

# A hálózatelvű orvoslás és a pszichoimmunológia

DOI: <https://doi.org/10.32558/elet.2023.10>

**Prof. Dr. habil. Lázár Imre MD. MSc. CSc**

antropológus, belgyógyász

Károli Gáspár Református Egyetem

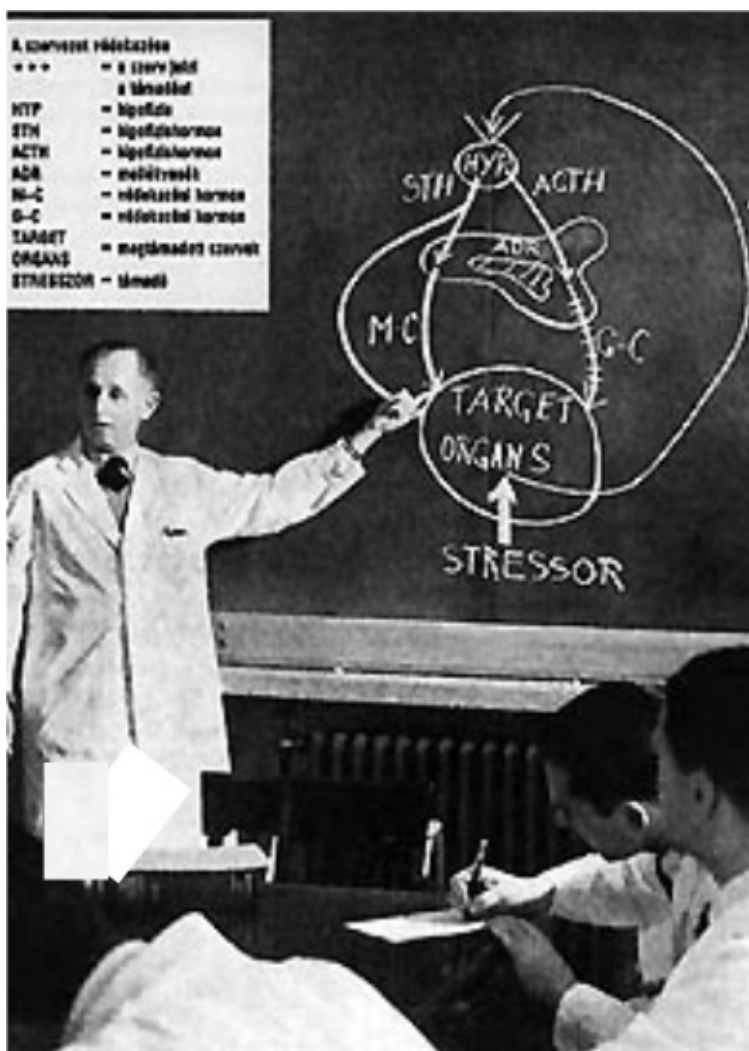
E-mail: lazar.imre@kre.hu

## *Selye és Alexander: egy elmaradt szintézis margójára*

A hálózatelvű szemlélet lehetőséget teremt arra, hogy Cannon, Selye és Alexander paradigmatis felismeréseit a pszichoimmunológia és a hálózatelvű kórélettan és klinikum közös sarokköveivé tegyük. Canon (1871–1945) a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer adaptív (hálózati) mintázatait kapcsolta össze a környezet kihívásaival a vészreakció modelljében, míg Selye János (1907–1982) fölfedte a stresszhatás alá kerülő célszerv, a neuroendokrin és az immunrendszer közötti hálózatos kapcsolatot. Alexander (1891–1964) elévülhetetlen érdeme, hogy megsejtette az immunrendszer érintettségét hordozó belgyógyászati betegségek pszichoszomatikus alkatát. E modellek azonban nem találtak, és nem is nyújtottak egy közös sors- és lélekérzékenységű klinikai alapot. A rendszerszemléletű magatartásorvostani megközelítés azonban a bio-pszicho-szociális hálózatelvű szemlélet jegyében ezt a szintézist a network medicina keretében újra aktuálissá teheti. A stresszmodell felvázolásakor, a neuroendokrin-immun hálózati kapcsolatok már 1936-ban a felszínre kerültek. Selye az aspecifikus választ a gyomorfekély mellett a *mellékvese megnagyobodása* és hiperfunkciója, és a glükokortikoidok által kiváltott *thymolimfatikus involúció* triászában írta le. Ezt a hálózatmodellt az egykori táblarajz is szemlélteti.

Alexander Ferenc egy másik elvontabb hálózatot is bevonhat az értelmezési körünkbe, amikor a beteg sorsában rejlő konfliktusképleteket, pszichoanalitikus fogalmi keretbe foglalt szociálpszichés kihívásokat tekintette tünetkiváltó ingernek egyes genetikai, biokémiai, élettani faktorok jelenlétében.

Ha a Selye elméletében az idegi közvetítésű stresszor hatás által kiváltott endokrin változások és a nyomukban fellépő nyirokszerv atrófia (*neuro-immunomoduláció*), és az Alexanderi társas konfliktusokban gyökerező, de immunkórfolyamatokat érintő betegségek elmélete össze-kapcsolódhatott volna, akkor 1950 óta már a belgyógyászat szerves részévé válhatott volna a klinikai pszichoimmunológiai szemlélet.



1 ábra. Selye stresszmodellje 1936-ban

Ha a Selye elméletében az idegi közvetítésű stresszor hatás által kiváltott endokrin változások és a nyomukban fellépő nyirokszerv atrófia (*neuro-immunomoduláció*), és az Alexanderi társas konfliktusokban gyökerező, de immunkórfolyamatokat érintő betegségek elmélete össze-kapcsolódhatott volna, akkor 1950 óta már a belgyógyászat szerves részévé válhatott volna a klinikai pszichoimmunológiai szemlélet.

A hálózati értelmezési keret esetében nagyon eltérő makro- és mikroszociális hálózatok, személyes percepciók és helyzetértékelések nyomán aktiválódó szociális neurofiziológiai mintázatok, és a hatásuk alá kerülő, velük csomópontokon keresztül kapcsolódó információs pályák, genomikus, intracelluláris, szecernotomikus mintázatok együtt értelmezésére van lehetőségünk [LUKE, SCHOEN 2017. 89–112.]. A társas-lélektani mintázato-

kat specifikus, jellemző élethelyzetek teremtik meg, melyekre a páciens már megelőzően érzékennyé vált a jellemző kulcskonfliktus következtében. Ezt a megélt, „aktiválódott” konfliktust erős érzelmek kísérik, amelyek vegetatív, hormonális és neuromuszkuláris úton megváltoztathatják a funkciót és a struktúrát. Alexander több ilyen akár „narratív mintázatnak” is nevezhető konfliktust nevezett meg, melyeket az általuk kiváltott testi történéssel kapcsolt össze. A gátolt dühöt a keringési rendszer válaszával, a függő, segítségkérő magatartást a táplálkozási rendszer funkciózavarával, a függőség és a szexuális kívánság közötti konfliktust légzési funkciók zavarával kötötte össze. A gyomorfekélyt a maga pszichoanalitikus értelmezési keretében az infantilis orális függőség, orális fixáció magyarázó modelljéhez kapcsolta.

Ha a beteg már nem képes a mélykonfliktus feldolgozására, megnő a gyomorsav termelés, és a gyomornyálkahártya vazokonstriktója kínál magyarázatot a fekélyképződésre Alexander modelljében. Ezek alapján már Alexander is szociál-pszicho-fiziológiai keretben értelmezte a pszichoszomatikus kórképeket, mint a lélektani, az élettani és a szociális tényezők kölcsönhatásának eredményét. Ezek a bizonyos érzelmi helyzetekben aktiválódó megoldatlan belső konfliktusok a sérülékenységgel támadáspontot kínáló élettani mintázatokkal együtt vezetnek a pszichoszomatikus betegséghez.

Ilyen alakzatok: az asztma és a gyermek anyja elvesztésétől érzett félelme, a hipertenzió mint a saját agresszivitás kontrolljának nehézségeit kísérő válaszmód, az artritisz mint tiltakozás a szülői uralkodás, mozgás-korlátozás ellen, vagy a gyomorfekély és a függőség, illetve függetlenségi vágy közötti összefüggés. A kulcskonfliktus által érzékenyített „előmintázat” alapozza meg a traumatizáló pszichoszociális környezeti ingerre adott kóros következményekkel járó válaszreakciót, mely jelentésteli tünetekhez vezet.

Alexander úttörő munkásságával egyidőben fogalmazódott meg egy másik összefüggésrendszer, mely szintén fontos a szociál-pszichoimmunológia mai történetében. Itt az érzelmek háztartását befoglaló *lélektani rendszeren*, a személyiségjegyek hálózatán van a hangsúly, és ez a hálózat maga a személyiség, vagy ahogy Allport fogalmaz: „*azon pszichofizikai rendszerek dinamikus szerveződése az egyénen belül, amelyek meghatározzák jellemző viselkedését és gondolkodását*” [ALLPORT 1980. 39.].

Valójában Alexander [ALEXANDER 1950.] sem utasította el ezt a személyiségmintázatokat értelmező megközelítést, de a személyiség specifikus volta helyébe a konfliktus-specifitást állította. A statikus diszpozíciók helyébe interaktív, dinamikus tényezőket állított, és a hangsúlyt azokra az élettani mechanizmusokra helyezte, melyek révén adott személyiség hatást gyakorol a betegségfolyamatra a kezdetektől a kórkép (le)zajlásáig. Mivel ezek az érzelmi állapotok Alexander szerint eltérő személyiségű személyekben is jelentkeznek, ezért szerinte az igazi pszichoszomatikus összefüggéseket az érzelmi mintázatok és a vegetatív idegrendszeri válaszok között találjuk, mert bármilyen kölcsönösség mutatkozik is a személyiségtípusok és a testi betegségek között, az csak viszonylagos statisztikai érvénnyel bír, és gyakran esetleges.

Sajnálatos, hogy Alexander nem csodálkozott rá Selye elméletére, és arra, hogy a nyirokszervek atrófiája hátterében a stresszor nyomán előálló mellékvesekéreg megvasta-

godás, és kortizol hiperszekréció áll. Ezt magyarázza, hogy a konfliktus-specificitás igazi ellentette valójában Selye stressz-elmélete. Selye éppen az *aspecifikus tényezők* nyíróerőinek adaptációs tartalékokat kimerítő hatásában látta sok-sok betegség magyarázatát.

Az Alexander által pszichoszomatikusnak nevezett betegségek zöme ugyanis pszichoimmunológiai érintettségű, mint az asztma bronchiale, Crohn betegség és kolitisz ulceróza, a reumatoid arthritisz, a neurodermatitis, és az autoimmun pajzsmirigygyulladás. Selye rátalált a pszichoimmunológia (PNI) kórtani mélyében a neuroimmun biológiai mechanizmusokra, és Alexander pszichoszomatikusként azonosította a pszichoimmunológiai klinikum főbb kórképeit, azonban a PNI paradigmájának meghatározására csak évtizedekkel később került sor. A bio-pszicho-szociális elmélet Alexander elméletével egyezően voltaképpen a közös nevezőt a Selye-i stressz modell továbbfejlesztett változatában találja meg. Hiszen a kritikus érzelmi választ kiváltó események mintázata mindkét elméletben mint pszichoszociális stresszhatás értékelődik. A több csatornán érkező ingermintázat értékelése egyaránt függvénye tehát a feldolgozás genetikus, humán-ethológiai, illetve a szociokulturálisan programozott feldolgozásmódok és tapasztalatok sajátos egészének. De függvénye a viszonylagos önállósággal jellemezhető pillanatnyi neurohumorális állapotoknak is, melyben közrejátszhatnak meteorológiai, cirkadián és ultradian tényezők is. Ugyanakkor az információs folyamatok kölcsönös befolyása is, pl. a katekolamin és glükokortikoid hatásinterferencia, a neurotranszmitter, neuromodulátor kölcsönhatások, sőt végső soron a neurohumorális és immunmodulátorok közjátéka éppen e munka egyik központi kérdéseként igazolja, milyen „kvázikaotikus” részfolyamatokból rajzolódhat ki bizonyos távolból az adaptív és a maladaptív válasz.

### *A bio-pszicho-szociális elmélet mint a hálózatelvű orvoslás előképe*

A bio-pszicho-szociális szemlélet maga is hálózatelméleti keretet kínál, amelyben a *társadalmi tényezők* hálózatos érvényesülése, a személyt közvetlen övező családi, munkahelyi társas közeg szintén hálózatos dinamikájú hatástere, a *pszichológiai* tényezők személyiségben összegződő rendszere, a központi idegrendszer mentalizációs, a szociális viselkedést szervező, szociális döntéshozó neurális hálózatai. A stresszválaszt szervező neuroendokrin-immun hálózatok kiterjesztett vizsgálatához szükségünk van az egyént befoglaló makro-, és mikrohálózatok etológiai, szociálpszichológiai és az egészséglélektani dinamikájának és a belső élettani hálózatoknak a szociális idegtudományok eredményeit is integráló együttes értelmezésére [LÁZÁR 2001. 227–266.]. A magatartásorvostan ezen feltároló hálózati kontextusban értelmezi a megelőzés, a kiterjesztett diagnosztika, és a beteg kezelésének összetett, bio-pszicho-szociális stratégiáját is.

Kiterjesztett kórtani szemléletünkben a hálózati modell szerves része a neuroendokrin, az immun- és a mozgásszervi és zsírszövetünk közötti bonyolult „kommunikációs” kapcsolatrendszer, a szociál-pszichoimmunológiai érvénnyel működő „hálózatok hálózata”. Így a vesaliusi alapok, a morfológiai hangsúlyok informatikai újrafogalmazásának ke-

retévé válik a rendszerbiológia és a hálózatelvű orvoslás, a network medicina [BARABÁSI, GULBAHCE, LOSCALZO 2011. 56–68.].

Nemcsak a hálózati orvoslás genomikus, transzkriptomikus, szekretomikus szintjei képezik az „omikák” a maguk szintjein teljes kapcsolati hálórétegeit. Ebben az újrafogalmazásban a szervközi kommunikációs hálózatok, a neuroendokrin adaptív és maladaptív kölcsönhatáshálóok, az észlelést és viselkedést szervező neuroendokrin hálózatok, a szociális hálózatok és velük a fenyegetettség és a támogatás bonyolult dramaturgiájának észlelése, a szocioökonómiai és kulturális tényezők mintázatai is a hálózatelvű értelmezést igénylik.

Bonyolult oksági és hatáshálózatként szövődnek egybe az életút jelentős, traumatisztikus vagy pszicho-egzisztenciális fordulatot őrző emléknymoi, epigenetikus következményekkel járó lenyomatok, a hálózatok hierarchiájának fordított, fönről lefelé ható irányú tényezői. Hasonlóképpen a lentől fölfelé irányuló rétegek közötti befolyások is hálózatközi kapcsolatokat teremtenek.

A genetikai betegségek fenotípusosan megjelenő szervi defektusai, kórtani zavarai maguk is pszichoszociális következményekkel járnak, élettörténeti narratívummá, sors-sá összegződnek és a családi és társadalmi hálózatokon is nyomot hagynak. Számunkra a bio-pszicho-szociális modellezésben a legfontosabb ezeknek a hálózatoknak az egymással is kapcsolódó, hierarchikus többrétegeúsége (layered network), amelyek nyomán a hálózatok hálózata áll össze, néha azonban ez a kapcsolódó hálózatmintázat csak ideiglenesen jelentkezik, ami azonban tünetteremtő, vagy kórképző szerephez juthat.

### *A neuro-immunomodulációs hálózatok*

Az idegrendszer és az immunrendszer között a beidegzés „huzalozott” kapcsolatai mellett az immunsejteken található neurotranszmitter, neuropeptid és hormon receptorok léte teremti meg a hálózatképző információs kapcsolatokat, és ez fordítva is igaz, hiszen a környéki és a központi idegrendszer fogad IL-1, IL-6 citokin befolyást, és sőt az idegsejtek is kommunikálnak ezekkel az interleukinekkal. Az IL-6 forrása lehet az aktív izomszövet is. A neuroendokrin-immun kapcsolatok döntő szerepet kapnak a stresszfolyamatokban, aminek a hipotalamusz-hipofízis mellékvesekéreg (HHM) tengely és a locus coeruleus-noradrenerg (LC/NA) idegi pályák képezik a stressztengely fő kommunikációs csatornáit. A neuro-immunomodulációs modell az ideg-, és immunsejtek közötti információs kötelék mellett az intracelluláris, sejtszintű és szervközi információs pályák többszörösen hurkolódó, többrétegeúségű pályarendszerének felfejtését is magába foglalja.

Az endokrin-immun kapcsolatok sok centrális nodusszal, csomóponttal rendelkeznek, de közülük kitéüntetett *hub*-szerű szerepe van a kortikotrop rilizing hormonnak (CRH-nak) és a kortizolnak. A citokinek közül ilyen *hub*ként értékelhető az IL-1 citokin, mely számos szervrendszer felé gyakorol befolyást, mint a központi idegrendszer, az immunválasz folyamatai, vagy akár a csontrendszer oszteoklasztjaira gyakorolt befolyás. Sejtes szinten pedig centrális csomópontnak tekinthetők az IL-1 szekrécióért felelős monociták,

Lagerhans, vagy Kuppfer sejtként, mezangiális vagy glia sejt alakjában képeznek csomópontot a hálózatok kapcsolatában. Kitüntetett szerepe van az NK sejteknek az elkötelezetlen immunvédelemben, és kiemelt hálózati figyelem illeti Th1, Th2, Th3, Th9 vagy a TH17 limfocitacsoportot is. Hasonlóképpen kitüntetett élettani-klinikai szerephez jutnak a Treg sejtek az immunfolyamatok kommunikációs hálózatában. A vizsgált neuroendokrin-immun jelenségek topológiai hálózatait vizsgálhatjuk szervközi szinten, és intracelluláris és genetikus-transzkriptomális szinten is.

A hálózati skálázás keretében a pszichoimmun jelenségek populációsintű vizsgálatát az epidemiológiai/viselkedésepidemiológiai szinten is elvégezhetik. Szűkebb szomatikus szinten ilyen hálózatokat teremtenek a nagy tömegű adatok által feltárt komorbiditás mintázatok. A szervezet szintjén a neuroendokrin immun hálózatok, a szignáltranszdukciós pályák szövedéke, a szerv és sejtszinten jól értelmezhető a metabolikus network, sejtes, és intracelluláris szinten a fehérjék hálózata is pszichoimmunológiai jelentőséghez juthat. „Motif”-ként azonosíthatunk lokális szabályozási hurkokat, pre-, és posztzinaptikus szabályozási köröket, de ilyen összetett hurkokat azonosíthatunk a különböző citokincsoportok hatásszövedéiben is.

A kölcsönhatásgráfok adott hatásközösségen belül intenzívebben rajzolódnak ki, mint azon kívül, amelyet a közösség (community) fogalma jelöl. Az immunmediátorok zömére igaz ez, akkor is, ha közülük több citokin hatása távoli, neurális és egyéb szöveteken is érvényesül, sőt termelődhet az immunrendszeren kívül, mint a zsír vagy az izomszövet esetében, vagy a központi idegrendszer glia sejtjeiben, mint azt az IL-1 és az IL-6 esetében látjuk.

Az összekapcsolódó molekuláris hálózatokat egyszerre övezik viszonylag rövid pálya-kapcsolatok, ahol a részvevő proteinek nagy része kevés interakcióért felelős, és lehetnek azok a szervezet egészét érintő főútvonalakon, befolyásolva a hálózat egészét.

Ezért a specifikus lokális sejt-folyamatokért felelős csomópontokat tekinthetjük „party” hub-oknak, de lehetnek azok különböző folyamatokat összekapcsoló és az interaktomot szervező kapcsolatokat társító „date” hub-ok is. A hálózat további jellemzői azok az „algráfok” amelyek motívumszervező erővel rendelkeznek (*motif*) és olyan biológiai funkcióért felelősek, mint a negatív vagy pozitív feedback, vagy az oszcillátor funkció. Ezek a szubgráfok a hálózaton belüli alhálózatot teremtő kapcsolódó csomópontok összességei. A legtöbb hálózat komoly nyáláb képződéssel jellemezhető, és topológiai modulok képződésével társul, melyet a magas kölcsönösen kapcsolódó lokális régió létrejötte jellemez. A csomókat erős köztes centralitás (*betweenness centrality*) amely a csomón keresztül átfutó legrövidebb pályák számát jellemzi, ezt a másképp „palacknyaknak” (*bottle neck*) is hívják. Az irányított élekkel rendelkező szabályozó hálózatokra jellemző ez a jelleg.

## *Network medicina és a szociál-pszichoimmunológia*

Az elmúlt évtizedek immunológiai információs robbanása a veleszületett és az adaptív immunitás transzmembrán és intracelluláris kommunikációja terén káprázatos információbőséget hozott magával, mely a pszichoimmunológiai kutatás számára gazdag perspektívát kínál, és a network medicina proteomikus, genomikus mélységéig tágítja a látóhatárunkat. Ezért a szociál-pszichoimmunológia is a network medicina része. A már megfogalmazott „upward/downward” kettőség itt is jelen van. A felfelé irányuló okság mentén értelmezett hálózatok és a lefelé irányuló okság mentén, a környezeti hatások felől értelmezett kapcsolati viszonyrendszerek azonban itt is bidirekcionális (gyakran vészes) köröket zárnak magukba.

A molekuláris hálózatok mélyén ez a belülről-alulról ható, „upward” okságot meghatározó genetikai háttér is kijelöl genotípus-fenotípus viszonyrendszereket, melyet a „felülről-kívülről” ható epigenetikai mechanizmusok, a metiláció és acetiláció révén érvényesülő környezeti hatások foglalnak a „downward” okság hálózataiba. A szociálpszichés réteg hálózataiban lélektanilag jelentéstelített tranzaktív történések viszonylatait tárjuk fel, mely a személy számára gyakran nehezen érthető traumákat, alávetettség vagy kontrollvesztettség érzetet teremtenek, krónikus pszichoszociális stresszorként működnek. A mélyben a helyzetértékelés, az alexitímia, vagy szociális inhibíció, a C típusú személyiség lélektani hálózatmintái fordítják fokozott HHM aktivitássá, magas arousallá, fokozott LC/NAerg aktivitássá mindezt, hogy aztán a citokinek által vezérelt immunsejt hálózat zavaraiiban öltön mindez testet. A szomatikus mélyben visszaforduló oksági lánc a sejtmagban megváltozott protein szintézis nyomán termelődő IL-1, IL-6 révén aztán eléri a központi idegrendszert, és máris lélektani hálózati mintákra íródik át a molekuláris hálózatban észlelt változás, és kialakul az érzelmi, élményi és viselkedéses állapotként megélt depresszió. Ez a motivációs, hangulati-viselkedéses mintázat aztán a szociális hálózatokban megélt dinamikus pozíció zavaraiiban (mikromániás tartalmak, csökkent motiváció, munkahelyi megfelelés hiánya, családi konfliktusok, szocioökonómiai státuszvesztés) rezeg tovább.

A network medicinában a hálózatok, csomópontok és élek azonosítása igazi „big data” kihívást jelent, hiszen közel 25,000 gén határozza meg a protein szintézist, és meghatározatlanul sok protein és funkcionális RNS molekula, mint sejtalkotó hozza létre az „interaktomok” hálózati csomópontjait ezres léptékben. A funkcionálisan releváns hálózati kölcsönhatások száma még nagyobb. Ezeknek a kölcsönhatásoknak a megismerése, a biológiai hálózatok azonosítása a hálózati medicina feladata.

De a hálózati körtani logikát követi az agy, a hormonszervek, az immunrendszer közötti kapcsolatok, az élettani hálózatok kutatása, melyek feltárása a szintközi „interaktomok” térképezési feladata. Ilyen közel 7000 interakciót tartalmazó térképet rajzol elénk Duarte és munkatársainak [DUARTE et al. 2007. 1777–1782.] *metabolikus hálózati összegzése. A hálózatképző interaktomok azonosítása, a betegséghez tartozó hálózati mintázatok és a releváns kapcsolati ösvények felderítése is térképezési feladat. Valószínűleg éppígy*

*szükség van a szociál-pszichoimmunológiai ösvény elemzésére is, mint ahogy ennek a térképezhető hálózati viszonyrendszernek is azonosíthatók az „interaktomjai”.*

A kiterjesztett szocio-pszichofiziológiai hálózatokban is azonosítanunk kell minden réteg szuverén csomóponthálózatát, aminek csomópontjai lehetnek molekulák, metabolitok, betegségek, narratív elemek, életesemények, korai trauma és késői tárgyvesztés, vagy a poszttraumatikus stressz tapasztalatban azonosítható személyek, szimbolikus vagy éppen fizikai stresszorok. A mélyebb neuroimmun hálózat élei és csomói, szervek, idegrostok, neuromediátorok, citokinek, receptorok és kinázok, allélszakaszok.

Ezen tényezők kapcsolatrendszere, többirányú befolyási pályái, a személyiség, a szervezet hálózati jellemzői, a betegségek kialakulásának dinamikája, zajlása közötti kapcsolat feltárható. Az alacsony szocioökonómiai státusz, megkülönböztetés, alávetettség a neurohumorális pályák közvetítésével, a HHM tengely révén a proinflammatorikus citokinek emelkedett voltával jár együtt. A szorongás, a depresszió és a poszttraumás stressz betegség a kísérő szociális és viselkedéses jelenségekkel együtt neurohumorális és immunhálózati eltérésekkel kapcsolódnak, ilyen az emelkedett gyulladáscsökkentő citokinek (pl. IL-6) vagy a gyulladáscsökkentő hálózatok aktivitásában központi jelentőségű NFkappa B pálya aktivizálódása Haroon és mtsai [HAROOON et al. 2011. 6521–6531.] szerint.

A genetikus, molekuláris, gyulladáscsökkentő és viselkedésszintű, szociális hálózatok együttes értelmezése valójában nem egyéb, mint a bio-pszicho-szociális értelmezési keretek következetes alkalmazása. A pszichoszociális stresszorokra adott enyhe gyulladáscsökkentő (CRP, IL-6) válaszokat illető genetikus faktorok, és a genomot érintő transzkripciós válaszok átfogják a fenti bio-pszicho-szociális értelmezési tartományt.

A genetikus alapoknál lehetőségünk van az öröklődési változatok azonosítására, a nukleotida szintű polimorfizmus (SNP) elemzésére, mely jósolhatóvá teheti a szociális stresszre adott gyulladáscsökkentő válaszok intenzitását. Az ilyen érdeklődés egyik célpontja az IL-6-ért felelős promotor gén regulátoros szakaszának polimorfizmusa, (rs1800795).

Fishman [FISHMAN et al. 1998. 1369–1376.] például genetikailag meghatározott eltérést talált a pszichoszociális stresszorra adott IL-6 válasz különbségeire. Ennek külön jelentőségét adja, hogy a személy IL-6 genotípusa így befolyásolhatja a pszichoszociális tényezők nyomán fokozottan termelődő IL-6 szerepét az iszkémiás szívbetegségek kialakulásában. Hasonló hálózati marker lehet az rs1800795 G, mely a rá nézve homozigóta betegeknél megnőtt mortalitással, 2,8 évvel alacsonyabb várható élettartammal jár együtt, míg C allél hordozóknál nincs ilyen kockázat Cole és mtsai [COLE et al. 2010. 5681–5686.] szerint. Így a genetikus hálózatai szint és a társas környezeti és pszichoszociális hálózatok összekapcsolódnak. A genetikai polimorfizmus azonban csak az expresszált gének esetében jut szerephez, azaz a transzkriptomák a genetikus és molekuláris hálózatok kölcsönhatásában fontosak, hub jellegű szerepet játszanak. Fontos támadáspontnak tekinthető az NFkappa B-ért felelős mRNS aktivitásának szintje.

A különböző pszichoszociális stresszor nyomán százas nagyságrendű azon gének száma, mely a szociális izoláció, státusz különbségek, magas személyközi stresszorhatások nyomán közvetítő szerephez juthat Chen és mtsai [CHEN et al. 2009. 46–54.], és Miller,



Rohleder és Cole [MILLER, ROHLEDER, COLE 2009. 57–52.] szerint. Ilyen mintázat például az ún CTRA (conserved transcriptional response to adversity), mely valójában a fenyegető környezeti stresszorra adott evolúciósan rögzült válasz, allosztatikus mintázat [COLE 2019. 31–37.]. Hasonló figyelem illeti az asztma, poszttraumás stressz állapotok, illetve egyes rákos betegségek, mint az emlőrák, és az ovárium rák során megfigyelt genom szintű transzkripció változásokat.

Ezt a hálózati medicina paradigmatis keretébe illő összefüggésrendszert *szociális genomikának* nevezték el, mely azokat génszakaszokat hivatott vizsgálni, amelyek a szociális környezettel szabályozási viszonyban állnak és egyben azokat neurális és molekuláris mechanizmusokat, melyek a társas folyamatok génexpressziót befolyásoló hatását közvetítik. A már említett genetikai polimorfizmus így a szociális kontextusban értelmezett genomikában a változatokat magyarázó jelentéshez jut. Így a szociális és a genetikai hálózatokat összekötő neurális és molekuláris hálózatok komplex viselkedési fenotípusokat és a betegség iránti fogékonyságot érintő hatásai is feltárulnak. Épp ez a dinamikus hálózati szemlélet kezdi ki azt a megrogzött téveszmét, hogy genetikai, molekuláris jellemzőink környezettől független adottságok lennének.

### *A hálózatok hálózata: a bio-pszicho-szociális network szemlélet*

A pszichoszociális stresszorok hálózati hatása több többszintű hálózati változást indukál, molekuláris szinten emelkedettek a proinflammatorikus citokinek, intracellulárisan a transzkripció tényezők mutatnak változást és a gének sorát érinti az ilyen befolyás.

A pszichoszociális változók közül kritikus hatásúak a szociális fenyegetést hordozók, mint a szociális konfliktusok, a vizsgahelyzetek, az értékelési, visszautasítási, kirekesztési vagy izolációs helyzetek. Ezeknek a hálózatoknak átfedő voltára utal, hogy a fizikai fájdalomért felelős neurális mintázatok közvetítik az elutasítás, veszteségek okozta szociális eredetű érzelmi fájdalmat is.

De mindez fordítva is igaz, a testmélyi gyulladáshoz vezető mediátorok, citokinek, mint az IL-1, TNF alfa vagy a bakteriális endotoxinok, depresszióra emlékeztető viselkedésmintázatot válthatnak ki. A betegségmagatartást evolúciós gyökerű sajátos adaptációnak is tekinthetjük, mely a baktériumok, vírusok által mozgósított citokin rendszer közvetítésével a gyógyulás számára kedvező magatartásmintázatot szervez, (fizikai erőfeszítés kerülése, alvás, élelemkeresés gátlása-étvágytalanság, a ragadozóktól való elrejtőzés, anhedonia, alacsony motiváció).

A mikroglia, és asztrocita által termelt proinflammatorikus citokinek az agyban számos helyen kötődnek, és befolyásolják a noradrenalin, dopamin és szerotonin termelést, ami aztán a betegnél magatartásváltozást és további neuroendokrin immun folyamatokat indukál. Így a betegségmagatartás, és a vele sok tekintetben analóg depresszió lehet egy integrált immunhálózat állapotváltozásának következménye, és a citokinek hálózata képes az ideghálózat evolúciósan mintázott állapotainak indukciójára, egyszerre hatva a hangu-

latszabályozásra, a beteg kognitív állapotára, és viselkedésére. A gyulladáshoz mediátorok, proinflammatorikus citokinek, az IL-1, IL-6, a TNF-alfa aluszékonyságot, fáradtságérzetet, étvágytalanságot, pszichomotoros lelassulást, csökkent szociális és explorációs magatartást indukál.

Ezeknek a hálózatoknak a jellemzőihez szükséges a disztribúciós fokozat meghatározása és a számos kapcsolattal jellemezhető hubok azonosítása. Ilyenek lehetnek a molekuláris szinten TLR4, az NFkappa B, kaspáz, vagy a sejtes szinten a monociták, makrofágok, vagy a HHM tengely csomóponti sejtes elemei. De az elvontabb hálózati modellezés ilyen csomóponttá teszi a kontrollálhatóság megítélésében részt vevő neurológiai struktúrákat, a szociális érzékelés-értékelés lélektani folyamatait, a személyiség-szervező neurofiziológiai struktúrákat is. Így hálózati hubbá válik a személyiség-fejlődésben, a neurobiológiai struktúrák alakulásában is fontos, és tartós immunbiológiai következményekkel terhes stressz-teli korai anya-gyermek viszony.

Valójában néhány sok kapcsolattal rendelkező hub tartja össze a hálózatot magát. A szociál-pszichoimmunológia ezért kutatja társas szinten az ilyen sokirányú kapcsolattal rendelkező élettörténeti csomópontokat (anya-gyermek kapcsolat, szeparáció, tárgyvesztés, kontrollvesztés stb) a betegnarratívákban, immunológiai tekintetben érzékeny pozitív vagy negatív személyiségjegyeket (pesszimizmus, C típusú személyiség, aktív vagy passzív coping), az élettani hálózati mintázatokat (frontális lateralizáció, hierarchia-dominancia érzékelés, mentalizációs/averziós hálózat, HHM aktivitás, glükokortikod receptorok leszabályozódása, TH1/TH2 shift, stb), illetve a hypo-ergias, allergiás vagy autoimmun kórmintázatokat. Ezek a különféle kulcs „hub-ok” többféle összefüggéshálót köthetnek össze.

A hálózatelemzés fontos része a kapcsolatelemzés (link analízis), mely főként a tényezők, csomópontok, objektumok közötti viszonyt vizsgálja. A különböző objektumok közötti kulcsfontosságú viszonyok és kapcsolatok elemzésére a PNI neuroimmunmodulációval foglalkozó ága kínál jó példát, hiszen eltérő alkatú (huzalozott neurális, véráram útján terjedő endokrin, szöveteken keresztül közlekedő immun, paracrin, autocrin mediátorok) hálózatok közötti relációkat azonosít és térképez fel. A szociál-pszicho-immunológia pedig ezekhez a hálózatokhoz az anamnesztikus narratív hálózati viszonyokat és stresszhez vezető szociális és szimbolikus, kulturális csomópont hálózatokat is hozzárendeli, és feltárja ezek kölcsönös áthatásait.

Ez a hálózati megközelítés az anamnézist, diagnózist és a terápiát is új kognitív térképezés keretei közé helyezi. Az eredmény valójában egy információs átíródások, fordítómechanizmusok révén érvényesülő, összegződő metahálózat, mely a maga heteronom csomópontjaival mégis egy pszichoszomatikus betegségmintázatot sző a hálózati rétegeken keresztül.



2.ábra. A szociál-pszichoimmunológiai hálózatok hálózata [Lázár 2020.]

### *A neuroimmun stresszhálózat fázisai*

A pszichoimmunológia kórtani magvát a neuroimmun és/vagy immunoneurális stresszfolyamatok és a krónikus vagy extrém illetve sérülékeny helyzetben kialakuló, elhangolódó szabályozási zavarok képezik. A HHM tengely elhangolódása, legyen az a korai idegi vagy perinatális fertőzés nyomán kialakuló stressztapasztalatok epigenetikus mechanizmusok révén rögzülő következménye, vagy a tartósan fennálló stresszterhelés nyomán előálló csökkent glükokortikoid válasz, illetve glükokortikoid érzéketlenség következménye, a következmény az evolúciósan kialakult hálózatos működésmód, a homeosztázis felborulása, az összehangolt folyamatok patogén megbomlása, inadekvát intenzitású és/vagy irányú immunfolyamat, csökkent válasz vagy krónikus gyulladás. A hálózati szemlélet és a rendszermegközelítés egy új integratív hálózatalvú, személyre szabott orvoslás klinikai fordulatát ígéri.

A stresszválasz központi csomópontjai a HHM (hypophyseo-adrenális) tengelyt vezérlő CRH neuronok (para-gigantocelluláris magvak), az arg-vasopressin és CRH termeléséért felelős para-ventriculáris hypothalamus magvak és a szimpatikus idegrendszeri mozgósításért felelős locus coeruleus. Ezek a központok kiterjedt kétirányú kapcsolatokkal rendelkeznek a mezokortikális/mezolimbukus rendszer, illetve az amigdala-hippokampusz komplex neuronjaival.

A stressz glükokortikoid közvetítette immunszuppresszív, illetve a TH1–TH2 eltolódásra gyakorolt hatása a pszichoimmunológia egyik legfőbb magyarázó modelljének tekinthető. A TH1 citokin vonalra főként a proinflammatorikus IL-12 termelés, és a celluláris

sejtválasz dominanciája jellemző, míg a TH2 irányba való elmozdulással az IL-4 és IL-10 citokinek termelése, és a humorális sejtválasz és az antitest termelés túlsúlya lesz jellemző. Élettani szinten a glükokortikoidok gátolják a TH1 sejtvonalat és fokozzák a TH2 sejtvonal citokintermelését.

A neuroimmun stresszhálózat dinamikus modellezése során az evolúció folyamán kialakult kvázikotikus, de szabályozott rendszerszerű hálózati folyamatok különböző, akut, adaptív, krónikus, maladaptív működésmódú mintázatait azonosíthatjuk. Ezek a mintázatok sajátos attraktor mezők képét ölthetik homeosztatisz dinamikusan egyensúlyban vagy a stressz kiváltotta allosztázis állapotjaiban. A stresszhatás után rugalmasan visszatérhetnek az eredeti homeosztatisz dinamikusan egyensúly állapotába, vagy az allosztatisz helyzet tartóssá válása egy másik elszabályozódott, zavart allosztázishoz vezethet, melyben például csökken a kortizol iránti (negatív feedback hatású) központi érzékenység, és a gyulladás-csökkentésben fontos perifériás érzékenység is.

A stresszor így a hálózatok hálózataként szerveződő dinamikusan, bio-pszicho-szociális rendszert egyik fázis teréből egy másik alacsonyabb alkalmazkodási értékű, hasznosságú állapotba is átviheti. A fázistér a dinamikusan rendszerek, jelen esetben egy teljes bio-pszicho-szociális hálózategyüttes ama állapota, melynek bármelyik eleme az adott attraktor felé változik. Ezt nevezhetjük az attrakció medencéjének (basin of attraction), ahol a stresszor a rendszert egy eltérő attraktor „mezőbe” mozdítja el, amivel a rendszer határhelyzetbe kerül, vagy a stresszor lassítja az optimális attraktor felé való visszatérést.

A „hálózatok hálózataként” működő dinamikusan rendszer nemcsak a stresszornak nevezhető környezeti perturbációktól függ, de a stressz alanyának személyiségétől, alkattól, emlékeitől, megküzdési mintázataitól, élettani állapotától, genetikusan jellemzőitől is. A bio-pszicho-szociális rendszerállapotok immanens mutatója, mely különböző attraktor medencéket jelöl [OKEN, CHAMINE, WAKELAND 2015. 144–154.].

Ma már a neuroendokrin-immun történések megértéséhez elengedhetetlen az intracelluláris információs utak feltérképezése, mely valójában a protein-protein, az enzim-szubsztrát, a jel-receptor és protein-nukleinsavláncok, transzkripciós faktor-DNS kölcsönhatások hálózatos összességének, a sejt interactom hálózatának feltárásának részét képezi. A PNI folyamatok tekintetében ilyen kitüntetett figyelem illeti az intracelluláris infópálya egyik kulcsenzimének tekinthető NFK $\kappa$ B aktivitását, és sorolhatnánk a proteomikus, transzkriptomális szinteken figyelembe vehető fontos hálózati elemeket.

A különböző információs mintázatok, a többrétegű hálózatrendszerben mutatkozó ideiglenes hálózati együttállások kapcsolati mintázatára is kiterjeszthetjük azt, amit a genotípus-fenotípus relációk kapcsán forward vagy reverz „edgetics” vagy suta magyaráttal élváltozatnak, előre- vagy visszaható lefutási utaknak nevezhetünk a különböző befolyásoló tényezők adott kontextusában.

A krónikus stressz nyomán észlelt *elszabályozódások* (GR receptorok lecsökkenése, a csökkent negatív feedback, a TH1/Th2 eltolódás, a proinflammatorikus citokinek szintemelkedése, a periféria glükokortikoid érzéketlensége) kapcsolják össze a fejlődéslélektani anomáliákat, a pszichoszociális ökoszisztéma zavarait, a gyermekkori bántalmazást, és

egyéb abúzusokat az epidemiológiailag igazolt fokozott betegségkockázattal [MEANEY et al. 1996. 49–72; FELITTI et al. 1998. 245–258.]. Ennek az összefüggésnek a mélyén találunk rá a depresszió szociális szignáltranszdukciós elméletére [SLAVICH, IRWIN 2014. 774–815.] is, mely a pszichoszociális befolyást transzkriptomális változásokig követi a sejtszintű mélyben. A szociális környezet szimbolikus vagy konkrét fenyegetéseit, viszonyrendszerét számos idegi hálózat és központ fordítja át hálózatos testi tapasztalattá, mint a mentalizációs network, a szociális rangsor észleléséért felelős idegi struktúrák, a szociális viselkedés szabályozásában érintett központok rendszere, melyek kapcsolódnak a HHM tengellyel és az immunrendszerrel. A hálózatelvű szemlélet lehetőséget teremt arra, hogy Cannon, Selye és Alexander paradigmaticus felismeréseit a pszichoimmunológia és a hálózatelvű kórélettan és klinikum közös sarokkövévé tegyék. A rendszerszemléletű magatartásorvostani megközelítés a fenti bio-pszicho-szociális hálózatelvű szemléletet és a bizonyíték-alapú biomedicina látásmódját a network medicina révén integrálhatja.

### *Stressz, élménymintázatok és a pszichoimmun hálózatok*

A stressz élményi minősítését, kedvező vagy diszfóriát eredményező voltát a stresszorok kontrollálhatósága dönti el. A diszfória evolúciós szempontból is funkcionális, hiszen az egyén ezáltal kerülheti el a kontrollálhatatlan helyzeteket, melyeket az arg-vasopressin (AVP) emléknym bevéso hatása meg is erősít az emlékezetben. A depressziós állapotban a szimpatikus idegrendszer és a HHM tengely egyaránt krónikusan aktivált állapotban van, és ez tapasztalható az anorexia nervosa, a pánik betegség, az obszesszív-kompulzív kórképek-nél, a krónikus aktív alkoholizmusban, az alkoholos és narkotikus megvonásos állapotban, a fizikai kimerültségben, és a malnutritív állapotban. A traumatizáló anya-gyermek szeparáció is fokozott HHM aktivációval jár, mely tartós lehet.

A melankoliás depresszióban megfigyelhető elváltozások jellemzőek az elnyúló és generalizált stresszválaszban megfigyelhető jelenségekre is. Ez az az eltérés, melyet Dilman hiperadaptózisnak nevez. A diszfóriás fokozott arousal mellett a HHM tengely és az LC/NA rendszer krónikus aktiválódása jellemző, mely viszonylagos immunuszuppresszióval is társul a fokozott kortizol szekréció miatt. Valójában a CRH hiperszekréciója tartja fenn a vészes kört, melynek hátterében a csökkent hippocampális gátló impulzusok is szerepet játszanak. A depressziós betegeknél képalkotó technikával hippocampális atrophia volt igazolható Sheline [SHELINÉ et al. 1996. 3908–3913.] vizsgálatában.

A visszatérő depresszióban szenvedő betegek a TH1 immunoszuppresszió miatt bizonyos fertőzések, illetve daganatos betegségek iránt is fogékonyvá válhatnak. A krónikus gyulladásos folyamat, az autoimmun folyamat maga is a HHM tengely aktivitását fokozó tényező, immuno-neurális stresszor, melyért szintén a TNF-alfa, az interleukin-1, és az interleukin-6 felelős in vivo.

Ugyanakkor a neuroimmun stresszfolyamat szerves részét képezi a szimpatikus idegrendszer is, mely részben reciprok kapcsolatban áll a CRH rendszerrel, és aktiválódva az

IL-6 szisztémás szekrécióját váltja ki. Az IL-6 illetően izolált aktivációja a TNF alfa, és az IL-1 közvetlen gátlásával, a HHM tengely aktiválásával szerepet játszik a stressz által előidézett immunszuppresszióban.

A gyulladással eredetű, az immunstresszorra adott túlzott HHM válasz maga is hiperkortizolémias állapotot utánozhat, mely az infekciók vagy akár daganatok iránti fogékonyságot fokozó tényező lehet. Másrészt a HHM tengely következményes elégtelen működése glükokortikoid-elégtelen állapotot eredményezhet, amely az autoimmun/gyulladással betegségek iránti fogékonyságot növeli, illetve a tartósan magasabb szintű kortizol iránt a periféria érzéketlenné válhat („blunted response”).

A stressz során megfigyelhető, és a kortizol és a katekolamin együttes emelkedése nyomán jelentkező T-helper fenotípus változást észlelünk. Ennek része az interleukin-12 gátlása, és az interleukin-10 szekréció makrofágok általi stimulációja. Az átmeneti váltás a sejtes immunválasz predomanciájától a humorális válasz felé az akut szakaszban adaptív, ám krónikussá válása kockázatoktól terhes.

Azonban ezt a markáns képet árnyalják az „immunperiféria” felől érkező, de a HHM tengely aktivitását befolyásoló impulzusok is. Árnyalt képet kapunk akkor is, ha a stressz idegi, pszichés és immunológiai folyamatait a depresszió jelenségkörével kapcsoljuk össze, azaz két pszichoneuro-immun „szintaktikus” keretet összekapcsolunk, ahogy ezt korábban már szemléltettük a betegség-magatartás és a depresszió evolúciós értelmezésű összekapcsolásával.

A stressz-mechanizmusok érintettségét depresszióban jelzi, hogy az endogén illetve major depresszió klinikai kórisméjét a depresszióban a DST próba pozitivitással, azaz a dexamethason szuppresszió teszt (DST) által jelzett csökkent GR közvetítette negatív glükokortikoid feedbackkel hozták kapcsolatba Holsboer-Trachler és mtsai [HOLSBOER-TRACHSWLER et al. 1991. 163–171.]. Ez a jelenség rácsálók körében is megjelenik, ahol glükokortikoid adással depresszív viselkedést váltottak ki Wu és mtsai [WU et al. 2013. 871–883.]. A vér-agy gáton átjutó citokinek is befolyásolják a HHM tengely aktivitását, mely történhet a negatív feedback folyamat csökkentésén, illetve a HHM aktiváció direkt fokozásával.

### *Depresszió és a betegségmagatartás a hálózatelvű szemlélet tükrében*

A „*medicus curat, natura sanat*” elve valójában az orvosi bölcsesség és cselekvési szabadság érintkezésének kulcsgondolata. A kezelés szabadsága a „szab” szótöböl érthető, azaz az érintett bio-pszicho-szociális hálózatok integritásának vélelméből-védelméből, és a felismert törvényszerűség szerinti cselekvésből.

Már az alaphelyzet is ellentmondásos, hiszen a laikus magát a lázat, aluszékonyt, nyomott kedélyt nevezi betegséggel, holott mindez már a szervezet *hálózatos öngyógyításának* része, benne összegződik a transzkriptomális váltás, a citokintermelés megindulása, az immuno-neurális állapotváltozások.

Az aluszékonyság, étvágytalanság, anhedónia energetikai, élményi, érzelmi és viselkedésváltozása, és a környezet kíméletét kiváltó betegszerep és a fizetett betegállományt, társas támogatást nyújtó szociális, intézményi hálózat állapotváltozása, ilyen (multi-layered, bottom-up) hálózati átrendeződés.

A perifériás fertőzés nyomán aktiválódnak a veleszületett immunitás sejtjei, és az IL-1alfa, IL-6, TNF-alfa citokinek révén az agyunk mindenről értesül, mert a véráramból származó citokinek akár közvetlenül is átjuthatnak a circumventriculáris szerv porózus területein az agyállományba. Közvetlenül érik el a mikroglia és astrocyta sejteket, melyek szerepe nagy, mert a perifériás citokinek rövid életűek, és egyébként is nehezen jutnak be az agyi parenchymába. De az immunszignál terjedésének így biztosított propagációja az agyi célrégiókhoz koordinált élettani és viselkedéses választ, a betegségmagatartás tüneteit produkálja, melynek része a láz, a lassú hullámú alvás, a szociális visszahúzódás, csökkent étvágy, a hozzáférhető plazma vas szintje is lecsökken, az akut fázis proteinek szintje megnő. Valójában mindez nem kevesebb, mint az egyén alkalmi stratégiai átállása, a prioritások újraszervezése. A küzdelem léptékváltása. Az ellenfél már nem az idő, nem a feladat, nem a versenytárs, és nem is a ragadozó, az ellenfél bár mikroszkópikus, mégis az említetteknel fenyegetőbb és ősbibb ellenfél, mellyel szemben sejt-sejt harcmodora van szükség. De a szervezet élettani stratégiája dönti el a sikert. Ahogy a citokin, ez a molekuláris léptékű jel eléri az agyat, a mikroglia, asztrociták és a perivaszkuláris makrofágok továbbítják és be is „kapcsolják” az evolúciósan rögzült élettani tünetegyüttest és viselkedésválaszt, amit betegségmagatartásnak hívunk. Molekuláris, sejt és szerv és szervezeti szintű szövegrétegeket alkotnak a történések.

A betegségtünetek evolúciós értelme nyilvánvaló, de kellemetlensége miatt mégis igyekszünk elhárítani. Már a mérsékelt láz (38 alatt) vagy a laborleleten feltűnő vashiány is gyógyszerfelíró reflexeket válthat ki, a hőemelkedés megszüntetését, vaspótlást. Pedig ezek a szervezeti reakciók gátolják a kórokozó reprodukcióját, és mozgósítják a szervezet küzdelemhez szükséges erőforrásait (glükokortikoidok, akut fázis proteinek).

A glükokortikoidokra is gyanakodva tekintünk, hiszen annyi támadásponton fékezik az immunválaszt. De akut helyzetben sokszor az adaptív immunválaszhoz pont erre a fékre van a szervezetnek taktikai szüksége, mely egyben negatív feedbacket kínál és tompítja a veleszületett immunrendszer további elszabadulását, túlzó mozgósítását.

A szervezet hálózataiban évszázmilliók strukturális bölcsessége lakozik. Sajátos élettani „tacit knowledge” ez. A viselkedéselemek látszólag teljesítmény-korlátozásra utalnak, pedig a folyamat éppen ebben a másik mikroszkópikus dimenzióban zajló heroikus teljesítményben, a gyógyulásban ölt testet. A viselkedés az energiakímélő, visszavont aktivitás képét ölti, motiválatlanságot, anhedóniát, sőt tartós mély alvást, de mindez nem passzivitás, hanem egy másik küzdelem nélküli lépték felé fordulás, a fizetett betegállományt, szociális kíméletet, ápolást is beleértve, sajátos szociális-pszichoimmunológiai „trade off” helyzet.

Távolabbról nézve a betegségmagatartás alig különbözik a depressziótól, sőt a depresszió gyulladáshoz elméletében maga a kórokozóval vívott krónikus küzdelem ölti magára a kedélybetegség képét. Ami hosszú távon a beteg életét dönti romba, az rövid távon

akár segítség is lehet. De itt a személyes energiavesztés valójában az energia átirányítása a sejtszintű csataterre, mely anyagcsere szinten nagyon is energiaigényes.

*Hálózati haszna* van annak is, hogy csökken a szociális érdeklődés, az étvágy, a libidó, mindez segít elkerülni a kórokozó továbbadását, a továbbfertőzést, a betegség terjedését a társas hálózatokban. Ha mindezt megzavarjuk, annak az egyén és a közösség egyaránt kárát látja. Mindez evolúciósan kialakult és konzervált működésmód, mely a bakteriális kihívásra a maga átmeneti mintázataival adekvát választ kínál.

De ha a citokinek aktiváló hatása elhúzódik, ez a belső küzdelem célt tévesztett állóháborúvá válik és akkor maladaptív betegségmagatartás alakul ki, elhúzódó letargia, alvászavarok, depresszióra emlékeztető viselkedés és élményvilág, kognitív zavarok jelentkeznek Godbout és Johnson [GODBOUT, JOHNSON 2009. 321–337.] szerint.

### *A társas hálózatok pszichoimmun vonatkozásai*

A szociális támogatás jelentősége igen nagy az egészségállapotot illetően, amit számos népegészségügyi tanulmány igazolt. Erre utalnak az Alameda County Study szociális hálózatot is vizsgáló eredményei, illetve a Michigan államban végzett Tecumseh Study, a Durham County Study, és az Evans County Study vizsgálatok eredménye is.

A társas támogatás fogalma olyan tágabb halmazt jelöl, amibe az instrumentális (gazdasági, intézményi, finansziális) támogatást, az érzelmi támogatást, és az információval, szociális befolyással-védelemmel történt segítséget, illetve az önbecsülést erősítő támogatást is bele kell értenünk. A társas támogatás vizsgálatok egyaránt figyelembe kell vennünk a személyes társas hálózat struktúráját, integráltságát és a benne foglalt személyek által nyújtott támogatás minőségét, funkcionálisát. A szociális integráció fokát tükrözi a társas hálózat résztvevőinek száma, a kapcsolatok típusa és a kontaktusok száma, míg a funkcionális támogatás függvénye az érzelmi odafigyelésnek, empátiának, a támogatás személyesen érzékelt hozzáférhetőségének és minőségének. Ebben az értelemben az észlelt társas támogatás funkcionális vizsgálatok figyelniük kell az érzelmi, az információk nyújtásából adódó, a technikai segítségből következő és a személyes jelenlétből, kapcsolatból fakadó támogatást.

A házastársi kötelék szilárd és jó esetben a társas támogatás élethosszig tartó legintenzívebb forrása. Szociál-pszichoimmunológiai jelentőségét igazolja, hogy az emlőrákos betegek esetében az NK sejt aktivitás korrelál a házastárs részéről kapott és észlelt érzelmi támogatással Levy és mtsai [LEVY 1990. 73–85. 72.]. megfigyelése szerint. Zautra és mtsainak [ZAUTRA et al. 1999. 397–412.] prospektív vizsgálata szerint a házasságban élő reumatoid arthritiszes betegek önbeszámolója alapján a pozitív érzelmi viszonyok mellett enyhébb tünetekkel, és kiújuló epizódokkal járt a betegség a közömbös, vagy konfliktusos kapcsolatokkal szemben. Holt-Lunstadt és munkatársai [HOLT-LUNSTADT et al. 2010.]<sup>148</sup> kutatás metaanalízisét végezte el, mely összességében több mint háromezer vizsgálati alanyt érintett, és mintegy 50%-al alacsonyabb morbiditást mutatott ki a jó társas támogatást élvezők körében. Ez az összefüggés a vizsgált mintákat korra, nemre,



egészségállapotra, halálokra és a követéses tartam hosszára korrigálva is fennállott. De a legfőbb tanulság az volt, hogy a szociális támogatottság, a társas viszonyok jelentősége a dohányzás, testmozgás és az obezitás kockázati tényezőivel összevethető, független faktornak minősült. Ez megnyilvánulhat az alacsony szociális támogatottsággal együttjáró magasabb kardiovaszkuláris mortalitás kockázatában, illetve a szociális támogatással járó alacsonyabb rákkockázattal, különös tekintettel az emlőrákosok prognózisára, illetve a fertőző betegségek és a szociális támogatás közötti fordított összefüggésre.

Bár a szociális hálózatok integráltsága a stressz szintjétől függetlenül jótékonynak tűnik, a pszichológiai stresszel főképpen az észlelt társas támogatás mutat fordított kapcsolatot Uchino és mtsai [UCHINO et al. 1996. 488–531.] szerint. A szociális támogatás stressz-puffer szerepe függ attól is, hogy mennyire elégíti ki a stresszor és kivédése okán jelentkező szükségleteket a társas támogatás kínálta segítség. Mindez a tágabb szocio-ökonomiai státusz és az általa teremtett kontextus függvénye is, függ a társadalmi rangsorpozíciótól, jövedelemtől Krause és Borawski-Clark [KRAUSE, BORAWSKI-CLARK 1995. 498–508.] vizsgálatai alapján. Az alacsonyabb társadalmi helyzetű vagy marginalizált (hajléktalan, munkanélküli, migráns) személyek másnak is kisebb mértékben tudnak támogatást nyújtani, a reciprok támogatás mértéke alacsonyabb. A személyes jólléttel azonban leginkább az észlelt és vélt társas támogatás mutat kapcsolatot.

### *A társas hálózatok és a magatartásimmun-rendszer (BIS) hálózati vonatkozásai*

A magatartásimmunológiai rendszer etológiai alapjai a betegség elkerülésére szolgáló ösztönös viselkedéselemek. Schaller és mtsai [SCHALLER, PARK 2011. 99–103.] a magatartásimmunológiai rendszert „*a közvetlen környezetben jelenlévő kórokozók észlelésén, a betegséggel kapcsolódó kognitív- és érzelmi reakciók mozgósításán, és a kórokozót elkerülő magatartáselemek mozgósításán alapuló pszichológiai együtteseként*” értelmezi. Ilyen értelemben a BIS a legelső, viselkedésszintű preventív védelmi vonal a betegséggel szemben, bár a második viselkedés vonal, az ún. betegségmagatartás is rendelkezik a másodlagos prevenció elemeivel, hiszen a személy visszahúzódó, szociálisan gátolt az alvás, anhedónia és az étvágytalanság miatt, ami egyben a további fertőzések kockázatát is csökkenti, és a beteg egyén se mehet közösségbe, maga pedig konfliktuskerülő lesz, legyengült állapota izolálja. Ezért a BIS (behavioral immunity) nem választható el a CIS (classic immunity) folyamataitól. Ezt jelzi, hogy már a fertőző betegség látványa is indukál pszichoimmunológiai választ, a proinflammatorikus citokinek emelkedését. Az undort kiváltó érzékszervi tapasztalat nyomán a szájüregi immunmarkerek aktivációját észlelte Stevenson és mtsai [STEVENSON et al. 2012. 1160–1168.], míg Rubio-Godoy [RUBIO-GODOY 2007. 61–66.] szerint a biológiai immuntörténés és az elkerülő viselkedés közötti kapcsolatot a szerotonin rendszer kínálja. MacMurray és mtsai [MACMURRAY et al. 2014. 169–175.] magatartásimmunológiai és molekuláris mintázatokat a citokin regulátoros gének pleiotrópiájával magyarázza. Ilyen

a gamma-IFN transzkripciójáért felelős IFNG 874 A allél, mely szabályozza a szerotoninergias aktivitást, amely változás a magatartásimmunológiai érdekű viselkedést és pszichológiai mintázatot szervezi. Az IFNG-874 A allél aktiválódása fokozza a veszélykerülést, csökkenti az exploratív magatartást és extrovertált viselkedést. A viselkedéses, lélektani neuroendorin-immun, és molekuláris, genetikai hálózatok együttes föltérképezése valódi network medicina feladat. Például a felfokozott szerelmi érzület Murray [MURRAY et al. 2019. 120–126.] szerint szelektíven fokozza az interferon termelésért felelős transzkripciós választ, míg a magány, amely egyébként csökkenti a szűkülő szocialitás miatt a fertőzőkockázatot is, Cacioppo és mtsai [CACIOPPO et al. 2015. 238–249.] szerint mindez együttjár az antivirális válaszáért felelős transzkriptomák szabályozásáért és másrésről felszabályozza a proinflammatorikus transzkripciós faktorokat

Elgondolkodtató egy másik, a network medicina felől értelmezhető jelenség is, hogy az IFNG +874 gene alléllal rendelkezők, akik ezért számos fertőző betegség (malária, TBC, lepra stb) iránt fokozottan fogékonyak, eleve introvertáltabbak és veszélykerülők MacMurray és mtsai (2014) szerint.

A viselkedésimmunitás valójában eltérő szintű hálózati aktivitások együttes mintázata, hiszen a kórokozó kognitív-neurális észlelése egyszerre váltja ki az undor érzetét, a sztereotíp viselkedést, az előítéletes attitűdöt és a szájúregi és vér gyulladásos markereinek (pl. a nyál TNF alfa szintje, mitogén stimulációra fokozott IL-6 szekréció) szabályozódását. Ezek az adatok a veszélyészlelés esetén proaktív viselkedéses és neuroimmun mintázatok mozgósítását jelzik, mely genetikai, transzkriptomális mélységben jelentkeznek.

Ígyaszociál-pszichoimmunológiaszámáraérdekessé válhat az, amit a magatartásimmunológia (BIS) kultúrákon és az ösztönös emberi viselkedéselemekben is vizsgál, az undornak, az ösztönös tartózkodásnak, a szelektív szociális magatartásformáknak, az ún asszortatív szocialitásnak olyan mintázatát, amiben a globalizált világunkban ellenszenvessé vált xenofóbia és filopátia gyökerezhet. Az asszortatív szocialitás olyan kognitív és viselkedéses mintákat foglal magába, melyek segítik a csoporton belüli fertőzések féken tartását és a csoporton kívüliek által hordozott fenyegető fertőzések elkerülését. Mindez olyan a múltban rögzült kulturális mintázatok alapján alakul ki, melyek befolyásolták az adott egyének őseinek inkluzív fitnessét.

Faulkner és mtsai szerint [FAULKNER et al. 2004. 333–353.] a filopátia az elvándorlást, szétszóródást akadályozza, növeli a lokális, immuntapasztalatokban hasonló csoporttagok interakcióit, és csökkenti a szociális érintkezést a távoli, eltérő parazita, biomállományt hordozó személyekkel. A xenofób ellenézés a csoporton kívüliekkel szemben egyben az elkerülő magatartás eleme is, mely az idegen által hordozott mikrobiális flórát is távol tartja. Ennek a szociális kognitív készletnek része a neofóbia, a hagyományokhoz kötődő magatartás, mely fél az újítástól, új ideáktól, módszerektől, értékektől. Ilyen értelemben a csoporton belüliek előnyben részesítése altruizmus az immunológiai tekintetben hasonlóké felé.

Navarrete és Fessler [NAVARRETE, FESSLER 2006. 270–282.] szerint az etnocentrizmus a csoporton belüliek beágyazott hálózatát szolgálja, és egyben a védekezést a csoporton kívüliek által hordozott parazita kórokozók támadása ellen. Fincher és mtsai szerint a fen-

ti összetevőkből összeálló és a magatartásimmunológia részét képező mintázat a magas kórokozó-fenyegetéssel terhes környezetben erőteljesebb, és az ilyen fenyegetéstől mentes környezetben kevésbé jellemző. Ebből az összefüggésrendszerből következik, hogyha a kórokozó fenyegetése, vagy kezelhetősége nő és jelentősége csökken, és az elvándorlás, keveredés, az idegen csoportokkal való érintkezés járványügyi kockázata csökken, akkor nő a nyitottság, a kontaktusok száma, a kereskedés, szövetségkötés, a javak, ideák és szolgáltatások cseréje. Nő a társas hálózat tágassága, a csoportközi érintkezések és párválasztás diverzitása is Fincher és mtsai [FINCHER, THORNHILL 2008. 2587–2594.] értelmezése szerint. Ha a személyt — kísérletes körülmények között — fertőzésveszélyről informálják, akkor a magatartásimmunológiai rendszere (BIS) aktiválódik, mind érzelmi, személyiségjegyei és viselkedése tükrözi ezt a váltást, tartózkodóvá és idegenkerülővé válik Curtis és mtsai [CURTIS et al. 2004. 131–133.] szerint.

Fincher és Thornhill szerint más szociális attitűdöt is érint a kórokozók fenyegetésének intenzitása, prevalenciája. Ilyen a kollektivismus versus individualizmus, és az e beállítódásokat közvetítő lélektani mechanizmusok, az extraverzió vagy intraverzió. Így a magatartásimmunológiai rendszer a társadalom szerkezetét, a csoportközi viszonyokat befolyásolva maga is strukturáló tényezővé válik. Ezt az összefüggést a szerzők a szociális parazita-stressz teóriájának (PSTS) nevezték el. Cremer és munkatársai [CREMER et al. 2007. 693–702.] szerint a személyes magatartásimmunológiai mintázatok és a PSTS együtt alkotják a szociális immunrendszert.

### *Hálózatkép az információ paradigma közös nevezőjén*

A pszichoimmunológiai jelenségek többes perspektívából vizsgált, de a hálózati megközelítésben közös „látképe” jelzi, hogy a network medicina tágas fogalmi keretet kínál klinikai gondolkodásmódunk megújítására. Átala egyszerre élvezhetjük a generalista transzdiszciplinaritás szabadságát, és a személyre szabott klinikai gondolkodás alázatát. Az élettani alapok kényszerítőek, a neuro-immunmoduláció, a beidegzés huzalozott kapcsolatai, és a receptorok által teremtett többirányú információs kapcsolatháló stratégiai jelentőségűvé teszi a network megközelítést a pszicho-immunológiában is. Valójában ezek a hálózatképek többnyire evolúciós történetük során rögzült mintázatok, melyeket adaptív előnyök rögzítettek az időben, és az új környezeti szituációk tehetnek maladaptívá. A társas viszonyok szociális hálózatképei, dominancia-szubmisszió, társas támogatás versus kirekesztettség, magány, siker, elismerés versus rangvesztés és kiközösítés utal ezene egzisztenciális végletekre. Az emberi konfliktusokból, abúzusból is táplálkozó poszttraumatikus tünetegyüttesek egyben sajátos betegségelőző állapotú, kockázati helyzetekké válhatnak. Ezek a pszichoszociális hálózati és feltérképezhető élettörténeti mintázatok mind pszichoimmunológiai kockázati tényezőként értelmezhetők. Vannak a hálózatoknak érintkező, időben és szituációs tekintetben is kitérített helyzetei. Ilyen a korai anya-gyermek kapcsolat személyiségfejlődési, a társas hálózatokat érintő szociálpszichológiai, sőt kulturális következményekhez

vezető mintázata, mely érintheti a stressz tengely későbbi működését, járhat epigenetikus következményekkel. De ilyen lehet a személyes élet értelmét (raison d'être) érintő súlyos veszteségek hatása a viselkedést szervező neurofiziológiai hálózatokra, a HHM tengely szabályozási köreire, a kontrollálhatatlan stresszorhatás elővételezése, mely azonnal megnyilvánul a transzkriptomális szintű változásokban.

A vizsgastressz is több hálózatot érintő, és a szociálpszichoszomatikus mintázatok több rétegét érintő helyzet, melyben ott találjuk a szociális hierarchiával kapcsolatos idegi struktúrák érintettségét, a kontrollal kapcsolatos neurofiziológiai és stresszélettani jelenségeket. A dominancia és a szubmisszivitás, a gátolt hatalmi motivációk, mind ilyen többretegű hálózatok, ahol a „hubok” azok az „interfacek”, melyek az evolúció archaikus mélységeiben rögzültek, és mi testi örökségként éljük meg erejüket.

A *szociál-pszichoimmunológia* keretében a magatartástudomány olyan magyarázó modellt alkalmaz az idegi és immunfolyamatok kölcsönösségével jellemzett jelenségekre, mely a szakterületi gondolkodást is sokszor lehatároló morfológiai szempont helyébe a jelenségek határnyitó „*információs anatómiáját*” helyezi. Ez a nézőpont közös láthatárra vonja a népegészségügyi, társas-lélektani, kognitív-viselkedéses, pszichobiológiai, neuroendokrin és immunológiai jelenségek — többszintű visszacsatolás hurkaival szövődő — hálóját. Ez a lépés Vesalius morfológiai galaxisából a wieneri, neumani kibernetikus, vagy az engeli bio-pszicho-szociális szemlélet *információs paradigmájába* sodró szemléletváltást jelentheti. Ha a háló szót használtuk, akaratlanul is a hálózattudomány számára ajánljuk fel a vizsgált jelenséget. Már a róla alkotott modellünk is network jellegű, csomópontokat összekötő gráfképekben jelenik meg. A szociál-pszichoimmunológia gazdag forrásokat kínál az új tudományterület, a Barabási, Gulbahce és Loscalzo (5) által új paradigmaként felvázolt network medicina számára is.

### *Felhasznált irodalom*

ALEXANDER, F.: *Psychosomatic medicine*. New York: Norton Company, 1950.

ALLPORT, G.: *A személyiség alakulása*. Budapest: Gondolat Kiadó, 1980.

BARABÁSI, A. L., GULBAHCE, N., LOSCALZO, J.: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.*, (2011) 12(1), pp. 56–68.

<https://doi.org/10.1038/nrg2918>

CACIOPPO, St., GRIPPO, A. St., LONDON, S. J., GOOSSENS, L., CACIOPPO, J. T.: Loneliness: Clinical Import and Interventions. *Perspect. Psychol. Sci.*, (2015) 10(2), pp. 238–249.

<https://doi.org/10.1177/1745691615570616>

CHEN, T., LI F., CHEN B-S.: Cross-talks of sensory transcription networks in response to various environmental stresses. *Interdiscip. Sci.*, (2009) 1(1), pp. 46–54.

<https://doi.org/10.1007/s12539-008-0018-1>

COLE, S. W., AREVALO, J., TAKAHASHI, R., SLOAN E., LUTGENDORF, S. SOOD A., SEEMAN, T.: Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (2010) 107, pp. 5681–5686. <https://doi.org/10.1007/s12539-008-0018-1>

COLE, St. W.: The Conserved Transcriptional Response to Adversity. *Curr Opin Behav Sci.*, (2019) 28, pp. 31–37. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cobeha.2019.01.008>

CREMER, S., ARMITAGE S. A., SCHMID-HEMPEL, P.: Social immunity. *Curr Biol.*, (2007) 21; 17(16), pp. 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.008>

CURTIS, V., AUNGER, R., RABIE, T.: Evidence that disgust evolved to protect from risk of disease. *Proc Biol Sci.*, (2004) 271(Suppl 4), pp. 131–133. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2003.0144>

DUARTE, N. C., BECKER, S., A, JAMSHIDI, A. N., THIELE, T., MO, M. et al. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data. *Proc Natl Acad Sci. U S A.*, (2007) 104(6), pp. 1777–1782. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610772104>

FAULKNER, J., SCHALLER, M., PARK, J., Lesley H., DUNCAN, A.: Evolved disease-avoidance mechanisms and contemporary xenophobic attitudes. *Group Process Intergroup Relat.*, (2004) 7, pp. 333–353.

FELITTI, V. J., ANDA, R. F., Dale NORDENBERG, D., WILLIAMSON, D. F., ET AL.: Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many, of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.*, (1998) 14(4), pp. 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)

FINCHER C. L., THORNHILL, R.: Assortative sociality, limited dispersal, infectious disease and the genesis of the global pattern of religion diversity. *Proc Biol Sci.*, (2008) 275(1651), pp. 2587–2594. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0688>

FISHMAN, D., FAULDS G., JEFFERY R., MOHAMED-ALI V., YUDKIN J. S., HUMPHRIES S., WOO P.: The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Clin Invest.*, (1998) 1, 102(7), pp. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>

GODBOUT, J. P., JOHNSON, R. W.: Age and neuroinflammation: a lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am.*, (2009) 29(2), pp. 321–337. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.007>

HAROON, F., DRÖGEMÜLLER, K., HÄNDEL, U., BRUNN, A., REINHOLD, D., NISHANTH, G., MUELLER, W., TRAUTWEIN, CHR., ERNST, M., DECKERT, M., SCHLÜTER, D.: Gp130-Dependent Astrocytic Survival Is Critical for the Control of autoimmune central nervous system inflammation. *J Immunol.*, Jun (2011) 1, 186(11), pp. 6521–6531. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001135>

- HOLT-LUNSTAD J., SMITH, T. B., LAYTON, B. J.: Social Relationships and Mortality Risk: A Meta-analytic Review. *PLoS Med*, (2010) 7(7) <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
- HOLSBOER-TRACHSLER E., STOHLER, R., HATZINGER, M.: Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin. *Psychiatry Res.*, (1991) 38(2), pp. 163–71. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90041-M](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90041-M)
- KRAUSE, N., BORAWSKI-CLARK, E.: Social class differences in social support among older adults. *Gerontologist.*, (1995) 35(4), pp. 498–508. <https://doi.org/10.1093/geront/35.4.498>
- LÁZÁR I.: Szociál-pszichoimmunológia In *Magatartástudományok*. Szerk. Buda B., Kopp M. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2001. pp. 227–266.
- LÁZÁR I.: The Network Paradigm: New Niches for Psychosomatic Medicine. In *Psychosomatic Medicine*. Ed. Lobera, I. J. IntechOpen, 2020. <https://www.intechopen.com/chapters/72089> (Utolsó letöltés: 2023.06.27.)
- LEVY, S. M., HERBERMAN, R. B., Theresa WHITESIDE, T., SANZO, K., LEE, J., KIRKWOOD, J.: Perceived social support and tumor estrogen/progesteron receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients *Psychosomatic Medicine*, (1990) 52, pp. 73–85.: <https://doi.org/10.1097/00006842-199001000-00006>
- LUKE D. A., SCHOEN, M. W.: Social Networks in Human Disease Complex Systems. In *Network Medicine Human Disease and Therapeutics*. Cambridge, Ma–London, En: Harvard University Press, 2017. pp. 89–112.
- MACMURRAY J., COMINGS, D. E., NAPOLIONI, V: The gene-immune-behavioral pathway: Gamma-interferon (IFN- $\gamma$ ) simultaneously coordinates susceptibility to infectious disease and harm avoidance behaviors. *Brain Behav Immun.*, (2014) 35, pp. 169–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.012>
- MEANEY M. J., DIORIO, J., FRANCIS, D., WIDDOWSON, J., LAPLANTE, P., CALDJI C., SHARMA S., SECKL, J., PLOTSKY, P. M.: Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci.*, (1996) 18(1–2), pp. 49–72. <https://doi.org/10.1159/000111395>
- MILLER, G. E., ROHLEDER, N., COLE, S. W.: Chronic interpersonal stress predicts activation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways 6 months later. *Psychosom Med.*, (2009) 71(1), pp. 57–62. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318190d7de>
- MURRAY, D., R., HASELTON, M. G., FALES, M., COLE S. W.: Falling in love is associated with immune system gene regulation. *Psychoneuroendocrinology*, (2019) 100, pp. 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.043>

NAVARRETE, C., FESSLER, D.: Disease, avoidance and ethnocentrism: the effects of disease vulnerability and disgust sensitivity on intergroup attitudes. *Evol Hum Behav.*, (2006) 27, pp. 270–282.

OKEN B. S., CHAMINE, I., WAKELAND, W.: A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research*, (2015) 282, pp. 144–154.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.047>

RUBIO-GODOY, M., AUNGER, R., CURTIS, V.: Serotonin – a link between disgust and immunity? *Med. Hypotheses*, (2007) 68(1), pp. 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.036>

SCHALLER, M., PARK, J. H.: The Behavioral Immune System (and Why It Matters). *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, (2011) 20, pp. 99–103.

SHELINE Y., PO. W., WANG., M. H., GADO, J. G., CSERNANSKY, M., VANNIER, W: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, (1996) 93(9), pp. 3908–3913. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3908>

SLAVICH G. M., IRWIN, M. I.: From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.*, (2014) 140(3). pp. 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>

STEVENSON, R. J., HODGSON, D., OATEN, M. J., MOUSSAVI, M., LANGBERG, R., CASE, T. I., BAROUEI J.: *Disgust elevates core body temperature and up-regulates certain oral immune markers.* *Brain, Behavior, and Immunity*, (2012) 26, pp. 1160–1168.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.010>

UCHINO, B. N., CACIOPPO, J. T., KIECOLT-GLASER, J. K.: The relationship between social support and physiological processes: A review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological Bulletin*, (1996) 119(3), pp. 488–531.

<https://doi.org/10.1037/0033-2909.119.3.488>

WU, T-Ch., CHEN, H-T., CHANG, H-Y., YANG, C. Y., HSIAO, M. C., CHENG, M. L. et al.: Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents chronic corticosterone induced depression-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, (2013) 38, pp. 871–883.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.09.011>

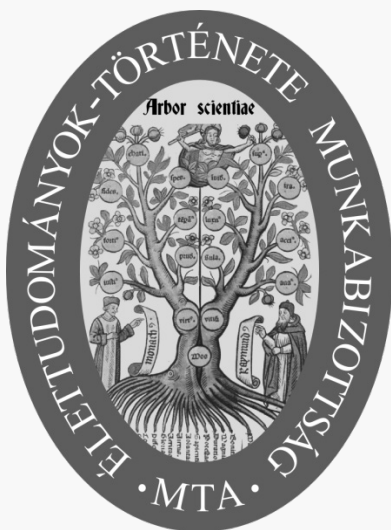
ZAUTRA, A. J., HAMILTON, N. A., POTTER, PH., SMITH B.: Field Research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (1999) 876, pp. 397–412. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07664.x>



**Forrai Judit – Krász Lilla (szerk.)**

# *Élet – Tudomány – Történelem*

Tanulmányok az MTA Élettudományok-története  
Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023



**LÉTRA Alapítvány**  
Budapest, 2023



# Élet – Tudomány – Történelem

KALEIDOSCOPE KÖNYVEK 9.

Sorozatszerkesztő: Forrai Judit

## Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023

Szerkesztette: Forrai Judit, Krász Lilla

Címlapkép: az MTA Élettudományok-története Munkabizottság logója, amelyet Raymundus Lullus: *Arbor scientiae. Liber ad omnes scientias utilissimus*. Kiad. Josse Bade. Lyon: Huyon & Fradin, 1515. című kötet fametszet-illusztrációjának felhasználásával Romhányi Ágnes tervezett

© Létra Alapítvány

Borítóterv és tipográfia: Pók Andrea, Demeter Györgyi  
Budapest, 2023

Létra Alapítvány  
MTA Élettudományok-története Munkabizottság

1. Forrai Judit, Krász Lilla szerk.: Élet – Tudomány – Történelem. Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023

ISBN 978-615-6275-07-3

2. Forrai Judit, Krász Lilla szerk.: Élet – Tudomány – Történelem. Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023 [PDF]

ISBN 978-615-6275-08-0

# Tartalom

<b>Előszó</b> .....	5
---------------------	---

## **ÉLŐ RENDSZEREK ALKALMAZKODÁSA A KLIMATIKUS ÉS ÖKOLÓGIAI KÖRNYEZET VÁLTOZÁSAIHOZ**

<i>Both Mária</i> : Az indikációról az éghajlat- és a vegetációkutatás tudománytörténeti összefüggésében .....	9
<i>Alföldy Gábor</i> : Egy elfelejtett nemzedék? Magyarországi értelmiségiek a közép-európai tudáshálózatokban a 19. század első harmadában: külföldi egyesületek és folyóiratok mint a tudományos diskurzus médiumai .....	17
<i>Törő Klára</i> : A klímaváltozás és a mortalitás közötti összefüggések megítélése, különös tekintettel az igazságügyi orvostani szempontokra.....	54
<i>Falus András</i> : Az IT szerepe a genomikában .....	65

## **BEHÁLÓZVA: AZ ÉLETTUDOMÁNYOK ÉS A HÁLÓZATELMÉLET KAPCSOLATÁRÓL**

<i>Z. Karvalics László</i> : Affordancia, összegabalyodás és granularitás .....	74
<i>Király László, Lozsádi Károly</i> : A szív és az agy párbeszéde .....	92
<i>Krász Lilla</i> : Tudományos tudáshálózatok a modern kor küszöbén: orvosi írásmódok a 18. századi Magyar Királyságban .....	118
<i>Izsák Éva</i> : Városi terek hálózatának szerepe a települések átalakulásában .....	138
<i>Forrai Judit</i> : A prostitúció körüli hálózatok elméleti és gyakorlati valósága .....	146
<i>Lázár Imre</i> : A hálózatelvű orvoslás és a pszichoimmunológia .....	163
<i>Gaál Botond</i> : A szabadságra teremtett ember a szeretet hálójában .....	186

## **RÉGI-ÚJ TUDOMÁNYOK SZÜLETÉSE: ÉRTELMEZÉSEK, MÓDSZEREK, PARADIGMAVÁLTÁSOK**

<i>Győry Hedvig</i> : Szentjánoskenyérfa az ókori Egyiptomban .....	199
<i>Molnár Dávid</i> : Danaé erszénye, Kirké kelyhe: a velencei kurtizánok aranykora? ...	223
<i>Magyar László András</i> : A reformáció hatása az egészségszemléletre .....	241
<i>Feith Helga</i> : Jog(os) kérdések. Első hatályos egészségügyi jogszabályok és azok komplex vizsgálata .....	248
<i>Rosivall László</i> : Élet – Tudomány – Történelem .....	262
<i>Szabó Péter</i> : Charles Darwin korszakalkotó növényteni munkássága .....	281
<i>Szalai Judit</i> : A kényszerbetegség történeti megközelítései .....	300
<i>Molnár F. Tamás</i> : Mechanizált sebészet: a varrógépek tudománya .....	305
<i>Kótai István</i> : A tegnapok egyik ködlovagja: Liebermann Leó .....	327
<i>Boján Eszter Gyöngyi, Rigó János</i> : A szimulációs eszközök szerepe és fejlődése a szülészet oktatásában a kezdetektől napjainkig .....	344
<i>Blázovics Anna</i> : Nincs új a nap alatt, vagy mégis? Kihívások, eredmények és lehetőségek a fitoterápiában .....	357

## **ALUMNI: A BIZOTTSÁG IFJÚSÁGI TAGOZATÁNAK TEVÉKENYSÉGÉRŐL**

<i>Feith Helga Judit, Both Mária, Győry Hedvig, Gradvohl Edina, Kitzinger István, Falus András, Forrai Judit</i> : Tudománytörténeti mozaikok Semmelweis korából. Egy kísérleti oktatási program első tapasztalatai .....	368
<i>Feith Helga Judit, Falus Márton, Jónás Georgina, Stubnya János, Both Mária, Győry Hedvig, Forrai Judit</i> : Gamifikáció: járványtörténet középiskolások részére másképp .....	384