

Szerkesztői levél

Tisztelt Olvasó!

Az emberi viselkedést meghatározó biológiai és környezeti tényezők fejlődésének szakmai megítélése napjainkban a hype, a kiábrándultság, és a nyílt elutasítás között ingadozik. A komplex pszichiátriai rendellenességek dacolnak a leegyszerűsített neurobiológiai magyarázatokkal, kedvező alapot adva a szűken meghatározott „kizárás-alapú” diagnosztizálására. A pszichiátriai rendszertan folyamatos fejlesztése mára kimutathatóan deszinkronizált állapotba került a biológiai pszichiátriai kutatásban elért tudományos fejlődéssel. Ez a translációs szakadék abból az elvi kudarcból ered, hogy az „egy-beteg” klinikai kezelhetőségét a rosszul összekapcsolt és nem szabványosított kutatási erőfeszítések során létrehozott „csoport-beteg” eredményekből származtatják. A helyzet alapvetően nem változott a „tömeg-egyváltozós” agyi képkalkotáson alapuló tudományos felfedezések és az egész genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok után sem. Valójában a kutatások nem tudták megtörni a heterogenitás örökösi körét, amelyet egy tisztán klinikailag meghatározott betegség rendszertan biológiai alapjainak keresése okozott, ami csak gyenge, klinikailag irreleváns hatásméreteket eredményezhet a metaanalízisekben.

Nagyszabású hosszútávú epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy az állítólag stabil nozológiai konstrukciók dinamikusan fejlődnek és oldódnak fel az élet során, feltárva a mentális betegségpályáknak erősen szindróma, nem pedig diagnosztikai jellegét. Ez a megállapítás különösen jellemző a serdülőkorból a felnőttkorba való átmenetre. A pszichiátriai betegségek fenotípusainak keresztmetszeti és hosszmetetszeti heterogenitása, ennek a komplexitásnak leegyszerűsítése akadályozza a precíz biológiai szignatúrák, érvényes betegségentitások, és ezekből következő hatékonyabb terápiás célpontok azonosítását. A kezelési indikációk a mai napig nagyrészt homályosak az egyes egyénekben működő betegségpatológia modulációját és dinamikáját tekintve.

A pszichiátriai klinikai vizsgálatok fokozott sikertelenségi arányának egyik feltételezett oka az, hogy a pszichiátriai rendellenességek nagyon heterogének és komorbidak. Például több mint 1000 egyedi major depresszió tünetprofil létezik, és a betegek több mint 70%-a megfelel egy másik pszichiátriai zavar diagnosztikai kritériumainak is. Ennek eredményeként például a DSM-5 pontatlan pszichiátriai nozológiai rendszer, mivel a diagnosztikai kategóriák transzdiagnosztikai tüneteken osztoznak, ami alacsony teszt-újrateszt diagnosztikai megbízhatóságot eredményez (major depresszió: $\kappa = 0,28$). A legtöbb más szakterülettel ellentétben a pszichiátriának kritériumokon alapuló szindrómákra kell támaszkodnia, mivel a mögöttes patofiziológiák nem jól ismertek.

A gyógyszerészeti és biotechnológiai beruházások eredményeként több molekulát azonosítottak potenciális hatóanyagként, azonban a klinikai fejlesztésbe kerülő vegyületeknek csak 6,2% -a kap végül hatósági jóváhagyást. A pszichiátriai klinikai vizsgálatok ma a legkevésbé valószínű, hogy sikeresek lesznek. A 21 legnagyobb terápiás terület közül a pszichiátriai siker valószínűsége a legkisebb az I., és a II. fázisban, és a harmadik legkisebb a III. fázisban.

A pszichiátria klinikai kutatásában rejlő nyilvánvaló kockázat még a súlyos orvosi szükséglet ellenére is elrettentő hatással bír, ami egybeesik a pszichiátriai befektetésekből való jelentős kivonulással. A szkizofrénia, bipoláris zavar, és major depresszió NIMH által finanszírozott klinikai vizsgálatainak száma 90%-kal esett vissza 2016 és 2019 között, és becslések szerint a kereskedelmi pszichofarmakológiai kutatások kiadásait is 70%-kal csökkentették.

A csökkenő gyógyszerkutatási sikerarány és a korlátozott beruházások ellenére a pszichofarmakológiai kutatásban mérhető a pragmatikus innováció, többek között a digitalizáció integrálása a klinikai vizsgálatokba, hogy kezeljék a klinikai vizsgálatok sikerét akadályozó három központi problémát: a betegség heterogenitását, a pontatlan és szubjektív mérést, és a gyakran előforduló placebo-választ.

A digitális mérés tág fogalom, amelyet a digitális technológiával gyűjtött mérések leírására használnak. A digitális biomarkerekkel mérik a normál biológiai, a patogén folyamatok, az expozícióra vagy beavatkozásra adott biológiai válaszok mutatóit, beleértve a terápiás beavatkozásokat.

A digitális mérések, különösen azok, amelyeket mindennap viselhető érzékelőkkel végeznek, lehetővé teszik a folyamatos és diszkrét egészséggel kapcsolatos adatgyűjtést valós körülmények között. Ezek közé tartoznak a fiziológiai – pl. pulzusszám fotopletizmográfiával – és a viselkedés – pl. álmatlanság/hiperszomnia és

pszichomotoros izgatottság/retardáció aktigráfiával – mérések, amelyek képesek megkerülni az önjelentés vagy a klinikus minősítés szubjektivitását. A különböző technológiák fokozott részletességgel tükrözik a mindennapi életvitelt, és ideális platformot biztosítanak a vizsgálatok értékeléséhez.

A digitális egészségügyi technológiák felgyorsíthatják a pszichiátriai innovációt, a gyógyszerfejlesztést és -felfedezést, javítják a terápiák betegekhez való illesztésének pontosságát, objektíven mérik a hatást, és kezelik a placebo-kontrollos vizsgálatok korlátait, amikor fokozott a placebohatás. A módszertani újítások lehetővé teszik a betegségek patológiájának átfogóbb ábrázolását ökológiailag érvényes és klinikailag releváns módon, miközben megragadják a dinamikus és összetett kölcsönhatásokat a génexpressziós útvonalaktól az agyi fenotípusokon át a megfigyelhető viselkedésig.

A precíziós pszichiátria megvalósításának kulcsfontosságú összetevői továbbá olyan számítási modellek kifejlesztése és validálása, amelyek az egyes betegek szintjén működnek és a betegség fenotípusának, lefolyásának és kimenetelének in silico biomarkereit veszik figyelembe. A modellek generálását olyan hatékony gépi tanulási technikák hajtották végre, amelyek bizonyították, hogy képesek prediktív bioszignatúrákat kinyerni omika-alapú, agyi eredetű, klinikai és környezeti információforrásokból. Kihívás, hogy nagy mennyiségű, hosszútávú, és jó minőségű adatot kell gyűjteni és elemezni ezeken az információs területeken. Ehhez nemzetközi együttműködésre van szükség a klinikusok, kutatók, és adattudósok között, akik eligazodnak az adatbiztonsági, adatvédelmi korlátok, valamint az etikai és szabályozási keretek között.

Üdvözlettel,

FALUDI GÁBOR
főszerkesztő