

# Szerkesztői levél

Tisztelt Olvasó!

A pszichofarmakológia – különösen a hangulatzavarok területén – mindig is kettős valóságban működött. Az egyik valóság a bizonyítékoké, randomizált vizsgálatok, metaanalízisek, irányelvek, jól leírt gyógyszeresztályok, dózistartományok, mellékhatásprofilok. A másik valóság a rendelő, a páciens, a tünetek, amelyek nem tiszta kategóriák, és a lefolyás, amely nem tankönyvi, hanem időben hullámzó, kontextus-érzékeny, gyakran többkomponensű. A depresszióban a „trial-and-error” antidepresszívum-választás mindennapossá vált; bipoláris zavarban az epizódok ritmusa és a relapszusok előjeleinek megfoghatatlansága teszi nehézé a valódi prevenciót. A friss irodalom egyik nagy ígérete, hogy a digitális technológiák és a mesterséges intelligencia (AI) nem csupán „kényelmi” fejlesztést hoz, hanem olyan új klinikai logikát, amely a pszichofarmakológiát proaktívabbá, prediktívabbá, fenotípus-érzékenyebbé és dinamikusabbá teheti. Ennek a váltásnak a lényege nem az, hogy algoritmusok helyettesítik az orvost, hanem az, hogy a hangulatzavarok kezelésében végre időben előre tudunk lépni: a tünetek utólagos regisztrálása helyett korai jelzéseket és kockázati görbéket kezdünk kezelni.

A klasszikus pszichofarmakológiai gondolkodás „diagnózis → gyógyszer” sémája a hangulatzavaroknál azért „feszül”, mert maga a diagnózis gyakran nem elég finom felbontású. A depresszió nem egyetlen biológiai mechanizmus klinikai maszkja; a bipoláris zavar pedig nem pusztán epizódok váltakozása, hanem instabilitási rendszer, amelyben alvás-ébrenlét, cirkadián fázis, vegetatív stresszreaktivitás, jutalmazási rendszer, és pszichoszociális ritmusok kölcsönhatása alakítja a kimenetelt. Ebből következik, hogy ugyanaz az antidepresszívum az egyik betegnél remissziót, a másiknál mellékhatás-domináns „félsikert” hoz, egy harmadiknál pedig alig mozdít valamit, miközben a klinikus gyakran csak hetek múlva látja biztosan, merre tartunk. Nem véletlen, hogy egy tavalyi, antidepresszívumválasztást célzó gépi tanulós áttekintés kimondja, a személyre szabott antidepresszívum-predikció ígéretes, de a jelenlegi bizonyítékok alapján klinikai értéke még korlátozott, és a valós gyakorlatba ültetéshez több dimenziót kell integrálni az egyszerű hatásosságon túl (tolerálhatóság, funkció, komorbiditás, hosszú távú kimenetek). A pszichofarmakológia akkor tud kilépni a próbálkozások korszakából, ha a páciens állapotát folyamatosabb, objektívebb, valós életbeli adatokkal írjuk le, és ezekből olyan prediktív modelleket készítünk, amelyek nemcsak statisztikailag mutatnak jól, hanem klinikailag használhatók.

Itt érkezünk meg a digitális fenotipizálás fogalmához, amely az utóbbi pár évben a hangulatzavarok kutatásának és innovációjának egyik központi szervezőelőve lett. Lényege, hogy okostelefonokból, viselhető eszközökből, aktív önbeszámolókból és passzív szenzoradatokból – alvás, aktivitás, pulzus, HRV-közelítések, telefonhasználati mintázatok, kommunikációs ritmusok, esetenként hang- és beszédjellemzők – olyan idősort építünk, amely a pszichés állapot dinamikáját nagyobb felbontással ragadja meg, mint amit a ritka vizitek lehetővé tesznek, ezt a területet a klinikai haszon sokfélesége felől rendszerezi, korai diagnózis-támogatás, állapotkövetés, prevenció, P4 (predictive-preventive-personalized-participatory) orvoslásba illesztés, mindez úgy, hogy a „beteg” nem kizárólag interjúban jelenik meg, hanem egy valós életben mért jelrendszerben is.

A hangulatzavarok esetében – és itt különösen bipoláris zavarban – a digitális fenotipizálás klinikai relevanciája egy pontban kristályosodik ki: a relapszus ritkán „derült égből villámcsapás”. Gyakran megelőzi alvásrövidülés, cirkadián csúszás, aktivitásvariancia növekedése, vegetatív izgalmi profil eltolódása, vagy épp a motiváció és szociális ritmusok fokozatos erodálódása. A klasszikus pszichofarmakológia e jelek nagy részét csak akkor látja, amikor már tünet formájában megjelennek – és ekkor a beavatkozás gyakran nagyobb, „drágább” (dózisemelés, kombináció, hospitalizáció), mint amennyibe a korai korrekció kerülne. Egy friss tanulmány, amely hangulatzavaros betegeknél pusztán alvás-ébrenlét adatokból és cirkadián jellemzőkből képes volt közeljövőbeli epizódokat prediktálni, jól mutatja ennek a paradigmának az erejét: 36 alvás- és cirkadián vonás alapján a következő napi depressziós, mániás, és hipomániás epizódok predikciójára magas AUC-értékeket közöltek (Area Under the Curve, a modell megbízhatóan felismeri az epizód előtti mintázatokot), és kiemelték, hogy a cirkadián fáziseltolódások (késések vs. előrehaladások) különösen informatívak a depresszív illetve mániás irány jelzésében. Ez a munka pszichofarmakológiaiailag azért döntő, mert az alvás és cirkadián tengely nemcsak „kísérő jelenség”, hanem kezelés-célpont is: lítium, antipszichotikumok, egyes

antidepresszívumok, és a terápiás stratégiák jelentős része közvetlenül vagy közvetve modulálja az alvást, a ritmust, és az ébresztő rendszereket. Amennyiben tehát a digitális jelrendszer képes előre jelezni az instabilitás irányát, akkor a gyógyszeres stratégia a jövőben nemcsak az aktuális tünetekre, hanem a közeljövő kockázatára is reagálhat. Az irány messze túlmutat a technikai predikción, azt jelzi, hogy például a bipoláris zavar – vagy más pszichiátriai zavar – farmakoterápiája elmozdulhat a „mindenkinek ugyanazt a védőernyőt” logikától a kockázat-rétegezett, prognosztikai gondozás felé. A klinikus számára ennek jelentése egyszerű, a jövőben nemcsak azt kérdezzük, „mit adjunk?”, hanem azt is, „kinek, mikor, és milyen intenzitással” adjuk – és mindezt egy predikciós modell, valamint a valós idejű fenotípusjelzések együttese segítheti.

A bipoláris zavarban különösen izgalmas, hogy a predikciós gondolkodás nemcsak statikus rizikófaktorokra (kor, nem, komorbiditás) építhet, hanem a dinamika korai jeleire. Egy ezévből végzett digitális fenotipizálást alkalmazó vizsgálat, amely a dinamikus rendszerek elméletéből ismert korai figyelmeztető jeleket (például variancia- és autokorreláció-növekedés) keresi okostelefon-alapú mutatókban a bipoláris epizódok előtt, azt a gondolatot képviseli, hogy az epizód „felépülése” matematikai mintázatokban is tetten érhető. Ha ez a megközelítés megbízhatóvá válik, a pszichofarmakológia nemcsak a tünetekre reagál majd, hanem a rendszer „kritikus lassulására” (critical slowing down) is – vagyis arra, hogy a hangulati szabályozórendszer instabil állapotba fordul. Ez nemcsak predikciós nyereség, hanem új klinikai nyelv is: a beteggel folytatott kommunikációban a „romlott” vagy „javult” helyett megjelenhet a „stabilitási tartalék” fogalma, amelyhez gyógyszeres és nem gyógyszeres intervenciókat lehet illeszteni.

A depresszió területén a prediktív pszichofarmakológia egyik kézzelfogható iránya az, hogy már a kezelés korai szakaszában – akár az első napokban-hetekben – szeretnénk megmondani, hogy az adott antidepresszívum beválik-e. A korai kezelés alatti válasz mintázataiból gépi tanulás segítségével olyan modellt építettek, amely a sertralin-válasz előrejelzését vizsgálta, és rámutatott a szerspecifikus predikció lehetőségére. Ennek pszichofarmakológiai értéke abban áll, hogy a depresszió kezelésének egyik legnagyobb terhe az elvesztegetett idő: hetek telhetnek el szuboptimális terápián, miközben a szenvedés, a funkcióromlás, és az öngyilkossági kockázat fennmarad. Ezen a ponton azonban szükséges a kijózanodás, az AI-támogatott antidepresszívum-választás ígéretes ugyan, de jelenleg a klinikai hasznosságot korlátozza a generalizálhatóság, a külső validáció hiánya, a heterogén végpontok, és az, hogy a legtöbb modell a hatásosságra fókuszál, miközben klinikailag a tolerálhatóság és a funkcionális kimenet legalább ennyire fontos. Ez a kritika valójában a precíziós pszichofarmakológia tervrajza, a jövő modelljeinek az lesz az értelme, ha egyszerre tudnak prognosztizálni remissziót, mellékhatás-kockázatot, adherencia-valószínűséget, és hosszú távú stabilitást, és mindezt úgy, hogy a klinikus számára érthető, auditálható, és a páciens számára elfogadható legyen.

A precíziós pszichofarmakológia leginkább kész pillére kétségtelenül a farmakogenomika klinikai implementációja. A CPIC 2023-as irányelve a szerotoninviszavétel-gátló antidepresszívumok esetében (CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6; és a SLC6A4, HTR2A aktivitás mérlegelése) azért különösen fontos, mert a pszichofarmakológiai döntéshozatalba olyan erős információt hoz be, amely strukturáltan algoritmizálható és döntéstámogató rendszerekbe beágyazható. A guideline üzenete kettős: egyrészt a metabolizmus-gének (CYP2D6/2C19/2B6) esetében vannak klinikailag használható ajánlások, másrészt a gyakran emlegetett farmakodinámiai gének (SLC6A4, HTR2A) esetében a rutin antidepresszívumválasztásra vonatkozó bizonyíték nem elég erős a klinikai alkalmazáshoz. Ez a fajta intellektuális fegyelem kulcsfontosságú lesz a digitális-AI korszakban, a precíziós pszichofarmakológia nem azt jelenti, hogy „mindent mérünk és az AI majd megoldja”, hanem azt, hogy különválasztjuk a valóban hasznos, validált prediktorokat a hangzatos, de gyenge bizonyítékú jelöltektől.

A farmakogenomika önmagában nem „precíziós pszichiátria”; inkább egy stabil alréteg. A depresszióban és bipoláris zavarban a gyógyszerválasztást és dózist az életkor, a komorbiditás, az interakciók, a betegségfázis, az alvás- és ritmusállapot, sőt a páciens preferenciái is befolyásolják. A precíziós, fenotípus-alapú pszichiátria lényege, hogy ezeket a rétegeket integráljuk.

A hangulatzavarok digitális fenotipizálása azonban nemcsak lehetőség, hanem kockázat is. A digitális pszichiátria hajlamos a „több adat=jobb ellátás” egyszerűsítésére. Valójában a túlzott monitorozás fokozhatja a ruminációt, a szorongást, megterheli a páciens, vagy épp adat-alapú önstigmát és kontrollvesztés-élményt kelthet. A precíziós pszichofarmakológia nem „adatfetisizmus”, hanem arányérzék, olyan jelrendszert építünk, amelynek a páciens számára is van értelme, nem árt, és ténylegesen segíti a stabilitást.

A bipoláris zavar és depresszió klinikumában az alvás és a cirkadián ritmus külön fejezetet érdemel, mert ez az a tengely, ahol a digitális fenotipizálás, a predikció, és a pszichofarmakológiai beavatkozás talán a legszorosabban összeér. Viselhető alvásméréssel és okostelefonos EMA-val (ökológiai valós idejű állapotfelmérés) kifejezetten a cirkadián fázis és hangulat közti oksági dinamikát elemzi, és azt a következtetést támogatja, hogy a cirkadián fáziszavarok közvetlenül megelőzhetik a hangulati tüneteket hangulatzavarokban. A pszichofarmakológia egyik jövőbeli feladata tehát nem csak a „hangulat javítása”, hanem a ritmus stabilizálása, mint elsőrendű terápiás cél. Bipoláris zavarban ez összhangban áll a szociális ritmus terápiák (pl. interperszonális és szociális ritmusterápia, IPSRT) logikájával, melynek során a digitális jelrendszer lehetővé teszi a ritmus „mérhető” visszacsatolását.

A precíziós, fenotípus-alapú pszichofarmakológia végső ígérete így nem az, hogy a pszichiátria „labor-specialitás” lesz, hanem az, hogy a klinikai döntés finomabb, időérzékenyebb, és személyesebb lesz. A páciens nemcsak elmondja, hogy „rosszabbul vagyok”, hanem a rendszer – jó esetben – korábban jelzi, hogy a stabilitás csökken. A klinikus nemcsak gyógyszert módosít, hanem stabilitási stratégiát választ, farmakogenomikával metabolizmus-kockázatot csökkent, ritmust stabilizál célzottan, és a predikciós jelzések alapján a beavatkozást időben előre hozza.

Üdvözlettel,

FALUDI GÁBOR  
*főszerkesztő*