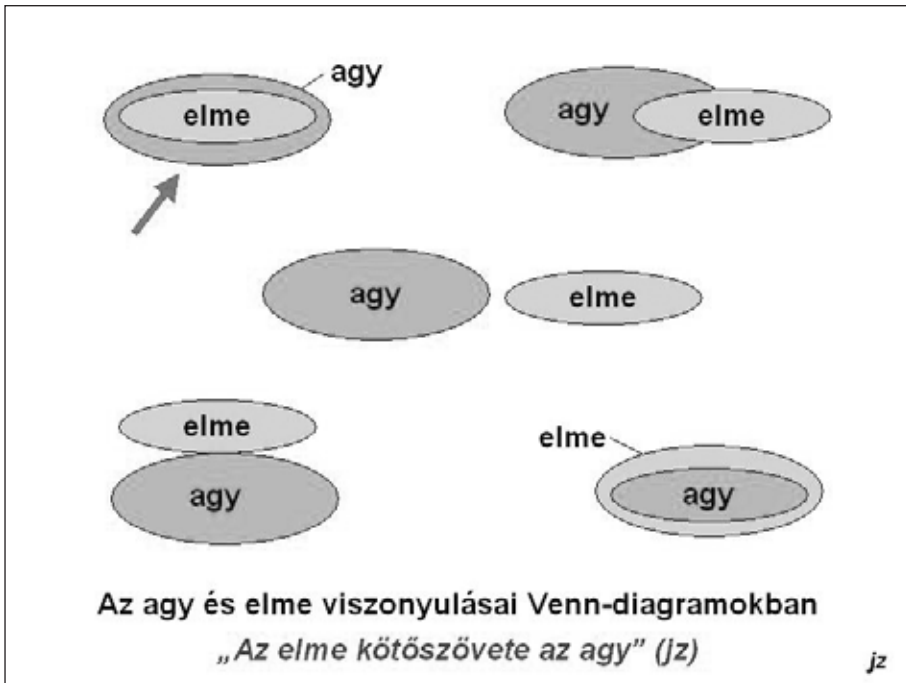


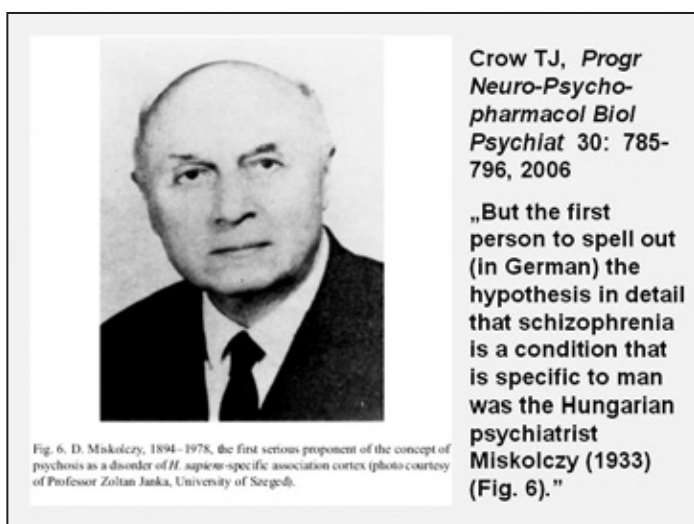
## *Biológiai pszichiátria Szegeden: az elme kötőszöve az agy*

A címben jelzett kifejezés lehet nem helytálló és akár vitatható is, az Olvasó vélekedhet másképpen a test és lélek, az agy és elme viszonyáról (1. ábra), mégis, ennek a felfogásnak hagyománya van Szegeden. A biológiai pszichiátria régi kutatási terület az intézetben, amely 1998-ig egységes Ideg- és Elmegyógyászati Klinikaként működött. A neurológia közelsége is erősítette a nézetet, hogy az agy szerkezetének és működésének eltérései lehetnek felelősek a pszichiátriai zavarok kialakulásáért.



1. ábra. Az agy és az elme kapcsolatának lehetséges módoszatai a filozófia tárgykörébe is tartoznak. Az Olvasó – tudásának, felfogásának, beállítódásának, hitének, meggyőződésének megfelelően – választhat a lehetőségek közül. Elképzelhető, hogy a kettőnek semmi köze nincs egymáshoz (középső kép), vagy részlegesen bizonyos mértékben igen (jobb felső rajz), esetleg egy ponton találkoznak (bal alsó), illetve az elme az elsődleges (jobb alsó helyzet). A klinikán folyó biológiai pszichiátriai kutatások a nyíllal jelölt viszonyt fel-tételezik, azaz hogy „az elme (lélek) kötőszöve az agy”.

A Szegeden 10 évig tanszékvezetőként működött (majd később a trianoni elvesztett ország rész visszacsatolása után Kolozsvárra átkerült) *Miskolczy Dezső* professzor (2. ábra) elmélyült patológiai vizsgálatai máig hatnak. Elég itt említeni *Timothy Crow* oxfordi professzort, aki a jubileumi Szent-Györgyi Albert Nobel-díjas konferenciánkra (2012. március 22–25.) kimondottan Miskolczy Dezső emléke miatt jött el, és az előadását is neki szentelte. Miskolczy egy 1933-ban (Szegeden) írt összefoglaló tanulmányában szögezte le, hogy a szkizofrénia a cerebrális humán neoformációk betegsége, azaz bizonyos jellegzetes agyterületeken (prefrontális és temporális lebeny, asszociatív cortex) található morfológiai eltérések a betegségben.



2. ábra. Miskolczy Dezső szkizofréniaiban végzett neuropatológiai kutatásairól szóló összefoglaló tanulmánya 1933-ban jelent meg, amelyre Timothy Crow professzor évtizedekkel később felfigyelt. Személyes kapcsolatunk révén hozzájutott a közleményhez, amelyet annak megjelenése után 62 évvel kezdődően rendszeresen idézni kezdett munkáiban, az első citáció 1995-ből ered (Crow, T.J.: Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. ARCH. GEN. PSYCHIAT. 52: 1011–1014, 1995). A 2012-ben Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának 75. évfordulója alkalmából megrendezett szegedi konferencián Timothy Crow az előadásában hangsúlyozta Miskolczy Dezső munkájának jelentőségét.

Az évtizedekig tanszékvezető *Huszák István* professzor (3. ábra) is vallotta az agy és elme szoros kapcsolatát. Kutatásaiban egyebek mellett elmebetegségek biológiai korrelátumait kereste, így a szkizofrénia és a porfirin-anyagcsere esetleges összefüggésének területén.

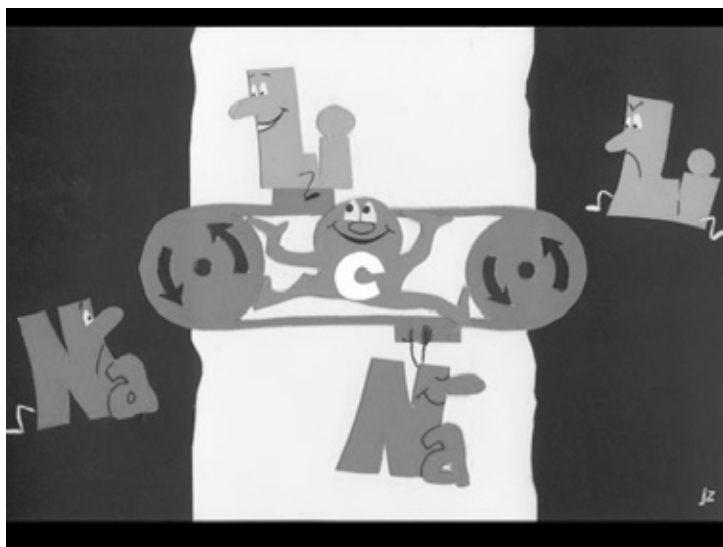


3. ábra. Huszák István tanszékvezető egyetemi tanár a Szegedi Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmegyógyászati Klinikáján 1977-es nyugdíjba vonulásáig biológiai pszichiátriai elveket képviselt. Neuropatológiai, biokémiai és elektrofiziológiai kutatólaboratóriumokat fejlesztett, de nem feledkezett meg a holisztikus emberszemléletről; pszichológus és szociológus munkatársakat foglalkoztatott az orvos, biológus és kémikus kutatók mellett.

Latzkovits László úttörő és meghatározó munkássága során a sejtmembrán iontranszport jellegzetességeit vizsgálta izotóp nyomjelző technika segítségével kezdetben vörösvértestekben, majd idegsejtekben. Ezen módszert hangulat zavart mutató betegcsoportokból vett vérmintákban Szentistványi István alkalmazta, aki munkatársaival bipoláris és unipoláris affektív betegek vörösvértest lithium transzportját is elemezte.

Latzkovits László vezetésével a klinikán az 1970-es években az országban az elsők között szövet- és sejtenyésztő laboratórium indult, ahol primér agysejtkultúrákon folytatódtak az iontranszportkutatások az említett munkatársakon túl Rimanóczy Ágnes és Juhász Anna részvételével. Janka Zoltán és kollégái a primér agysejtkultúrák lithiummembrántranszportját vizsgálták és a világon elsőként írták le a vörösvértesthártyában korábban kimutatott lithium-nátrium ellentranszport jelenlétét idegsejtmembránban (4. ábra).

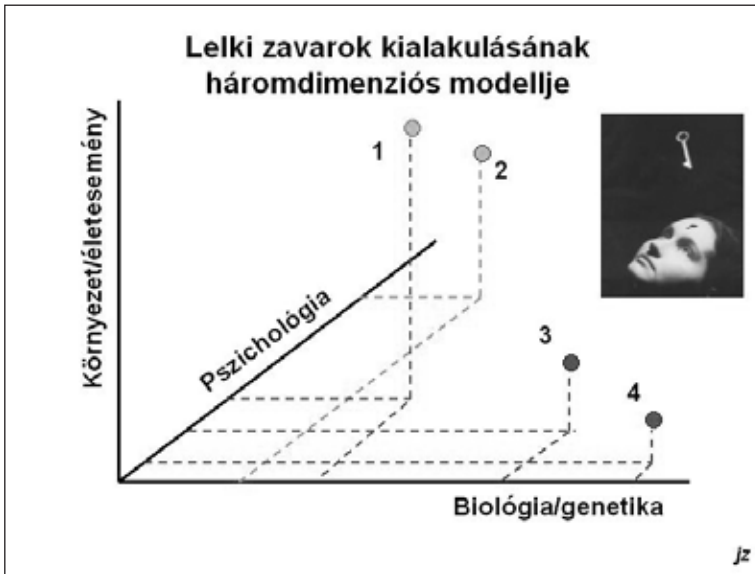
Az ausztráliai Gareth Jones laboratóriumában (University of West Australia, Perth) Janka Zoltán tanulmányútja során agyszövetkultúrában indirekt elektronmikroszkópos morfometriai módszerrel azt találta, hogy a lithium a neuronba a feszültségfüggő nátriumcsatornán át képes bejutni, valamint szintén tenyésztésben *in vitro* kémiai ingerlés (veratridin, kálium), ill. gátlás (magnézium, tetrodoxin), kvantitatív ultrastrukturális megközelítés és halmazelméleti matematikai elemzés alkalmazásával kimutatta, hogy neurotranszmitterfelszabadulás során a szinaptikus vezikulák membránja beépül a preszinaptikus membránba.



4. ábra. Lithium–nátrium ellentranszport sejtmembránban. Sztöchiometriája 1:1, a carrier fehérje 1 lithiumot szállít 1 nátriumért cserébe. Másodlagosan aktív transzport, az energiaigényes Na/K pumpa megteremtette egyenlőtlen intra/extracelluláris Na/K ioneloszlás tartja fenn, a magasabb extracelluláris Na-koncentráció az intracelluláris térből a lithiumot részlegesen eltávolítja, ezáltal az intra/extracelluláris lithiumkoncentráció 1-nél kisebb lesz. Ezen transzport vörösvértest- és idegsejt membránban is kimutatható, és a hangulatzavarok különféle csoportjaiban (bipoláris, unipoláris) eltérő jellegzetességeket mutat.

A pszichiátria biológiai alapjai témakörben előbb jegyzet, majd az Akadémiai Kiadó gondozásában könyv született, amely mint ilyen első volt az országban és amelynek három szerzője közül kettő a szegedi klinikáról került ki.

A kutatások kedvező légkörben zajlottak, hiszen az 1977–1993 között tanácskezelőként tevékenykedő Szilárd János egyetemi tanár, akinek tudományos témája inkább a szociálpszichiátria volt és a különféle pszichés zavarok társadalmi-lélektani tényezőinek vizsgálatával foglalkozott, támogatta a biológiai vonalat. Szilárd János felfogására, csakúgy, mint Vargha Miklós professzorára is, a biopszichoszociális megközelítés, a holisztikus emberkép volt jellemző, amely hagyományosan uralkodó nézet volt és maradt is a klinikán. A lelki zavarokat (és a szomatikus betegségeket) nem lehet csak egy dimenzió mentén tekinteni, legalább három tengely (5. ábra) viszonyában szükséges gondolkodni (nem is szólva a negyedikről, a spirituális aspektusról, amely szintén meghatározó lehet).



5. ábra. A 3dimenziós megközelítés lehet a kulcs a pszichés zavarok jobb megértéséhez.

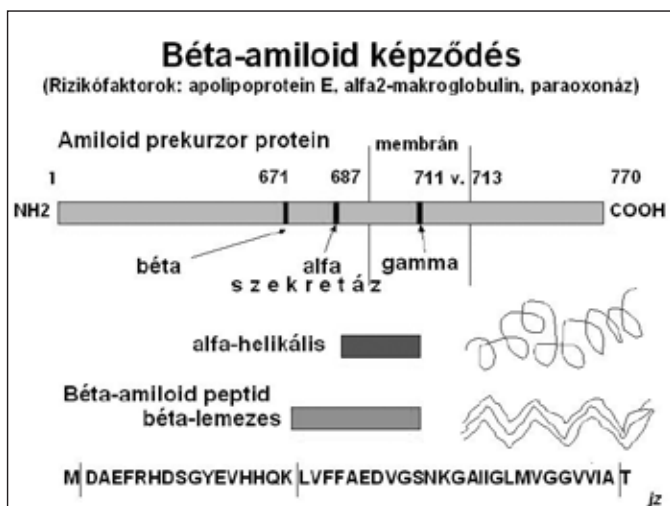
A biológiai/genetikai tengely arra utal, hogy az emberek különböznek az agyszerkezet, huzalozottság, kapcsolódási mintázat, neurotranszmitter biokémia és idegéletteni működések tekintetében, amelyeknek genetikai alapjai is vannak, és epigenetikai hatások is módosíthatják azokat. A környezeti tényező, életeseemény (tengely) másként hathat különféle személyekre (egyesek esendőbbek másoknál), amelyet az egyén élete során (kiskorától kezdődően) kifejlődött pszichológiai mechanizmusok (tudattalan elhárító és megküzdő jellegű) tovább alakítanak (tengely). Ráadásul ugyanazon személy életében is előfordulhat időszak, amikor ugyanolyan súlyosságú környezeti stresszre érzékenyebben reagál.

Egy adott lelki zavar (jelölések: 1–4) kifejlődése tehát legalább három tényező függvénye (negyedikként a spirituális dimenzió), amely természetesen nem azt jelenti, hogy mindegyik pszichés zavarnál azonos jelentőségűek az egyes tengelyek. Az 1. számmal jelölt esetben a környezeti tényező meghatározó (pl. poszt-traumás stressz betegség), de a többi tengely is részt vesz benne (ugyanazon természeti csapásra nem mindenkinél fejlődik ki a betegség), míg a 4. szám esetében (pl. Alzheimer-kór) a biológiai faktorok meghatározóak.

1993-tól jelen fejezet írója töltötte be a tanszékvezetői tiszteket, és a fentiekben vázolt holisztikus koncepció szellemében irányította a pszichiátriai kutatásokat is az oktatás és betegellátás mellett. A biológiai vizsgálati módszerek meghatározóak voltak és számos területen sikerült nemzetközi elismerést kiváltó megfigyeléseket tenni.

A klinikán az országban másodikként indult meg Memória/dementia szakambulancia, amely azóta is működik (az elsőnek számító évekkel ezelőtt megszűnt az országos intézet felszámolása miatt), amely a klinikai kutatásokhoz is jó háttérrel nyújt. Az Alzheimer-kór és egyéb dementiák vizsgálatainak

eredményei két akadémiai (MTA) doktori értekezés alapját képezték a számos PhD értekezés mellett. *Kálmán János* és munkatársai az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközponttal kollaborációban a sejtmembrán fluiditás eltéréseit jellemezték demenciában, míg *Kálmán János*, *Fehér Ágnes*, *Álmos Péter*, *Juhász Anna* és *Janka Zoltán* molekuláris biológiai technikákkal a lehetséges genetikai rizikófaktorokat keresték (pl. apolipoprotein-E,  $\alpha$ 2-makroglobulin, paraoxonáz, interferon- $\gamma$ , tau-fehérje, foszfolipáz A2, ciklooxigenáz-2 génvariációk) és írták le nemzetközi szaklapokban különféle demencia típusokban, ill. hazai populációkban. *Pákáski Magdolna* és munkatársai állatkísérletes modellekben a lipid, anyagcsere és demencia összefüggéseit, a  $\beta$ -amiloid-keletkezés jellegzetességeit (6. ábra) és a citoskeletális rendszer eltéréseit vizsgálták és közölték.



6. ábra. Alzheimer típusú demenciában a szenilis plakkok közepén és másutt (pl. erek falában)  $\beta$ -amiloid-lerakódás észlelhető, ez tekinthető a kórkép egyik lényeges szövettani ismervének. A  $\beta$ -amiloid peptid az amiloid prekursor fehérje kóros hasításának terméke: normál esetben az  $\alpha$ -szekretáz működik, amelynek produktuma  $\alpha$ -helikális térszerkezetet vesz fel. Kóros viszonyok között a  $\beta$ -szekretáz működik és a  $\gamma$ -szekretázzal együtt az amiloid prekursor fehérjéből 40–42 aminosavból álló peptidet hasít ki, amelynek térszerkezete minden eltakarítási kísérletnek ellenálló  $\beta$ -lemezes. A  $\beta$ -amiloid peptid aminosav sorrendje az ábra alján olvasható a normál és kóros hasítások feltüntetésével.

A pszichiátriai zavarok modellezésére állatkísérletek nem igazán alkalmasak, tekintve a lelki betegségek erősen humán jellegét. Ennek ellenére bizonyos korlátokkal mégis el kell fogadni állatmodelleket, hiszen a tudomány enélkül nem tud alapvető idegrendszeri mechanizmusokat megismerni, és a gyógyszerfejlesztésekben is nélkülözhetetlen. Stresszhatás, szorongás, depresszió,

dementia egyes tünetei cerebrális hátterének feltárásában az állatmodellek értékes információkkal szolgálnak. A szkizofréria, ha lehet, tünettaniilag még bonyolultabb a modellezés szempontjából (pl. téveszme, hallucináció), mégis, a kutatási erőfeszítések számos érdekes és innovatív új irányt fejlesztettek ki. Ilyennek számít az a vonulat, amiben a klinika kollaboratív partnerként működik együtt *Mirnic Károly* laboratóriumával (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA), elsősorban *Horváth Szatmár* által (7. ábra).



7. ábra. Magas impakt faktorú tudományos folyóiratokban megjelent publikációkból a lap címlapjára kiválasztott fotók mint különleges megtiszteltetés a közlemények szerzőinek. Mindkét esetben a nemzetközi kollaborációban (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) végzett munka anatómiai és szövettani részét a klinika munkatársa, Horváth Szatmár végezte. GABA-erg (bal oldal kép: neuropeptid Y tartalmú, jobb oldali: cannabinoid receptor-1 pozitív) interneuronokban a GABA neurotranszmitter szintézisében szereplő glutaminsav dekarboxiláz enzim molekuláris biológiai eszközökkel történő elnémitása után alkalmazott többszörös immunhisztokémiai jelölések a szkizofréria transzgenikus állatmodelljének tekintett egerek hippocampusában (a MOL. PSYCHIAT. 2010. októberi és a NEUROBIOL. DIS. 2014. márciusi számainak címlapjai). Horváth Szatmár és Mirnic Károly két alkalommal is szerkesztőségi felkérésre bevezetőt (editorial) írt neves szaklapokban megjelent közleményekhez (NAT. MED. 15: 488–490, 2009 és AM. J. PSYCHIAT. 171: 1–4, 2014).

A kutatócsoportnak a GABA ( $\gamma$ -aminovajsav) rendszer szkizofrériaiban megfigyelt eltéréseire alapozva olyan transzgenikus egértörzslet sikerült molekuláris biológiai módszerekkel (bakteriális mesterséges kromoszóma, mikro-RNS elnémitási technológia) előállítani, amelyben kolecisztokinint és neuropeptid Y-t kifejező cerebrális interneuronok csoportjaiban a GABA-t szintetizáló enzim (glutaminsav dekarboxiláz) szuppresszált, inaktív, azaz nem működik. Érdekesség, hogy az egérmodell szkizofréria emlékeztető magatartási mintázatot mutat. Egy másik (európai) kollaborációban a klinikáról Álmos Péter a figyelemzavar-hiperaktivitás kórállapot (ADHD) transzgenikus egérmodelljének kialakításán dolgozik.



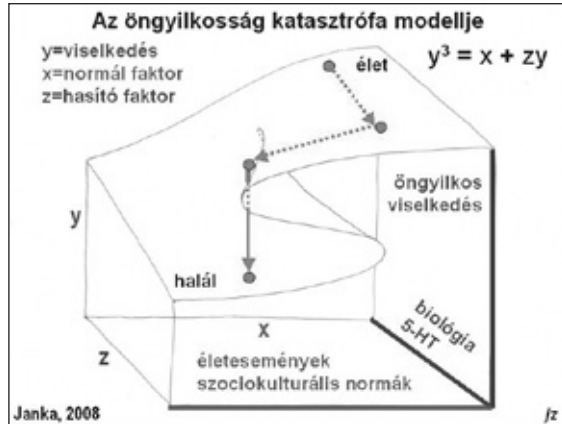
A fentiekben említett GABA mint gátló neurotranszmitter mellett az általános serkentő ingerületátvivő anyag a glutamát az agyban. A pszichés zavarok neurokémiai hátterében egyéb transzmittereknek is jelentősége van (8. ábra). A dopamin, szerotonin, noradrenalin és acetilkolin tartoznak ide, és a gyógyszeres kezelés is alapvetően ezen jelátvivő molekulák receptorait vagy transzportereit célozza meg: gátolja vagy serkenti azokat. A pszichiátriai zavarok patokémiájában az említett neurotranszmitterek kiveszik részüket, de eltérő módon: az egyes betegségeket – kis erőltetéssel – szinte fel lehet fűzni egy adott neurotranszmitterre, pl. a szorongást a GABA, a fenciklidin kábítószerhatást a glutamát, a stresszhatást a noradrenalin, az Alzheimer-kórt az acetilkolin, a depressziót a szerotonin, a szkizofréniát pedig a dopamin vonulatára. Nyilván a kölcsönhatások révén minden mindennel összefügg, azaz egy neurotranszmitter eltérése befolyásolja a többiek működését is. A gyógyszerek alapvetően a jellemző transzmitter kóros működését próbálják helyrehozni, hiány esetén előanyagpótlás, szintézisfokozás, felszabadulásserkentés, visszavételgátlás, receptorstimulálás és lebontó enzim gátlás stratégiai mechanizmusokkal. Amennyiben a transzmitter mennyisége túl sok, vagy működése túlzott, a fenti stratégiák ellenkezője a megközelítés. Az egyes neurotranszmitterek a normál pszichológiai mechanizmusokban is – nyilván átfedésekkel – alapvető szerepet játszanak, és éppen valamilyen irányú kisiklásuk járul hozzá, hogy a normál működésből betegség tünetek keletkeznek.



8. ábra. Kémiai ingerületátvivő anyagok megjelenése a lelki élet pszichológiai kategóriáiban. Az egyes pszichés funkciók mögött – az átfedéseket is figyelembe véve – bizonyos neurotranszmitterek inkább szerepeltethetők. A dopamin a jutalmazás, végrehajtó/kivitelező működések, a célirányultság és öröm érzése terén, a noradrenalinval együtt a hajtóerő (drive), figyelem, energia területén, a szerotoninnal együtt az étvágy és szexuális funkciókban (ellentétes hatások), míg a 3 transzmitter közösen a hangulat, érzelem és megismerő működésekben. A szerotonin az agresszióban, impulzivitásban, érzéki válaszokban, a noradrenalinval együtt a szorongás, feszültség és ingerlékenység tünete kialakulásában, míg a noradrenalin a szociális működésekben, rövid távú memóriában és az éberség számára alkot neurokémiai hátteret.



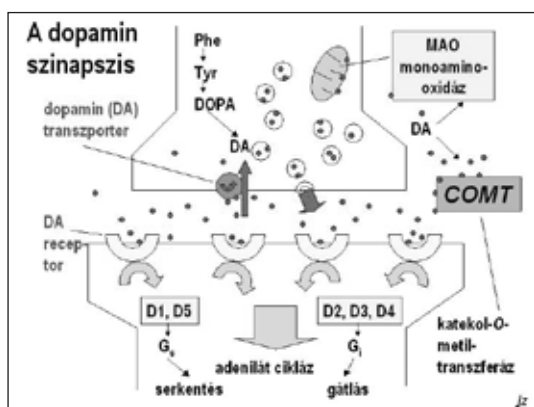
Természetesen a biológiai háttér (pl. neurotranszmitterek) gyengébb működése egyfajta sérülékenységet (vulnerabilitást) jelent és a környezeti tényezők, stresszhatások könnyebben érvényesülnek. Ez még olyan komplex jelenség-nél is tetten érhető, mint az öngyilkosság. Tudományos adatok jelzik, hogy ilyen hajlamosító biológiai tényező a szerotonin rendszerdiszfunckiója, amely alapot teremt impulzív/agresszív viselkedésre. Az öngyilkosság is egyfajta agresszió, az egyén saját maga ellen fordul. A szerotonin neurotranszmitter központi idegrendszeri végtermékét az 5-hidroxi-indolecetsavat alacsonyabb koncentrációban találták szuicidiumot drasztikus eszközökkel (vágószerszám, ugrás) megkísérelt, de szerencsésen túlélő személyek liquor cerebrospinalisában, az enyhébb módszereket (gyógyszer) választókhöz és kontrollegyénekhez képest. A szuicidium egy lehetséges geometriai/topológiai katasztrófa modelljét demonstrálja a holisztikus szemlélet jegyében a 9. ábra.



9. ábra. Az öngyilkos viselkedés katasztrófa-modellje. Az X, Y és Z tengelyek kialakította 3dimenzionális katasztrófa-felszín (egyenlet:  $y^3 = x + zy$ ) csak a térben közelebbi (redős) részen okoz ugrásszerű hirtelen változást, amikor a pont az X tengely (normál faktor) mentén jobbról balra haladva a felületi redő mentén az alsóbb felszínre zuhan az Y tengelyen (öngyilkosság, halál). Amennyiben a pont a Z tengely (hasító faktor) mentén a hátsóbb régióban van, az X tengelyen balra haladva nincs katasztrófális változás az Y értékben (élet). Az X tengely mint normál faktor a szuicidiumnál megfeleltethető a szociokulturális normákba ágyazott életeseményeknek, a végzetes tettet valamilyen esemény válthatja ki. Ez önmagában azonban nem lehet egyedüli tényező, hiszen az emberek túlnyomó többsége ugyanolyan típusú és súlyosságú környezeti ingerre nem kísérel meg öngyilkosságot. Elképzelhető, hogy a sérülékenységet az idegrendszeri biológia és patofiziológia adhatja. Ilyen lehet a szerotonin neurotranszmitter elégtelen (kóros, kisiklott) működése (Z tengely, hasító faktor), amelynek következtében a felszínen a pont a Z tengelyen a veszélyzónába, a katasztrófa redő oldalára kerül (Janka, Z.: Molecular biological underpinnings of suicidal behaviour. ITAL. J. PSYCHOPATHOL. 14 (Suppl.): 22–23, 2008)

A mintavétel (vér, liquor, bőrbioopszia) betegcsoportokban sokszor körülményesen végezhető, és a periférán kapott eredmények nem feltétlenül jelzik a központi idegrendszeri jellegzetességeket. Ezért az *in vivo* agyi képalkotó eljárások nélkülözhetetlenek a pszichiátriában is, mind a rutin betegellátásban a diagnózis felállításban, mind pedig a tudományos kutatásban az elméműködések jobb megismerése céljából.

Az akkor Nemzetközi Egészségügyi Központnak (IMC) nevezett intézettel kollaborációban (vezető partner: *Csernay László* egyetemi tanár) szkizofrénias betegekben cerebrális mágneses rezonancia (MRI) felvételek készültek, amelyeket *Szendi István* és munkatársai morфомetriailag elemeztek, az adatokat kognitív pszichológiai tesztbattériák eredményeivel vetették össze, és a neurokognitív jellemzők, ill. az MRI-vel mért agyi regionális értékek között korrelációkat állapítottak meg. A Nukleáris Medicina Intézzel egy hosszabb időn át egyéb területeken (Alzheimer-kór és egyéb demenciák differenciál, diagnosztikája, dopamin receptor vizualizálás, 10. ábra) is folyó együttműködésben (vezető partner: *Pávics László* egyetemi tanár) egyfoton emissziós komputertomográfia (SPECT) technikával technécium-99m (99mTc) izotóppal jelölt TRODAT-1 liganddal a dopamin (DA) transzporter (elhelyezkedése a preszinaptikus membránban, 10. ábra) aktuális állapotát és a bupropion antidepresszív gyógyszer DA transzporterhez való kötődését (mértéke: 21%) sikerült megmérni depressziós betegekben *Árgyelán Miklósnak* és kollégáinak. A vizsgálat nemzetközi vonatkozásban is az elsők között volt, az alkalmazott SPECT módszerrel pedig az első, mivel a másik két tanulmány PET (pozitron emissziós tomográfia) technikát használt.



10. ábra. A dopaminerg szinapszis vázlatja. A tirozin → DOPA szintézis után a DOPA-ból az aromás aminosav dekarboxiláz enzim segítségével dopamin (DA) képződik, amely szinaptikus vezikulákban raktározódik. Az akciós potenciál axonvégződésbe érkezésekor

kalcium-szignállal a DA a vezikulákból felszabadul. A DA felszabadulásnak egy jelentőség tulajdonításra (saliency attribution) indukálódó fázisos és egy tónusos, állandó jellegű formáját különböztetjük meg. Utóbbi valószínűleg nem-szinaptikus, extraszinaptikus kommunikációt jelent az agyban, amelynek jelentősége a kutatási adatok tükrében egyre ismerttebbé válik. A szinaptikus vezikulákból felszabaduló DA visszavétele a preszinaptikus terminálba DA transzporter (DAT) segítségével történik. A DAT génnek hosszúság-polimorfizmusa (variable number of tandem repeats, VNTR) ismeretes. A DA lebontás egyik útja a monoamino-oxidáz (MAO), a másik a katekol-O-metiltransferáz (COMT) enzim, amelynek génjében aminosavcsere eredményező funkcionális jelentőségű egy pontos nukleotid polimorfizmust találtak (Val-158-Met). A G-fehérjével kapcsolt DA receptorok két fő családja a D1 (D1/D5), amely  $G_s$ -proteinnel kapcsoltan adenilátcikláz-serkentő, míg a D2 (D2/D3/D4) receptorcsalád  $G_i$  átvitelrel adenilátcikláz-gátló működésű. A DA receptorok számos genetikai variációjáról tudunk, egyik ilyen a dopamin D3 receptor génjének egy pontos nukleotid polimorfizmusa, amely a receptor N-terminálisánál a 9. pozícióban Ser/Gly cserét eredményez, vagy a D2 receptor Ser-311-Cys polimorfizmusa.

A 10. ábrán feltüntetett és ábraalírásban részletezett dopamin D3 receptor egy pontos nukleotid génpolimorfizmusa (SNP) tükrében *Szekeres György* és munkatársai szkizofréniában az antipszichotikus gyógyszerekre adott terápiás választ vizsgálták, és azt találták, hogy a szerin-szerin genotípusú és a szerin allél hordozó beteg kevésbé reagál a kezelésre. A dopaminrendszer D2 receptora gyógyszerkötését is elemeztük a már említett SPECT technikával, ligandként iodobenzamid (IBZM) szerepelt.

Agyi funkciók vizsgálatára és feltérképezésére *Csifcsák Gábor* és kollégái elektrofiziológiai (EEG, kiváltott válasz) technikákat használva összehasonlító elemzéseket tettek különféle paraméterekben bipoláris hangulatzavar és szkizofrénia csoportokban. *Kéri Szabolcs* és munkatársai neurokognitív és pszichofiziológiai módszerekkel a fenti két betegcsoportra, valamint endofenotípusaikra markereket találtak, ami jelentős nemzetközi visszhangot váltott ki. *Must Anita* és kollégái komputerezált kognitív tesztekkel (Iowa Gambling Task) a döntéshozatali stratégiákban mutattak ki érdekes eltéréseket betegcsoportokban és különféle személyiségtípusokban, amelyeket a szerotonin transzporter génpolimorfizmusával is korreláltattak.

Amint a bevezetőben áll, az agy-elve, test-lélek problematikája filozófiai kérdés is, amelynek részletezése nélkül is megállapítható, hogy az elmúlt évtizedekben az idegtudományok rendkívül gyors fejlődése és eredményei lehetővé tették, hogy a pszichés funkciók hátterében álló neurális folyamatokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A biológiai pszichiátria jelenlegi helyzetéhez meghatározó jelentőséggel járultak hozzá *(i)* a kognitív pszichológia és neurobiológia összefogásán alapuló kognitív idegtudomány, *(ii)* a molekuláris biológia és genetika, valamint

(iii) a korszerű *in vivo* humán képző eljárások tudományos eredményei. Az is felmerül, hogy a jövőben a klasszikus pszichiátriai noológia helyett új típusú, a kóros lelki tünetek mögött rejlő agyi patofiziológiát is figyelembe vevő dimenzionális betegségeosztályozás alakul ki és a biomarkerek használata bevonul a pszichiátriába mind a diagnosztikában, mind a terápia követésében. A farmakogenetikának is eljőhet a szerepe az optimális gyógyszerek egyénre szabott kiválasztásában, miként azt egy Nostradamus szellemében írt négysoros prófécia megjövendöli: „*Interjú a tágas félhomályban/Majd színes pöttylemez fölé mereng/Betege génföldrajza nyomában/A legillőbb gyógyszer fénye dereng*” (jz).

A Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikáján a tudományos kutatások a fentiekben körvonalazott területeken jelenleg is nagy intenzitással folynak, a klinikai állásban lévő munkatársak mellett PhD és TDK-s hallgatók bevonásával, valamint nemzetközi és hazai együttműködések is felhasználva. A klinika elmúlt 21 évében három akadémiai (MTA) doktori értekezés került megírásra (időrendben: Janka Zoltán, Kálmán János, Kéri Szabolcs) és számos PhD-dolgozat készült el. Megemlíthető, hogy az ezt megelőző időszakban a klinikán (az Ideg- és Elmegyógyászati Klinikát is beleértve) pszichiátriai témában nem született MTA doktori értekezés. E sorok írója vallja Maimonides halhatatlan imáját: „*Tégy mértékletessé mindenben ó Mindenható, kivéve a tudomány iránti szeretetet*”, valamint Sir Isaac Newton felfogását: „*Ha tovább tudtunk látni, amiatt volt, mert óriások vállán álltunk*”.

## Irodalom:

- ÁLMOS, P.Z., HORVÁTH, S., CZIBULA, Á., RASKÓ, I., DOMJÁN, N., JUHÁSZ, A., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: Tau haplotypes and ApoE4 do not act in synergy on Alzheimer's disease. *Psychiat. Res.* 186: 448–450. 2011.
- ÁRGYELÁN, M., SZABÓ, Z., KANYÓ, B., TANÁCS, A., KOVÁCS, ZS., JANKA, Z., PÁVICS, L.: Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: A <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT study. *J. Affect. Disord.* 89: 115–123. 2005.
- CROW, T.J.: March 27, 1827 and what happened later - the impact of psychiatry on evolutionary theory. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 30: 785–767. 2006.
- CSIFCSÁK, G., GARAB, G., SZENDI, I., JANKA, Z.: Gamma band response during auditory information processing in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18 (Suppl. 4.): S404. 2008.

- FEHÉR, Á., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., KÁLMÁN, J., JANKA, Z.: Association study of interferon- $\gamma$ , cytosolic phospholipase A2, and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 18: 983–987. 2010.
- HUSZÁK, I., DURKO, I.: The metabolism of the indole compounds in schizophrenia. *Psychiatr. Neurol. (Basel)* 143: 407–415. 1962.
- JANKA, Z., SZENTISTVÁNYI, I., RIMANOCZY, A., JUHASZ, A.: The influence of sodium and potassium on lithium uptake by primary brain cell cultures at 'therapeutic' lithium concentration. *Psychopharmacology* 71: 159–163. 1980.
- JANKA, Z., JONES, D.G.: Quantitative ultrastructural approaches to the analysis of synapses in culture. In: *Current Topics In Research On Synapses* (D.G. Jones, ed.), Vol. 2. pp. 1-58, Alan R. Liss, New York, 1984.
- JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., BODA, K., VINCZE, G., SZLÁVIK, G., ZANA, M., BJELIK, A., PÁKÁSKI, M., BÓDI, N., PALOTÁS, A., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: CYP46 T/C polymorphism is not associated with Alzheimer's dementia in a population from Hungary. *Neurochem. Res.* 30: 943–948. 2005.
- KÁLMÁN, J., DEY, I., VARGA, SZ.I., MATKOVICS, B., BROWN, D., JANKA, Z., FARKAS, T., JOÓ, F.: Platelet membrane fluidity and plasma malondialdehyde levels in Alzheimer's demented patients with and without family history of dementia. *Biol. Psychiatr.* 35: 190–194. 1994.
- KÉRI, S., KELEMEN, O., BENEDEK, G., JANKA, Z.: Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol. Med.* 31: 915–922. 2001.
- LATZKOVITS, L., SENSENBRENNER, M., MANDEL, P.: Tracer kinetic model analysis of potassium uptake by dissociated nerve cell cultures: glial-neuronal interrelationship. *J. Neurochem.* 23: 193–200. 1974.
- LIPCSEY ATTILA, SZENTISTVÁNYI ISTVÁN, JANKA ZOLTÁN: *A pszichiátria biológiai alapjai*. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1986.
- MISKOLCZY, D.: Über das anatomische Korrelat der Schizophrenie. *Z. Gesamt. Neurol. Psychiatr.* 147: 509–544. 1933.
- MUST, A., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., SZABÓ, Z., KÉRI, S., JANKA, Z.: Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: Why patients use suboptimal decision-making strategies? *J. Affect. Disord.* 103: 273–276. 2007.
- PÁKÁSKI, M., HUGYECZ, M., SÁNTHA, P., JANCSÓ, G., BJELIK, A., DOMOKOS, Á., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: Capsaicin promotes

the amyloidogenic route of brain precursor protein processing. *Neurochem. Internat.* 54: 426–430. 2009.

- SCHMIDT, M.J., HORVATH, S., EBERT, P., NORRIS, J.L., SEELEY, E.H., BROWN, J., GELLERT, L., EVERHEART, M., GARBETT, K.A., GRICE, T.W., CAPRIOLI, R.M., MIRNICS, K.: Modulation of behavioral networks by selective interneuronal inactivation. *Mol. Psychiat.* 19: 580–587. 2014.
- SZEKERES, G., KÉRI, S., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., SZENDI, I., CZIMMER, C., JANKA, Z.: Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 124B: 1–5. 2004.
- SZENDI, I., KISS, M., RACSMÁNY, M., BODA, K., CIMMER, C., VÖRÖS, E., KOVÁCS, Z.A., SZEKERES, G., GALSI, G., PLÉH, C., CSERNAY, L., JANKA, Z.: Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiat. Res. Neuroimag.* 147: 47–55. 2006.
- SZENTISTVÁNYI, I., JANKA, Z.: Correlation between the lithium ratio and Na-dependent Li transport of red blood cells during lithium prophylaxis. *Biol. Psychiat.* 14: 973–977. 1979.