

Quo vadis medicina? Directio psychiatriae neuroscientia est.*

Janka Zoltán

Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika

* a Magyar Belgyógyász Társaság 46. Nagygyűlése (2016. november 17-19.) elnöki szimpózium előadása alapján

Janka Zoltán
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
janka.zoltan@med.u-szeged.hu

Összefoglaló

Az elmúlt évtizedek tudományos eredményei lehetővé tették, hogy a mentális funkciók háttérben álló idegrendszeri folyamatokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A pszichiátria fejlődéséhez jelentősen hozzájárultak a kognitív idegtudomány, a molekuláris biológia/farmakológia és az élőben végezhető humán képalkotó eljárások adatai. Az agy és elme lehetséges viszonyait mérlegelve feltételezhető, hogy „az elme kötőszöve az agy”. Mindazonáltal a pszichés (és szomatikus) betegségek kialakulása és gyógyítása felfogásában alapvető fontosságú a biopszichoszociális(spirituális) holisztikus szemléletmód alkalmazása. A mentális működésekhez bizonyos átfedésekkel kémiai neurotranszmitterek rendelhetők hozzá, amelyek élettani jelentősége sokszor csak patológiás állapotokban derül ki. A farmakológiai kezelések lényege különféle célpontokkal ezen kisiklott, túl- vagy alulműködő neurokémiai mechanizmusok helyreállítása. A pszichiátria és a belgyógyászat különféle szakterületeinek szorosabb együttműködése kívánatos annak a szemléletnek a jegyében, hogy a testi és lelki folyamatok mindkét irányban és kölcsönösen kihatással vannak egymásra. A mentális működések korszerű vizsgálómódszerekkel történő elemzése és a szakma tudományos karakterének erősítése kedvezhet ezen együttműködésnek. A pszichiátria abban az irányban és azon az úton halad, hogy a klinikai idegtudományok szerves részévé válik: „*directio psychiatriae neuroscientia est*”.

Kulcsszavak: pszichiátria, idegtudomány, biopszichoszociális, neurotranszmitter, depresszió, gasztroenterológia, belgyógyászat

Quo vadis medicina? Directio psichiatriae neuroscientia est.

Zoltán Janka

Department of Psychiatry

University of Szeged

Summary

Scientific results deriving from recent decades provided opportunities for a better understanding of neural processes behind mental functions and of relations between brain and mind. Achievements of the cognitive neuroscience, the molecular biology/pharmacology and the *in vivo* human imaging methods contributed profoundly to the progress of psychiatry. Contemplating the possible relations between brain and mind, it can be supposed that „the connective tissue for the mind is the brain”. However, it is of paramount importance to apply a biopsychosocial (spiritual) holistic concept in approaching the origin and treatment of the mental (and somatic) illnesses. With some overlaps, psychological functions can be correlated with chemical neurotransmitters whose physiological significance is often uncovered only in pathological states. The basic aim of the pharmacological treatments with different targets is to restore these derailed, over- or underfunctioning neurochemical mechanisms. A closer cooperation between psychiatry and the various fields of internal medicine is desired with keeping in mind that somatic and psychic processes bidirectionally and mutually influence each other. Analysing mental functions by modern research methods and strengthening the scientific character of the profession might favour this cooperation. Psychiatry is proceeding in the direction and on the road to become an integral part of clinical neurosciences: „*directio psichiatriae neuroscientia est*”.

Key words: psychiatry, neuroscience, biopsychosocial, neurotransmitter, depression, gastroenterology, internal medicine

Az elme kötőszöve az agy

A pszichiátria számára a jövőbeni haladási iránynak a közlemény címe az idegtudományt jelöli meg, tehát hogy mind a kutatások, mind a rutin betegellátás terén jobban előtérbe kerül az idegtudományi szemlélet. A medicinán belül a pszichiátria a klinikai idegtudományok része (vagy kellene hogy legyen). Megállapítható azonban, hogy jelenleg különféle okok (szemlélet, szervezés, költség) következtében a idegtudomány nyújtotta potenciális lehetőségek nem kerülnek kiaknázásra, különösen a mentális zavarok diagnosztikája terén.

Példaként említhető a képalkotó eljárások igénybevétele. A mentális status eltéréseinek differenciáldiagnosztikájában az agyi képalkotó eljárások (komputer tomográfia, CT; mágneses rezonancia, MRI; egyfoton emissziós komputer tomográfia, SPECT) alkalmazása sokkal inkább kívánatos lenne. Ráadásul ennek elmaradása a mentális statusot érintő olyan kórállapotok fel nem ismeréséhez vezet, amelyeknek megvannak a cerebrális képalkotó eljárásokkal megjeleníthető strukturális vagy funkcionális jellegzetességei. A helyzet reális értékeléséhez hozzátartozik, hogy a pszichiáterek sokszor nem tulajdonítanak kellő figyelmet és jelentőséget mentális tünetekkel érkező betegek fizikális statusának átvizsgálására és a szomatikus eltérések mentális kihatásainak értékelésére sem [4].

Ezen elmaradások okai között szemléletbeli különbségek is lehetnek a szakmán belül (és kívül). Vegyük kiindulásul az agy és elme (test és lélek) viszonyulásait (1. ábra), kapcsolataik lehetséges módozatait, amelyek természetesen a filozófia tárgykörébe is tartoznak, vagy főként oda. Az Olvasó – tudásának, felfogásának, beállítódásának, hitének, meggyőződésének megfelelően – választhat a lehetőségek közül.

(1. ábra helye)

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 idegtudományos szemléletű pszichiátriai kutatások és betegellátási módozatok a nyíllal jelölt viszonyt feltételezik, azaz, hogy a szerző megfogalmazásában „*az elme kötőszöve az agy (jz)*”.

Biopszichoszociális holisztikus betegségmodellek

Rendkívül fontos ugyanakkor, hogy a lelki zavarokat nem lehet (de a szomatikus betegségeket sem) csak egy dimenzió mentén tekinteni, legalább három tengely (2. ábra) viszonyában szükséges gondolkodni (nem is szólva a negyedikről, a spirituális aspektusról, amely egyénektől függően szintén meghatározó). A több-dimenziós megközelítés lehet a kulcs a pszichés zavarok és szomatikus kórképek jobb megértéséhez.

(2. ábra helye)

Csak a mentális betegségekre utalva a biológiai/genetikai x -tengely azt jelzi, hogy az emberek különböznek az agyszerkezet, huzalozottság, kapcsolódási mintázat, neurotranszmitter biokémia és ideglettani működések tekintetében, amelyeknek genetikai alapjai is vannak és epigenetikai hatások is módosíthatják azokat. A környezeti tényező, életesemény (y -tengely) másként hathat különféle személyekre (egyesek esendőbbek másoknál), amelyet az egyén élete során (kiskorától kezdődően) kifejlődött tudattalan elhárító és megküzdő jellegű pszichológiai mechanizmusok tovább alakítanak (z -tengely). Ráadásul ugyanazon személy életében is előfordulhat időszak (esetleg általános betegség, szomatikus legyengülés, 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.

A belgyógyászat számára is érvényes lehet ezen multidimenzionális biopszichoszociális holisztikus szemlélet, ahol nyilvánvalóan az x -tengely döntő (a 4. betegségnek leginkább megfelelő helyzet), de a többi aspektusra (tengelyre) is figyelemmel kell lenni. A pszichoszomatikus szemlélet pedig azt feltételezi, hogy a belgyógyászati kórképek

kialakulásában és fenntartásában a környezeti/stressz (y) és pszichológiai (z) tengelyeknek meghatározó szerepei vannak.

Az élet tele van megpróbáltatásokkal, stressz-eseményekkel. Emellett az emberek magukban hordozzák a múlt pszichológiailag feldolgozott (vagy kevésbé feldolgozott) élményeit, amelyek kihatással vannak a jelenre és a jövő eltervezésére. Vajon miért van az, hogy látszólag ugyanolyan súlyosságú környezeti ingerek egyesekben lelki zavarokhoz, vagy akár pszichiátriai betegséghez vezetnek, míg mások, az úgynevezett erősebb idegzetűek, könnyebben kiheverik azokat? Hogyan lehetséges, hogy egyazon személy, különféle életperiódusaiban másként reagálhat ugyanarra a környezeti behatásra, egyes alkalmakkor túl tudja tenni magát az eseményeken, máskor lelki megrázkódtatást szenved? E mögött nagy valószínűséggel biológiai tényezők rejlenek és itt elsősorban az agy működése emelendő ki.

(3. ábra helye)

A biológiai tényezők lelki zavarok és betegségek kialakulásában játszott szerepének egy lehetséges modelljében (3. ábra) az x -tengelyen a különféle súlyosságú környezeti stressz-hatások tűnnek fel. Az y -tengelyen „ép” és „kóros” vonal jelzi a biológiai védelem, avagy éppen esendőség (hajlam) szintjét. Abban az esetben, ha igen nagyfokú stressz éri az egyént (3. behatás), még a legnagyobb biológiai védelemmel (egészséges, azaz „A” szaggatott vonal) rendelkezők is kibillenhetnek egy időre lelki egyensúlyukból és a zavar bizonyos jeleit mutathatják. Amennyiben azonban a biológiai védelem vonala leesik súlyosabb („B”), vagy kevésbé súlyos („C”) formában („kóros” állapotok, B és C szaggatott vonalak), azaz a küszöb csökken és az egyén biológiailag esendővé válik, már kisebb méretű stressz-behatások (4. és 6.) lelki zavart válthatnak ki. Természetesen léteznek minimális megpróbáltatások (1., 2., 5.), amelyek még a biológiailag esendő egyénben sem vezetnek lelki megrendüléshez.

Neurotranszmitterek és pszichés zavarok

Az egyes pszichés funkciók mögött – az átfedéseket is figyelembe véve – bizonyos neurotranszmitterek inkább szerepeltethetők (4. ábra).

(4. ábra helye)

A dopamin a jutalmazás, kivitelező/végrehajtó 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, érzelm és megismerő működésekben játszik szerepet. A szerotonin az agresszióban, impulzivitásban, érzékelési válaszokban, a noradrenalinval együtt a szorongás, feszültség és ingerlékenység tünetei kialakulásában, míg a noradrenalin a szociális működésekben, rövidtávú memóriában és az éberség számára alkot neurokémiai hátteret.

A glutamat általános serkentő neurotranszmitter, míg a GABA (gamma-amino-vajsav) gátló típusú. A sajátos ingerületátvivő anyaggal rendelkező idegsejtek kölcsönhatásban és precízen rendezett integritásban működnek, így pl. az agykéreg glutamat transzmittert (serkentő) használó piramis sejtjei az ingerületet gátló GABA interneuronoknak adhatják át (5. ábra), amelynek az eredője ezáltal gátlás (az autó mintájára fékpedál) a következő (acetilkolin, dopamin, noradrenalin, vagy szerotonin) idegsejten, tehát fékező jellegű.

(5. ábra helye)

Amennyiben nincs GABA interneuron kapcsolódás, a glutamat serkentő jellege érvényesül (gázpedál) és az említett neuroncsoport aktivitása beindul (nyilván a receptorok és a jelátvitel típusa is befolyásolja mindezt). Tehát a gáz – fék analógia az egész idegrendszerre érvényes lehet; ebben meghatározó a glutamat (gáz) és a GABA (fék), amelyek kölcsönhatása dönti el, hogy az egyéb, különböző neurotranszmittert használó neuroncsoportok miként lépnek működésbe (5. ábra).

A elmeorvképek neurokémiai hátterében az egyes neurotranszmittereknek nagy jelentősége van. A már felsorolt dopamin, szerotonin, noradrenalin, acetilkolin, glutamat és GABA 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 kivesszük részüket, de eltérő módon: az egyes betegségeket – kis erőltetéssel – szinte fel lehet fűzni egy adott neurotranszmitterre, pl. a szorongást a GABA, a fenciklidin kábítószer hatást a glutamat, a stressz-hatást 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 előanyag pótlás, szintézis fokozás, felszabadulás serkentés, visszavétel gátlás, receptor stimulálás 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 betegségi tünetek keletkeznek.

A szuicídium topológiai modellje

Természetesen a biológiai háttér (pl. neurotranszmitterek) gyengébb működése egyfajta sérülékenységet (vulnerabilitást) jelent és a környezeti tényezők, stresszhatások könnyebben érvényesülnek. Ez még olyan komplex jelenségnél is tetten érhető, mint az öngyilkosság. Tudományos adatok jelzik, hogy ilyen hajlamosító biológiai tényező a szerotonin rendszer diszfunkciója, 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 (5-HIAA) alacsonyabb koncentrációban találták szuicídiumot drasztikus eszközökkel (vágószerszám, ugrás) megkísérelt de szerencsésen túlélő személyek liquor cerebrospinalisában, az enyhébb módszereket (gyógyszer) választókhoz és kontroll egyénekhez képest [3].

(6. ábra helye)

A szuicídium egy lehetséges geometriai/topológiai katasztrófa modelljét demonstrálja a holisztikus szemlélet jegyében a öngyilkos viselkedés katasztrófa modellje (6. ábra). Az x , y és z tengelyek kialakította 3-dimenzionális 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 szuicídiumnál 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/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.

Testi tünetek és mortalitás pszichés kórképekben

Általában jellemző, hogy pszichiátriai betegségekben a mortalitási ráta magasabb az átlagos lakosságihoz képest [31]. Norvégiában 32618 személyt vizsgálva azt találták, hogy mezőgazdasági dolgozók körében a bármilyen okból bekövetkező halálozási kockázat a legalacsonyabb volt az összevont összes többi foglalkozási csoporthoz viszonyítva. Ez a kockázat viszont 13%-kal emelkedett amennyiben depressziós tünetek is fennálltak; ugyanakkor az emelkedés is ebben a foglalkozási csoportban volt a legalacsonyabb [28]. Metaelemzések (100 ezer feletti mintaszám) szerint bipoláris hangulatzavart mutató személyek körében az átlagpopulációhoz képest közel kétszeres a testi tünetek megjelenésének aránya, amelyek sokszor kezeletlenek maradnak és korábbi halálozáshoz vezetnek [9]. Megjegyzendő, hogy a bipoláris hangulatzavart mutatók populációjában, különösen az ún. bipoláris II típusú egyének között különösen magas az öngyilkosság aránya. Érdekes, hogy ezen esendő személyek csoportjában egyébként jóval gyakoribb a tehetséggel párosuló eminens művészi kreativitás, amely a kedélyingadozásokkal különleges összefüggést mutat [22, 23]. Általában is igaz, hogy a súlyosabb pszichiátriai betegségekkel küzdők körében a szomatikus komorbiditás (kardiovaszkuláris, légzőszervi, metabolikus okok) miatt átlagosan 1-2 évtizeddel korábbi halálozás következik be, tehát a pszichiátria és a belgyógyászat összefogása e tekintetben is fontos [19].

Depresszió belgyógyászati kórképekben

A depresszió népegészségügyi jelentősége ma már elfogadott. A legújabb lakossági szűrővizsgálatok is azonban a depresszió jelentős mértékben aluldiagnosztizált és alulkezelt jellegét mutatják [33]. Bármilyen szakterületen dolgozó orvos talán itt tud legtöbbet segíteni

páciensén azzal, hogy ha az általa kezelt betegségen kívül gondol még (amennyiben releváns) depresszióra, felismeri azt és adekvát terápia beállítását kezdeményezi. Máiig is hatnak azonban olyan téves vélekedések (még szakmai körökben is), hogy a depresszió nem is igazi betegség, az egyén csak valamilyen jellemgyengeségben szenved, miért nem szedi össze magát, csak akarnia kellene, etc. Nem volt ez másként a múltban sem, hiszen pl. a hét főbűn egyike, az *Accidia* (lustaság, tunyaság) Dante *Isteni színjáték* c. műve Purgatórium fejezete XVII. énekében, a Purgatórium beosztásában a IV. körben szerepel mint a „Jóra való restség” (7. ábra), amely depresszióként értelmezhető. Hieronymus Bosch asztallapra festett alkotásán (*A hét főbűn és a négy végső dolog*, Prado múzeum, Madrid) az *Accidia* ábrázolásaként kandalló mellett, fejét félrevetve, enerváltan ülő asszony látható; egy belépő nő szemrehányóan rózsafüzért mutat fel neki. A fáradtság, enerváltság, tétlenség, lustaság, tunyaság, restség, a tettekészség hiánya igen jellemző vonása a depresszióban észlelhető pszichomotoros aktivitásnak. Az *Accidia* helyett korábban *Tristitia* (bánat, szomorúság) szerepelt a hét főbűn egyikeként; ez is nyilvánvalóan a depressziót idézi [21].

Korai metaelemzések és összefoglalók jeleztek az átlagpopulációhoz (átlag: 10.3%) képest szignifikánsan magasabb depresszió prevalenciát kardiális (17–27%), cerebrovaszkuláris (14–19%), daganatos (22–29%) betegségekben, diabetes mellitusban (9–26%), HIV fertőzésben (5–20%), neurológiai kórképekben (Parkinson-kór: 4–75%, epilepsia: 3–55%), Alzheimer-kórban (30–50%), krónikus fájdalom (30–54%) és obesitas (20–30%) állapotokban (összefoglaló tanulmány: [10]).

Általánosan elfogadott, hogy belgyógyászati kórképekben a mentális tünetek jelenléte (leginkább depresszió és szorongás formájában) kedvezőtlenebb gyógyulási hajlammal párosul. A depresszió (i) fokozza a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) akut exacerbációjának kockázatát, (ii) növeli a COPD-s betegek újbóli kórházi felvételét, (iii) a frekvens relapsust mutatók körében gyakoribb és (iv) magasabb kockázatot jelent egynél több exacerbációra [38]. Szívbetegséghez mintegy ötödében társulhat depresszió, ami rosszabb prognózist jelent [36]. Közelmúlt tanulmánya szerint kardiális betegek többszörös rehospitalizációját a depressziós tünetek előre jelezték, leginkább a súlyosabb állapot, a major depresszió jelenléte [15]. Akut myocardialis infarctuson átesett betegek kb. egyötöde klinikailag diagnosztizálható major depresszió tüneteit mutatta, amely állapot fél éven belül több mint ötszörös halálozáshoz vezetett. Kardiológiai betegségben depresszió kezelésére a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) gyógyszerek hatékonyan működtek [24].

A depresszióval szövődött szívbetegségek elemzése számos és gyakran heterogén a változó vizsgálati paraméterek (demográfia, depresszió mérés, követési idő) miatt. Mégis, egy újabb összefoglaló tanulmány (58 egyedi vizsgálat és 4 metaelemzés összegzése) az American Heart Association álláspontját támasztja alá adatokkal, azaz, hogy a depresszió kedvezőtlen kimenetelt és rizikótényezőt jelent akut coronaria szindrómában [30]. Diabetes mellitust (2-es típus) mutató személyek körében az depressziós és szorongásos tünetek erősebbek voltak, ugyanakkor D-típusú személyiségjegyek, társas kapcsolati gátlásosság, negatív affektivitás, kisebb extroverzió, beleegyező készség és érzelmi stabilitás jellemezte ezen populációt [47]. Más tanulmány a metabolikus diszreguláció (obesitas, hypertonia, triglicerid és lipoprotein eltérések) jelentőségét emeli ki a depresszióval szinergizmusban a diabetest kiváltó tényezők között [40]. Az is ismert, hogy depresszió megléte mint komorbid állapot rontja az orvos–beteg együttműködést és gyógyszereszedési adherenciát belgyógyászati kórképekben, ill. antidepresszív farmakoterápia beállítása javít a helyzeten [27].

A folyamat visszafelé is igaz (tehát kölcsönösen kétirányú), a belgyógyászati baj súlyosbítja a pszichés tüneteket. A mentális folyamatok az agy és a test dinamikus integrációjától is függenek. Az érzelmek mintegy iránytűként belső élettani változásokat tükrözhetnek a testi állapotok interoceptív érzékelése révén, pl. kardiovaszkuláris izgalom fokozhatja a félelem és szorongás érzését. Az agy az arteriális baroreceptorok szívveréssel kapcsolatos fázisos kisülése révén felfogja a szívverés gyorsaságát és erejét, amelyek ezen fázis (systole) közben fokozzák a kísérletes körülmények között alkalmazott félelmi jelek agyi feldolgozását és elnyomják egyéb ingerek (pl. fájdalom) hatását [16]. A szomatikus élettani paraméterek megromlásának lehetséges pszichés kihatásait a szerző két limerickje fejezi ki:

*„Az érzelem lakhelye a szív,
Amit az ember motornak hív;
Berregése fontos,
Mert ha az nem pontos,
Az agyban az értelem passzív.” (jz)*

*„Az orvoslás sokat nem tévedhet:
A beszűkült légút és lélegzet,
–Van benne ráció–,
Kis ventiláció
Depressziós lélekhez vezethet.” (jz)*

Gastroenterológia és pszichiátria

Amennyiben a belgyógyászati kórképekhez pszichiátriai zavar is társul, a belgyógyászati kezelés kiegészítése javasolt pszichofarmako- és pszichoterápiával, ahogyan azt gyulladásos bélrendszeri kórképek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) esetében ajánlották [11].

Gasztrointesztinális járóbetegek (N=1059) körében a depresszió előfordulását 14.39%-nak, a szorongását 9.42%-nak, míg a kettő komorbiditását 4.66%-nak találták Kínában [29]. Lengyel felmérés szerint pszichoterápiára nappali kórházba érkező neurotikus-szorongásos és egyéb pszichiátriai tüneteket mutató betegek körében gasztrointesztinális tünetek (étvágytalanság, hányinger, gyomorégés, constipatio/flatulentia) 40–50%-ban fordultak elő [42].

A funkcionális szomatikus szindrómák (amelyekre jellemző a krónikus fájdalom) mögött (pl. irritabilis bél) központi idegéletteni szenzitizáció elképzelhető [5]. Mindez adott esetben antidepresszívvá javítható, amint azt kísérletes klinikai vizsgálatban nem-erosiv reflux betegségben (NERD) fájdalmas esophagealis sav infúzióra adott agyi funkcionális MRI válasz mérésével jelezték [12]. A pszichiátriai gyakorlatban ma már kissé háttérbe szorult, de érdekes, metaelemzésből körvonalazott adat, hogy pl. funkcionális dyspepsia pszichofarmakológiai kezelésében leginkább a triciklikus antidepresszívek (imipramin, amitriptylin) alkalmazása nyújtott kedvező hatást [13]. Egészséges önkéntesekben (n=28) végzett kettős-vak vizsgálatban egy hetes alacsony dózisu (3x12.5 mg/die) amitriptylin kezelés csökkentette az orocecalis tranzit időt és a gyomor érzékenységét, ill. szignifikánsan növelte az agy–bél–peptid ghrelin és neuropeptid Y plazmaszintjét, míg a motilinét nem befolyásolta [20]. Szisztematikus összefoglaló elemzés szerint az antidepresszívek csökkentik a kísérletesen előidézett (ballon disztenzió, sav infúzió) esophageális érzés intenzitását (fájdalomküszöb emelés: 7–37%), a mellkasi fájdalmat (18–67%), a gyomorégést (GERD, 23–61%) gastroesophagealis reflux betegségben [49].

Interdiszciplináris kutatásokra érdekes területnek tűnnek az agy–bél–peptidek mellett az elmúlt években egyre inkább előtérbe kerülő mikrobiota–bélrendszer–agy tengely jellegzetességei, a bél mikrobiom és az endokrin, immun- és idegrendszer ill. az agy kétirányú kölcsönhatásai. Ezekről, valamint a mikrobiom agyi funkciókat (és idegrendszeri fejlődést) befolyásoló és különféle betegségekben (pszichiátriai is) betöltött szerepéről viszonylag

keveset tudunk, különösen hogy miként és milyen mértékben képes a mikrobiota, vagy a mikrobiom-képezte szignalizáció pszichopatológiai (hangulat és kogníció) tünetek és mentális zavarok (depresszió, autismus) kifejlődéséhez vezetni [8, 14, 32, 35, 41].

A pszichiátria idegtudományi fejlődése

Mint korábban említésre került, az agy–elme, 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 háttérben álló neurális folyamatokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A pszichiátria jelenlegi helyzetéhez meghatározó jelentőséggel járultak hozzá *(i)* a kognitív pszichológia és neurobiológia összefogásán alapuló kognitív idegtudomány, *(ii)* a molekuláris biológia és farmakológia, valamint *(iii)* a korszerű *in vivo* humán képkeltő eljárások tudományos eredményei.

A pszichés zavarok öröklődési tényezői alapvetően poligénes természetűek. A genetikai/genomikai jellegzetességek (pl. GWAS, egész genomra terjedő asszociációk) nemzetközi kollaborációban végzett feltárása mellett az epigenetikai szabályozás (DNS és hiszton modifikációk: metiláció, hidroximetiláció, acetiláció, foszforiláció, krotoniláció, riboziláció) tanulmányozása is intenzíven folyik különféle pszichés kórképekben [1]. A különféle módszerek kombinálhatók. Az utóbbi évek idegtudományi kutatásai szerint genetikai variációk korreláltatása képkeltő eljárások eredményeivel ígéretes terület és mindezek gyakorlati alkalmazására nyílik lehetőség pszichiátriai kórképekben [18].

A betegségeket jelző perifériás biomarkerek keresése régi törekvés pszichiátriai kórképekben. Betegektől származó humán testnedvek (vér, liquor cerebrospinalis) biokémiai elemzése mellett (pl. 5-HIAA, [3]) lehetőség van bőr fibroblasztok mint modell használatára [26], vagy a vér alakos elemei membrántranszportja vizsgálatára [45] és a sejtek membránfehérjei kifejeződésének elemzésére [48], amely kutatásokat a szegedi klinika évek óta folytat egyedül vagy hazai/nemzetközi kollaborációban.

Morfológiai képkeltő eljárásokkal (MRI) az agy részletes elemzése történik meg különféle pszichiátriai betegségekből. A régi nevén Nemzetközi Egészségügyi Központ és az egyetemi

Radiológiai Klinika munkatársaival együttműködésben szkizofréniás betegek cerebrális MRI felvételeinek morfológiai adatait kognitív pszichológiai tesztbattériák eredményeivel vetettük össze és a neurokognitív jellemzők ill. az MRI-vel mért agyi regionális értékek között korrelációkat állapítottunk meg [44]. Széles nemzetközi összefogásban 20 centrumban összesen 2148 depressziós személyt 7957 egészséges kontroll egyénnel összehasonlítva azt találták, hogy depresszióban keskenyebb a cerebrális cortex szürkeállomány az orbitofrontalis, elülső és hátsó gyrus cinguli, insula és temporalis lebeny területein [39]. A szegedi Nukleáris Medicina Intézettel egy hosszabb időn át egyéb területeken (Alzheimer-kór és egyéb dementiák differenciáldiagnosztikája, dopamin receptor vizualizálás, v.ö. 8. ábra) is folyó együttműködésben SPECT technikával technécium-99m (^{99m}Tc) izotóppal jelölt TRODAT-1 liganddal a dopamin (DA) transzporter (DAT, elhelyezkedése a preszinaptikus membránban, ld. 8. ábra) aktuális állapotát és a bupropion antidepresszív gyógyszer DAT-hoz való kötődését (mértéke: 21%) sikerült megmérni depressziós betegekben [2]. 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.

Az agy térképezése és az elektrofiziológiai hullámok finom elemzése kvantitatív elektroencefalográfiai (EEG) módszerekkel új gyógyszermolekulák kifejlesztése terén is alkalmazható [25]. Az *in vivo* képalkotó eljárások (fMRI, funkcionális MRI; diffúziós tensor imaging, DTI) segítségével az agyi komplex hálózatok (*connectome*) feltérképezése folyik. Gráfelméleti megközelítéssel a hálózatok csomópontokra (neuron, agyrégió) és élekre (idegi összeköttetések, pályák) való beosztása történik meg és a normál viszonyokkal összehasonlításban különféle pszichiátriai betegségekben való jellegzetességeik leírásra kerülnek. Adolescens, gyógyszeres kezelést nem kapó depressziós személyeket (n=55) kontroll egyénekkkel (n=56) funkcionális agyi képalkotó eljárásokkal vizsgálva és hálózatelméleti elemzést végezve azt találták, hogy depresszióban nyugalmi állapotban kisebb az egyes agyterületek közötti működésbeni kapcsolódás (konnektivitás). Hasonló eredményeket találtak szkizofréniában, figyelemzavar/hiperaktivitás zavarban (ADHD) és autismusban [6, 50]. Az is felmerül, hogy a jövőben a klasszikus pszichiátriai nosológia helyett új típusú, a kóros lelki tünetek mögött rejlő agyi patofiziológiát is figyelembe vevő dimenzionális betegségsztályozás alakul ki és a biomarkerek/képalkotó adatok használata bevonul a pszichiátriába mind a diagnosztikában, mind a terápia követésében.

Farmakogenetika a pszichiátriában

A pszichiátriai gyógyszeres kezelés alapvetően a szinapszisokhoz köthető receptorok, transzporterek és enzimek perturbációján alapul, amellyel megváltozik (erősödik, vagy gyengül) az adott neurotranszmitterhez tartozó ingerületátvitel hatékonysága. A szinaptikus masinériák molekuláris szerkezetét feltárták, sőt a kódoló génekben számos variációt, polimorfizmust írtak le. Ezek a genetikai változások hozzájárulnak az egyéni viselkedések sokszínűségéhez, ugyanakkor megváltoztathatják a különféle gyógyszerekre adott terápiás választ is.

Példaként álljon itt a dopamin kémiai ingerületátvitel szinapszisa (8. ábra). A tirozin→DOPA szintézis után a DOPA-ból az aromás aminosav (aa) dekarboxiláz enzim segítségével 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, azaz extraszinaptikus kommunikációt jelent az agyban, amelynek jelentősége a kutatási adatok tükrében egyre ismerttebbé válik. A szinaptikus vezikulákból felszabaduló DA visszavétele a preszinaptikus terminálba 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*-metiltranszferáz (COMT) enzim, amelynek génjében aminosavcserét 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 átvittel 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.

(8. ábra helye)

A megjelölt genetikai variációk eltérő fehérje funkciót eredményezhetnek a visszavétel, enzimatis lebontás, vagy a receptor működés terén, ami kihathat az agy működésére, illetve a terápiás válaszra. Munkacsoportunk azt találta, hogy míg a DAT hosszúság-polimorfizmusa

(VNTR) nem, addig a dopamin D3 receptor Ser-9-Gly génpolimorfizmusa befolyásolta szkizofréniás betegek antipszichotikus kezelésre adott terápiás válaszát és bizonyos kivitelező/végrehajtó kognitív feladatok teljesítését [43]. Ilyen genetikai polimorfizmusok számos agyi rendszert és kémiai ingerületátviteli masinériát érintenek, amelyek alapot teremthetnek a biológiai esendőség/hajlam értelmezésére és megmagyarázhatják az emberek közötti stressz-hatásra bekövetkező különbségeket. Ezen túl, farmakodinámiai értelemben jelentőségük lehet a gyógyszeres terápiás válasz módosulásában, amely a rutin klinikai gyakorlatban nagy jelentőséggel bír. Ezért személyre szabott, az egyén genetikai jellegzetességei alapján optimálisan kiválasztott gyógyszerek alkalmazására nyílik majd remélhetően lehetőség. Az egyén biológiájához illesztett ideális gyógyszer megválasztásában a farmakogenetikának tehát eljöhethet a szerepe a pszichiátriában is [17, 34], miként azt a jelen közlemény szerzője által egy Nostradamus szellemében írt négysoros prófécia évekkel ezelőtt megjövendölte:

*„Interjú a tágas félhomályban,
Majd színes pöttylemez fölé mereng;
Betege génföldrajza nyomában
A legillőbb gyógyszer fénye dereng.” (jz)*

Irodalom

1. Akbarian S: Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014, 16: 405–417.
2. 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 ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 2005, 89: 115–123.
3. Åsberg M, Träksman L, Thorén P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiat* 1976, 33 (10): 1193–1197.
4. Azzam PN, Gopalan P, Brown JR, Aquino PR: Physical examination for the academic psychiatrist: primer and common clinical scenarios. *Acad Psychiat* 2016, 40: 321–327.
5. Bourke JH, Langford RM, White, PD: The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosomat Res* 2015, 78: 228–236.

6. Cao M, Wang Z, He Y: Connectomics in psychiatric research: advances and applications. *Neuropsychiat Dis Treatm* 2015, 11: 2801–2810.
7. Davidsen AS, Guassora AD, Reventlow S: Understanding the body–mind in primary care. *Med Health Care Philos* 2016 (Published online: 24 May 2016). doi: 10.1007/s11019-016-9710-9
8. Dinan TG, Cryen JF: Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology* 2016, 1–15 (Published online: 20 June 2016).
9. Edgcomb JB, Tseng C-H, Kerner B: Medically unexplained somatic symptoms and bipolar spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016, 204: 205–213
10. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KRR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, et al: Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biol Psychiat* 2005, 58: 175–189.
11. Filipovic BR, Filipovic BF: Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014, 20 (13): 3552–3563.
12. Forcelini CM, Tomiozzo JCJr, Farré R, van Oudenhove L, Callegari-Jacques SM, Ribeiro M, Madalosso BH, Fornari F: Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014, 26:187–195.
13. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ: Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015, 0: 1–10. doi:10.1136/gutjnl-2015-310721
14. Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J: Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med* 2016, 14 (58): 1–14. doi: 10.1186/s12916-016-0604-8
15. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Skala JA, Dávila-Román VG: Depression and multiple rehospitalizations in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 2016, 39 (5): 257–262.
16. Garfinkel SN, Critchley HD: Threat and the body: How the heart supports fear processing. *Trends Cognit Sci* 2016, 20 (1): 34–46.
17. Hamilton SP: The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiat* 2015, 77: 29–35.
18. Hashimoto R: Imaging genetics and psychiatric disorders. *Curr Mol Med* 2015, 15: 168–175.

19. Hewer W, Schneider F: Somatische Morbidität bei psychisch Kranken. *Nervenarzt* 2016, 87: 787–801.
20. Huang W, Jiang S-M, Jia L, You L-Q, Huang Y-X, Gong Y-M, Wang G-Q: Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: A double-blind trial. *World J Gastroenterol* 2013, 19 (26): 4214–4220.
21. Janka Z: Szerotonin diszfunkciók a hét főbűn hátterében. *Clin Neurosci/Ideggyszle* 2003, 56 (11–12): 376–385.
22. Janka Z: Művészi kreativitás és bipoláris kedélyzavar. *Orv Hetil* 2004, 145: 1709–1718.
23. Janka, Z: Hangulatzavarok befolyása a kreativitásra. *Clin Neurosci/Ideggyszle* 2006, 59: 236–240.
24. Jiang W, Davidson JRT: Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2005, 150 (5): 871–881.
25. Jones KA, Menniti FS, Sivarao DV: Translational psychiatry—light at the end of the tunnel. *Ann NY Acad Sci* 2015, 1344: 1–11.
26. Kálmán S, Garbett KA, Janka Z, Mirnics K: Human dermal fibroblasts in psychiatry research. *Neuroscience* 2016, 320:105–121. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2016.01.067
27. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM: Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005, 165 (21): 2497–2503.
28. Letnes JM, Torske MO, Hilt B, Bjørngaard JH, Krokstad S: Symptoms of depression and all-cause mortality in farmers, a cohort study: the HUNT study, Norway. *BMJ Open* 2016, 6:e010783. doi:10.1136/bmjopen-2015-010783
29. Li X-J, He Y-L, Ma H, Liu Z-N, Jia F-J, Zhang L, Zhang L: Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients. *World J Gastroenterol* 2012, 18 (20): 2561–2568.
30. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing: Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014, 129:1350–1369.
31. Lundin A, Modig K, Halldin J, Carlsson AC, Wändell P, Theobald H: Mental disorder and long-term risk of mortality: 41 years of follow-up of a population sample in Stockholm, Sweden. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016, 25 (4): 384–392.

32. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Faggioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016, 22 (1): 361–368.
33. Olfson M, Blanco C, Marcus SC: Treatment of adult depression in the United States. *JAMA Intern Med*. Published online August 29, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5057
34. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Müller DJ: Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2014, 16: 555–566.
35. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S: From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiat* 2016, 21: 738–748.
36. Rutledge T, Reis VA, Sarah E. Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ: Depression in heart failure. A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48 (8): 1527–1537.
37. Sacchet MD, Ho TC, Connolly CG, Tymofiyeva O, Lewinn KZ, Han LKM, Blom EH, Tapert SF, Max JE, Frank GKW, Paulus MP, Simmons AN, Gotlib IH, Yang TT: Large-scale hypoconnectivity between resting-state functional networks in unmedicated adolescent major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2016, 1–10 (Published online: 26 May 2016). doi:10.1038/npp.2016.76
38. Salte K, Titlestad I, Halling A: Depression is associated with poor prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Dan Med J* 2015, 62 (10): A5137.
39. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, Cheung JW, van Erp TGM, Bos D, Ikram MA, et al for the ENIGMA-Major Depressive Disorder Working Group: Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiat* 2016, 1–10 (Published online: 3 May 2016). doi:10.1038/mp.2016.60
40. Schmitz N, Deschênes SS, Burns RJ, Smith KJ, Lesage A, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, Freitas C, Graham E, Awadalla P, JL Wang JL: Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors. *Mol Psychiat* 2016, 1–7 (Published online: 23 February 2016). doi:10.1038/mp.2016.7
41. Smith PA, Neuroscientists are probing the connections between intestinal microbes and brain development. *Nature* 2015, 526: 312–314.
42. Sobański JA, Klasa K, Mielimąka M, Rutkowski K, Dembińska E, Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Popiołek L: The crossroads of gastroenterology and psychiatry – what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz Gastroenterol* 2015, 10 (4): 222–228.
43. 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 B Neuropsychiatr Genet* 2004, 124B: 1–5, Published online: 11 Aug 2003

44. Szendi I, Kiss M, Racsmány M, Boda K, Cimmer C, Vörös E, Kovács ZA, 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* 2006, 147: 47–55

45. Szentistványi I, Janka Z: Correlation between the lithium ratio and Na-dependent Li transport of red blood cells during lithium prophylaxis. *Biol Psychiat* 1979, 14: 973–977.

46. Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E: Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 2000, 408: 199–203.

47. van Dooren FEP, Denollet J, Verhey FRJ, Stehouwer CDA, Sep SJS, Ronald M. A. Henry RMA, Kremers SPJ, Dagnelie PC, Nicolaas C. Schaper NC, van der Kallen CJH, Koster A, Pouwer F, Schram MT: Psychological and personality factors in type 2 diabetes mellitus, presenting the rationale and exploratory results from The Maastricht Study, a population-based cohort study. *BMC Psychiat* 2016, 16: 17, 1–11.

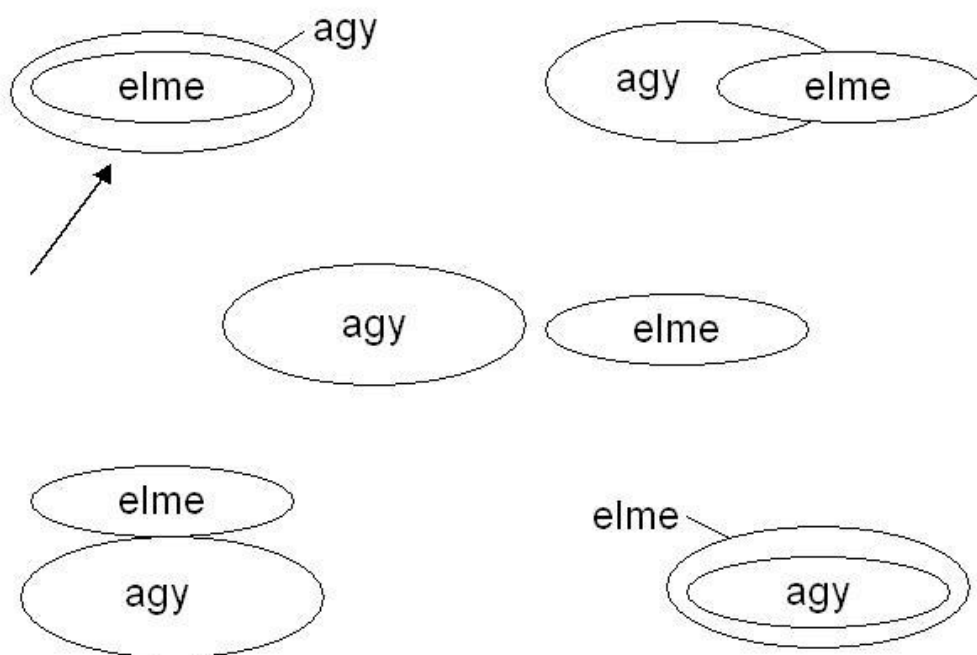
48. Várady G, Szabó E, Fehér Á, Németh A, Zámbo B, Pákási M, Janka Z, Sarkadi B: Alterations of membrane protein expression in red blood cells of Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2015, 1: 334–338. doi:10.1016/j.dadm.2015.06.007.

49. Weijenborg PM, de Schepper HS, Smout AJPM, Bredenoord AJ: Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13: 251–259.

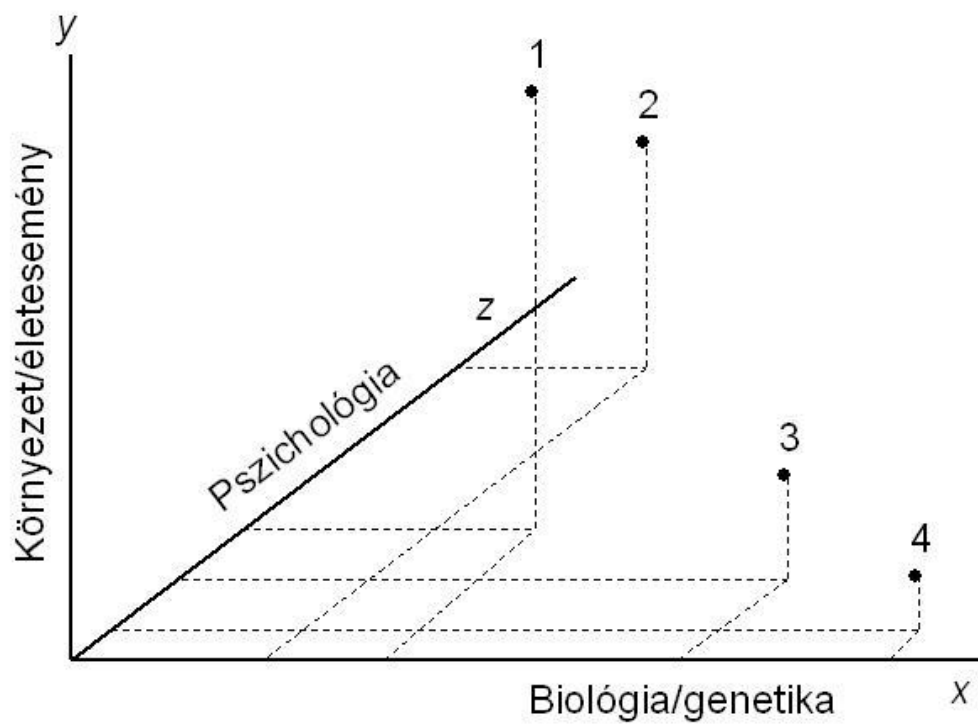
50. Yang Z, Qiu J, Wang P, Liu R, Zuo X-N: Brain structure–function associations identified in large-scale neuroimaging data. *Brain Struct Funct* 2016 (published online: 9 January 2016). doi: 10.1007/s00429-015-1177-6

Ábramagyarázatok

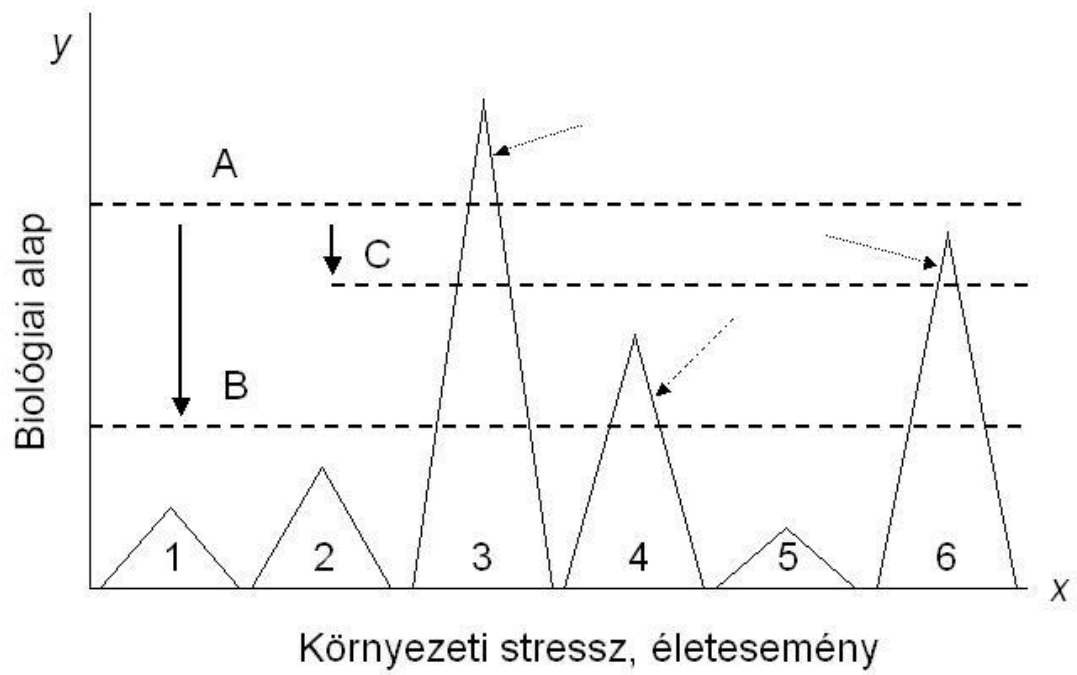
1. ábra. Az agy és elme (test és lélek) lehetséges viszonyulásainak és kapcsolódási módozatainak vázlata
2. ábra. A lelki (és testi) betegségek keletkezésének háromdimenziós biopszichoszociális holisztikus modellje
3. ábra. Biológiai hajlam és környezeti stressz-hatások/életesemények együttes szerepe pszichés zavarok kialakulásában kétdimenziós megjelenítésben
4. ábra. Kémiai ingerületátvivő anyagok szerepe a lelki élet és viselkedés pszichológiai kategóriái háttérében Venn-diagramban ábrázolva
5. ábra. A serkentő (Glu, glutamat) és gátló (GABA, gamma-amino-vajsav) neurotranszmitterek gáz – fék hasonlata és viszonya egyéb ingerületátvivő anyagokhoz (ACh, acetilkolin; DA, dopamin; NA, noradrenalin; 5HT, szerotonin) az agyban
6. ábra. Szuicídiumhoz vezető tényezők és a tett dinamikájának ábrázolása geometriai katasztrófa-felületi modellben (5-HT, szerotonin)
7. ábra. A Purgatórium beosztása Dante Alighieri: *Divina Commedia* (Isteni Színjáték) Purgatórium fejezete XVII. énekében (ford. Babits Mihály). A hét főbűn: *Luxuria*: kéjelgés, bujálkodás; *Gula*: falánkság, torkosság; *Avaritia*: fősვნყყყყ, kapzsiság; *Accidia*: restség, lustaság; *Ira*: harag, dűh; *Invidia*: irigység, féltékenység; *Superbia*: kevélység, gőg. Par: Paradiso, Paradicsom; Pg: Purgatorio, Purgatórium; Inf: Inferno, Pokol.
8. ábra. A dopaminerg szinapszis és ingerületátvitel vázlata. D_{2L}, D_{2S}, a dopamin D₂-es receptor (D₂) hosszú és rövid változata: a D₂ receptor két *splice* variánsa a 3. intracelluláris hurokban 29 aminosavat tartalmazó hosszú (L) izoforma, amely posztzinaptikus, és a nem tartalmazó rövid (S) változat, amely preszinaptikus elhelyezkedésű [46]. Egyéb rövidítések: aa, aromás aminosav; COMT, katekol-O-metiltranszferáz; D₁–D₅, dopamin receptorok; DA, dopamin; DAT, dopamin transzporter; DOPA, 3,4-dihidroxifenilalanin; DOPAC, 3,4-dihidroxifenilecetsav; G_s, G_i, serkentő és gátló G-proteinek; HVA, homovanilinsav; MAO, monoamino-oxidáz; MT, 3-metoxitiramin.



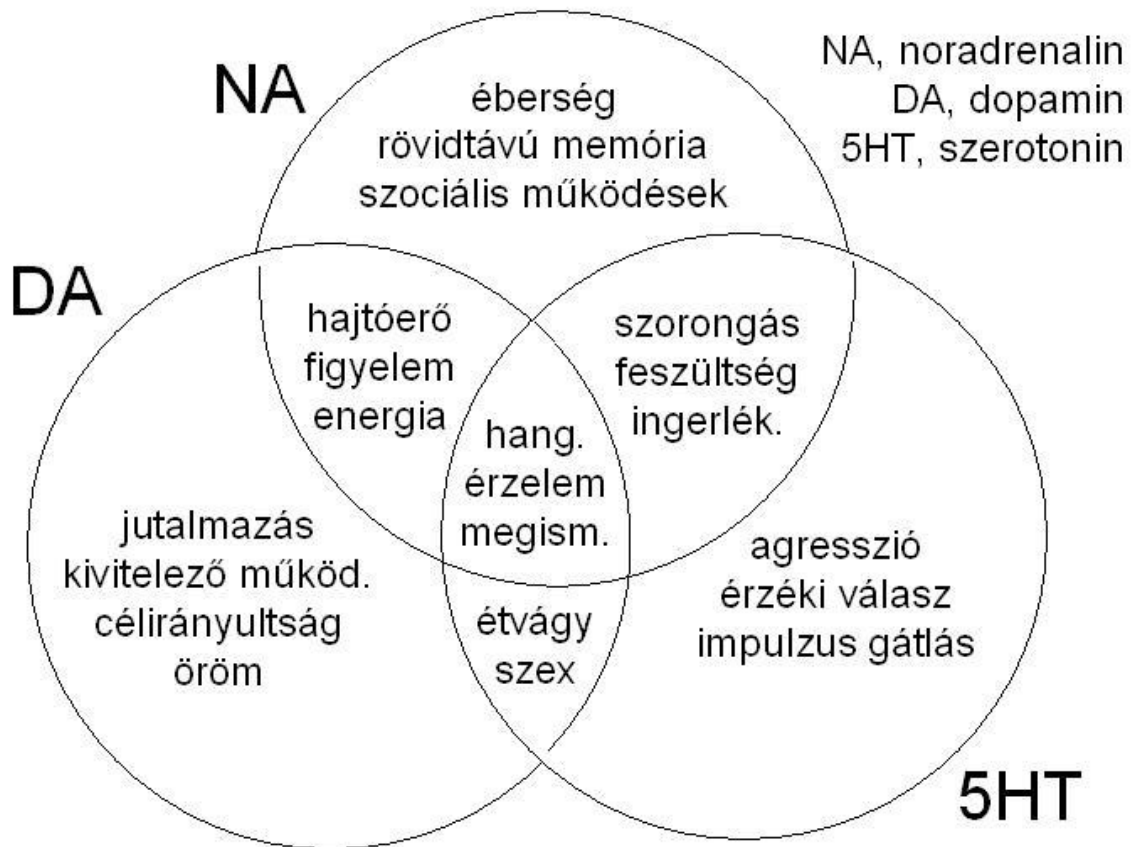
1. ábra



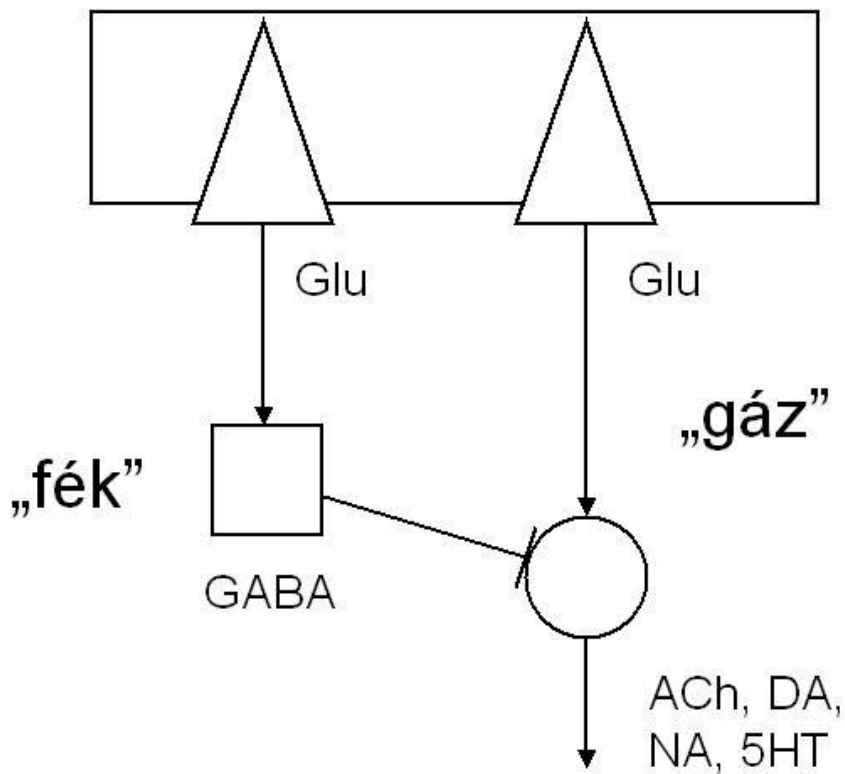
2. ábra



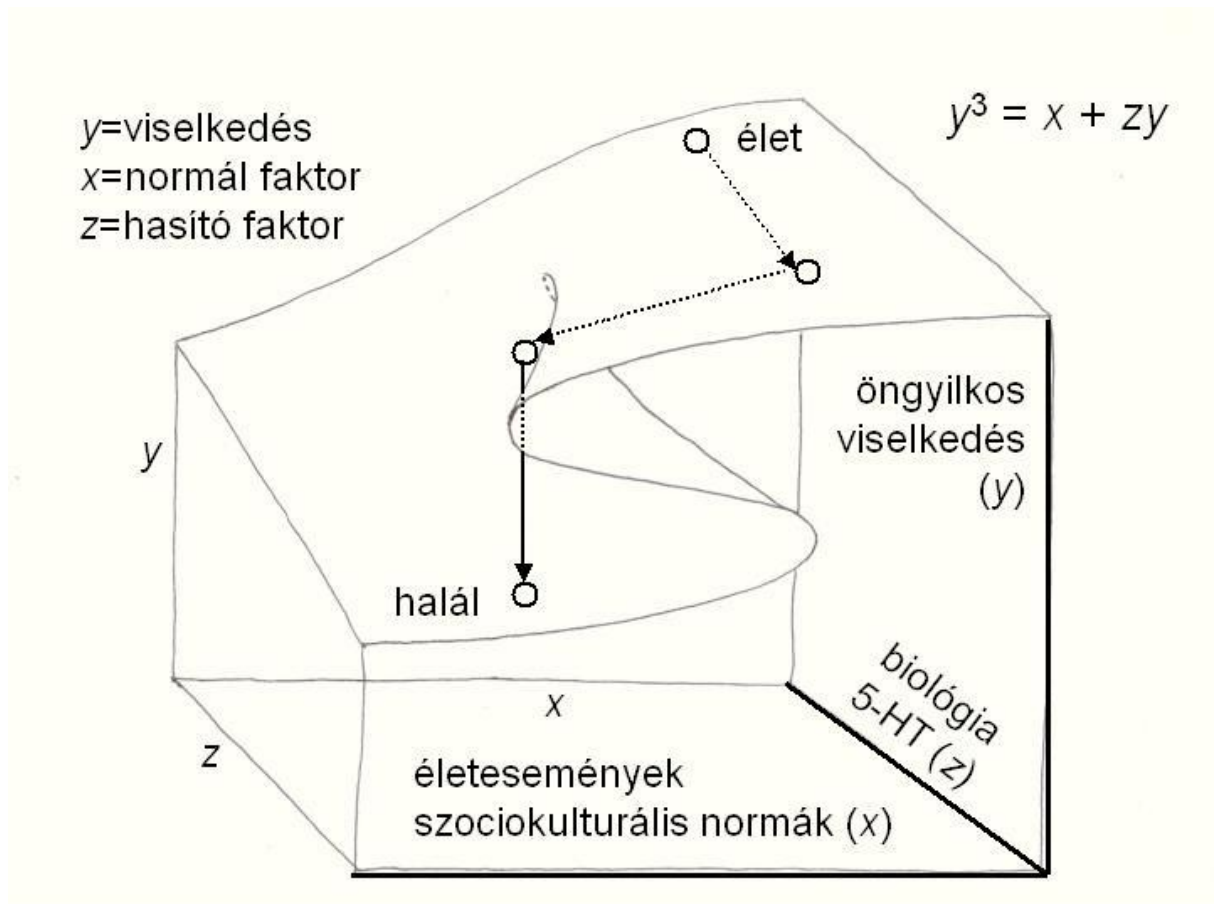
3. ábra



4. ábra

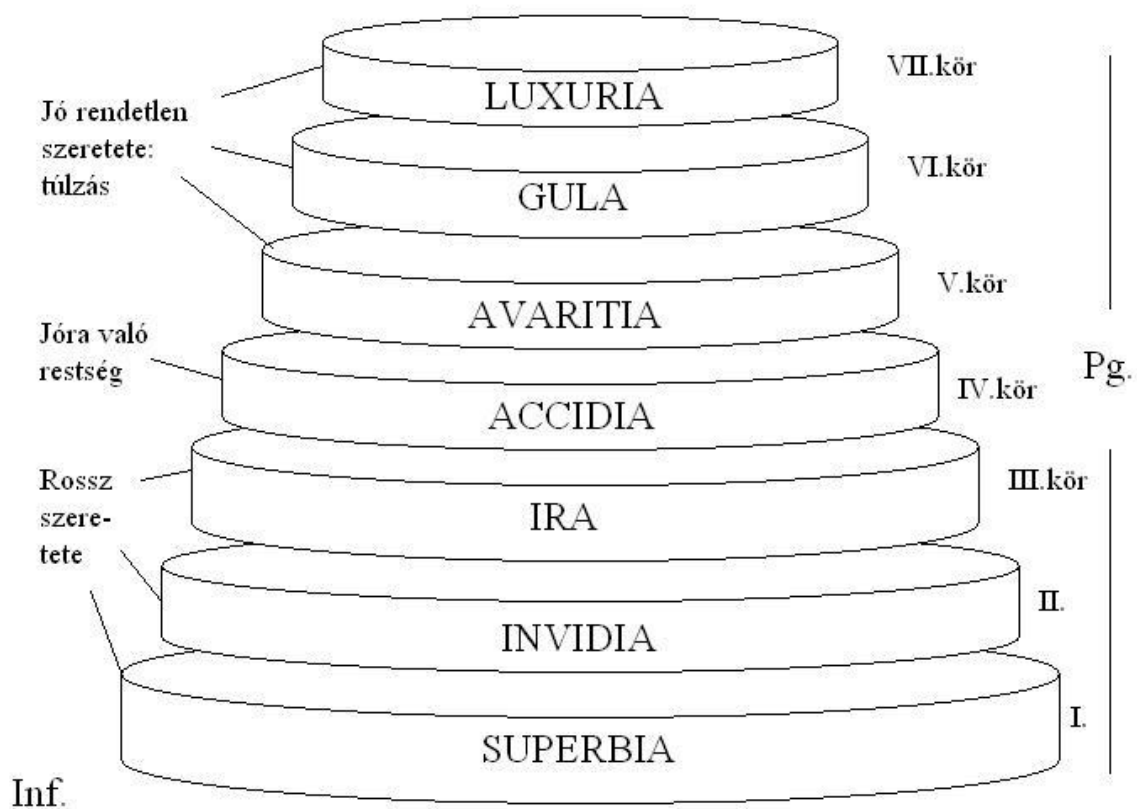


5. ábra

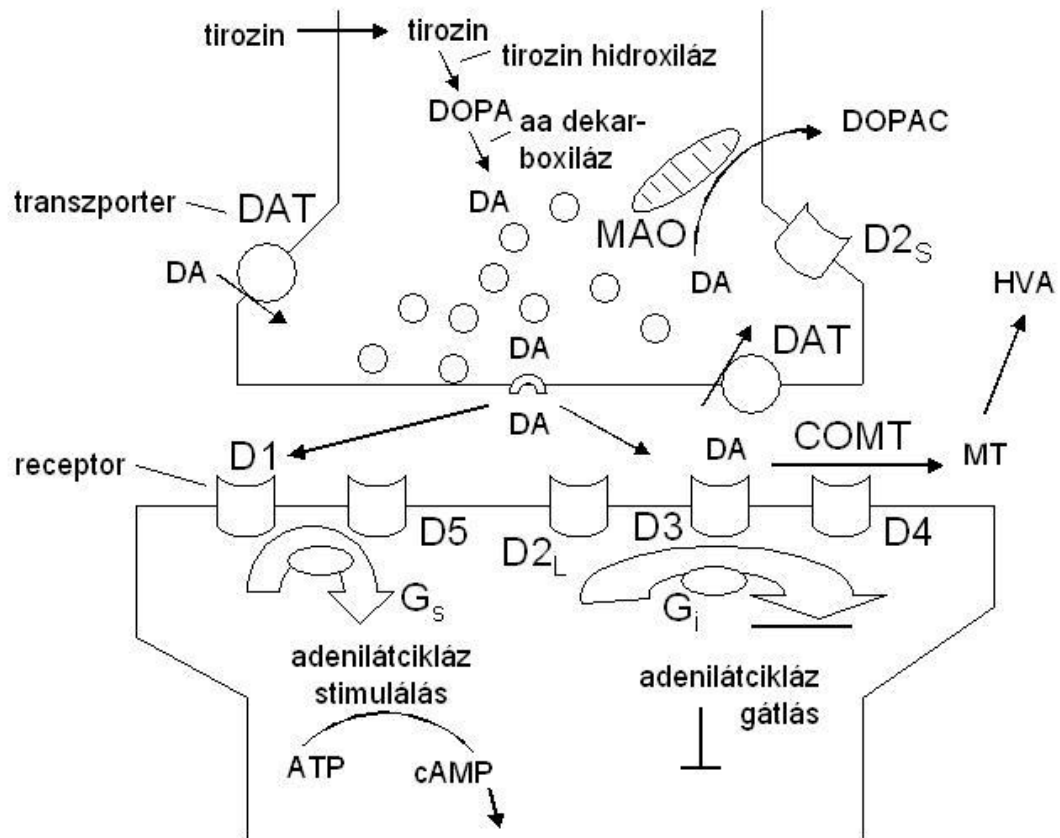


6. ábra

Par. Dante: Divina Commedia, Purgatorio, Canto XVII



7. ábra



8. ábra