és ezen aktivációs-deaktivációs patológiás minta felelős a kognitív profilt jellemző deficitkéért (Kesler és mtsai, 2004).

5. Rett-szindróma

A Rett-szindróma a leggyakoribb oka a súlyos intellektuális elmaradásnak lányok esetében. Eredetileg Andreas Rett számolt be lányokról, akik klinikáján hasonló magatartást mutattak, majd Hagberg és munkatársai (1983) publikáltak eseteket, amely után a szindróma az érdeklődés előterébe került. A Rett-szindróma pervazív neurodevelopmentális zavar, prevalenciája 1:10000-12000 lány esetében és valamennyi etnikumban észlelhető (Hagberg és mtsai, 1983). A klinikumot pervazív növekedési zavar, kommunikációs deficit és sztereotip magatartási jegyek jellemzik. A betegek jelentős része megéri a negyedik évtizedet, s bár a betegek nagy része nő, a női nem nem szükséges diagnosztikus kritérium, mivel néhány fiú esetet is közöltek (Harris, 2006). A fejlődési eltérések az esetek 50%-ában a 15. hónapban észlelhetőek

már, míg a 18. hónapban az esetek 80%-a ismerhető fel, két év felett a kórkép 100%-ban manifesztálódik. A szindróma, mint X-hez kötött domináns állapot öröklődik, s 99,5%-ban egyetlen megjelenés észlelhető a családban, mivel vagy *de novo* mutáció eredménye, vagy – a szomatikus vagy ivarsejt vonalat érintő – mozaicizmus egyik szülőtől történő öröklődéseként alakul ki. Bár az esetek jó része sporadikus, ismertek ismételt esetek is egy családon belül. A diagnózis a klinikai kép alapján (The Rett Syndrome Diagnostic Work Group, 1998) és/vagy az MECP2 gén molekuláris genetikai vizsgálatával történhet (kromoszómális lókuszt Xq28). A kórkép születéskor még nem felismerhető, a fejkörfogat normális. Az 5. és a 48. hónap között a fejkörfogat növekedése decelerációt mutat, a korábban már kialakult és célzatos kézmozdulatok képessége fokozatosan elveszik, amely időben egybeesik a kommunikáció területén jelentkező zavarokkal és a szociális visszahúzóddással. Mivel ezen visszahúzóddás a kialakuló encephalopathia és a magatartási zavarok következménye a DSM-IV^{TR} a Rett-szindrómát a pervazív fejlődési zavarok közé sorálja (APA, 2000).

Magatartási fenotípus. Jellemző a sztereotíp, középvezetési mutatókhoz képest megjeleneése, kézcsavarás, kézmosás, tapsolás, ütögetés és a kéz vagy az ujjak szájba vétele. Ezen kézmozgások akkor jelennek meg, amikor a korábban kialakult hasznos és célorinált kézmozdulatok eltűnnek. Apraxia és ataxia az első és a negyedik életév között jelenik meg. Az expresszív és a receptív nyelvfelköldeés súlyos zavara észlelhető, pszichomotoros retardáció jelenik meg. Később a szociális visszahúzóddás fokozódik, a járás és az állás tovább romlik, a betegek tolókokcsiba kerülnek. A kézzel történő manipuláció képessége eltűnik, a betegek elsősorban a nézéssel képesek interakcióra, új tárgyakra érdeklődéssel tekintenek, a szemmel történő követéssel tudják kimutatni ha valami érdeklő őket, mivel a verbális közlés vagy a kézzel történő rámutatás képessége elveszik (von Tetzchner és mtsai, 1996).

Kognitív sajátosságok. Az intellektuális elmaradás szintje a súlyos és közepes között húzódik, a kommunikációs és a kognitív készségek területén a deteriorizáció a betegség kialakulása után már nem észlelhető, ahogy arra egy 87 beteget ismerető tanulmány rámutatott (Cass és mtsai, 2003). A fenti jelenség konzisztens a ténnyel, hogy itt egy idegfejlődési és nem egy degeneratív folyamatról van szó, ugyanakkor érdemes támogatni és

fejleszteni valamely mértékben a motoros és a kognitív készségeket, amely intervenciókkal szerény, de detektálható eredmények érhetőek el (Harris, 2006). Egy 42 személyt integráló vizsgálatban a folyamatos nézés mértéke összefüggött a kognitív képességekkel, amely azért fontos, mert a preferenciális nézés vizsgálata egyszerű eszköze lehet az amúgy nehezen vizsgálható intellektuális elmaradás diagnosztikájának (von Tetzchner és mtsai, 1996). Kiterjedt vizsgálatok történtek a kórkép hátterét képező idegfejlődési zavar kimutatása irányában (Naidu és mtsai, 2001). A volumetriás vizsgálatok mind a szürkeállomány, mind a fehérállomány vonatkozásában állományredukciót mutattak, amely elsősorban a frontális lebeny területén volt kifejezett. Egy PET vizsgálatban fokozott glukóz uptake-ot észleltek, amely fokozott glutamátciklusra utalhat a szinpasziszokban. Ezen jelenség neuroexitoxikus hatást gyakorolhat a fejlődő agyra, amely a görcsök, a magatartási anomáliák és a respiratórikus zavarok kilakulásáért lehet felelős (Harris, 2006).

6. Lesh-Nyhan betegség

A Lesh-Nyhan betegség egy ritka, nemhez kötött recesszív öröklődésű betegség, amely hátterében a purin nukleotid metabolizmus veleszületett zavara áll. Az önsértés a legmarkánsabb magatartásbeli manifesztáció; ez a magatartás annyira jellemző, hogy Nyhan 1972-ben ez alapján vezeti be a jelen áttekintő tanulmányunk tárgyát képező ún. „magatartási fenotípus” fogalmát (Nyhan, 1972, 2005). A betegség pszichoszociális és pszichiátriai szempontból jelentős, mivel egy életen át jelentős terhet ró a betegre és családjára ez a sokszor igen veszélyes magatartás. Ezen túl a betegség tanulmányozása azzal is kecsegtet, hogy az önsértés vagy a kompulzív magatartás neurobiológiájához közelebb kerülhetünk. A betegség prevalenciája 1:380000, az ún. variánsok megjelenése azonban sokkal gyakoribb. A betegség X-hez kötött recesszív formában öröklődik, az érintett gyermek rizikója az anyától függ. A hordozó anyának 50% esélye van, hogy átadja a hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT1) mutációt minden egyes terhességgel. A fiú, aki örökli a mutációt beteg lesz, míg a lányok hordozók lesznek. A HPRT gén az X kromoszóma q26-q27 régiójában van. Mivel a gén az X kromoszómán helyezkedik el, a betegség majdnem mindig fiúkon jelenik meg, lányokon megjelenése extrémén ritka. A metabolikus abnormalitás a HPRT enzim deficien-

ciája, amely hiány a hypoxanthine normális metabolizmusának az elmaradásához vezet, s így excesszív hígysavtermelés, majd köszvény jelentkezik amennyiben a specifikus terápia (allopurinol) elmarad. A teljes betegség az enzim teljes hiányát jelenti, az ún. parciális HPRT deficienciák köszvényvel járnak, azonban itt neurológiai és magatartási tünetek nem észlelhetők (Page, Nyhan, 1989). A klinikai képet (1) hígysav túlprodukciónak, (2) mozgászavar, (3) kognitív zavar, (4) magatartási fenotípus és (5) egyéb jegyek, mint növekedési elmaradás és anaemia alkotják (Harris, 2006).

Magatartási fenotípus. Az önsértés legjellemzőbb formája az önharapás, azonban más formák is jelentkezhetnek a későbbiekben. Nem ritkán a későbbiekben a szándékos önsértés szindrómája alakul ki a betegség progressziója során (Anderson és Ernst, 1994; Harris, 1998). Jellemzően az ujjak, a száj és a szájnyálkahártya sérült. A harapás gyakran aszimmetrikus, a beteg csak a bal vagy a jobb oldalt harapja, és szorongani kezd ha észreveszi, hogy a test egyik oldala sérült. Egyéb magatartási zavar lehet a fej vagy csípő mozgatása, a körmök tépése, a szem megszúrása vagy a pszichogen hányás (Anderson és Ernst, 1994). Az önsértés Lesh-Nyhan betegségben kompulzív jelenségnek tartható, amit a gyermek kezdetben kontrollálni igyekszik, azonban legtöbbször sikertelenül. A későbbiekben felnőttként bizonyos módszereket alakíthatnak ki, ahogy az önsértés elkerülhető, például előtte felsorolják kit kell azonnal értesíteni ha az impulzus jelentkezik (Harris, 1998). Gyakran coprolalia vagy verbális agresszió is társul szintén kompulzív jelleggel, amely után a beteg gyakran elszégyelli magát és elnézést kér az uralhatatlan indulat miatt.

Kognitív sajátosságok. Az átlag IQ enyhe és mérsékelt mentális retardáció körüli értéket mutat, a parciális HPRT deficienciában szenvedők esetén akár közel normális is lehet. Egy vizsgálatban 15 beteget, 9 variánst és 13 normál serdülőt hasonlítottak össze kognitív vizsgálatokkal. Az eredmények azt mutatták, hogy a variánsok teljesítménye a klasszikus Lesh-Nyhan betegek és a normál kontrollok között húzódtak (Shretlen és mtsai, 2001). A betegség etiológiája az enzim deficit természetének feltárása ellenére sem tisztázott. Egy kvantitatív MRI vizsgálat kisebb agyvolumeneket igazolt normál kontrollokkal összehasonlítva, ahol elsősorban a bazális ganglionok területén mutatkozott aránytalanul nagyobb volumenredukció (Harris és mtsai, 1998). Igazolt volt a dopamin

rendszer zavara (Lloyd és mtsai, 1981) három esetben is, így az önsértés a hyperuricemiával önmagában nem magyarázható, amire utal, hogy a variánsok esetén vagy a kezelt betegek esetén az önsértés elmarad. Egy PET vizsgálat a dopamintranszporter WIN35,428 binding redukcióját igazolta 68%-ban a putamen, és 42%-ban a nucleus caudatus területén. Az eredmények a nigrostriatalis dopaminerg pályák diszfunkciójára utalnak az önsértő magatartás neurobiológiai háttereként, azonban további vizsgálatok feltétlen szükségesek a betegség és a magatartási fenotípus összefüggésének tisztázására.

7. Prader-Willi szindróma

A szindróma a leggyakoribb, dysmorphiával járó obesitas típus. A magatartási fenotípus igen specifikus, jellemzően kompulzív hyperphagia és más az evéssel kapcsolatos patológiás viselkedés jellemző, valamint egyéb kényszeres viselkedésmintázat is megjelenthet. 1956-ban írták le, mint egy új betegséget, amelyet elhízás, alacsony növés, cryptorchismus és mentális retardáció jellemez (Prader, Labhart és Willi, 1956). A Prader-Willi szindróma incidenciáját 1:10000 és 1:22000 közöttire becsülik. A betegség genetikai hátterét vagy a 15q11-q13 paternális deléciója, vagy a 15-ös kromoszóma maternális uniparentális disomiája képezi. A deléció által érintett régióban számos gén található, amely a szindrómáért felelős lehet, (ZNF127, NDN, SNRUF-SMRPN, IPW, UBE3A, GABRB3) (State, Dykens, 2000; Harris, 2006). Ismert a szindrómát modellező egérmódel, amely NCD(necdin) deficiens(Muscatelli és mtsai,2000). A szindróma neurodevelopmentális zavar, amelyet obesitas, alacsony növés, cryptorchismus, mentális retardáció, hyperphagia, tanulási nehézségek, hypotonia, hypogonadismus, kis kezek és lábak, valamint dysmorphiás arc jellemez. A nappali álmoság gyakori, ortopédiai rendellenességek társulhatnak, az elhízás következményeként szívbetegség és diabetes mellitus alakul ki gyakran.

Magatartási fenotípus. A magatartási fenotípust az evéssel kapcsolatos szokatlan viselkedés jellemzi (kompulzív ételkeresés, felhalmozás, étellopás), előfordul a bőr csipkedése, irritabilitás, alacsony frusztrációs tolerancia, makacsság (Csábi, Tényi, 2006). Standardizált módszertannal vizsgálva igen gyakori a depresszív tünetképzés, a szorongás és a kényszeres tünettán (Harris, 2006). A szindrómában szenvedő egyének 50%-a mutat

magatartási tünetet.. A kényszeres evés obesitashoz vezet, amely további belgyógyászati következményekkel jár (Csábi, Tényi és Molnár, 2000). Többek között Holm és Pipes (1976) tekintette át az evészavar jellegét Prader-Willi szindrómában, akik gyakran találtak az étel ellopását, a gyűjtögetést, valamint a nem megfelelő, nem előkészített és esetlegesen ártalmas ételek, maradékok elfogyasztását is. Az étellel kapcsolatos kényszeres magatartás mellett egyéb kompulzív tünetek is megfigyelhetők. Egy 369 esetet feldolgozó tanulmány 19,6%-ban talált bőrcsipkedést, bőrvakarást, amely sérülést is okozott, de egyéb önsértő magatartási formákat, mint a körmök, az orr vagy a haj tépkedése, vakarása is leírtak. 17,7%-ban találtak ételgyűjtögetést, míg egyéb kompulzív tünetek, mint szimmetriakényszer, kézmosás, számolgatás kisebb arányban fordultak elő (Stein, Keating, Zar, 1993).

Kognitív sajátosságok. A kognitív károsodás mértéke igen különböző lehet, a legtöbb egyén az enyhe és közepes körüli IQ tartományban helyezkedik el, azonban vannak a normálhoz közeli és súlyos károsodást is mutató betegek. A betegek tanulási zavarai súlyosabbak, mint azt az intellektuális károsodás mértéke alapján gondolni lehetne, leggyakrabban a számolás és az írás területén jelentkeznek nehézségek. A genetikai zavar hypothalamikus diszfunkciót eredményez, amely felelős az evés, az alvás és a termoreguláció területén jelentkező tünettáért. Egy posztmortem vizsgálatban egy munkacsoport az oxytocin tartalmú sejtek redukcióját találta a hypothalamus bizonyos régióiban (Swaab, Purba és Hofman, 1995). Egy fMRI vizsgálat az aktiváció késését mutatta a hypothalamusban, az insulában, a ventromediális prefrontális cortexben és a nucleus accumbensben akkor, amikor a cukortartalmú táplálék elfogyasztása utáni jóllakottsági periódus bekövetkezett (Shapira és mtsai, 2005). Egy másik vizsgálatban 6 Angelman szindrómás és 4 Prader-Willi szindrómás gyermek MR felvételeit hasonlították össze, mivel ismert, hogy mindkettő a 15-ös kromoszóma azonos régiójának a deléciója kapcsán alakul ki. A sokkal súlyosabb tünettant mutató Angelman szindrómás gyermekek esetében szignifikánsan nagyobb arányban (75%) volt észlelhető abnormális Sylvius árok, mint Prader-Willi szindróma esetében (12%) (Leonard és mtsai, 1993).

8. Angelman-szindróma

A szindróma ritka oka a mentális retardációnak, amelyet jellegzetes fizikális és magatartási fenotípus jellemez (Kálmánchey és Hajnal, 1990). Az utóbbi időben a szindróma iránti érdeklődés fokozódott, mivel kiderült, hogy a 15-ös kromoszóma ugyanazon szakaszának a deléciója felelős a betegségért, amely a Prader-Willi szindróma esetében az ismert (Hall, 1990). Ezen jelenséget genomikus imprintingként ismerjük, így míg Angelman szindróma esetében a deléció az anyától örökölt 15-ös kromoszómán jelentkezik, addig Prader-Willi szindróma esetében ugyanez a deléció az apai eredetű 15-kromoszómát érinti. A jellegzetes dysmorphiás küllem a második év során ismerhető fel (Clayton-Smith, 1992). A száj széles és mosolygós, a felső ajak vékony, nagy előreeső nyelv észlelhető, a fogak között nagy rések figyelhetők meg. A haj és a bőr az esetek felében szőke, a legtöbb beteg kékszemű. A fejkörfogát általában az 50 percentilis alatt van, a betegek negyede microcephaliás. Az etetési problémák igen gyakoriak már az újszülöttkorban is, későbbiekben a motoros fejlődés zavart mutat, ataxia észlelhető. Mivel igen jellegzetesek ezen betegek a feltartott és megfeszített karjuk és a folyamatos nevetgélésük miatt, a szindrómát korábban „happy puppet syndrome”-nak is nevezték (Bower, Jeavons, 1967; Clayton-Smith, 1992). Epilepsziás rohamok 80%-ban fordulnak elő, amelyek először a 18. és a 24. hónapok között jelentkeznek. A nyelvfejlődés késik illetve elmarad, jelbeszéddel lehetséges csak sokszor ezen gyermekekkel valamilyen szintű kommunikációt folytatni.

Magatartási fenotípus. Az Angelman szindrómás gyermekek vidámak és szociábilisek, gyakran folyamatosan nevetgélnek, bár ez legtöbbször inadekvát és kissé bizarr. A nevetést nem tudják kontrollálni és az minimális stimulációra elindul (Peters és mtsai, 2004). A nevetés mellett gyakran a kezek összeütése, csapkodása is megfigyelhető, a nevetéssel összefüggésben EEG aktivitásváltozás azonban nem észlelhető. Érdekes, hogy a nevetgélő és az intellektuális fejlődésben elmaradó gyermek korábban diagnosztizálható ezen magatartási fenotípus és kognitív deficit alapján, mint-hogy a sajátos dysmorphiás jegyek felismerhetőek lennének (Harris, 2006). Gyakori az alvászavar és a somnambulizmus.

Kognitív sajátságok. A mentális retardáció súlyos, bár gyakran jelent nehézséget ennek tesztelése a nyelvfejlődés súlyos zavara miatt.

9. Fragilis X-szindróma

A betegség a leggyakoribb öröklött mentális retardáció és gyakran észlelhető tanulási zavar és szociális beilleszkedési zavar is. Miután a fragilis X mentális retardáció-1 (FMR1) gén azonosításra került, a cytogenetikai marker (fragilis rész a Xq27.3 régióban) azonosítását a molekuláris genetikai diagnózis helyettesíti. Angliai prevalencia vizsgálatban az FMR1 gén prevalenciája 1 volt minden 2200 iskolásgyermek között, más vizsgálatokban függően az etnikumtól vagy a nemi aránytól azonban eltérő eredményeket is ismertettek (Hagerman, 1999; Harris, 2006). Jellemző a dysmorphiás küllem, a megnyúlt arc, az elálló nagy fül, a kiugró állkapocs, észlelhetőek a hyperflexibilis ízületek és a pubertás után nagyobb herék. A motoros koordináció zavart, az epilepszia incidenciája emelkedett.

Magatartási fenotípus. Jelentős heterogenitás észlelhető a szindrómában szenvedő betegek fizikális, kognitív és magatartási tünetei vonatkozásában. A magatartási fenotípust a mentális retardáció és a tanulási nehézségek mellett a kezek csapkodása, s a másik szemébe nézéssel kapcsolatos sajátos averzió, valamint a perszerveratív pszichomotilitás jellemzi. Bár ezen gyermekek sokkal szociálisebbek, mint az autista gyermekek, a másik személlyel való találkozás olyan feszültséget kelt bennük, ami másodlagosan az averzív magatartási minták megjelenéséhez vezet (Lesniak-Karpiak és mtsai, 2003). Figyelemzavar és koncentrációs problémák gyakran megjelennek, a szociális visszahúzódnás és a szociális helyzetekben jelentkező szorongás igen gyakori (Hatton és mtsai, 1999). Ezen szorongás néha önsértéshez, a kéz harapdálásához is vezethet. Az érintett lányok jó része igen szégyenlős, gyakran a szociális szorongás szkizotípiás jegyekkel, különccséggel is társul. A szorongásos és hangulatzavarok gyakoribbak ezen betegek között (Hagerman, 1999). Igen jellegzetes a szemkontaktus és a kézfogás kerülése üdvözléskor, bár a partnert adekvátan felismerik (Wolff és mtsai, 1989). Szemben az autistákkal más vonatkozásban ezek a betegek reszponzívak a szociális helyzetekben és képesek érzelmeket mobilizálni és a másik szempontjait követni. A nyelv és a beszéd fejlődése késik, mind az expresszív

mind a receptív nyelvfejlődés deficitese, echolalia és palilalia is előfordulhat.

Kognitív sajátságok. A mentális retardáció mértéke a trinukleotid ismétlődések számával korrelál, s a súlyostól az enyhe retardációig terjedhet (Harris, 2006). A vizuális feldolgozás, a figyelem és a végrehajtó működések területén a legkifejezettebbek a deficitsek (Mazzocco, 2000). Képkalkulációs vizsgálatok fragilis X-szindrómában szelektív agyvolumen eltéréseket írtak le, így kisebb a vermis hátsó része, míg a hippocampalis volumen, a nucleus caudatus és a thalamus megnagyobbodott, addig a temporalis lebeny volumene, elsősorban is a szürkeállomány csökkent (Kates és mtsai, 2002). fMRI vizsgálattal számolási feladat végzése során a normál kontrolloktól eltérő aktivációs-dezaktivációs mintázat volt jellemző (Tamm és mtsai, 2002).

10. Williams (Williams-Beuren) szindróma

Williams és munkatársai 1961-ben írtak le egy szindrómát, amelyet supraaortális aorta-stenosis, intellektuális károsodás és sajátos arc jellemez (Williams és mtsai, 1961). A betegség sajátos neurodevelopmentális zavar, prevalenciája 1:20000, azonban egy 30.037 norvég gyermekre kiterjedő vizsgálatban 1:7500 élveszülés gyakoriságot is leírtak (Stromme és mtsai, 2002). A szindróma a 7q11.23 deléciójának az eredménye, szomszédos gén deléció zavar, amely legalább 15 gént érint. Fejlődési elmaradás, csecsemő- és kisdedkorban etetési nehézség és hypercalcaemia gyakori társuló jelenség. Jellegzetes az ún. „koboldarc” vagy „manóarc”,: rövid szemrész, pisze orr benyomott orrgyökkel, hosszú philtrum, előreálló vastag ajkak, kis mandibula, jól fejlett orrnyílások észlelhetők (Greenberg, 1990).

Magatartási fenotípus. Ezek a betegek gyakran igen nyíltak, nagyon barátságosak, könnyedén teremtenek felszínes kapcsolatokat szociális helyzetekben, sokszor empatikusnak tűnnek, ugyanakkor néha figyelemzavar és szorongás is megfigyelhető (Jones, Bellugi és Lai, 2000). Bár mentálisan retardáltak a nyelvi és a kommunikációs képességek ezt sokszor elfedik (Bellugi és mtsai, 2000). Az expresszív nyelvi készségek jobbakként, mint a kognitív szint alapján az várható lenne. Ezt a sajátságot mint „kocktélparti pszichét” is említeni szokták, emellett jellegzetes és gyakori az alvászavar.

Kognitív sajátságok. Az esetek 75%-ban a mentális retardáció enyhe fokban jelentkezik, a bete-

gek a verbális altesztekben jobban teljesítenek, mint a vizuospiaciális konstrukciót mérő részfeladatokban. Deficitek észlelhetők elsősorban az írás, a rajzolás és a matematika területén. Egy vizsgálatba 62 Williams szindrómás felnőttet vettek be, s azt találták, hogy a verbális és a performációs IQ közötti különbség, valamint az expresszív és a receptív nyelvi képességek közötti különbség kisebb volt, mint Williams szindrómás gyermekekben (Howlin, Davies és Udwin 1998), ezzel szemben az olvasási és a matematikai képességek a 6 és 8 éves gyermekek szintjén maradtak. Karmiloff-Smith és munkatársai 1997-ben felvették, hogy Williams szindrómában a nyelv elsajátítása a normálistól eltérő úton történik és inkább egy második nyelv megtanulásához hasonlít. Tager-Flusberg, Boshart és Baron-Cohen (1998) Williams-szindrómás, Prader-Willi szindrómás és normál személyek esetében végeztek a mentalizációs képességekre irányuló vizsgálatot. A Williams-szindrómás egyének szignifikánsan jobban teljesítettek, mint a Prader-Willi szindrómás betegek, s a csoport fele a normál kontrolltól sem különbözött. A vizsgálat támogatni látszik azt a hipotézist, amely mentalizációt elkülönülő kognitív területként, egyfajta fodori modulként fogja fel, amelyre egy – a mentális retardáltak körében végzett nyelvpragmatikai, mentalizációs – vizsgálatunkban magunk is következtettünk (Tényi, Csábi és mtsai, 2005). Galaburda és Bellugi (2000) szerint a legkonzisztensebb neuroanatómiai eltérés Williams szindrómában a sulcus centralis abnormálisan hosszú volta, amely egyfajta dorsalis-ventralis arányeltolódást eredményez, ellentétben a más neurodevelopmentális zavarok esetében észlelhető fronto-caudalis, bal-jobb vagy corticalis-subcorticalis arányeltolódásokkal. Ezen sajátos dicitomia magyarázhatja a mentális retardáció és a nyelvi készségek között mutatkozó hasadást is, bár az adatok interpretációja talán még meglehetősen hipotetikus (Harris, 2006).

11. Fötális alkohol szindróma és fötális alkohol spektrum zavarok

A szindrómát 1968-ban Lemoine és munkatársai írják le 17 gyermek esetét ismertelve, ahol az anyai alkoholfogyasztás következtében károsodott a fejlődő fötusz (Lemoine és mtsai, 1968). A betegség az egyik leggyakrabban azonosított oka a mentális retardációknak. 1973-ban Jones foglalta össze a klinikum jellemzőit. Jellemzőes a súly és hosszfejlődés retardációja, az arcdeformitások:

szájpadhasadék, maxilla-hypoplasia, micrognathia, keskeny ajak, septalis szívdefektusok, ízületi és végtagdeformitások, valamint enyhe mentális retardáció. Izgalmas fejlemény, hogy a dizigóták esetében észlelhető diszkorkondencia az in utero elszünetett alkoholhatás következményeiben genetikai tényezők szerepére is figyelmeztet, így míg az egyik iker súlyos tüneteket mutat, addig a másik ikergyermek esetében akár normál fejlődés is fennállhat (Riikonen, 1994). Streissburg és Dehaene (1993) 5 monozigóta és 11 dizigóta ikerpárt követett, ahol prenatalis alkohol expozíció volt igazolható, s míg a monozigótáknál a kondordancia 5/5 volt, addig a dizigótáknál csak 7/11-hez. A szindróma gyakori, de megelőzhető mentális retardáció, incidenciája 5,2:10000 (Abel, 1998).

Magatartási fenotípus. A fenotípust szubnormális intelligencia, valamint elsősorban a matematikai képességek és az absztrakt gondolkodás zavarai jellemzik. Figyelemzavar, az ítéltésképesség zavara gyakran jellemző, az impulzivitás és a hiperaktivitás mellett oppozíciós magatartás is gyakran megfigyelhető. A magatartási fenotípus perzisztál és az egész élet során fennáll (American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse, 2000). Jellegzetes, hogy ezen személyek képtelenek az ún. „morális konzekvenciák” levonására, arra hogy egy bizonyos akció, cselekedet valamilyen következménnyel járhat egy másik ember számára, amely deficit mögött az absztrakt gondolkodás zavara húzódik. Ezen szociális deficit gyakran antiszociális magatartáshoz vezet anélkül, hogy valójában antiszociális motiváció fennállna, hasonlóan, ahogy az a frontális lebeny patológiák esetében is az ismert (Harris, 2006).

Kognitív sajátosságok. Streissburg és munkatársai (1991) egy follow-up vizsgálatban az átlag IQ-t 68-nak mérték. Mattson és mtsai (1999) jelentős deficitet találtak a végrehajtó funkciók területén, amely részben a korábbiakban már tárgyalt absztrakt gondolkodásbeli deficitel is konzisztens adat. Zavart a tervezési képesség, a kognitív flexibilitás, a szelektív gátlás, a koncepció kialakítása és ok-okozati összefüggések felismerése.. Képalakító vizsgálatok corticalis atrophíát, corpus callosum hypoplasiát, cerebellaris atrophíát, megkésett mielinizációt írtak le (Riikonen és mtsai, 1999; Bookstein és mtsai, 2002). Bookstein és mtsai (2002) korrelációt találtak a corpus callosum morfológiai eltérései és a végrehajtó valamint a figyelmi funkciók területén mutatkozó deficitek mértéke között.

Konklúzió

A mentális retardációkban jelentkező specifikus magartási fenotípusok (Nyhan, 1972; O'Brien, 2002; Harris, 2006) tanulmányozása és azok neurobiológiai hátterének megértése mélyítheti az idegfejlődési deficitek és a magartás összefüggésére vonatkozó tudásunkat (Tényi és Trixler, 1999). A háttérben álló genetikai probléma neurobiológiai folyamatok kaszkádját indítja be, amely révén specifikus vagy kevésbé nozospecifikus ma-

gartási anomáliák alakulhatnak ki (Rutter, 2006; Harris, 2006). A terület áttekintése és kutatása nemcsak a mentális retardációk tanulmányozása, de szélesebb vonatkozásban a neurobiológiai és idegtudományi kutatás szempontjából is fontosnak tartható.

Levelezés:

Dr. Tényi Tamás

7623 Pécs, Rét u 2.

email: tamas.tenyi@aok.pte.hu

IRODALOM

- Abel EL (1998). Prevention of alcohol abuse-related birth defects. *Alcohol and Alcoholism* 33: 411-416.
- American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities (2000) Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 106:358-361.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. text rev. Author, Washington DC.
- Anderson L, Ernst M. (1994). Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism and Developmental Disorders*, 24: 67-81.
- Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St. George M. (2000). The neurocognitive profile of Williams syndrome: A complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neuroscience*, 12: 7-29.
- Boddaert N, De Leersnyder H, Bourgeois M, Munnich A, Brunelle F, Zilbovicius M. (2004). Anatomical and functional anomalies in Smith-Magenis syndrome. *Neuroimage*, 21:1021-1025.
- Bookstein FL, Streissguth AP, Sampson PD, Connor PD, Barr HM. (2002). Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *Neuroimage*, 15: 233-251.
- Bowe BD, Jeavons PM. (1967). The „happy puppet” syndrome. *Arch Diseases of Childhood*, 42: 298-302.
- Cascella PW (1999). Communication disorders and children with mental retardation. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 8:61-75
- Cass H, Reilly S, Owen L, Wisbeach A, Eekes I, Slomins V, Wigram T, Charman T (2003). Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45: 325-337.
- Chapman RS, Hesketh LJ (2000) Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disability Research Review*, 6:84-95.
- Clayton-Smith J (1992). Angelman syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 67: 889-891.
- Clark D, Wilson GN (2003). Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *Am J Medical Genetics* 118A:210-216.
- Connor JM, Loughlin SAR (1991). Molecular genetic analysis in Turner syndrome. In Rande MB, Rosenfeld RG (eds.) *Turner syndrome: Growth promoting therapies*, pp. 3-8. Elsevier Amsterdam.
- Critchley M, Earl CJ (1932). Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain*, 55:311-346.
- Csábi Gy, Tényi T, Molnár D (2000) Depressive symptoms among obese children. *Eating and Weight Disorders* 5:43-45.
- Csábi Gy, Tényi T (2006) A táplálkozási magartás zavarai mentális retardációkban. *Gyermekorvos Továbbképzés (megjelenés alatt)*.
- Csépe V (2005) Kognitív fejlődés-neuropszichológia. Gondolat, Budapest.
- Down JL (1987) Mental affectations of childhood and youth. JA Churchill, London.
- Dykens E, Hodapp RM, Evans EW (1994) Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Am J Mental Retardation* 98:580-558.
- Dykens E, Finucane BM, Gayley C (1997) Brief report: Cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism and Developmental Disorders* 27: 203-211.
- elAbd S, Turk J, Hill P (1995) Psychological characteristics of Turner syndrome. *J Child Psychology and Psychiatry* 36:1109-1125.
- Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL (2000) Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: A volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 157: 409-415.
- Esquirol JE (1965) *Mental maladies: A treatise on insanity. Facsimile of the English Edition of 1845.* Hafner, New York.
- Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, Kurtz MB, Scott CI Jr (1994) The spasmodic upper-body squeeze: A characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36:78-83.
- Flint J (1998) Behavioral phenotypes: Conceptual and methodological issues. *Am J Medical Genetics* 81:235-240.
- Flint J, Yule W (1994) Behavioral phenotypes. In Rutter E, Taylor E, Hersov L (eds.) *Child and adolescent psychiatry*, 3rd ed, pp. 666-687. Blackwell Scientific, Oxford.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH (1959) A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner syndrome). *Lancet* 1:711-713.
- Galaburda AM, Bellugi U (2000) Multi-level analysis of cortical neuroanatomy in Williams syndrome. *J Cogn Neuroscience* 12: 74-88.
- Ghazziuddin M (2000) Autism in Down's syndrome: A family history study. *J Intellectual Disability Research* 44:562-566.
- Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ (1985) Velo-cardiofacial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofacial Genetics and Developmental Biology* 5:259-266.
- Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Laufer N, Mozes T, Hermesh H,

- Weizman A, Frydman M (1999) Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. *Schizophrenia Research* 35:105-112.
- Greenberg F (1990) Williams syndrome professional symposium. *Am J Medical Genetics* 685-88.
- Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-luna R, Magenis E, Smith AC, Richter SF, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR (1991) Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: A possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.29). *Am J Human Genetics* 49:1207-1218.
- Gropman AL, Duncan WC, Smith AC (2006) Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del17p11.2). *Pediatric Neurology* 34:337-350.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O (1983) A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome, Report of 35 cases. *Annals of Neurology* 14: 471-479.
- Hagerman RJ (1999) Neurodevelopmental disorders. Diagnosis and treatment. In Harris J (ed.) *Series developmental perspectives in psychiatry*. Oxford University Press, New York.
- Hall JG (1990) Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases. *Am J Human Genetics* 46 103-123.
- Harris J (1987) Behavioral phenotypes in mental retardation syndromes. In R. Barrett, J. Matsan (eds.) *Advances in developmental disorders*, Vol. 1. pp. 77-106. Jai publishing, New York.
- Harris J (1998) Introduction to behavioral phenotypes. In Harris J (ed.) *Assessment, diagnosis and treatment of developmental disorders*, pp. 245-249. Oxford University Press, New York.
- Harris J (2006) *Intellectual disability*, pp. 188-260. Oxford University Press. New York
- Hatton DD, Bailey DB, Hargett-Beck MQ, Skinner M, Clark RD (1999) Behavioral style of young boys with fragile X syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 41: 625-632.
- Heineman-de Boer JA, Van Haelst MJ, Cordia-de Haan M, Beerner FA (1999) Behavior problems and personality aspects of 40 children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling* 10:89-93.
- Hill AL (1978) Savants: Mentally retarded individuals with special skills. *Int Rev Research in Mental Retardation* 9:277-298.
- Holm VA, Pipes L (1976) Food and children with the Prader-Willi syndrome. *Am J Diseases of Children*, 130: 1063-1067.
- Howlin P, Davies M, Udwin O (1998) Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. *J Child Psychology and Psychiatry* 39: 183-189.
- Huffner UTE, Redlin W (1976) Imitation responses in mongoloid children. *Zeitschrift f. Klin Psychologie, Forschung und Praxis* 5:277-286.
- Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovskva V, Horster F, Tenkova T (2000). Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 287:1056-1058.
- Janicki MP, Dalton AJ (2000) Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Mental Retardation*, 38:276-278.
- Jernigan T, Bellugi U, Heeselink J (1989) Structural differences on magnetic resonance imaging between Williams and Down syndrome. *Neurology*, 39,(Suppl.1.)277.
- Jones W, Bellugi U, Lai Z (2000) Hypersociability in Williams syndrome. *J Cognitive Neuroscience*, 12: 30-46.
- Jones KL (1986) Fetal alcohol syndrome. *Pediatrics in Review*, 8: 122-126.
- Kálmánchey R, Halász A (1990) Az Angelman szindrómáról. *Orvosi Hetilap* 131: 2151-2154.
- Kálmánchey R (szerk.) (2000) *Gyermekneurológia*. Medicina, Budapest.
- Karmiloff-Smith A, Grant J, Berthoud I, Davies M, Howlin P, Udwin O (1997) Language and Williams syndrome. How intact is „intact”? *Child Development*, 68:246-262.
- Kates WR, Folley BS, Lanham DC, Capone GT, Kaufmann WE (2002) Cerebral growth in fragile X syndrome: review and comparison with Down syndrome. *Microscopy Research and Technique*, 57: 159- 167.
- Katona F (1999) *Klinikai fejlődésneurológia*. Medicina, Budapest.
- Kesler SR, Haberecht MF, Menon V, Warsofsky IS, Dyer-Friedman J, Neely EK, Reiss AL (2004) Functional neuroanatomy of spatial orientation processing in Turner syndrome. *Cerebral Cortex*, 14: 174- 180.
- Lemoine P, Harrousseau H, Borteryu JP, Menuet JC (1968) Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observees a propos de 127 cas. *Quest Medecale* 21: 476-482.
- Leonard CM, Williams CA, Nicholls RD, Agee OF, Voeller KK, Honeyman JC, Staa EV (1993) Angelman and Prader-Willi syndrome: A magnetic resonance imaging study of differences in cerebral structure. *Am J Medical Genetics*, 46: 26- 33.
- Lesniak-Karpiak K, Mazzocco MM, Ross JL (2003) Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome. *J Autism and Developmental Disorders*, 33: 55-67.
- Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, Shibuya M, Kelley WN, Fox IH (1981) Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *New England J Medicine* 305: 1106-1111.
- Mattson SN, Goodman AM, Caine C, Delis DC, Riley EP (1999) Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 23: 1808-1815.
- Mazzocco MM (2000) Advances in research on the fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disability Research Reviews* 6: 96-106.
- McCauley E, Kay T, Ito J, Treder R (1987) The Turner syndrome: Cognitive deficits, affective discrimination and behavior problems. *Child Development* 58:464-473.
- Méhes K (1988). *Informative Morphogenetic Variants in the Newborn Infant*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, Boccaccio I, Le Moal M, Cau, Cremer H (2000) Disruption of the mouse Necdin gene results in hypothalamic and behavioral alternations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Human Molecular Genetics* 9: 3101-3110.
- Naidu S, Kaufmann WE, Abrams MT, Pearlson GD, Lanham DC, Frederickson KA, Barker PB, Horska A, Goley X, Mori S (2001) Neuroimaging studies in Rett syndrome. *Brain and Development* 23: 62-71.
- Nyhan W (1972) Behavioral phenotypes in organic genetic disease. *Pediatric Research* 6:1-9.
- Nyhan W (1976) Behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *J Autism and Childhood Schizophrenia* 6:235-252.

- Nyhan WL (2005) Lesh-Nyhan Disease. *J History of Neuroscience* 14: 1-10.
- O'Brien G (1992) Behavioral phenotype in developmental psychiatry. *Eur J Child and Adolescent Psychiatry* 1:1-61.
- O'Brien G (2002) Behavioural phenotypes in clinical practice. MacKeith Press, London.
- Page T, Nyhan WL (1989) The spectrum of HPRT deficiency: An update. *Adv Experimental Medicine and Biology* 253A: 129-132.
- Peters SU, Goddard-Finegold J, Beadet AL, Madduri N, Turcich M, Bacino CA (2004) Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome. *Am J Medical Genetics*, 128: 110-113.
- Pethő B, Czeizel E (1989) Oligophreniák. In: Pethő B (szerk.) *Részletes pszichiátria. Organikus betegségek*. pp. 21-110. Magyar Pszichiátriai Társaság, Budapest.
- Pike AC, Super M (1997) Velocardiofacial syndrome. *Postgraduate Med J* 73: 771-775.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL (2001) Neuroanatomy of Down's syndrome: A high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 158: 1659-1665.
- Pinker S (1999) *A nyelvi ösztön*. Typotext, Budapest.
- Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigen Zustand in Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschrift* 86: 1260-1261.
- Pueschel SM, Gallagher PL, Zartler AS, Pezzullo JC (1987) Cognitive and learning processes in children with Down syndrome. *Res Developmental Disabilities* 8:21-37.
- Riikonen RS (1994) Differences in susceptibility to teratogenic effects of alcohol in discordant twins exposed to alcohol during the second half of gestation. *Pediatric Neurology* 11:332-336.
- Riikonen R, Salonen I, Partanen K, Verho S (1999) Brain perfusion SPECT and MRI in foetal alcohol syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 41: 652-659.
- Robinson LL (1992) Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 6:5-7.
- Ross JL, Stefanatos G, Roeltgen D, Kushner H, Cutler GB (1995) Ullrich-Turner syndrome: Neurodevelopmental changes from childhood through adolescence. *Am J Medical Genetics* 58:74-82.
- Rovet JF (1993) The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learning Disabilities* 26: 333-341.
- Rutter M (2006) *Genes and Behavior. Nature-Nurture Interplay Explained*. Blackwell Publishing, Oxford.
- Schupf N, Sergievsky GH (2002) Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br J Psychiatry*, 180:405-410.
- Schupf N, Pang D, Patel BN, Silverman W, Schubert R, Lai F, Kline JK, Stern Y, Ferin M, Tycko B, Mayeux R (2003) Onset of dementia is associated with age at menopause in women with Down's syndrome. *Annals of Neurology* 54: 433-438.
- Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Lui Y (2005) Satiety dysfunctions in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76: 260-262.
- Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L (1981) The velo-cardiofacial syndrome: A clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 67:167-172.
- Shretlen D, Harris J, Park KS, Jinnah HA, del Pozo NO (2001) Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Int Neuropsychological Society* 7: 805-812.
- Siegel PT, Clopper R, Stabler B (1998) The psychological consequences of Turner syndrome and review of the National Cooperative Growth Study psychological substudy. *Pediatrics* 102:488-491.
- Skuse D, Elgar K, Morris E (1999) Quality of life in Turner syndrome is related to chromosomal constitution: Implications for genetic counselling and management. *Acta Paediatrica* 88:110-113.
- Skuse DH (2000) Behavioral phenotypes: What do they teach us? *Arch Disease in Childhood* 82:222-225.
- Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, MacFarlane J, Zorona J, Riess J, Lahr M, Allen L, Magenis E (1986) Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Medical Genetics* 24:393-414.
- Smith AC, Dykens E, Greenberg F (1998) Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome. *Am J Medical Genetics* 81:179-185.
- Sperber D (2001) *A kultúra magyarázata*. Osiris, Budapest.
- Swillen A, Fryns JP, Kleczkowska A, Massa G, Vanderschueren-Lode-Weyck M, Van den Berghe H (1993) Intelligence, behaviour and psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 pre-adolescent and adolescent girls (4-20 years). *Genetic Counseling* 4:7-18.
- Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K, Fryns JP (1999) Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion), evidence for nonverbal learning disability? *Neuropsychology, development and cognition. Section C, Child Neuropsychology*, 5: 230-41.
- State MW, Dykens EM (2000) Genetics of childhood disorders: Prader-Willi syndrome: genes, brain and behavior. *J Am Acad Child and Adolescent Psychiatry* 39:797-800.
- Stein DJ, Keating J, Zar H (1993) Compulsive and impulsive symptoms in Prader-Willi syndrome. Abstracts in *New Research (NR33)*, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, CA.
- Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, Ladue RA, Smith DF (1991) Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 265: 1961-1967.
- Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K (2002) Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurology* 17: 269-271.
- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA (1995) Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: A study of five cases. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 80: 573-579.
- Tager-Flusberg H, Boshart J, Baron-Cohen S (1998) Reading the windows to soul: Evidence of domain-specific sparing in Williams syndrome. *J Cognitive Neuroscience* 10: 631-639.
- Takashima S, Becker LE (1985) Basal ganglia calcification in Down syndrome. *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 48:61-64.
- Tamm L, Menon V, Johnston CK, Hessler DR, Reiss AL (2002) fMRI study of cognitive interference processing in females with fragile X syndrome. *J Cogn Neuroscience* 14: 160-171.

- Tényi T, Trixler M (1999) Az idegfejlődés és a felnőttkor pszichopatológiája. *Psychiatria Hung* 14:319-334.
- Tényi T, Csábi Gy, Szili I, Hamvas E, Herold R, Trixler M (2005) Nyelvpragmatikai deficit mentálisan retardált gyermekeknél. *Gyermekgyógyászat* 56:45-49.
- The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988) Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurology* 23:425-428.
- Udwin O, Webber C, Horn I (2001) Abilities and attainment in Smith-Magenis syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 43: 823-828.
- Von Tetzschner S, Jacobsen KH, Smith L, Skjeldal OH, Heiberg A, Fagan JF (1996) Vision, cognition and developmental characteristics of girls and women with Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 38: 212-225.
- Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM (2000) Research on behavioral phenotypes. Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Developmental Medicine and Child Neurology* 42: 422-427.
- Williams JCP, Barrat-Boyes BG, Lowe JB (1961) Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24: 1311-1318.
- Wisniewski HM, Silverman W (1998) Aging and dementia of the Alzheimer type in persons with mental retardation. *Adv Experimental Medicine and Biology* 446:223-225.
- Wolff PH, Gardner J, Paccia J, Lappen J (1989) The greeting behavior of fragile X males. *Am J Mental Retardation* 93:406-411.