

A mentális rugalmasság idegtudománya

Janka Zoltán dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

A változó környezethez történő sikeres alkalmazkodásban jelentős tényező a mentális rugalmasság, amely a szokásosan rögzült viselkedés helyett új stratégiákra és megoldásokra való áttérést tesz lehetővé. A mentális rugalmasság alkotóelemei közé a figyelmi, fontosság-észrevételi, munkamemória, gátlási és váltási folyamatok tartoznak, amelyeket neurokognitív tesztekkel mérni lehet. A kognitív idegtudomány vizsgálati módszereivel kapott adatok összevethetők az agy alapállapotban és feladatvégzés közben észlelt szerkezeti és működési jellemzőivel. A mentális rugalmasság központi idegrendszeri korrelátumait neurobiológiai, farmakológiai és képalkotó eljárásokkal elemezve azt találták, hogy bizonyos agyterületek (prefrontális kéreg, elülső cingulum és insula, striatum, lobulus parietalis inferior) a kapcsolódáshálózatokkal együtt, valamint egyes neurotranszmitterek (például dopamin) alapvető szereppel rendelkeznek ebben. A flexibilitás a művészi/tudományos/hétköznapi kreativitással és a nyitottság személyiségjeggyel bizonyos hasonlóságokat mutat, amely neurobiológiai paraméterekben is kifejeződik. A művészettörténet tanúsága szerint a nonkonform avantgárd művészi alkotások közönség általi be- és elfogadása is részben a flexibilitástól és a nyitottságtól függ. A mentális rugalmasságban eltéréseket találtak betegségekben (pszichiátriai és egyéb), valamint stresszhatás alatt. Bár a rugalmas váltást általában pozitívnak és jótékonnak tartják, a szokásokat, konvenciókat és tradíciókat fenntartó állandóságnak is lehetnek bizonyos körülmények között előnyei. *Orv Hetil.* 2017; 158(45): 1771–1786.

Kulcsszavak: mentális rugalmasság, váltás, kognitív, agyhálózat, dopamin

Neuroscience of mental flexibility

Mental flexibility enabling shifts from the usual prepotent behaviour to new strategies and solutions is a significant factor in the successful adaptation to the changing environment. Components of mental flexibility comprise attention, salience detection, inhibition, working memory and switch processes which can be measured by neurocognitive tests. Data derived from examinations by the methods of cognitive neuroscience can be compared to the features, observed under resting state and during task performance, of brain structures and functions. Studying central nervous system correlates of mental flexibility by imaging, neurobiological, and pharmacological techniques revealed that certain cerebral regions (prefrontal cortex, anterior cingulate and insula, striatum, inferior parietal lobule) with their network connectivities, and some neurotransmitters (e.g. dopamine) have profound roles in this respect. Flexibility shares some similarities with artistic/scientific/everyday creativity and openness as a personality trait and this is also reflected in neurobiological parameters. According to precedents in art history, the public reception and acceptance of nonconform avant-garde artistic products are also dependent on flexibility and openness. Alterations of mental flexibility have been found in diseases (psychiatric and others), and in stress situations. Although flexible switch is generally considered as positive and beneficial, under certain conditions advantages might arise from keeping stability maintaining customs, conventions, and traditions.

Keywords: mental flexibility, switch, cognitive, brain network, dopamine

Janka Z. [Neuroscience of mental flexibility]. *Orv Hetil.* 2017; 158(45): 1771–1786.

(Beérkezett: 2017. augusztus 21.; elfogadva: 2017. szeptember 18.)

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

5-HT = (5-hydroxytryptamine = serotonin) 5-hidroxi-triptamin (= szerotonin); 5-HT₂ = (5-hydroxytryptamine receptor 2) 5-hidroxi-triptamin receptor 2; ¹⁸F = (fluorine-18 radioisotope) fluor-18 radioizotóp; ADHD = (attention deficit hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar; AMPA = (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionát; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; C = (cytosine) citozin; CANTAB = (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) Cambridge Automatizált Neuropszichológiai Tesztesem; COMT = (catechol-O-methyltransferase) katekol-O-metiltranszferáz; D1, D2, D3, D4, D5 = (dopamine receptors 1–5) dopaminreceptorok 1–5; DA = (dopamine) dopamin; DOPA = (3,4-dihydroxyphenylalanine) 3,4-dihidroxi-fenil-alanin; fMRI = (functional magnetic resonance imaging) funkcionális mágneses rezonancia; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; G_i = (guanine nucleotide-binding protein, inhibitory) gátló guanin nukleotid-kötő fehérje; G_s = (guanine nucleotide-binding protein, stimulatory) serkentő guanin nukleotid-kötő fehérje; KO = (knock-out) génkiütött; MAO = (monoamine oxidase) monoamino-oxidáz; Met = (methionine) metionin; mGluR5 = (metabotropic glutamate receptor 5) metabotrop glutamát-receptor 5; mRNS = (messenger ribonucleic acid) hírvívő ribonukleinsav; NMDA = (N-methyl-D-aspartate) N-metil-D-aszpartát; OCD = (obsessive-compulsive disorder) obszesszív-kompulzív zavar (kényszerbetegség); PANAS-X = (Positive and Negative Affect Schedule – Expanded) Pozitív és Negatív Érzelem Skála – Bővített változat; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; Phe = (phenylalanine) fenil-alanin; RL = (reversal learning) megfordított tanulás; RNS = (ribonucleic acid) ribonukleinsav; SPECT = (single photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós komputertomográfia; SS = (set-shifting) stratégiaváltás; T = (thymine) timin; TS = (task switching) feladatváltás; Tyr = (tyrosine) tirozin; Val = (valine) valin; VNTR = (variable number of tandem repeat) nukleotid szakasz változó számú ismétlődése; VSR = (voluntary switch rate) önkéntes váltási arány; VTA = (ventral tegmental area) ventralis tegmentalis area

A világ változékony, amelyet a természet erői és az ember tudatos vagy hanyag cselekedetei alakítanak. A világ ezen változékonyága az élőlények számára folyamatos alkalmazkodást kíván. A hatékony adaptáció adott esetben vitális jelentőségű lehet és a fennmaradást, túlélést, vagy kevésbé drámai körülmények az egyén (egyed) boldogulását, sikerét és fejlődését szolgálja. Az emberi létezés egyik törekvése a lelki egészség és jóllét elérése, amelyet számos komponens segít (pozitív élmények, társas kapcsolatok, a személyiség kibontakozási lehetőségei, hit célokban és értékrendben stb.). Ezen folyamatokban fontos tényező a *mentális rugalmasság* (flexibilitás), amelynek jelentése a változó (külső és belső) környezeti kihívásokhoz történő alkalmazkodás érdekében a mentális források átcsoportosítása, váltás a perspektívák között, illetve a vágyak, szükségletek és a lehetőségek közötti dinamikus egyensúlyozás az élet különféle területein

(munka, iskola, szabadidős tevékenység, társas viszony, pihenés) [1]. Az állatvilágra alkalmazva a *viselkedési rugalmasság* [2] pontosabb kifejezés, tekintve a mentális mechanizmusok használatának korlátozottabb lehetőségét; ugyanakkor a *kognitív* (megismerő) rugalmasság kifejezés is elterjedt, ennek magatartásbeli manifesztációjáról van szó [3, 4]. A mentális rugalmasság embernél az esetek zömében (amennyiben azt is cselekszi, amit gondol) látható és tetten érhető viselkedési rugalmasságban is megnyilvánul.

A mentális rugalmasság általános jellemzői

A mentális rugalmasság képessége révén a megváltozott körülményekhez történő alkalmazkodás az új helyzet felfogásának, jelentősége megragadásának, a szükségesség belátásának, az addigi megszokott stratégiák és válaszreakciók gátlásának, új tervezések és megoldások kialakításának, a váltás cselekvési véghezvitelének, az eredmény állandó monitorozásának és a visszajelzések függvényében időszakos kiigazításának folyamatai segítségével valósul meg, amely komponensek többsége a kivitelező (végrehajtó) kognitív funkciók kategóriájába sorolható. A mentális rugalmasság egyrésztől 1. pszichológiai adottság (kognitív képességek, feldolgozott vagy feldolgozatlan élmények, énvédő elhárító és megküzdő mechanizmusok), másrésztől 2. bizonyos központi idegrendszeri neurobiológiai tényezők eredménye (genetika, agyhálózati huzalozottság, neurotranszmitter működések, szinaptikus plaszticitás), illetve 3. környezeti behatások és kihívások következménye (új helyzet, stressz, megváltozott feltételek, kényszerítő körülmények, kedvező vagy kedvezőtlen feltételek). Következésképpen a mentális rugalmasság felfogásában is érvényes lehet a testi és lelki betegségek keletkezési modelljében vázolt holisztikus (egészleles) szemléletmód, azaz, hogy három tengely (pszichológia, biológia, környezet) mentén érdemes a jelenségeket elemezni és az összkép a három tengely egyenkénti hozzáadódásának eredője [5]. Kutatási szempontból a kognitív (megismerő) funkciók agyi korrelátumainak keresése realitás, a kognitív idegtudomány (*cognitive neuroscience*) vizsgálati lehetőségeivel kapott adatok összevethetők az agy szerkezeti-hálózati, biokémiai és neurofiziológiai működési jellemzőivel, tehát az idegtudomány szintjén a kognitív és a neurobiológiai megközelítés találkozik.

A mentális flexibilitás számos pszichiátriai zavarban (kényszerbetegség, depresszió, szorongás, figyelemzavar/hiperaktivitás, szkizofrénia, autizmus, demencia etc.), de – mint aspecifikus jel – a senyvesztő, kimerítő testi betegségekben és krónikus fájdalommal járó állapotokban is károsodik. Kiemelendő, hogy készenléti állapotként felfogva egy személyen belül is változhat, azaz kedvezőtlen életszakaszok és diszpozíciók (fáradtság, kimerültség, álomosság, stressz) ronthatják a flexibilitást. A stressz károsan befolyásolja a mentális rugalmasság komponenseinek működését, viszont sokszor éppen a

stresszhelyzet kihívása és az azzal való megküzdés kíváná leginkább az alkalmazkodás érdekében a flexibilis váltást, a stratégiák közötti gyors választást, a mérlegelést, majd a viselkedés eredményességének monitorozását és adott esetben (sikertelenség) ismét a váltást. Megjegyzendő azonban, hogy stresszhelyzetekben egyes személyek éppen a vélt biztonságot jelentő és a stabilitást fenntartandó rigid, perszeveratív, sztereotip viselkedésválaszokat adnak, amely adott esetben akár még célravezető is lehet a kedvezőtlen körülmények átvészelésében. A stressz (és pszichotrauma, ártalom, veszély, tragédia, fenyegetés) behatásaival való megküzdés és alkalmazkodás képessége, valamint folyamatai a rugalmasság másik aspektusát képezik (*reziliencia*), azaz, hogy ezekről az ártalmas behatásokról mennyire 'pattan vissza' az egyén (vagy az egyénről a behatás). Az emberek ebben a képességben is jelentősen különböznek. Kedvezőtlen kimenetel esetén (nem kielégítő reziliencia, az ártalom 'nem pattan vissza' az egyénről) pszichopatológiai következmények léphetnek fel és akár depresszió vagy szorongásos zavarok kialakulása a kockázat [6].

Viselkedésrugalmasság állatkísérletekben

Utalva a bevezetőre, állatkísérletekben a mentális helyett pontosabb viselkedési rugalmasságról beszélni. Mindazonáltal, amint számos tudományos adat utal rá, állatkísérletekben a viselkedési rugalmasság mögött rejlő neurokémiai és neurofiziológiai folyamatok mind alapállapotban, mind különféle akut és krónikus stresszhatások függvényében jobban feltárhatók [3, 4]. Alapvetően tanulási és figyelmi *váltási* feladatok teljesítését monitorozzák és elemzik állatokban (főként rágcsálókban és főemlősökben) a kondicionálási feltételek függvényében. Ilyenek az alaphelyzeti (kezdeti) tanulás, ennek ellentéte a megfordított tanulás (*reversal learning* – RL), a stratégiaváltás (*set-shifting* – SS), a diszkrimináció, illetve ezek elősegítése, gátlása vagy megváltoztatása. Alapvetően passzív és aktív viselkedési teszhelyzetet használhatnak; utóbbi esetében a kísérleti állat valamilyen módon (például emelőkar segítségével) maga is befolyásolja a jutalmazás kimenetét (*operáns* kondicionálás) [2]. A plasztikusabb visszajelzés szempontjából tovább bonyolítva a helyzetet alapvetően két paradigma létezik a tanulási és figyelmi stratégiaváltási feladatokban: a) extradimenzionális és b) intradimenzionális.

Példával megvilágítva egy figyelmi váltási feladatot: a rágcsáló táplálékjutalom reményében (kondicionálás) két edény között választhat, amiben mancsával kotorhat/áshat. Az edényeknek és peremüknek van az állatok számára érzékelhetően egy 1. jellegzetes anyagszerkezete, abban az árára alkalmas 2. anyag (homok, rizs, faforgács), illetve ennek valamilyen 3. illata (kapor, levendula, fahéj, bazsalikom). Alaphelyzetben inger-jutalom párosítással az állat például a kaporillatú (és nem a levendulaillatú) edényben történő árást tanulta meg a jutalom reményében, ezt az edényt választja. Megfordított tanuláskor (RL) az edény jellemzői (1–3.) nem változnak, viszont a másik

edény (a levendulaillatú) választása után kap az állat táplálékjutalmat, ez kell, hogy a figyelmét felkeltse. A stratégiaváltási (SS) feladat úgynevezett intradimenzionális esetben az addig már ismert edénytulajdonság dimenzió (illat) alapján történik a jutalmazás, de az illatok átcserélődnek újakra (a kapor-levendula illatok helyett fahéj-bazsalikom), ennek kell az állatok figyelmét felkeltenie és így választania (például fahéj mint jutalmazandó illat). Az extradimenzionális típusú feladatban az edények tulajdonságai közül egy addig nem alkalmazásra, például nem az (3.) illat, hanem az edényben lévő (2.) anyag (az eddig megszokott rizs helyett a faforgács tartalom) szerint kell az állatnak választania (az illattól függetlenül).

Az *operáns* kondicionálási kamrában az állat két kar (jobb vagy bal oldali) közül választhat (karlenyomás); mindkettő fölött egy-egy fényforrás helyezkedik el. Alaphelyzetben a kezdeti tanulásnál az állat akkor kap táplálékjutalmat, ha a fényfelvilágítás szerint választ, tehát ha az alatta lévő kart nyomja le. Strategiaváltás (SS) esetén az állatnak azt kell megtanulnia, hogy nem a felvillanó fény szerint jár a jutalom, hanem mindig a lenyomandó kar térbeli helyzete (például jobb oldal) szerint. Megfordított tanulás (RL) esetében pontosan ez kerül ellentétes értelmű átprogramozásra, tehát táplálékjutalom az ellentétes térbeli elhelyezkedés (bal oldal) után jár állandóan, ezt kell az állatnak érzékelnie, felfognia és megtanulnia [2].

A fenti kísérletes elrendezésekben különféle neurotranszmitterek szerepére világítottak rá az állati viselkedésrugalmasság idegtudományi hátterében. Kimutatták, hogy az acetil-kolin-szint változatlan maradt az alaphelyzeti tanulás során, viszont emelkedett megfordított tanuláskor (RL) a patkány dorsomedialis striatumában (de nem a dorsolateralis területen), ami fokozatosan csökkent, ahogyan az állat teljesítménye javult [7]. Az eredményt megerősítették, és úgy tűnik, hogy ezen agyterület kolinerg rendszere fontos a rugalmas váltás szabályozásában, de természetesen más régiók (prefrontális és hátsó parietalis kéreg, basolateralis amygdala, hippocampus) acetil-kolin-mechanizmusai is felvetődtek. A kép tisztázását nehezíti, hogy egyes kolinerg idegvégződések együttes acetil-kolin – glutamát és acetil-kolin – GABA (gamma-aminovajsav) neurotranszmitter felszabadítására képesek [3]. A közelmúlt megfigyelései szerint a szerotonin-pályarendszerek kiindulási magcsoportjaiban, a dorsalis raphe területén a szerotonerg neuronok farmakológiai inaktíválása perszeveratív viselkedésválaszt indukált és a megfordított tanulási (RL) folyamat károsodását váltotta ki [8]. A megfordított tanulást befolyásoló neurobiológiai tényezők nem érintik szükségszerűen az intra- és extradimenzionális figyelmi működéseket: prefrontális szerotonindepléción például károsította a megfordított tanulást (RS), míg nem befolyásolta a figyelmi stratégiaváltási (SS) funkciókat főemlősökben [9].

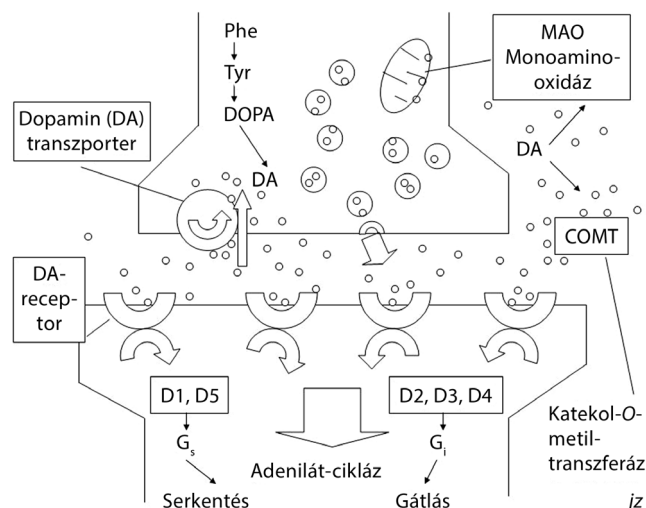
A különféle neurokémiai támadáspontokon (szintetizáló enzim, membrántranszporter, receptor, lebontó enzim) alkalmazott kísérletes farmakológiai beavatkozások viselkedési rugalmasságra kifejtett hatásai segíthetnek az egyes kémiai ingerületátvivő és egyéb anyagok szerepé-

nek megértésében. A glutamát-receptor *N*-metil-D-aszpartát-antagonista MK801 kódnevű szer prefrontális cortexbe adott mikroinjekciója rontotta állatkísérletekben az extradimenzionális stratégiaváltási (SS) funkciókat, növelte a feladatsor befejezéséig a próbálkozások teljes számát és emelte a perszeveratív hibák mennyiségét [4]. Elektrofiziológiai vizsgálatok a különféle váltási teszhelyzetekben a prefrontális kéreg fölötti elvezetésekben a gamma-oszcilláció (30–120 Hz) bizonyos tartományában (30–60 Hz) feladatvégzéshez kötött növekedést észleltek [4]. Figyelemzavar/hiperaktivitás patkánymodellben az atomoxetin alacsony dózisban (ebben a tartományban csak noradrenalintranszporter-gátló, magasabb dózisban dopamintranszporter-gátló is) figyelmi stratégiaváltási (SS) és megfordított tanulási (RL) helyzetben csökkentette a kognitív rigiditást és növelte a flexibilitást, míg a dopamintranszporter-specifikus gátló GBR 12909 kódnevű szernek nem volt hatása [10]. A mániás állapot ouabain patkánymodelljében károsodott viselkedési rugalmasságot találtak a különféle teszhelyzetekben (probabilisztikus fordított tanulás, térbeli diszkrimináció), valamint csökkent agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) mRNS-kifejeződést és fehérjeszintet a frontális kéreg területén [11].

A dopaminrendszer viselkedési rugalmasságban betöltött szerepére állatkísérletes vizsgálatok sora utal. A feladatok teljesítése idején a dopaminfelszabadulás emelkedést mutatott, valamint a lokális dopamindepléción rontotta a teljesítményt. A különféle dopaminreceptorok (D1–D5, 1. ábra, 1. dopamin fejezet) agonista és antagonistákkal végzett szisztémás vagy regionális kezelések megváltoztatták az állatok megfordított tanulási (RL) és stratégiaváltási (SS) funkcióit [12]. A dopaminrendszer genetikai befolyásolása (génkiütés, *knock-out* – KO) segítségével azt találták, hogy mind a dopamin D1, mind a D2 receptor génkiütése (KO) a megfordított tanulási (RL) és diszkriminációs feladatokban egyaránt rosszabb teljesítményt eredményezett. Ugyanakkor a figyelmi stratégiaváltási (SS) tesztben nem volt egyértelmű a hatás, viszont ebben a feladatban (extradimenzionális forma) a katekol-*O*-metiltranszferáz (COMT) enzim genetikai valintúlsúlya (= erős enzim, hatékony dopaminelbontás, szemben a metionin típusúval, 1. dopamin fejezet) rontotta a teljesítést és több hibás válaszhoz vezetett [12].

A stressz és rugalmasság neurokémiaja

Az állatkísérletek másik vonulata heveny vagy idült stresszhatások függvényében elemzi a viselkedési rugalmasság jellemzőit az előző fejezetben említett neurotranszmitterek, illetve egyéb neurobiológiai paraméterek és farmakológiai kezelések tükrében. Krónikus kiszámíthatatlan stressz (mint a legmegpróbáltatóbb rágszálóknak és embernek egyaránt) a kognitív flexibilitás deficitjéhez és a medialis prefrontális kéregállományban károsodott glutamát-neurotranszmisszióhoz, valamint



1. ábra

Dopaminerg szinapszis és ingerületátvitel [5]. A dopamin előanyagai a fenil-alanin (Phe) és tirozin (Tyr) aminosavak, amelyek DOPA (3,4-dihidroxi-fenil-alanin) lépésen keresztül dopaminná (DA) alakulnak. A szinaptikus vesiculákból történt felszabadulás után a DA a receptorokra (D1–D5) kerül, amellyel serkentő (D1, D5) vagy gátló (D2, D3, D4) neurotranszmisszió következik be a jelátvitelt (*signal transduction*) végző G_s stimuláló vagy G_i inhibitoros G-proteinek közvetítette adenilát-cikláz-serkentés vagy -gátlás révén. A DA-receptorok génjeinek kromoszóma- (kr.) lokalizációi feltártak: D1 – 5q (5. kr. hosszú karja), D2 – 11q, D3 – 3q, D4 – 11p (11. kr. rövid karja), D5 – 4p. A dopaminfelszabadulás tónusos és fázisos formában történhet, illetve a célfelülethez jutás szinaptikus (ábra) és extraszinaptikus (*volume transmission*) módon. A DA a transzporter segítségével visszavételre kerül (*reuptake*). Elbontásában szerepet játszó enzimek a COMT (katekol-*O*-metiltranszferáz) és a MAO (monoamino-oxidáz). A feltüntetett szinaptikus masinériák (receptor, transzporter, enzim) közül számosak ismerjük (megváltozott működést eredményező) genetikai variációját; ezek közül a szövegben a mentális rugalmassággal kapcsolatban említésre kerül a D2 receptor, a DA transzporter és a COMT enzim

extradimenzionális figyelmi stratégiaváltási (SS) feladathelyzetben csökkent Arc (aktivitásfüggő citoskeletonnal kapcsolatos fehérje) mRNS-kifejeződéshez vezetett. A mechanizmust igazolandó, a glutamátrendszer AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionát) és NMDA (*N*-metil-D-aszpartát) receptorainak gátlása (NBQX és D-AP5 kódnevű anyagok) modellezte ezen stresszhatást, míg az mGluR5 (metabotrop glutamát-receptor) -antagonista (MPEP kódnevű) szer nem befolyásolta azt [13].

Krónikus stresszben és szociálisan alárendelt helyzetben a ventralis tegmentális area (VTA) területére futó locus coeruleus noradrenalin neuronokban csökkent aktivitást és a VTA-ban csökkent noradrenalin tartalmat mértek. Megállapították, hogy a noradrenalin depléción gátolta a szociális stresszhez történő alkalmazkodást és növelte a VTA dopamin idegsejtek excitabilitását, azaz a stresszhelyzet rugalmas kezelésének mediációjában a dopaminrendszer noradrenalin által történő szabályozása szerepet játszott [14]. A jelátvivő mechanizmusokban részt vevő béta-katenin anxiolyticus hatását, valamint a stresszhez történő rugalmas adaptációban betöltött,

mikro-RNS-eket indukáló szabályozó jelentőségét vetették fel az agy jutalmazási központjának tekintett nucleus accumbensben [15]. A felnőtt állatok hippocampusában (gyrus dentatus szemcses sejtek) észlelt neurogenezist kapcsolatba hozták nemcsak a kognitív folyamatokkal, hanem a stresszre mutatott rugalmassági paraméterekkel (megfordított tanulás) is, kiemelve ezen megfigyelések jelentőségét a stressz indukálta szorongásos és depressziós következmények esetleges csökkentésében [16].

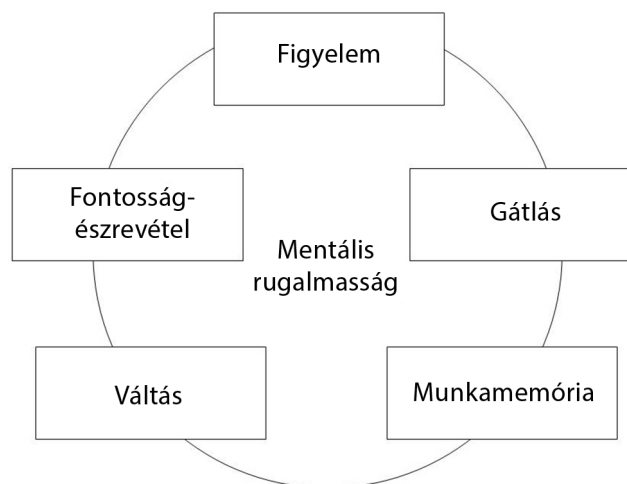
A stresszhelyzetek tükrében vizsgált viselkedésrugalmassági állatkísérletek alapján összefoglalható, hogy míg az akut egyszeri stressz esetleg stimuláló hatású lehet a megfordított tanulási (RL), illetve stratégiaváltási (SS) tesztekben, a többszörös és krónikus kiszámíthatatlan stressz károsítja azt. A farmakológiai beavatkozások különféle hatásmechanizmusok szerepére utalnak. A kortikoszteronrendszert vizsgálva a szintézisgátlás helyreállította a stressz indukálta viselkedési rugalmasságrólást (SS-teszt), míg a kortikoszteronreceptor-antagonizmus alkalmazása nem befolyásolta azt (RL-feladat). A glutamát NMDA-receptor-gátlás megelőzte a rugalmasságrólás kialakulását (RL, SS) vagy helyreállította azt (SS). A szerotonin visszavétel-gátlás megelőzte és helyreállította a stressz okozta viselkedési rugalmasság károsodását (RL-SS tesztek), de az 5-hidroxi-triptamin (szerotonin) 5-HT₂-receptor-gátlás is (SS-feladat). A noradrenalin esetében a visszavétel- (*reuptake*) gátlás hasonló eredményt hozott, míg a fogadóhelyeket illetően az alfa-2-adrenerg-receptor-blokkolásnak volt helyreállító hatása, az alfa-1-adrenerg-receptor-gátlásnak nem. A dopamin visszavétel-gátlás és D1-receptor-izgatás helyreállító hatásának bizonyult a stressz okozta rugalmasságcsökkenés terén stratégiaváltási (SS) feladatban [2].

A mentális rugalmasság komponensei

Emberben a mentális rugalmasság kognitív alkotóelemei közé a figyelmi, fontosság-észrevételi, gátlási, váltási és munkamemória-folyamatok tartoznak (2. ábra).

A dinamikusan változó környezetben a fontosság-észrevétel kapcsán apperceptálni kell, hogy mely lényeges elemek azok, amelyek megváltoztak. A *figyelmet* ezekre kell összpontosítani és belátni, hogy az addig alkalmazott stratégiák tovább nem használhatók. A begyakorlott és addig bevált megoldási kulcsokat, az uralkodó (prepotens) viselkedési mintákat *gátlás* alá kell helyezni és új stratégiák beállítására, azaz *váltásra* van szükség. Az alternatívákból egy megfelelőnek látszó új kiválasztása és annak cselekvésbe átültetése után állandó monitorozás, ellenőrzés, visszajelzés-keresés szükséges, és a begyűjtött adatokat a *munkamemória* segítségével folyamatosan elemezni, értékelni kell. Amennyiben az új stratégia nem érte el a célját, még újabb célirányos alternatíva kiválasztására és implementálására van szükség.

A figyelmi stratégiaváltásra (*set-shifting* – SS) való képesség egy vizsgálati feladatsorozatban a jelinger egy addig megfigyelt jellemzőjéről egy másikra történő áttérést



2. ábra

A mentális rugalmasság kognitív alkotóelemei. A megváltozott helyzet felismerésének *figyelmi* és *jelentőség-észrevételi* folyamatai után a rögzült viselkedésminták *gátlására*, valamint új tervezések és stratégiák beállítására van szükség a *váltás* érdekében. A beindított új típusú viselkedés eredményességét a *munkamemória* segítségével állandóan monitorozni kell, és ha nem megfelelő, ismét váltani a hatékony adaptáció érdekében

és ezen új aspektusra való összpontosítást jelenti. Míg az intradimenzionális típusnál (1. állatkísérletes fejezet) a szabály (például, hogy a színre figyeljen, állatnál illatra) nem változik, csak a kategórián belül egy érvényben lévő tulajdonság (azaz, hogy a begyakorolt színről egy másik színre váltson), addig az extradimenzionális típusnál igen (a szín mint jelinger dimenzió nem szabály többé, váltson át például geometriai alakzatra). A kétféle típus közül az extradimenzionális a nehezebb, amely a vizsgálati személyek nagyobb reakcióidejében is megnyilvánul. A fontosság-észrevétel (*salience detection*) és jelentőség-tulajdonítás (*salience attribution*) alapvető jelentőségű különféle más kontextusokban (például örömforrásra találás), de pszichopatológiai folyamatok kialakulásában is (például ártalmatlan ingernek fontosságtulajdonítás, téveszmeképződés). A kóros jelentőség-tulajdonítás neurobiológiailag összefüggést mutat a központi idegrendszeri dopamin-anyagcsere aberráns kisiklásával és paranoid gondolkodás elindítója lehet [17].

A rugalmasság kognitív tesztelése

A mentális rugalmasság alkotóelemeinek megítélésére számos neurokognitív próba áll rendelkezésre, amelyekből néhány fontosabbat mutat be az 1. táblázat [9].

Az 1., a Wisconsin kártyaválogatási (*Wisconsin Card Sorting*) teszt [18] többek között extradimenzionális stratégiaváltás megítélésére kiválóan használható eszköz, amely széles körben elterjedt mentális rugalmasság elemzésére. Többféle teljesítési paramétert és annak hibáit lehet a próba alapján számítani, például a váltási képtelenségből származó ismétlődő hibákat, azaz a vizsgálati személy nem ismeri fel az új szabályt, nem tud stratégiát váltani, leragad a réginél és aszerint rakja tovább a lapo-

1. táblázat | A mentális rugalmasság komponenseinek vizsgálatára használt néhány neurokognitív teszt és feladat

Teszt/feladat	Vizsgált funkció
Wisconsin kártyaválogatás (<i>Wisconsin card sorting</i>)	Intradimenzionális stratégiaváltás Extradimenzionális stratégiaváltás Figyelmi aspektus váltása Kontingenciatanulás Szokott válasz gátlása
Megfordított tanulás (<i>Reversal learning, RL</i>)	Munkamemória Kontingenciatanulás Szokott válasz gátlása
Feladatváltás (<i>Task switching, TS</i>)	Feladatváltás Figyelmi aspektus váltása Munkamemória Szokott válasz gátlása
Tárgyváltás-válogatás (<i>Object alternation</i>)	Munkamemória Kontingenciatanulás
Nyomvonalrajzolás 'B' rész (<i>Trail making Part B</i>)	Munkamemória-frissítés Szokott válasz gátlása Figyelmi aspektus váltása Feladatváltás
N-lépéses retrográd ingerfelismerés (<i>N-back</i>)	Munkamemória-frissítés
Stroop-színmegnevezés (<i>Stroop color-word</i>)	Szokott válasz kognitív gátlása
Állj! jel reakció (<i>Stop-signal reaction</i>)	Szokott válasz motoros gátlása
Indulj!/Ne indulj! (<i>Go/No-go</i>)	Szokott válasz motoros gátlása

kat (*perseveratív hiba*). Egészséges egyéneknél, pszichiátriai betegséggel élőknel vagy rokonaiknál is (endofenotípus-keresés céljából) kiterjedten használták a Wisconsin kártyaválogatási tesztet, amelynek eredményeit többször az egyes neurotranszmitterrendszerek (például dopamin) lebontó enzimeit, membrántranszportereit vagy receptorait genetikai polimorfizmusaival vetették össze [19–21].

A kártyalapokon különféle színnel kitöltött geometriai alakzatok (kör, háromszög, négyzet etc.) szerepelnek változó számban. A vizsgálati személynek a hívólapon mindig valamilyen általa előre nem ismert szabály vagy stratégia (szám, szín vagy forma) szerint kell raknia a lapokat, amire mindig visszajelzést kap, hogy helyes-e. Ha a szabály például a szám, akkor mindegy, milyen színű vagy milyen geometriai mintát tartalmazó a lap, csak a lapon lévő alakzatok száma kell, hogy egyezzen (ha például a hívó lap két piros kört tartalmaz, akkor két sárga négyzetet vagy két zöld háromszöget tartalmazó lap is jó, és ekkor a visszajelzés: 'helyes'). Bizonyos számú feladat után (tíz) azonban a szabály (stratégia) megváltozik, a kártyarakásnál a kíváncsi tovább már nem a szám, hanem például a szín. Amennyiben továbbra is a szám szerint teszi a vizsgálati személy a kártyalapokat, a visszajelzés 'nem helyes'. A vizsgálati személynek ezt fel kell ismernie, stratégiát kell váltania és más elv (szabály) szerint kell raknia a lapokat. Mivel nem ismeri az új szabályt (csak a visszajelzésből gondolhat arra, hogy nem

helyes), próbálkozik, például most a formával (tehát azonos geometriai alakzatot tartalmazó lapot választ). Ha a visszajelzés ismét 'nem helyes', akkor ezt is apperceptálnia kell és újra váltani. Most már talán az éppen helyes elv, a szín szerint választ (ha például egy zöld négyzet volt a hívó lap, tehet rá három zöld kört vagy két zöld négyzetet tartalmazó lapot, mind helyes).

A 2., a Megfordított tanulási (*Reversal learning, RL, 1. állatkísérletes fejezet*) teszt a visszajelzés alapján szintén *váltást* igényel, de az összetett inger egészére és nem annak részleteire vonatkozóan olyképpen, hogy az addigi semleges inger kitüntetett célingerré változik.

A 3., a Feladatváltási (*Task switching – TS*) tesztben nem a visszajelzésből kell kikövetkeztetni hogy jó-e a választás, hanem egyértelmű támpont, világos instrukció jelzi a stratégiaváltás szükségességét. A 4., a Tárgyváltás-válogatási (*Object alternation*) tesztben a váltás minden egymást követő feladatban folyamatos igény, tehát az előző helyett mindig egy másikat kell választani.

Az 5., a Nyomvonalrajzolás 'B' rész (*Trail making Part B*) feladat térileg random elrendezésű, ábécében egymás utáni betűk és emelkedő sorrendben számok összekötése vonallal, de mindig váltakozva, tehát egy betű után egy szám következik (A-1-B-2-C-3-D-4...). Az instrukció világos, a szabály a kísérlet során nem változik. A feladat végrehajtása kognitív igénybevételt,

állandó válaszgátlást, figyelmi stratégiaváltást, motoros ellenőrzést és munkamemória-frissítést igényel. (Az egyszerűbb 'A' típusú nyomvonal-rajzolás tesztben csak számok összekötése a feladat.)

A mentális rugalmasság kulcsfontosságú komponensének tekinthető a *munkamemória* frissítése, amely a munkamemóriában tárolt tartalom állandó monitorozását, az információkhoz újabbak gyors hozzáadását és bizonyosak törlését jelenti. Megítélésére egy gyakran használt lehetőség az (6.) N-lépéses retrográd ingerfelismerés (*N-back*, N-lépéses emlékezés), amelynek során a vizsgálati személynek folyamatos jelengerek (betűk, számok vagy más) sorozatát prezentálják azzal a kéréssel, hogy döntse el: az adott jelinger megfelel-e a számszerűsített N lépéssel ($N = 1, 2, 3$ stb.) korábban előfordultnak (ezért N-vissza). A nehézségi fok nyilvánvalóan nő a szám (N) emelkedésével (a három lépéssel korábban előfordult ingert nehezebb felismerni, mint az egy vagy két lépéssel korábbit) [9].

Az addig érvényes, dominálónan uralkodó (prepotens) válaszreakció *gátlása* fontos komponense a mentális rugalmasságnak. A sikeres váltás feltétele, hogy a berögzült vagy megszokott viselkedés gátlás alá kerüljön abból a célból, hogy az újnak teret tudjon adni. A 7., a Stroop-színmegnevezési (*Stroop color-word*) tesztben [22], ha a szó értelme (egy adott szín neve) azonos a betűk (szó) színével, a kérdésre ('Milyen színű a szó?') a válasz egyszerű, viszont komoly kognitív gátlási funkciót igényel és a reakcióidő is megnyúlik, ha diszkrepancia van a szó jelentése (egy szín neve) és a szó színe között, azaz, ha a betűk színe nem egyezik az általuk alkotott szó tartalmával (például 'piros' a szó betűinek színe és 'kék' a szó jelentése).

Begyakorlásnál az egyes színek nevei azonos színű betűkkel szerepelnek (például a 'piros' nevet jelentő szó piros színű betűvel, a 'sárga' név sárga színűvel, a 'kék' kékkel etc.). A vizsgálati személynek azonnal kell megneveznie (reakcióidő-mérés), hogy milyen színű a szó, ami viszonylag könnyen megy azonos színnel jelölt színszavaknál. A begyakorlás után egyszer csak váratlanul inkongruencia jön, vagyis olyan szó megjelenése, amikor az értelem (a szín neve) nem egyezik a szó színével (például a 'sárga' értelmű szó kék színű betűkkel írva vagy 'piros' jelentésű szó zöld színű betűkkel), ekkor a kérdésre, hogy milyen színű a szó, interferencia lép fel a szó jelentése és a színe között; a vizsgálati személy könnyen elakad, a reakcióidő megnő; kognitív gátlás szükséges az addigi szokás leállítására.

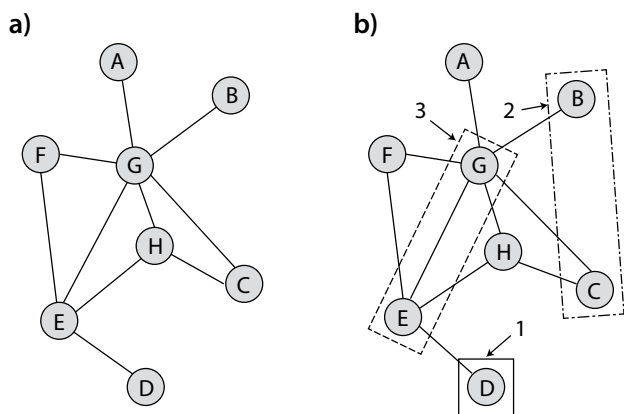
Szintén gátlási tesztek, de nem a kogníció, hanem a motoros válasz szempontjából az (8.) Állj! jel reakció (*Stop-signal reaction*), valamint az (9.) Indulj!/Ne indulj! (*Go/No-go*) feladatok; az előbbinél instrukció alapján adott jelle történt gombnyomás után a megkezdett mozgási válasz leállítására történik újabb jeladással felszólítás (a két instrukció közötti idő változhat), míg az utóbbinál bizonyos jeladásra gombnyomás (Indulj!), más jelle pedig éppen, hogy ne (Ne indulj!) a feladat. Tekintve, hogy a gombnyomásra történt jeladás jóval gyakoribb, a

gombnyomás szinte begyakorlódik és a motoros megindulás gátlása szükséges [9]. A közelmúltban *Polner* [23] hat tesztet alkalmazott csak a gátlási funkciók feltérképezésére (Go/No-go, Stop-signal reaction, Antisaccadicus, Eriksen flanker, Simon-, Stroop-tesztek) a kogníció és kreativitás kapcsolatának dimenzionális neuropszichiátriai és pszichofarmakológiai keretek között végzett vizsgálatosorozatában.

Agyhálózatok a flexibilitás alakításában

Funkcionális képalkotó eljárások (funkcionális mágneses rezonancia – fMRI) segítségével a mentális rugalmasság kognitív komponenseit a nyugalmi alaphelyzethez (*default*) képest feladatok megoldása közben detektált agyi aktivitásváltozások feltérképezésével közelítően lokalizálni lehetett [24]. A *jelentőség*-észrevételi funkciók vezérlésében az elülső insula, a dorsalis elülső övtekervény (gyrus cinguli), illetve egyéb subcorticalis és limbicus területek (nucleus accumbens) jelentősek. A *figyelem* alapvetően kétféle irányban szerveződik, egy dorsalis hálózatban a gondolati célirányos vezérléssel felülről lefelé (*top-down*, területei: frontális tekintésmezők, sulcus intraparietalis) és egy ventralis hálózatban ingervezérelt módon alulról fölfelé (*bottom-up*, területei: jobb oldali junctio temporoparietalis, ventrolateralis prefrontális cortex), természetesen a kettő egymással kölcsönhatásban és szinergizmusban. Váltás szükségességére felhívó váratlan inger a ventralis hálózat által váltja ki a figyelmet, míg alternatíva kiválasztását sugalló külső (emberi) segítség a dorsalis által. A megfordított tanulási (RL) képesség a cerebrális területek közül elsősorban a laterális orbitofrontalis kéreghez köthető. A *munkamemória* (agyterületek: dorsolateralis és ventrolateralis prefrontális cortex, premotoros és parietalis kéreg), kapacitásától függően, több szabályrendszer tárolására képes, amelyeket a különféle feladatok végrehajtásához fel kell használni. A rugalmas váltási feladatok, bonyolultsági fokuktól függően, eltérő módon veszik igénybe a munkamemória-kapacitást. Amikor az új környezethez adaptáció szükséges, az új működésének sikere céljából az addigi begyakorlott válaszformák gátlására van szükség. A *gátlási* funkciók leginkább a jobb oldali junctio frontalis inferior, anterior insula és ventrolateralis prefrontális cortex területeihez köthetők [24].

Fejsérülést szenvedett vietnami háborús veteránok ($n = 149$) morfológiai képalkotó (komputertomográfia) eljárásokkal igazolt fokális agyi laesiói és a mentális rugalmasság közötti kapcsolatokat vizsgálták intelligencia- és személyiségtesztekkel kiegészítve. Azt találták, hogy a kognitív flexibilitás szempontjából döntőek a bal agyfélteke fehérállományának szektorai, különösen a homlok, halánték és fali lebenyeket összekötő fasciculus longitudinalis superior/fasciculus arcuatus. A kognitív rugalmasság részéről legnagyobb átfedés a Wechsler-intelligenciateszttel a verbális megértés, a munkamemória és a feldolgozási sebesség alterületeken mutatkozott [25].



3. ábra

Gráfelméleti megközelítés agyhálózatok szerkezeti és funkcionális jellemzőinek leírására normális és patológiás körülmények között. Gráfelméleti felfogásban és kifejezéssel egy bizonyos agyterület (makroszkóposan) és egy idegsejt (cellulárisan) csomópontnak (csúcs, szögpont, *node*, *vertex*) tekinthető, az összekötő pálya és axon pedig élnek (*edge*). Egy csomópont jelentőségét (fokát) az adja, hogy hány éllel kapcsolódik. Az ábrán az A, B és D csomópontok egy éllel, a C és F kettővel, a H hárommal, az E négyvel és a G hattal, azaz kevés csomópontozhoz sok él tartozik, illetve sok ponthoz kevesebb, tehát hatványfüggvény-eloszlású 'skalafüggetlen' hálózat [26] inkább, mint random. Az agyhálózatokra jellemző ez, azaz bizonyos fontosabb (sok kapcsolatot tartó) csomópontok (központok, *hub*) kitüntetett szereppel rendelkeznek. Az a) ábrarészen a G és E pontok ilyennek tekinthetők. Patológiás körülmények között (sérülés, ártalom, toxikus hatás, degeneráció) vagy akár az öregedés kapcsán nem mindegy, hogy mely területeket érint a károsodás, ami a mentális rugalmasság alakulása szempontjából is döntő lehet. A b) ábrarészen az 1-es helyzetben (folytonos vonallal jelölt terület) a folyamat csak egy, kevésbé fontos csomópontot (D, csak egy él) érint, tehát az agy valószínűsíthetően kompenzálni tudja a károsodást, nem jelentkeznek tünetek. A második szituáció (pontszaggatott vonal) esetében már több, bár még mindig kevésbé fontos csomópont (B – egy él, C – két él) károsodik és határeset, hogy jelentkeznek-e tünetek. A 3-as helyzetben (szaggatott vonal) viszont már bizonyosan, mert több (G – hat él, H – négy él) fontosabb csomópont (*hub*) esik ki és alapvetően megváltozik (csökken) az agy huzalozottsága [5, 27]

Gráfelméleti megközelítésben az agy komplex hálózatnak fogható fel, a használatos elnevezések szerint csomópontokkal (csúcs, szögpont, *node*, *vertex*) és rövidebb-hosszabb éllel (*edge*), ahol a csomópontoknak az idegsejtek (agy régiók), az éllel pedig az idegnyúlványok (axonkötegpályák) felelnek meg; limerickben kifejezve:

*Az agy komplex hálózati gráf,
Élek, csomópontok közti stráf.
Lehet girbe-gurba,
Közepes és kurta,
Meg hosszúúra nyúlt, mint a zsiráf.
(J. Z.)*

A sokszoros kapcsolódások biztosítékot jelentenek az agy szerkezete és működése számára (regeneráció, plaszticitás), viszont az egész hálózati eloszlásra a heterogenitás jellemző. Vannak olyan csomópontok, amelyeknek kitüntetett szerep jut (3. ábra), azaz sok éllel kapcsolódnak (fontos központ, *hub*), míg mások szegényesek e te-

kintetben, azaz kevés éllel rendelkeznek (skalafüggetlen 'kisvilág' hálózat) [26]. Ebben a felfogásban az agyi funkciók és itt kifejezetten a mentális rugalmasság szempontjából nem mindegy, hogy adott esetben egy sérülés, ártalom, degeneráció vagy éppen az öregedés mely régiókat érint, a fontos központként szereplő sokélű csomópontokat, avagy sem [27]. A gráfelmélettel egybekötött modern képalkotó vizsgálatok (elsősorban fMRI) cerebrális régiók aktivitásmintázatai alapján funkcionális agyi hálózatokat tudtak konstruálni.

Enyhe fokú traumás agysérülést elszenvedett betegekben (n = 16) magnetoencefalográfiás (MEG) vizsgálattal csökkent cerebrális konnektivitást és mentális rugalmasságot találtak a kontrollszemélyekhez képest extra- és intradimenzionális stratégiaváltási feladatokban (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery – CANTAB*) [28]. A kognitív flexibilitás szempontjából kitüntetett agyterületi csomópontoknak (*hub*) tekinthetők a *junctio frontalis inferior* (gátlás, válaszkészlet-frissítés), a *dorsalis elülső insula* (váltásbeindítás) és a *ventrolateralis prefrontális kéreg* (jobb oldalon: válaszkészlet-szelekció, kontextusmonitorozás, bal oldalon: interferenciakikapcsolás), természetesen intenzív összeköttetésben a figyelmi és munkamemória-funkciókat támogató kivitelező (végrehajtó) működések hálózatával, amelynek releváns csomópontjai a *dorsolateralis prefrontális cortex* (munkamemória), *lobulus parietalis inferior* (figyelem, vizuomotoros integráció) és az *elülső dorsalis gyrus cinguli* (válaszszelekció, motoros reakció) [24].

A hálózatok rövid időintervallumon belül dinamikusak képesek változni, újra konfigurálódnak, így a kognitív flexibilitás és tanulás bizonyos korrelátumainak tekinthetők. Az időskálán sokszorosán ismételt longitudinális vizsgálat (518 időpillanat) adatait elemezve nyugalmi állapotban az agy különféle fókuszált régiói (n = 630) eltérően viselkedtek a flexibilitás szempontjából; egyes területek (szomatomotoros, vizuális) aktivitásai naponként jobban változtak másokénál. Pszichológiai tesztekkel (köztük a 60 tételes *Positive and Negative Affect Schedule – Expanded – PANAS-X*) összevetve egy személy hosszú távú adatait, az agyi aktivitás globális flexibilitása a több tételből (boldog, lelkesült, magabiztos, derűs, örömteli) konstruált affektív 'pozitivitás', valamint az affektív 'meglepetés' (meglepett, meghökken, megdöbben) indexekkel korrelált. Előbbi index a variancia körülbelül 33%-át, utóbbi mintegy 6%-át adta. Régióként elemezve, a szomatomotoros terület flexibilitása korrelációban állt a pozitivitás és ellentétes viszonyban a meglepetés mutatókkal (a motoros viselkedés változásai ezen emóciókra érthetőek: többletmozgás a jó hangulatra, mozgáslefagyás meglepetésre). A kognitív rendszerek közül a dorsalis figyelmi rendszer flexibilitása fordított korrelációban állt az affektív pozitivitással, a *cingulo-opercularis rendszeré* pedig egyenes arányban a meglepetés tételekkel. Statisztikai elemzéssel a PANAS-X-skála tételeiből (álmos, fáradt, levert, tunya) konstruált affektív 'fáradtság'-index torzító tényezőnek bizo-

nyult az affektív pozitivitás, míg nem a meglepetésindex esetében, tehát az agyhálózati flexibilitás hajtóerejében az energetikai komponensű fáradtság is tényező. Leegyszerűsítve az adatokat: a pozitív emóció az agyhálózat rugalmasságának növekedését, míg az affektív meglepetés annak csökkenését jelezte előre [29].

Dopamin és mentális rugalmasság

A mentális rugalmasság anatómiai hátterében jelentős prefrontális kéreg és a striatum közötti összeköttetések fontos modulátora a dopamin neurotransmitter, amelynek a jutalmazással összefüggő tanulásban, örömszerzési viselkedésben és motivációban a kutatási adatok szerint nagy szerepe van. Felmerül a kérdés, hogy amikor a változó környezeti feltételek megkívánják, az ehhez alkalmazkodó rugalmas magatartás szervezésében mennyire vesz részt. A dopaminrendszer kísérletes befolyásolása többféle támadásponttal lehetséges: a) szintézis, b) szinaptikus felszabadulás, c) transzporter, d) receptor, e) lebontó enzim [5]. Ezen komponensek közül néhány klinikai körülmények között is vizsgálható, elsősorban a dopaminrendszer eltéréseivel kapcsolatos betegségekben, mint Parkinson-kór és szkizofrénia [30]. Ezen körkékben a gyógyszeres kezelés előtt és után vizsgált kognitív funkciók és mentális flexibilitás összehasonlító elemzése adhat indirekt információt a dopaminrendszer ezen működéseket betöltött szerepéről [23].

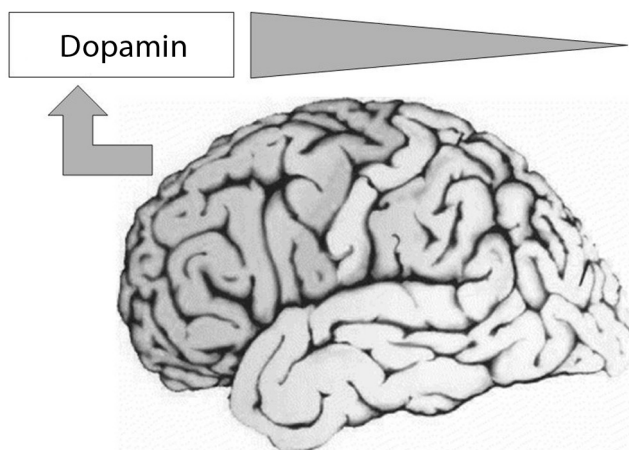
A dopamin előanyagai a fenil-alanin (Phe) és tirozin (Tyr) aminosavak (1. ábra). Kísérletes körülmények között speciális (Phe- és Tyr-mentes) aminosav-keverék fogyasztásával csökkenteni lehet a szervezetben képződő dopamin mennyiségét. A másik út a tirozin-hidroxiláz szintetizáló enzim (Tyr-DOPA átalakulás) gátlása alfa-metil-paratirozinnal, amely csökkenti a dopamin képződését, de a noradrenalinét is, tekintve, hogy a noradrenalin dopaminból képződik rézdependens dopamin-beta-hidroxiláz enzim segítségével [30]. Emberben a dopaminszintézis agyi kapacitásának vizualizálása funkcionális képalkotó eljárásokkal (PET, pozitronemissziós tomográfia, például ¹⁸F-izotóppal jelölt DOPA vagy Tyr) lehetséges. Előanyag-megvonás után az endogén dopamin kisebb mennyiségére utal a dopamin-D2-receptor vizualizálásával (PET vagy SPECT – egyfoton-emissziós komputertomográfia – radioizotóppal jelölt ligandok) kimutatott nagyobb ligandkötés (ami kevesebb endogén dopamin-kötés jele). A mentális rugalmasság neurokognitív tesztjeivel (megfordított tanulás, RL; Wisconsin kártyaválogatás) összevetve a dopaminszintézis-kapacitás-csökkentés eredményeit, változó a kép, ami agyterületi különbségekkel és a dopamin alaphelyzeti szintjének eltérő jellegével függhet össze [12].

A dopaminreceptorok és -transzporterek alapállapotának kimutatására különböző agyi képalkotó vizsgálatokban (PET, SPECT) a fentiekben említett radioizotópligandok kötése utalnak, amely adatokat a mentális rugalmasság teszteredményeivel korreláltatni lehet. Wis-

consin kártyaválogatási feladatban a striatum nagyobb dopamintranszporter-ellátottsága kevesebb perszeveratív hibával járt, a striatum csökkent dopamin-D2-receptor-elérhetősége rosszabb teljesítéssel függött össze, míg az elülső gyrus cinguli dopamin D2/D3 receptor kötése egyenes arányban volt az elkövetett hibák számával [12]. A főként frontális lebenyben előforduló dopamin-D1-receptorok optimális működése a munkamemória szempontjából lényegesnek bizonyult. Mind magas, mind alacsony prefrontális dopamin-D1-receptor-kötés gyengébb Wisconsin kártyaválogatási eredménnyel járt. Neurokognitív feladatok megoldása közben az endogén dopaminfelszabadulás kimérhető agyi képalkotó mód-szerekkel. Az alaphelyzethez képest a radioliganddal jelölt dopamin-D2-receptor-kötés változása jelzi az endogén dopaminfelszabadulás mennyiségét (az alapállapothoz képest kisebb radioligand-kötés az endogén dopaminfelszabadulásra utal). Mentális rugalmasságot mérő feladatvégzés (stratégia-váltás) csökkent dopamin-D2-receptor-kötést eredményezett a dorsalis striatumban és az elülső gyrus cinguli területén, ami feladatvégzéssel összefüggő endogén dopaminfelszabadulásra utalt.

A dopaminrendszer gyógyszerekkel való farmakológiai befolyásolása megváltoztathatja a neurokognitív rugalmassági feladatok eredményét. A dopamin-D2-receptor-antagonista szulpirid feladatváltási (TS) tesztekben növelte a reakcióidőt, javította a jutalmazásfüggő megfordított tanulást (RL, a nagy munkamemória-kapacitású személyekben jobban) és rontotta az extradimenzionális stratégia-váltást, míg az intradimenzionális nem befolyásolta. A dopaminagonisták hatása a dopaminszintézis kapacitásának függvénye volt: alacsony kapacitás esetében a dopamin-D2-receptor-agonista bromokriptin javította a megfordított tanulást (RL), a Wisconsin kártyaválogatási és a feladatváltási (TS) teljesítményt, míg magas kapacitás esetén rontotta. Parkinson-kór kezdeti szakaszában (amikor a dorsalis striatum károsodása még a kifejezettebb) a megfordított tanulás (RL) kivitelezése nem romlott, míg a feladatváltás (TS) igen, amit levodopaszubsztitúció javított [12].

Emberben kitüntetetten a dopamin agykérgi eloszlása típusos rostrocaudalis gradienst mutat, azaz mennyisége a prefrontális cortexben a legmagasabb, majd fokozatosan csökken a hátsóbb régiók irányában (4. ábra). A munkamemóriában betöltött szerepére utal, hogy fő-
emléksben a prefrontális kéreg dopamindeplációja drámaian rontotta a munkamemória-funkcióval kapcsolatos késleltetett válaszfeladat teljesítését, amelyet dopamin-D1-receptor-agonista kezeléssel javítani lehetett. Egyéb neurotransmitter (például szerotonin) deplációja nem eredményezett hasonló helyzetet. Egészséges fiatal egyéneknél a dopaminreceptor-serkentő bromokriptin és pergolid specifikusan javította, míg a dopamin-D2-receptor-gátló szulpirid rontotta a munkamemória-funkciókat tesztfeladatokban.



4. ábra

A dopamin agykérgi mennyiségének rostrocaudalis eloszlása. Az agyban a dopamin legnagyobb mennyiségben a basalis ganglionokban (striatum) található, de máshol is jelen van, pl. a cerebellaris cortexben [30]. A dopamin a humán agykéregben jellegzetesen csökkenő gradienst mutat a homloklebenytől (ahol a legtöbb, sötétebb szürke szín) kezdődően a hátsóbb kérgi régiók (világosabb) irányában. Ezen eloszlás típusosan emberre jellemző, a filogenezisben alacsonyabb szintű élőlényekre nem. A homloklebeny (benn a prefrontális cortex) humán neoformációs jelentősége és a kivitelező (végrehajtó) működések, mentális flexibilitás és egyéb kognitív funkciók homloklebenyhez köthető jellege tükrében felvethető, hogy ez feltehetően nem véletlen, azaz a dopamin neurotranszmitternek a kognitív működések hátterében fontos szerepe lehet.

A dopaminrendszer elváltozásaival összefüggő kórállapotok, mint a Parkinson-kór, szkizofrénia (illetve részben a figyelemzavar/hiperaktivitás és drogfüggőség) kezelése, valamint további kísérletes adatok tükrében viszont a kép nem egyértelmű, azaz dopaminserkentés javíthat, de ronthat is a prefrontális kéreghez köthető feladatok eredményén. A kutatás tükrében az tűnik magyarázatnak, hogy az egyénenként (és betegségekben) is változó dopamin-alapállapot dönti el az eredményt, azaz, ha a dopaminszint alacsony, a rendszer serkentése javít, viszont ha magas, akkor a további serkentés (például bromokriptinnel) már ront a helyzeten, tehát az egész egy 'fordított U' alakú válaszgörbét ad [31]. Genetikai polimorfizmus (COMT, dopamin-D2-receptor) tükrében elemzett neurokognitív adatok is erre utalnak. Radioizotóppal (^{18}F) jelölt Tyr (dopamin-előanyag, *1. ábra*) PET-vizsgálatokban az alacsony dopaminszintézis-kapacitás gyengébb munkamemória-funkciókkal járt és fordítva, tehát a kettő között szignifikáns pozitív korreláció állt fenn.

A prefrontális dopamin kétirányú ('fordított U') szabályozása mellett másik kettősség is jellemző a dopaminrendszerre, s ez a striatum hozzájárulása a kognitív funkciók és mentális rugalmasság alakításában a fronto-striatalis kapcsolódási hálózatok keretében. Egy modell szerint a striatum vezérelte dopaminfunkciók a rugalmasság (*flexibilitás*, váltás a perspektívák között, divergens gondolkodás, széles figyelmi keret, távolian összefüggő elképzelések megtalálása), míg a prefrontális

dopamin a stabilitás (*perzisztencia*, rendszerezett, analitikus, konvergens gondolkodás, egy fogalmi kategóriában sok elképzelés létrehozása, fokozott mentális erőfeszítés) kialakításában vesz főként részt. Mindkét dopaminrendszerre jellemző viszont a 'fordított U' alakú görbe, azaz mindkét esetben az optimális működés (azaz a se nem kevés, se nem sok) adja a legjobb teljesítményt. Amennyiben a striatalis dopamin kevés, a rugalmassággörbén a merev elképzelések, a rigiditás dominál, ha túlműködés áll fenn, akkor a szórt figyelem, az elterelhetőség, az összpontosítás képtelensége, a szórakozottság. Amennyiben a prefrontális dopamin kevés, akkor a stabilitásgörbén a szórt figyelem dominál, ha sok, akkor a túlzott ragaszkodás a régihez, a válaszok értelmetlen ismétlődése, a perszeverancia [23, 32].

Dopamin genetika és perifériás marker

A kivitelező (végrehajtó) funkciók és mentális flexibilitás egyéni különbségeket mutatnak, amely mögött genetikai megalapozottság is szerepel, s amelyekben a különféle génhatások összegeződnek. Ezek között a dopaminrendszer kitüntetett jelentőséggel rendelkezik és a dopaminmetabolizmus, valamint a szinaptikus átvitel fehérjéinek (transzporter, receptor, enzim, *1. ábra*) genetikai polimorfizmusai tükrében vizsgált mentális rugalmassági jellemzők a kutatások érdeklődési fókuszába kerültek. A katekol-O-metiltransferáz- (COMT-) bontó enzim valin-metionin csere (158. kodon, adenin-guanin csere a bázis tripletben) életlenül eltérő aktivitású enzimet eredményez: a metioninváltozat jóval gyengébb és a valinváltozathoz képest csak töredékét képes dopaminnak elbontani [19]. Következésképpen a homloklebenyben a dopamin nagyobb mennyiségben áll rendelkezésre (a frontális lebeny szinte 'fürdik a dopaminban'). A kivitelező funkciók terén a metionin homozigóta egyének a Wisconsin kártyaválogatási tesztben kevesebb perszeveratív hibát vétettek, habár a kép komplex, mivel az eredmény a dopaminszint függvénye is, illetve a hatás 'fordított U' alakú görbének felel meg, azaz a túlságosan magas dopaminszint nem kedvez a teljesítménynek.

A dopamin szinaptikus részben történő visszavételéért (*reuptake*) felelős transzporter (*1. ábra*) VNTR (*variable number of tandem repeat*) génpolimorfizmusát vizsgálva a kilenc ismétlődést hordozó személyek jobb feladatváltási (TS) eredményt értek el a tíz ismétlődést mutatókhoz képest. A dopaminreceptorok közül a D2 *TaqI* génpolimorfizmus terén az A1 allélt hordozók kevesebb elérhető dopamin-D2-receptorral rendelkeztek a striatumban, viszont autoregulációs 'feed-back' hatás révén nagyobb dopaminszintézissel. A mentális rugalmasság alkotóelemei különbözőségét is jelezvén, az A1 allélt hordozók jobb teljesítményt mutattak a feladatváltási paradigmában (TS, amely visszajelzést nem igényel a válasz helyességére vonatkozóan), viszont rosszabbat (a visszajelzést igénylő) megfordított tanulási (RL) teszt-helyzetben. A dopamin-D2-receptor-gén C957T (cito-

zin-957-timin) polimorfizmusa a striatum kisebb dopamin-D2-receptor-mennyiségével kapcsolatos, amely állapotot neurokognitív tesztekkel korreláltatva azt kapták, hogy a CC-allélt hordozók teljesítése gyengébb volt a visszajelzést igénylő Wisconsin kártyaválogatási és probabilisztikus megerősítéssel kombinált tanulási feladatokban. A kevesebb elérhető dopamin-D2-receptor tehát rosszabb mentális rugalmassági jellemzőkkel függött össze, amely leginkább olyan területeken tűnt elő, ahol a sikeres adaptáció céljából a negatív visszajelzés (azaz, hogy váltani szükséges) feldolgozására volt szükség [12].

Az utóbbi évek kutatási eredményei érdekes noninvaszív lehetőséget tártak fel a központi idegrendszeri dopaminfunkciók megítélésére, nevesen a spontán szempillacsapás frekvenciáját [33, 34]. Az adatok azt jelzik, hogy mint perifériás marker, a magasabb pillacsapásszám erősebb dopaminműködést jelez és fordítva. Farmakológiai kezelések adatai alapján mind a dopamin-D1- és -D2-receptorok részt vesznek benne, de nyugalmi állapotban inkább a D2-receptorok a striatumban, talán mert érzékenyebbek az alacsony dopaminszintre. Miként a dopaminfelszabadulás esetében, a pillacsapásnál is megkülönböztethetünk egy nyugalmi alapállapotban (például üres falra fixált tekintés) mért *tónusos* formát és egy ingerekre (például olvasás, videónézés, társalgás) kiváltódó *fázisos* formát. A szempillacsapásnak cirkadián ritmusa is van, a legstabilabb 10 és 17 h között (jelezvén a dopaminrendszer állapotát), estére a szubjektív álmoság növeli a csapásszámot. A dopamin státusszal összefüggő betegségekben érthetően megváltozik a pillacsapásszám; a dopaminhiányos Parkinson-kórban csökkent, míg a túlműködéssel jellemzett szkizofréniában [30] és egyéb pszichotikus állapotban emelkedett. Szintén magasabbnak találták bizonyos betegségekben (Gilles de la Tourette-szindróma, autizmus, fragilis X-szindróma, Wilson-kór, pánik-szorogás, Prader-Willi-szindróma), míg másokban alacsonyabbnak (kokainfüggőség, amyotrophiás lateralsclerosis, epilepszia). Figyelemzavar/hiperaktivitás (ADHD), depresszió és Huntington-chorea esetében az eredmények nem egyértelműek, amiben a változó metodikák és a dopaminfelszabadulás tónusos/fázisos jellegének nem kellő elkülönítése is szerepelhetnek [34].

Egészséges személyekben neurokognitív jellemzők tükrében vizsgálva a szempillacsapást, azt találták, hogy a mentális flexibilitási tesztek egy részében (feladatváltási paradigma, TS) a magasabb szempillacsapásszám jobb teljesítménnyel párosult, valamint előre jelezte a (különösen a kreativitás szempontjából fontos) divergens gondolkodási képességet, amely a különféle elképzelési készletek közötti rugalmas váltásokat jelenti annak érdekében, hogy minél távolabb ideák képződjenek. Lényeges megjegyezni, hogy utóbbinál (a dopamintónusnál leírtakhoz hasonlóan) a szempillacsapási eredményekben is kimutatható volt a 'fordított U' alakú válaszeloszlás. (Talán nem meglepően, mivel a központi dopamintónus feltételezett perifériás markere.) A legjobb divergens

gondolkodási eredmények egy bizonyos középső optimális pillacsapási tartományban fordultak elő, azaz sem a túl alacsony, sem a túl magas ráta nem járt együtt jobb teljesítménnyel ezen kognitív képességben [33]. Egyéb tesztekben (például Állj! jel reakció, *Stop-signal reaction*) a magasabb szempillacsapás rosszabb gátlási kontroll-funkciókkal volt összefüggésben [34].

Flexibilitás pszichiátriai zavarokban

Az alkalmazkodást nem szolgáló, ismétlődő módon az egyén számára énidegen (*ego-alien*), zavaró, irracionális, kontrollálhatatlan betörő (intruzív) gondolatokkal és a szorongást enyhítő sztereotíp, rituálészzerű (kézmosás, ellenőrzés) viselkedésmintákkal jellemzett kényszerbetegség (obszesszív-kompulzív zavar – OCD) a neurokognitív vizsgálatok szerint az esetek többségében abnormális eltéréseket mutat a mentális rugalmasság terén. A kórkép mintegy prototípusa a rugalmatlanságnak, a kivitelező (végrehajtó) működések zavarának, az újhoz történő alkalmazkodás nehézségének, amelyet különféle neurokognitív tesztek igazoltak (megfordított tanulás – RL; figyelmi stratégiaváltás – SS; Stroop-feladat) és amelyben fokozott gátlási működések jellemzőek [9].

Kényszerbetegséggel élők körében a figyelmi stratégiaváltásra (SS) való képességet csökkentenek találták; mind az intradimenzionális, mind az extradimenzionális típusban deficitet mutatkoztak (az előbbiben kifejezettebben), valamint a Wisconsin kártyaválogatási tesztben nagyobb arányban fordult elő perszeveratív hiba. A tárgyválasztás-váltogatási (*object alternation*) feladatban a kényszerbeteg személyek több perszeveratív hibát (azaz váltási képtelenséget) vétettek. A feladatváltási (TS) tesztekben kontrollszemélyekkel összehasonlításban a kényszerbetegek általában deficitet mutattak. Egy tanulmány szerint viszont a kényszerbetegek pontosabb, de lassúbb válaszreakciókat produkáltak, sőt a betegség súlyossága egyenes arányban korrelált a pontossággal. A nyomvonalrajzolás (B rész) feladatban a kényszerbetegségben szenvedők gyengébb eredményt értek el. A Stroop-tesztben a feladatsor végrehajtásában a kényszerbetegek rosszabbul teljesítettek, amely mind reakcióidőben, mind pontosságban és interferenciában megmutatkozott. A kognitív gátlási funkciók vizsgálatok az Állj! jel reakció (*Stop-signal reaction*) tesztben a kényszerbetegséget mutató egyének reakcióideje meghosszabbodott, míg az Indulj!/Ne indulj! (*Go/No-go*) tesztben nem lehetett statisztikailag egyértelmű eltéréseket kimutatni [9]. *Harsányi* [35] kutatásában a kényszerbetegek körében vizsgált kivitelező (végrehajtó) működészavarok közül kiemelkedett a gátlási funkciók károsodása, amelyet egyéb kognitív tesztekkel, illetve a kényszerbetegség klinikai pszichopatológiai skáláival együtt és azokkal összevetésben elemzett. A munkamemória-funkciókat megítélő N-lépéses retrográd ingerfelismerés (*N-back*, N-lépéses emlékezés) feladatban a kényszerbeteg személyek szignifikánsan gyengébben

teljesítettek, ami a munkamemória-frissítési képességük károsodására utalt [9, 35].

Egyéb pszichiátriai zavarok is mutatnak valamilyen fokú kognitív rugalmassági eltérést. A gyermekkorban kezdődő, de az esetek többségében felnőttkorra is fennmaradó figyelemzavar/hiperaktivitás (ADHD) zavarban a kognitív flexibilitás csökkenése jellemző eltérés, amelynek neurobiológiai korrelátumait *Bálint és mtsai* [36] egy közelmúltban megjelent összefoglaló tanulmányukban részletezték. Szkizofréniás pszichózisban (individuális különbségekkel) kognitív rugalmassági deficitiek észlelhetők, a betegek nehezen váltanak és perszeveratív hibákat ejtenek [21, 37]. Bár az adatok heterogének és nem konzisztensek, depressziós állapotokban is a mentális rugalmasság zavarai jellemzőek, különösen a gondolkodási stratégiákban: a betegek nem képesek új elképzeléseket generálni vagy nem tudják a megelőzőeket gátolni, esetleg mindkettő. Mindehhez a funkcionális képalkotó eljárások (fMRI) eredményei alapján a subgenialis gyrus cinguli és a frontoparietális figyelmi és kivitelező (végrehajtó) hálózatok megváltozott aktivitása társult [38]. Az időskori kognitív hanyatlás egyik kockázati tényezője az apolipoprotein-E-epszilon 4-es allél jelenléte. Az ezen kockázati allélt hordozó fehér (n = 272) és afroamerikai (n = 258) lakosságban elemezték a kognitív rugalmasság tényezőit. A tanultságot és iskolázottságot találták mindkét populációban meghatározónak, emellett a fehér lakosságban a negatív életesemény hiánya, az életkor, az olvasással töltött idő, míg az afroamerikai személyeknél a női nem és a cukorbetegség hiánya voltak szignifikáns prediktív tényezők a flexibilitás szempontjából [39, 40]. Kiemelendő mindazonáltal, hogy bizonyos szomatikus betegségekhez társuló kognitív eltérések sorában is megjelenhet a mentális rugalmasság károsodása, például diabetes mellitusban [41, 42].

Ráerőltetés hatása a rugalmasságra

A valamilyen cél elérése érdekében hozott döntéshozatalban mind kognitív, mind affektív tényezők részt vesznek [43]. A célirányos tevékenység alapvetően a mentális rugalmasság (*flexibilitás*) és az állandóság (*stabilitás*) dinamikus egyensúlyán múlik, amelyet az egyén önkéntes felismerése és saját akaratából hozott elhatározása mellett külső ösztönzés vagy netán kényszerítő tényező is befolyásolhat. A ráerőltetés elve és főleg a kényszerítés az élet minden területén megkérdőjelezhető, mellőzendő, adott esetben szigorúan tiltandó. Ennek tükrében tűnnek érdekesnek azon neurokognitív kutatási adatok [44], amelyek kísérleti helyzetben feladatváltásra történő ráerőltetési gyakorlás hatását vizsgálták későbbi önkéntes feladatváltási (*voluntary switch rate* – VSR) tesztek eredményeire.

Szabad választási helyzetben a visszajelzés számmal vagy betűvel kiírt feladványokra volt lehetséges, a vizsgálati személy választhatott két feladat között (a komputerképernyő fixálási pontja felett vagy alatt): 1. kisebb-e vagy nagyobb a vetített

szám 153-nál (bal kézhez tartozó billentyűválaszok a klaviatúrán: Y, X billentyűk; standard számok: 125, 132, 139, 146, 160, 167, 174, 181), vagy 2. a vetített betű az A vagy Z betűhöz van-e közelebb az ábécében (jobbkez-válaszok: N, M billentyűk, standard betűk: B, D, F, H, S, U, W, Y). Az erőltetett (forszírozott) helyzetben nem volt választási lehetőség, a komputerképernyőn csak az egyik feladattípus jelent meg. A szabad és nem szabad választási situációk hibrid és kombinációs variációira adott válaszreakciókat több sorozatban elemezték egyetemi hallgatók populációjában. Azt találták, hogy a hibrid összeállítású feladatsorozatban (szabad–erőltetett váltások aránya 25–75% között) a 'kész helyzetek' (azaz, hogy nincs választási lehetőség) blokkokon belüli nagyobb aránya, valamint azok előfordulási gyakoriságának növelése fokozta a későbbi önkéntes váltási arány (VSR, mint mentális rugalmassági jelzőparaméter) előfordulását. Tehát a tréningben a nagyobb forszírozott váltás mind proporcionális (arány hibrid feladatokban), mind előfordulási gyakoriság szempontjából stimuláló hatásúnak bizonyult a VSR-re.

Milyen gyakorlati alkalmazhatóság következik mindebből? Az élet sok területén az lenne a cél, hogy az emberek mentális flexibilitással alkalmazkodjanak a változó külső (és belső) környezethez. A szerzők úgy konkludáltak, hogy szabad választási helyzetekben a stabilitáshoz rigid módon ragaszkodó és perszeveratív viselkedést mutató személyek körében a váltásra történő meggyőzés (mint külső kényszerítő tényező) ígéretes stratégia lehet a rigiditás csökkentése és a mentális rugalmasság növelése céljából [44]. Ezen kutatási eredményt az élet különféle területein ki lehetne próbálni és a „*keep flexible – keep switching*” elv a pedagógia, sport, üzlet, öregedéshez/betegséghez kapcsolódó rigiditás etc. terén potenciálisan hasznosítható lehetne.

A megszokotthoz történő ragaszkodás kész helyzet által történő megtörésére és az új kissé kényszerített elfogadtatására jellemző lehet egy 1990-es évek elejéről származó történet. Szegeden, az akkori nevén Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen *Csernay László*, a Radiológiai Klinika igazgató professzora, a hazai nukleáris medicina 'alapító atyja' (emellett a Szegedi Operabartók Egyesületének alapító atyja), aki a Nukleáris Medicina Intézetet is vezette, miután látta, hogy a feltételek gondos megteremtése ellenére a klinika kilenc telepelyén az adminisztrátorok vonakodnak áttérni a komputerizált leletírásra (amire előzőleg alapos kiképzést kaptak), a gondnoknőnek (bizonyos *O.-né*) elrendelte, hogy mérje fel, szedesse össze és hozassa be az összes írógépet egy helyre. Így történt, hogy a temérdek írógépet beteghordó kocsikon szállították át a klinika központjába és helyezték egymás hegyére-hátára egy szobában. Innentől kezdve csak komputerizált adminisztráció léteztetett a szervezeti egységekben, ami akkor még újszerűnek vagy szokatlannak tűnhetett, az idő viszont mindenképpen igazolta ezt a lépést.

Rugalmas személyiségjegyek és kreativitás

A kivitelező (végrehajtó) működések, figyelem, fontoság-észrevétel, kognitív gátlás, stratégiaváltás, az új viselkedés beindítása, munkamemória, az eredmény monito-

rozása, a visszajelzés értékelése és adott esetben újabb váltás bizonyos személyiséget alakító (konfiguráló) tényezőkkel is kapcsolatban állnak, mint önkontroll (ön-szabályozás), pozitív emóció, neuroticizmus és nyitottság (nyílt befogadókészség) [1]. Az (1.) *önkontroll* (ön-szabályozás) a kognitív és viselkedésmódosítás kapacitásának fontos eleme, amelynek van egy állandó (személyiségjeggy, *trait*) és egy változó (állapotjeggy, *state*) komponense. Az utóbbi bizonyos körülmények között gyengülhet, viszont tréningekkel erősíthető. Kísérletes pszichológiai adatok jelzik, hogy a (2.) *pozitív* érzelmek átélése (l. agyhálózatok fejezet) kedvez a gondolkodásnak, a viselkedésnek, a kivitelező működések számos aspektusának, a figyelemnek, a munkamemóriának, az új befogadási képességének, alternatív hipotézisek felállításának, a kreativitásnak és a problémamegoldásnak [45]. Azt találták, hogy üzleti tárgyalásoknál a pozitív hangulatú felek jobban odafigyeltek a meggyőző érvekre, gondosabban mérlegelték azokat és hajlamosabbak voltak a mindkét fél számára kedvező kompromisszumok elfogadására [1]. A (3.) *neuroticizmus* jegyeit mutató egyének a negatív emóciók gyakoribb, erősebb és hosszán tartóbb átélésére hajlamosak. A negatív beállítódású gondolatok és érzések az esetek túlnyomó részében rigid, dogmatikus, prepotens válaszreakciókkal (azaz a rugalmasság hiányával) járnak együtt, és az egyén a környezet adta kihíváshoz való alkalmazkodás helyett saját magára fókuszált, perszeveratív viselkedést tanúsít még akkor is, ha a visszajelzés egyértelmű eredménytelenségre utal. Az élmények befogadására való (4.) *nyitottság*, mint személyiségjeggy, a kreativitással is összefügg és a mentális rugalmasság elengedhetetlen feltétele. A személyes és külső tapasztalatok átélésére való készség új helyzetekben a kiszámíthatatlan, a bizonytalan, az ismeretlen, a megjövendölhetetlen iránti kíváncsisággal párosul, azaz, hogy ezeket átélje inkább, mint elkerülje. Az életkor előrehaladtával a széles tapasztalatgyűjtés révén bölcs életszemléletet eredményezhet ('hiszen sokat átélte'), és a változó új helyzetekben a tanultak révén könnyebb alkalmazkodásra, illetve célirányos cselekedetsorra teszi az egyént alkalmassá. (Természetesen amennyiben kognitív leépülés vagy demencia nem hátráltatja mindebben.)

A kreativitás alapvetően hétköznapi (*creativity*, kis 'c' vel) vagy kiemelkedően eminens (nagy 'C') formában nyilvánulhat meg. Az utóbbi természetesen keveseknek adatik meg, mivel rendkívüli tehetség kell hozzá valamilyen tudományos (a szegedi orvostudományban például *Szent-Györgyi Albert* biokémikus, *Jancsó Miklós* farmakológus), művészeti (Szegednél maradván például *Gregor József* operaénekes, *Zsigmond Vilmos* operatőr) vagy egyéb területen. Az előbbi (kis 'c' kreativitás) is igen értékes, nagyra értékelendő és az egyén napi boldogulását igencsak segíti az ötletes hétköznapi megoldások révén. Ilyennek számít a fakeretből és zsinórokból összeállított, mennyezetre erősíthető, csigaberendezéssel fel-le húzható *fregoli* ruhaszárító szerkezet hazai kitalálása is (*Blau Jónás*, 1900); az elnevezés egy olasz átváltozó

(rendkívül gyorsan átöltöző) színész (*Leopoldo Fregoli*, 1867–1936) nevére utal, akiről ráadásul egy pszichopatológiai szindrómát is elneveztek [17]. A mentális rugalmasság nem jelent szükségszerűen kreativitást, viszont sok személyiségjeggy és motivációs összetevő tekintetében hasonlóságokat mutat. A kreatív alkotóerő jellegzetességei közül a személyiségvonások és motivációs jegyek kategóriáiból az érzékenység, tolerancia, függetlenség, pozitív énkép, nonkonformitás, önkontrollzavar, kíváncsiság, stimuláló helyzetben szabad reagálás, kockázatvállalás, önbizalom, belső készítés és *nyitottság* az új/szokatlan iránt sorolhatók az átfedést mutató tulajdonsághalmazba [46, 47]. A nyitott személyre aktív képzelet, éber álmodozási képesség, esztétikai érzékenység, a változatosság preferenciája és intellektuális kíváncsiság jellemző.

A nyitottságnak mint személyiségjeggynek kombinált örökbefogadási és ikerkutatási adatok szerint erős genetikai háttere van [48]. A nyitottság a kreativitással pozitív kapcsolatot mutat [49]. Agyi funkcionális képalkotó vizsgálatok és hálózatelemzés szerint nyugalmi állapotban (*default*), valamint vizuális és olfaktoros feladatok megoldása közben a nyitottság pszichológiai jegyeit mutató személyekben a dopaminerg sejttesteket tartalmazó substantia nigra/ventralis tegmentalis area (VTA) területek nagyobb funkcionális kapcsolódást mutattak a dorsolaterális prefrontális agykérgi mezőkkel [50]. A közelmúlt érdekes megfigyelése, hogy nemcsak a szellemi nyitottság, hanem a fizikális, jelesen a testhelyzet nyitottsága is kedvezhet az alkotóképességnek. Filmrészletekkel indukált pozitív emocionális állapotban a nyitott testhelyzet (széttárt karok és laza lábtartás) szignifikánsan jobb kreatív teljesítményhez vezetett, mint az úgynevezett zárt testhelyzet (karba tett kéz, keresztbe tett láb) két vizsgálatosorozatban is, összesen 279 személyben. Indukált negatív emóció esetén a két testhelyzetben mért kreatív teljesítmények között nem lehetett ilyen különbséget megfigyelni [51].

A művészi újszerűség befogadása

Míg az eredetien új tudományos felfedezések és a leleményes mérnöki feltalálások éppen objektív jellegük miatt fogva előbb-utóbb széles körben elfogadottá és a kezdeti hitetlenkedések vagy viták ellenére (ha egyáltalán voltak) az emberiség áldásává váltak és válnak, addig a kor ízlésével és közfelfogásával szembemenő nonkonform avantgárd művészi alkotások jóval szubjektívebb kategóriába eső befogadása esetenként hatalmas viharokat váltott ki vagy vált ki ma is. A művészi élvezet személyes élményvilágának és idegrendszeri korrelátumainak kutatása (*neuroesztétika*) nehezen tudja még pontosan leírni, hogy a meghökkentően újszerű műalkotás elfogadása, sőt őszinte befogadási képessége milyen mentális és fizikális idegtudományi paraméterekkel jellemezhető. Az viszont nem kétséges, hogy ezen paraméterek között a

mentális rugalmasság és a nyitottság fontos szerepet kaphat.

Egy műalkotás szubjektív befogadásán túl annak széles elfogadása nyilvánvalóan társadalmilag beágyazott a stabilitást és tradíciókat perzisztensen és konform módon fenntartó kulturális-neveltetési-vallási értékrend következtében. Ebből az állandóságból a szokatlanul újszerű szükségszerűen kibillentheti a művészi élvezetre vágyó közönséget. Sokszor természetesen az új utak őszinte keresése mellett a művészek is szándékosan rájátszottak erre deviáns 'polgárpukkasztó' ötleteikkel. A jelenkorból elég az operarendezések gyakori hasonló jellegét megemlíteni. A művészettörténet számos műalkotás botrányos premierjét vagy más viharos bemutatóját, kiállítását, illetve megjelenését ismeri, amikor az alkotás korba nem illő vagy tabukat sértő nonkonform jellege közfelháborodást váltott ki. Ezek közé tartozik a képzőművészetben *Pablo Picasso*: 'Az avignoni kisasszonyok' című képe (1907, amely eredetileg a barcelonai Avignon utca bordélyházának öt prostituáltját ábrázolja és eredeti címnek is a bordélyt szánta a művész), a színházi előadásokban *Victor Hugo*: 'Hernani' című drámájának bemutatója (1830, 'Hernani csatája', a klasszicizmus és a romantika híveinek tettelegességig fajult összecsapása), a magyar irodalomban *József Attila*: 'Tiszta szívvel' című verse (1925, amelyért a költőnek *Horger Antal* rektor kilátásba helyezte, hogy tanári képesítést nem fog kapni, az egyetemről a közfelfogással ellentétben viszont nem tanácsolták el, tanulmányait folytathatta volna és más területen egyetemi diplomával dolgozhatott volna), az építészetben *Gustave Eiffel* máig is Párizs szimbólumának számító vasszerkezetes tornya (1889, amely megépítése ellen a kor híres művészei is hevesen tiltakoztak, érdekességképpen viszont a feltaláló *Thomas Edison* védelmébe vette és személyes jelenlétével is kiállt mellette), később (1984) a Louvre múzeum udvarán az amerikai-kínai *I. M. Pei* tervezte üvegpíris, a zenében *Richard Strauss*: 'Salome' című operája (amelyet 1907-ben New Yorkban egy előadás után levettek a műsorról annak frivol erotikus jellege miatt), *Igor Stravinsky*: 'Tavaszi áldozat' (*Le Sacre du printemps*) című balettjének párizsi ősbemutatója (1913, 'a zene atombombája', a botrány nemcsak a zene miatt tört ki, hanem a balett koreográfiája miatt is), *Alban Berg*: 'Altenberg-dalok' című művének bécsi előadása (1913, 'Skandalkonzert') vagy *Bartók Béla*: 'A csodálatos mandarin' című pantomimjátékának 1926-os kölni ősbemutatója (*Konrad Adenauer* polgármester [későbbi kancellár] parancsára betiltották a zene mellett inkább a színpadi megjelenítés nyílt erotikus jellege miatt). Ezen művek alkotói zsenialitásuk mellett kiváló mentális rugalmassággal (és kreativitással) rendelkeztek, akik csak remélhették, hogy a befogadó közönség is rugalmas partnernek bizonyul majd. Ez természetesen nem mindig volt így.

Akadnak olyan művész géniusok is, akik látnoki erővel évszázaddal előre megéreztek, sőt pontosan le is tudták írni, hogy mi felé halad a művészet és annak mi a lé-

nyege. Kiemelkedő e tekintetben *Honoré de Balzac*: 'Az ismeretlen remekmű' (*Le Chef-d'œuvre inconnu*) című elbeszélése (kisregénye, 1831), amelyben valós festőművész figurák (Porbus, Poussin) mellett egy képzeletbeli is szerepel (Frenhofer). Az író általa fejt ki, hogy „a szellemet, a lelket kell megragadni, a dolgok és lények jellegét” és hogy „a művészetnek nem az a hivatása, hogy másolja a természetet, hanem hogy kifejezze azt” [52]. A mű nagy hatást gyakorolt későbbi képzőművészekre. *Paul Cézanne* kijelentette: „Frenhofer, c'est moi”, *Picasso* a centenáriumi (1931) kiadást 13 rézkarccal illusztrálta és be is költözött abba a házba, ahol az elbeszélés szerint Porbus műterme volt (rue des Grands-Augustins, a 'Guernica' című művét is itt alkotta). *Auguste Rodin* szobrot készített Balzacról (1897/98), amely szokatlanul eredeti újszerűséggel mintázza meg az író és az egyik első, valóban modern szobornak számít a művészettörténetben [53].

Epilógus

A mentális rugalmasság előnyeit és hátrányait a szerző meglátásában kétszer nyolc pontban taglalja a 2. táblázat, amelyben a megállapítások természetesen kijelentő és feltételes módban is értendők, tehát helyzettől és személytől függően többféle kimenet lehetséges.

A napi életben mikor kerülhet sor váltásra, általában mikor válthatunk? Csak néhány példa: a) ha az addigi nem működik jól, b) ha az új varázsa elbűvölő, c) ha a régi meguntta válik, d) ha az ismeretlen iránti kíváncsiság erős, e) ha divat ragadja el, f) ha külső nyomás váltja ki, g) ha jutalom reményében történik, h) konformizmusból (a környezet felfogásához idomulva), i) sznobizmusból. A felsoroltak közül néhány természetesen együttesen is hathat, egymást erősítve, szinergizmusban, máskor meg az interferencia révén éppen kioltathatják egymást (például: d – f, b – i vagy e – h). Az egyénnek konfliktust és lelki vívódást az jelenthet a váltási döntéshozatalnál, ha az addig megszokott jól működik, de az új is vonzó (*appetentia – appetentia*), vagy ha az újnak látja az előnyeit, de ugyanakkor a hátrányait is (*appetentia – aversio*). A stabilitás *l'art pour l'art* felrúgására és az ismeretlen új min-

2. táblázat | A mentális rugalmasság előnyei és hátrányai

Előnyök	Hátrányok
Alkalmazkodást megkönnyít(het)	Homeosztázisból kikökölt(het)
Stresszhelyzetet old(hat)	Az életet bonyolulttá teszi/teheti
Új feladat feldolgozását segít(het)ji	Szétszórtságához vezet(het)
Kreativitást fejleszt(het)	Pontatlanságot idéz(het) elő
Megoldást később gyorsít(hat)	Megoldást kezdetben lassít(hat)
Tűrőképességet fokoz(hat)	Rosszat is tolerál(hat)
Haladást szolgál(hat)	Fegyelmetlenséget okoz(hat)
Jövőre irányul(hat)	Múltat leír(hat)

denáron történő bevezetésére számos negatív példát találhatunk. A reklámok is gyakorta sulykolják ezeket, amelyek mögött sokszor rejtett vagy nyílt kereskedelmi és üzleti célok is tetten érhetők. Ilyenkor bizonyos óvatosan körültekintő (prudens) gyanakvás [17] merülhet fel az emberben, és amely jelenséget a szerző angol szójátékkal a *witch hunt* (boszorkányüldözés) szóösszetétel betűbetoldásával *switch hunt* (váltásvadászat) néven illet.

A tárgyi eszközök (műszer, berendezés, autó, munkaeszköz, komputerszoftver) világában újabb és újabb verziók jelennek meg (amelyek élettartama ráadásul behatárolt, hogy a régi kidobásra kerüljön és az új beállítása történjen meg). Megfigyelhető ugyanakkor, hogy az újabbak egyre bonyolultabb konstrukciók, egyeseknek nehezebb a kezelésük, ugyanazt az eredményt sokszor csak jóval lassabban lehet elérni, a javítás nem lehetséges, újra cserélendő, a használója kiszolgáltatott. Ilyenkor azért komolyan mérlegelendő, hogy a változtatás megéri-e? A másik példa az élet minden területét (gazdaság, ügyintézés, adózás, kultúra, vagy szűkebb aspektusban: egészségügy, oktatás, kutatás) folytonosan behálózó és föjtogató bürokrácia, ami ugyan régen is volt, de nem olyan fokú, hogy a tartalmi munkától egyre szignifikánsabb mértékben vegye el az időt és a kedvet. A betegségek kódolásának bevezetésekor az egyik kolléga (B. I.) megfogalmazta: „Hovatovább a betegek akadályozzák az orvost adminisztrációs feladatai ellátásában.” Azóta a helyzet csak rosszabbodott. A bürokráciában az új utak keresése, 'leleményes' innovatív megoldások kitalálása (elektronikus rendszer, paralel adminisztrációk, hivatalok sokszorozódása, központosított adattár, élethelyzetekre jogi előírások) és a *váltások* bevezetése általában emeli a bonyolultsági szintet és az intézésükre fordítandó időt, időnként a teljes leállásig lassítva a folyamatokat. Ráadásul a bürokrácia természetéből fakadóan kész helyzetet teremt, kezdetben talán valamennyi, de azután csak igen kevés választási lehetőséggel.

Természetesen különféle élethelyzetekben (tanulás, pályaválasztás, foglalkozás, munkahely, kedvtelés, játék), társas kapcsolatokban (csoporthoz kötődés, barátság, párcapcsolat, család) és társadalmi/politikai/kulturális értékekben az állandóság, stabilitás, a régihez ragaszkodás, avagy váltás a remélhetően jobb, de esetleg ismeretlen és kiszámíthatatlan új irányban felelősséget és különleges megfontolásokat igényel. Bár a rugalmas váltást általában pozitívnak és jótékonyan tartják, a szokásokat, konvenciókat és tradíciókat fenntartó állandóságnak is lehetnek bizonyos körülmények között előnyei. A helyzet összetett jellegét a szerző (J. Z.) két azonos indítású, de ellentétes kicsengésű limerickje próbálja jellemezni:

*Hagyományt megtörni,
eldobni a régít,*

*Ódon stílus, öreg cucc,
mit keres még itt?*

Váltanék, de félek,

A szokottal élek;

*Minden új ha divatból jön,
úgy elrémít.*

*Hagyományt megtörni,
eldobni a régít,*

*Ódon stílus, öreg cucc,
mit keres még itt?*

Megszokjuk az újat,

A régi elbújhat;

*Az új annyival jobb lehet,
hogy már szédít.*

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és az ahhoz kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény részben a '*Lebel(etnyi) Tudomány*' posztgraduális továbbképző sorozat (Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet – Nyíró Gyula Kórház, Budapest) keretében a szerző 2017. június 14-én tartott előadása alapján készült. Az előadásra történt felkérésért köszönetemet fejezem ki.

Irodalom

- [1] Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clin Psychol Rev.* 2010; 30: 865–878.
- [2] Hurtubise JL, Howland JG. Effect of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience* 2017; 345: 176–192.
- [3] Prado VF, Janickova H, El-Onaizi MA, et al. Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience* 2017; 345: 130–141.
- [4] Park J, Moghaddam B. Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience* 2017; 345: 193–202.
- [5] Janka Z. Quo vadis medicina? Directio psychiatriae neuroscientia est. [Merre tart az orvostudomány? A pszichiátria az ideggyógyászat irányában fejlődik.] *Magy Belorv Arch.* 2016; 69: 295–304. [Hungarian]
- [6] Southwick SM, Charney DS. The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science* 2012; 338: 79–82.
- [7] Ragozzino ME, Choi D. Dynamic changes in acetylcholine output in the medial striatum during place reversal learning. *Learn Memory* 2004; 11: 70–77.
- [8] Matias S, Lottem E, Dugué GP, et al. Activity patterns of serotonin neurons underlying cognitive flexibility. *eLife* 2017; 6: e20552.
- [9] Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience* 2017; 345: 243–255.
- [10] Bradshaw SE, Agster KL, Waterhouse BD, et al. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: The basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res.* 2016; 1641(Pt B): 245–257.
- [11] Amodeo DA, Grospe G, Zhang H, et al. Cognitive flexibility impairment and reduced cortex BDNF expression in the ouabain model of mania. *Neuroscience* 2017; 345: 229–242.
- [12] Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Front Neurosci.* 2013; 7: 1–24.
- [13] Jett JD, Bulin SE, Hatherall LC, et al. Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 2017; 346: 284–297.
- [14] Isingrini E, Perret L, Rainer Q, et al. Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. *Nat Neurosci.* 2016; 19: 560–563.
- [15] Dias C, Feng J, Sun H, et al. β -catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation. *Nature* 2014; 516: 51–55.
- [16] Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18: 335–346.

- [17] Janka Z. Everyday suspicion: our life is delusional. [Hétköznapi gyanakvás: életünk a paranoia.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1979–1988. [Hungarian]
- [18] Heaton R, Chelune G, Talley J, et al. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and expanded. Psychological Assessment Resources, Inc., Odessa, FL, 1993.
- [19] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val¹⁰⁸/Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–6722.
- [20] Kéri S, Benedek Gy, Janka Z. Impaired visual information processing in unaffected biological relatives of schizophrenia patients. [A vizuális információfeldolgozás eltérései szkizofrén betegek tünetmentes testvéreiben.] *Orv Hetil.* 2001; 142: 787–790. [Hungarian]
- [21] Szekeres G, Kéri S, Juhász A, et al. 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.
- [22] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935; 18: 643–662.
- [23] Polner B. An examination of cognition and creativity in a dimensional neuropsychiatric and a psychopharmacological framework. PhD Thesis, PhD School in Psychology – Cognitive Science (Supervisor: Kéri S.), Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary, 2017.
- [24] Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci.* 2015; 38: 571–578.
- [25] Barbey AK, Colom R, Grafman J. Architecture of cognitive flexibility revealed by lesion mapping. *NeuroImage* 2013; 82: 547–554.
- [26] Barabási AL. Science of networks: from society to the web. [A hálózatok tudománya: A társadalomtól a webig.] *Magy Tud.* 2006; 11: 1298–1308. [Hungarian]
- [27] Foster PP. Role of physical and mental training in brain network configuration. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 117.
- [28] Pang EW, Dunkley BT, Doesburg SM, et al. Reduced brain connectivity and mental flexibility in mild traumatic brain injury. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3: 124–131.
- [29] Betzel RF, Satterthwaite TD, Gold JI, et al. Positive affect, surprise, and fatigue are correlates of network flexibility. *Sci Rep.* 2017; 7: 520.
- [30] Lipcsey A, Szentistványi I, Janka Z. Biological underpinnings of psychiatry. [A pszichiátria biológiai alapjai.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 1986. [Hungarian]
- [31] Cools R, D’Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e113–e125.
- [32] Boot N, Baas M, van Gaal S, et al. Creative cognition and dopaminergic modulation of fronto-striatal networks: Integrative review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 78: 13–23.
- [33] Chermahini SA, Hommel B. The (b)link between creativity and dopamine: Spontaneous eye blink rates predict and dissociate divergent and convergent thinking. *Cognition* 2010; 115: 458–465.
- [34] Jongkees BJ, Colzato LS. Spontaneous eye blink rate as predictor of dopamine-related cognitive function – A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 71: 58–82.
- [35] Harsányi A. Cognitive deficits and symptom pattern in obsessive-compulsive disorder. [Kognitív sérülés és tüneti mintázat kényszerbetegségben]. PhD-értekezés, Pszichológiai Doktori Iskola – Kognitív Tudomány (Témavezető: Racsmány M.), Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, 2012. [Hungarian]
- [36] Bálint S, Bitter I, Czobor P. Neurobiological correlates of cognitive flexibility in ADHD. Review. [A kognitív rugalmasság neurobiológiai korrelátumainak vizsgálata ADHD-ban. Irodalmi áttekintés.] *Psychiatr Hung.* 2015; 30: 363–371. [Hungarian]
- [37] Waltz JA. The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience* 2017; 345: 203–217.
- [38] Piguet C, Cojan Y, Sterpenich V, et al. Alterations in neural systems mediating cognitive flexibility and inhibition in mood disorders. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37: 1335–1348.
- [39] Kaup AR, Nettiksimmons J, Harris TB, et al. Cognitive resilience to apolipoprotein E ϵ 4: Contributing factors in black and white older adults. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 340–348.
- [40] Barnes LL, Bennett DA. Cognitive resilience in APOE* ϵ 4 carriers – is race important? *Nat Rev Neurol.* 2015; 11: 190–191.
- [41] Szémán B, Nagy G, Varga T, et al. Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus. [A kognitív funkciók változásai cukorbetegségben.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 323–329. [Hungarian]
- [42] Kálcza-Jánosi K, Lukács A, Barkai L, et al. Cognitive functions in type 1 and type 2 diabetes. Metaanalysis. [Kognitív funkciók az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben. Metaanalízis.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 694–699. [Hungarian]
- [43] Must A, Horváth Sz, Janka Z. Affective and cognitive decision making in major depression: The influence of the prefrontal cortex, serotonin transporter genotype and personality traits. [Affektív és kognitív döntéshozatali funkciók major depresszióban: A prefrontális cortex, a szerotonintranszporter és a személyiség szerepe.] *Clin Neurosci./Ideggy Sz.* 2008; 61: 175–179. [Hungarian]
- [44] Fröber K, Dreisbach G. Keep flexible – Keep switching! The influence of forced task switching on voluntary task switching. *Cognition* 2017; 162: 48–53.
- [45] Graziotin D, Wang X, Abrahamsson P. Happy software developers solve problems better: psychological measurements in empirical software engineering. *Peer J.* 2014; 2: e289.
- [46] Janka Z. Artistic creativity and bipolar mood disorder. [Művészi kreativitás és bipoláris kedélyzavar.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 1709–1718. [Hungarian]
- [47] Janka Z. The impact of mood alterations on creativity. [Hangulatváltozások befolyása a kreativitásra.] *Clin Neurosci./Ideggy Sz.* 2006; 59: 236–240. [Hungarian]
- [48] Bergeman CS, Chipuer HM, Plomin R, et al. Genetic and environmental effects on openness to experience, agreeableness, and conscientiousness: an adoption/twin study. *J Pers.* 1993; 61: 159–179.
- [49] Carson S. Leveraging the “mad genius” debate: why we need a neuroscience of creativity and psychopathology. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 1–4.
- [50] Passamonti L, Terracciano A, Riccelli R, et al. Increased functional connectivity within mesocortical networks in open people. *NeuroImage* 2015; 104: 301–309.
- [51] Hao N, Xue H, Yuan H, et al. Enhancing creativity: Proper body posture meets proper emotion. *Acta Psychol.* 2017; 173: 32–40.
- [52] Balzac H. The Unknown Masterpiece (Le Chef-d’œuvre inconnu). (Transl. Réz Á.) [Az ismeretlen remekmű. Ford.: Réz Á.] Magyar Helikon, Budapest, 1977. [Hungarian]
- [53] Goldstein JL. Balzac’s Unknown Masterpiece: spotting the next big thing in art and science. *Nat Med.* 2014; 20: 1106–1111.

(Janka Zoltán dr.,
Szeged, Kálvária sgt. 57., 6725
e-mail: janka.zoltan@med.u-szeged.hu)