

Szerkesztői levél

Tisztelt Olvasó!

A multimodális biomarker-profil kutatás jelenleg a precíziós pszichiátria egyik leggyorsabban fejlődő területe. Fő törekvése már nem egyetlen biomarker megtalálása, hanem több adatmodalitás integrálása: genetika/omika, képalkotás, perifériás gyulladásos és metabolikus markerek, fiziológiai jelek, valamint digitális fenotípusok összevonása klinikai predikció céljából. A friss szakirodalom szerint ez az út ígéretesebb, mint az egydimenziós megközelítés, főként azért, mert a pszichiátriai diagnózisok biológiailag heterogének, a tünetcsoportok pedig egymást átfedik.

A legfontosabb koncepcionális fordulat az, hogy a kutatás fókusza a DSM/BNO-kategóriákból egyre inkább a „biológiailag-informált” altípusok felé tolódik. Eszerint a pszichiátria jövője nem pusztán jobb diagnosztikai címkékben, hanem olyan biomarker kombinációkban helyezhető el, amelyek összekapcsolják a tüneteket a mechanizmusokkal és a kezelési válasszal. A következő évek kutatási kulcsterületeit tehát a biomarker-validálás, a betegsztratifikáció és a célzott intervenciók fogják keretezni.

A multimodális profil a mai adatforrások alapján öt fő blokk körül rajzolódik ki: genetikai és omikai adatok köre, ideértve a poligénes kockázati pontokat, transzkriptomikai és epigenetikai információkat. Második a képalkotás, különösen a strukturális MRI, nyugalmi-fMRI, DTI (diffusion tensor imaging) és egyre gyakrabban a multimodális agyi hálózatelemzés. A következő terület a perifériás biomarker-réteg, főleg gyulladásos markerek, oxidatív stressz, neurotróf faktorok és metabolikus jelek kutatása. A negyedik a fiziológiai és a viselkedési bioszenzorok, például autonóm idegrendszeri paraméterek, alvás, aktivitás és esetenként EEG alkalmazása. Ötödik a digitális fenotipizálás, amely passzív és aktív okostelefonos, beszéd-, mozgás- és viselkedési adatokat használ. Ezt a többretegű megközelítést több, utóbbi két évben megjelent áttekintő tanulmány is a legígéretesebb iránynak tartja depresszióban és általában a precíziós pszichiátriában.

Napjaink legerősebb kutatási fejlődési területe a depresszió. Az irodalmi áttekintések következetesen arra mutatnak rá, hogy az erről az állapotról nyert adatok multimodális integrációja sokkal ígéretesebb, mint bármely egyedi marker. A genetikai, epigenetikai, neuroendokrin, immun-inflammatorikus, neuronális képalkotó és mikrobiom-adatok együttes kezelése kínálja a legjobb esélyt a heterogenitás csökkentésére és a személyre szabott kezelés felé való elmozdulásra. Különösen figyelemre méltó a képalkotó-alapú depresszió-altípusokat multiomikai adatokkal való összekapcsolás. Ez azért fontos, mert nemcsak azt vizsgálja, hogy van-e a tünetegyüttesnek biomarkere, hanem azt is, hogy az eltérő agyi mintázatok mögött eltérő molekuláris háttér állhat-e, mely esetben nem „depresszióról” mint egységes entitásról beszélünk, hanem depressziós „biotípusokról”. A kezelési válasz előrejelzésében is történtek előrelépések, például multimodális agyi hálózatokból próbáltak antidepresszívum választ meghatározni, mely azt mutatta, hogy az összetett, hálózati reprezentációk informatívabbak lehetnek a hagyományos, egyváltozós képalkotó marker keresésénél. Ez metodológiailag azért érdekes, mert a jövő nem pusztán „több biomarker”, hanem jobb adatfúzió kérdése is.

A perifériás és képalkotó adatok összekapcsolása is egyre jelentősebb folyamat. Major depresszióban gyulladásos markereket és MRI-perfúziós adatokat vizsgáltak együtt, feltételezve, hogy az úgynevezett „gyulladásos” depresszió alcsoport elkülöníthető lehet. Ez klinikailag azért releváns, mert az inflammatorikus profilhoz rosszabb antidepresszívum klinikai válasz társulhat, így a multimodális profilozás a jövőben terápiás döntést is támogathat.

A digitális biomarkerek keresése szintén az egyik legaktívabb szegmense a mai klinikai pszichiátriának. A digitális fenotipizálás több ezer okostelefonos hangnapló alapján vizsgálta, mennyire lehet a depresszió súlyosságát beszédmintákból követni. A szerzők szerint az összegyűjtött okostelefonos beszéd skálázható monitorozási lehetőséget kínál, bár klinikailag stabil és általánosítható jel kiválasztása továbbra sem könnyű. Szisztematikus áttekintés született továbbá a digitális biomarkerekről, amely hangsúlyozza, hogy a terület ugyan ígéretes, de a validáció sokkal gyengébb, mint a hype alapján várnánk. Hasonló következtetésre jutott egy másik nemrég megjelent elemzés is: a digitális fenotipizálás potenciálját jelenleg leginkább a valid biomarker-definíciók hiánya és a mérések heterogenitása korlátozza. A digitális adatok tehát nem önmagukban jelentik a jövőt, hanem abban az esetben, ha jól kapcsolódnak a klinikai és biológiai szintekhez. Egy másik praktikus klinikai

vizsgálat szerint a passzív multimodális digitális fenotípus nemcsak a depresszió súlyosságának követésére, hanem a terápiás válasz előrejelzésére is használható lehet. Ez különösen érdekes lehet ambuláns gondozásban, relapszusmonitorozásban és real-world adatgyűjtésben.

Szkizofréniában és pszichózisban a multimodális biomarker-kutatás valamivel fragmentáltabb, de szintén gyors ütemben fejlődik. Egy ebben az évben megjelent tanulmány első epizód, gyógyszer-naiv szkizofréniában multimodális képalkotó vizsgálat segítségével írt le olyan neurokémiai zavarokat, amelyek a szuperoxid-diszmutázhoz kapcsolódtak. Ez azért értékes, mert egyszerre hoz be oxidatív stresszt és agyhálózati/képalkotó dimenziót. Másik kutatási irány a beszéd, arckifejezés, és szöveg multimodális elemzése pszichózisban. Bár ezek közül több munka még korai stádiumú vagy technológia fókuszú, már most látszik, hogy a jövőbeni pszichózis-értékelés nemcsak MRI-ről és vérmarkerekről fog szólni, hanem a viselkedési mikroszignálokról.

A multimodális biomarker-gondolkodás nem korlátozódik a depresszióra és a pszichózisra. OCD-ben is megjelentek a precíziós pszichiátriai áttekintő tanulmányok, amelyek kifejezetten képalkotó, EEG és más multimodális adatok integrációját tekintik a következő nagy lépésnek.

A transzdiagnosztikus irány egyre fontosabb, a precíziós irány nem feltétlenül a klasszikus kórképekhez keres markereket, hanem olyan dimenziókhoz, mint például szuicidalitás, kognitív diszkontroll, vagy a gyulladásos állapot. Ez az irány logikailag jól illeszkedik a hálózati pszichiátriához és az RDoC-szemlélethez is.

A leírtak szerint az egy biomarker helyett biomarker-panelek keresése, azonosítása tűnik fontosnak. A legtöbb komoly áttekintő tanulmány ma már nem hisz abban, hogy lesz egyetlen depresszió teszt vagy szkizofréniavérmarker. Sokkal valószínűbb a többforrású, „valószínűség- profilalkotás”.

A második ígéretes csoport a kezelési válasz előrejelzésének kutatása, mely valószínűleg előbb kerül a klinikai gyakorlatba, mint a diagnosztikai forradalom. Terápiás döntéstámogatásra – például ki reagálhat egy adott szerre, ki eshet vissza, ki tartozik az inflammatorikus alcsoportba – hamarabb lesz használható modell, mint nozológiai újrendezés.

A digitális és biológiai szintek összekapcsolása lesz a következő nagy ugrás, az igazán informatív modellek azok lesznek, amelyek hosszmetsetben egyesítik a tüneti, viselkedési, élettani, és molekuláris jeleket.

A legnagyobb kihívás továbbra is a reprodukálhatóság. Sok tanulmány kis mintás, egyközpontú, keresztmetzeti, és technikai értelemben túlillesztett. A pszichiátriai kimenetek maguk is változékonyak, a betegállapot időben fluktuál, a környezet erősen befolyásoló tényező, és a kezelési utak polifarmáciával, pszichoterápiával, alvással, szociális faktorokkal keverednek.

A multimodális biomarkerprofil kutatás a precíziós pszichiátria központi tengelye. A legerősebb bizonyíték depresszió kutatásban gyűlik, főként olyan integratív biológiai megközelítésben, amely több molekuláris réteg együttes vizsgálatával próbálja feltárni a kóros folyamatokat. A megértéshez szorosan társulnak a neuronális képalkotó technikák alkalmazásából, az inflammációs és digitális marker keresésekből származó eredmények. Pszichózisban és OCD-ben szintén gyors a fejlődés, de a transzláció lassabb. A mentális zavarok komplex, több rendszerből álló biológiai hálózatok diszfunkciója, melynek egyik nagyon fontos üzenete az, hogy a jövő nem egyetlen biomarkeré, hanem az integrált, validált, klinikailag értelmezhető biomarker-ökoszisztémáé.

Üdvözlettel,

FALUDI GÁBOR
főszerkesztő