

Komorbiditás – a psziché és a szóma összefüggései az új ismeretek alapján

KOVÁCS GÁBOR

Pozitron Diagnosztikai Központ, Budapest

A komorbiditás a medicina multikauzális, több szinten megjelenő, sokarcú jelensége. Az elmúlt időszakban többféle meghatározásával találkozhattunk, az egyik legrégebbi, Feinstein által megfogalmazott definíciója a legelfogadhatóbb. Az epidemiológiai adatok a komorbiditás magas előfordulását mutatják, mégis a vizsgálatok szerint aluldiagnosztizált, és a betegek általában nem részesülnek adekvát kezelésben, amelynek oka lehet a még nem megválaszolt kérdések sokasága. Néhány közülük: létezik-e egyáltalán komorbiditás; validak-e az epidemiológiai vizsgálatok; milyen jellegű a szomatikus és pszichológiai folyamatok közötti összefüggés; mely faktorok vesznek részt a kétirányú kapcsolat létrejöttében; hogyan kezeljük a párhuzamosan manifesztálódó betegségeket; melyik a legjobb ellátási forma ebben a betegcsoportban. A szerző célja az újabb ismeretek segítségével a komorbiditás különböző aspektusainak áttekintése volt. A kiindulási pont a közös biológiai alap (patofiziológiai végpont), amely a szomatikus és pszichiátriai betegségek kialakulását indukálja. A folyamat korábbi szereplői az egyéntől függő (életmód) vagy független (genetikai) rizikótényezők, amelyek befolyásolják a közös biológiai alap létrejöttét. Mind ezek a faktorok, mind a patofiziológiai végpontok egymással kölcsönösen összefüggésben vannak, de egy közülük a domináns tényező. A szerző úgynevezett „dominancia koncepciója” az újabb biológiai, pszichofiziológiai vizsgálati eredményeken alapul, és bár további bizonyító adatok szükségesek, segítséget nyújthat egyrészt a párhuzamosan zajló fiziológiai folyamatok, betegségek alapjainak értelmezésében, másrészt a kezelési stratégiák kidolgozásában. A komorbiditás következménye a magas korai halálozás, a betegek életminőségének romlása, ezért fontos a minél korábbi és pontosabb diagnosztika valamint az adekvát terápia.

(Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(4): 169–180)

Kulcsszavak: komorbiditás, szomatikus, pszichiátriai, rizikófaktorok, biológiai alap, dominancia

A klinikus számára mind a diagnosztikában, mind a terápia megválasztásában nehézséget jelent, ha két vagy több betegség együttes előfordulásával találkozunk. Mind a szomatikus, mind a pszichiátriai diszciplína specialistája gyakran szembesül azzal a kérdéssel, hogy a beteg panaszai, tünetei háttérben vajon „lelki” vagy „testi” folyamatok zajlanak, diagnosztikai tevékenysége meddig terjedjen, egyedül kompetens-e az állapot megítélésére, az általa helyesnek tartott beavatkozás a párhuzamos kórállapotot milyen mértékig befolyásolja. A különböző indíttatású, elsősorban „real world” vizsgálatok eredményét módosíthatják a komorbid betegségek, ha pedig az aktuálisan párhuzamosan fennálló betegség kizáró kritériumot jelent, a kapott adatok validitása kérdőjeleződik meg. Közhelyként használjuk a test és lélek egységét,

ugyanakkor keveset foglalkozunk azokkal a vizsgálati eredményekkel, amelyek feltárják a kapcsolódási pontok egyes elemeit, köztük a terápiás lehetőségeket. Fontos információ minden szereplő számára, hogy a betegségek komorbid manifesztációja szignifikánsan jelentősebb terhet jelent a beteg számára, lényegesen befolyásolják a funkcionálását, körükben sokkal gyakoribb a munkaképtelenség, mivel a kórfolyamatok negatívan befolyásolják egymás lefolyását, kimenetelét. Az alábbiakban a pszichiátriai és szomatikus betegségek komorbiditásának etiológiájával, megjelenési jellemzőivel, kezelésével foglalkozom, csak érintve a pszichés/pszichés komorbiditást, ami külön tárgyalást igényelne. Nem foglalkozom a pszichiátriai diagnosztikában jelenleg használatos olyan fogalmakkal, mint a pszichoszomatika, szomatiform zavar,

hipochondria, a pszichés/pszichés komorbiditással pedig csak érintőlegesen. A hangsúlyt a pszichiátriai és szomatikus kórfolyamatok tárgyalására helyezem.

A KOMORBIDITÁS MEGHATÁROZÁSA

A közelmúltban megjelent igen alapos feldolgozást tartalmazó közlemény (Jakovlevic & Crncevic, 2012) a komorbiditás 15 meghatározását sorolja fel különböző szerzőktől, figyelembe véve egy korábbi hasonló áttekintést (Krueger & Markon, 2006). A meghatározások közül az első és máig is alapvető definíció Feinstein (1970) nevéhez fűződik: „A komorbiditás egynél több specifikus betegség fennállása egy betegben, egy meghatározott időszak alatt.” Ez a meghatározás tömör és egyértelmű, a későbbi szerzők tulajdonképpen csak egy-egy új szemponttal egészítették ki a saját verziójukat (a betegségek megjelenésének kronológiája, ok-okozati kapcsolatok, háttér mechanizmusok stb.), az általuk felvetett kérdésekhez igazítva.

Az 1. ábrán látható például, hogy az időbeliség vonatkozásában a betegségek előfordulásának több variációja lehetséges. A legjellemzőbb három változatot tüntettem fel az A és B betegség összefüggésében. Több kérdés is felmerülhet. Kritériuma-e a komorbiditásnak az, hogy a betegségek tünetei egy időben jelen legyenek, azaz a két vagy több „kórfolyamat” zajlása párhuzamos legyen? Ha nem, akkor milyen időtávot kell meghatározni a két betegség időbeli lezajlása között? Csak krónikus betegségeket lehet figyelembe venni, vagy egy krónikus betegségnek mindenképpen zajlania kell? Valderas és mtsai (2009) több korábbi véleménnyel egyezően fontosnak tartja a megjelenés sorrendjét és meghatározónak tartja az elsőként manifesztálódó, azaz az index betegséget.

Gyakran találkozhatunk a „multimorbiditás” kifejezéssel, amely több betegség együttes előfordulása egy betegnél (Bayliss et al., 2008), ugyanakkor zavaró, hogy gyakran e fogalom használata index betegség meghatározása nélkül történik. Az időbeliségnek mind az epidemiológiai, mind az etiológiai vizsgálatokban jelentősége lehet (Valderas et al., 2009).

A komorbiditás fennállása során a betegségek közötti összefüggés jellege a legjelentősebb kérdés. A 2. ábrán leegyszerűsítve két betegség együttes megjelenésének négy lehetséges módját ábrázoltam. Az első a véletlen, egymástól független manifesztáció. Elméletileg lehetséges, de néhány kivételtől eltekintve az epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint jóval erősebb a valószínűsége a komorbiditások kialakulásának a véletlen egybeesésekhez képest. A második variáció szerint az egyik betegség közvetlen okozója

a másiknak. Hangsúly a közvetlen van. Elméletileg ez is lehetséges, de kicsi a valószínűsége. Helytelen, amikor azt mondjuk, hogy a hipertónia okozza a kardiovaszkuláris betegséget, hiszen több más faktornak kell közrejátszania, és a magas vérnyomást csak rizikótényezőként tarthatjuk számon. A harmadik lehetőség: ugyanaz a rizikófaktor okozza közvetlenül a komorbid betegségeket. Például egyes genetikai faktorok vagy a stressz mint fiziológiai folyamat elvezet két különálló betegség kialakulásához, de „közvetítő” tényezőkön keresztül. A későbbiekben részletesebben ismertetett negyedik variáció tartható reálisnak a valódi komorbid betegségek etiológiájában. Valderas és mtsai (2009) közleményükben a rizikófaktorok és két betegség közötti összefüggést ábrázolják szemléletesen, ami lényegében az előzőekben leírt negyedik lehetőség tovább bontása. Természetesen a komorbiditás/multimorbiditás kérdését tovább bonyolítja, ha nem csak két rizikófaktorról és nem csak két betegségről van szó. A pszichiátriai és szomatikus betegség kétirányú összefüggését az jelenti, hogy az előbbinek pszichológiai és fiziológiai hatásai (pl. krónikus stressz), utóbbinak pedig a pszichoszociális és biológiai következményei újabb rizikótényezőt jelentenek és befolyásolják a biológiai alapot, a „patofiziológiai végpontot”, amelyet Tanti és Belzung (2010) depresszióval kapcsolatban írt le.

Mindaddig, amíg nincsenek egyértelmű bizonyítékok két betegség komorbiditásának valódi eredetére, addig az epidemiológiai adatokra hagyatkozunk, miszerint akkor feltételezhetünk oki kapcsolatot, ha a két betegség együttes megjelenése statisztikailag szignifikáns korrelációt mutat.

A KOMORBIDITÁS „KOMPONENSEI”

Tünet – tünetegyüttes – betegség?

A fentiekben mindvégig betegségeket említettem. A klasszikus medicinális diagnosztika szerint a betegségek tünetegyüttesekből (szindróma), a szindrómák pedig tünetek együtteséből állnak össze. Vajon egy-egy tünet vagy egy-egy szindróma és egy velük együtt előforduló, tőlük „független” betegség között fennállhat-e „komorbiditás” (lásd 3. ábra)? A nem gyógyszer okozta diszlipidémia/metabolikus szindróma és a depresszió összefüggésének nagy a valószínűsége. A feltételezett alapmechanizmus szerint a megnagyobbodott abdominális adipociták egyrészt az immunrendszeren keresztül depresszív állapothoz vezetnek, másrészt a leptin/rezisztin/adiponektin hormonháztartás egyensúlyának felbomlása révén a HDL

koleszterin-szint emelkedik, az LDL szint csökken, a glukóz szint emelkedik. Komorbiditásról beszélhetünk, vagy a diszlipidémiáról mint a depresszió rizikótényezőjéről, hiszen egyéb centrális és perifériás faktorok is involválódnak (Saravane, 2012).

A demenciák mindegyike bizonyítottan organikus folyamat pszichés tünetek manifesztációjával. Ezek egy része a demenciára jellegzetes (memóriefunkciók), másik része mind a demenciában, mind a depresszióban megjelenhet, így az anhedónia, az akarati és érzelmi élet nivellálódása, valamint az úgynevezett szomatikus tünetek (alvás, étvágy). Beszélhetünk-e a demencia és depresszió komorbiditásáról, vagy minden tünet az organikus folyamat eredménye? Az utóbbi időszak vizsgálatai (képalkotók) alapján a „késői depressziót” nem önálló betegségként definiálhatjuk, amit indirekte alátámaszt az, hogy antidepresszívummal történő terápiája csak viszonylagos sikerrel jár.

Pszichés – szomatikus?

A komorbiditás megvalósulhat szomatikus/szomatikus, szomatikus/pszichiátriai és pszichiátriai/pszichiátriai relációban. Az első lehetőség tárgykörét nem elemeznénk. Ami a pszichiátriai komorbiditást illeti, a szakemberek között nincs egyetértés. Az egyik leg-sarkosabb megfogalmazás Mario Maj (2005) nevéhez fűződik. Szerinte két vagy több pszichiátriai betegség együttes előfordulását komorbiditásnak diagnosztizálni inkorrekt, mivel nem világos, hogy vajon a diagnózisok aktuálisan két különálló entitást fejeznek-e ki, vagy egy entitás sokféle manifesztációjáról van szó. Gondoljunk akár a depresszió kritériumait kimerítő affektív tünetegyüttesre szkizofréniában, vagy a generalizált szorongás és a depresszió együttes megjelenésére. Jelenleg pro és kontra egyértelmű bizonyíték nem áll rendelkezésre, a tünettani átfedések, a háttérben zajló fiziológiai folyamatok feltárása egyre inkább a dimenzionális diagnosztikai rendszerek felé terelik gondolkodásunkat. A kérdés megválaszolását a biológiai és pszichés folyamatok pontos feltárása teszi majd lehetővé. A pszichopatológiai és biológiai kapcsolódások újfajta megközelítése a már néhány éve elindított Research Domain Criteria (RDoC) Project (Insel, 2014).

A KOMORBIDITÁS ETIOLÓGIÁJA

Egyre több vizsgálat zajlik a szomatikus és pszichiátriai betegségek komorbiditásának tárgykörében. A tudomány történetét végigkíséri a test/lélek egy-

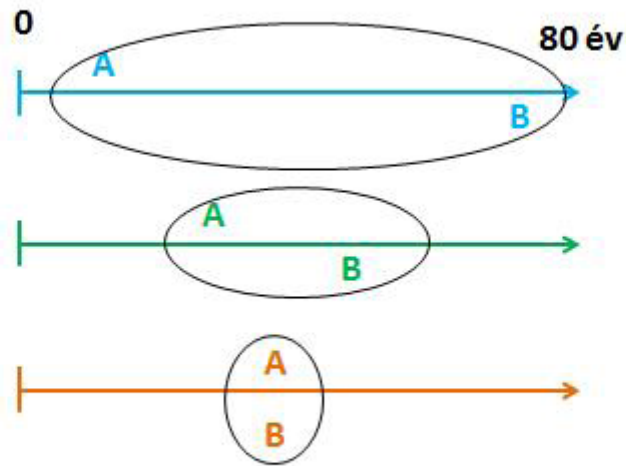
ségének paradigmája, amely azonban koronként más, részletesebb, validabb tartalommal töltődik fel. A pszichés/szomatikus komorbiditás összefüggéseit vizsgálni és az eddigi eredményeket áttekinteni az 1. ábra 4. variációja szerint érdemes.

Az organikus alap / patofiziológiai végpont és a rizikótényezők

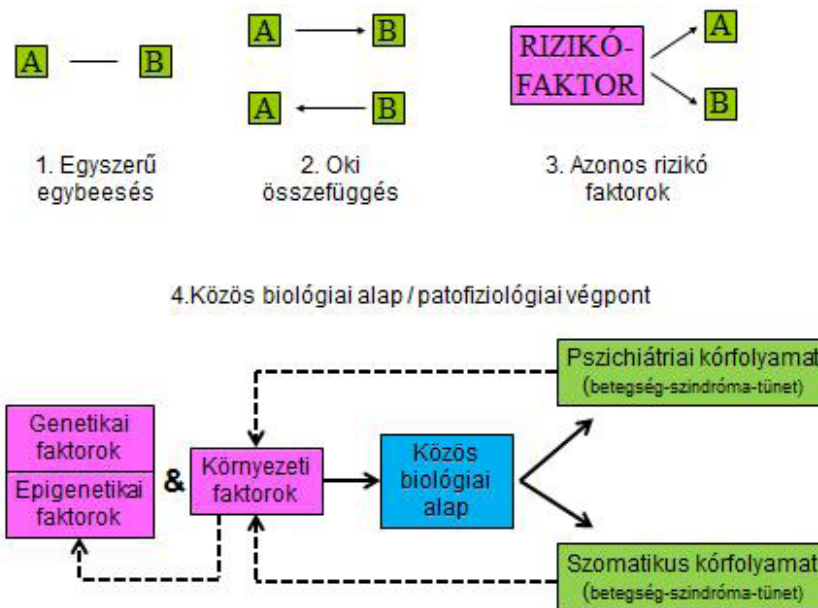
Kiinduló pontnak tekintsük az organikus alapot, más terminológiával az úgynevezett patofiziológiai végpontot (Tanti & Belzung, 2010), amely meghatározza a szomatikus és pszichés kórfolyamat manifesztációját egyaránt. Példa a metabolikus szindróma, amely egyrészt kardiológiai betegséghez vezethet, másrészt depresszióhoz, vagy például a hipofízis-hipotalamusz-mellékvese (HPA) tengely diszregulációja összefügghet pajzsmirigy betegség kialakulásával és ezzel párhuzamosan pszichiátriai zavarral. Tanti és Belzung (2010) modelljüket a depresszió etiológiájának és a depresszió terápiájának megértéséhez alkották meg, azonban alkalmazható a komorbiditás folyamatának értelmezésére is. Az organikus alap/patofiziológiai végpont kialakulásához viszont rizikófaktorok, triggererek, genetikai és/vagy környezeti tényezők hatása szükséges. A depresszió genetikai hátterét alapvetően a szerotonin rendszert expresszáló gének (szerotonin transzporter gén, szerotonin 1, 2, ... receptor gén) jelentik, azonban az utóbbi időben megjelent vizsgálatok szerint a dopamin rendszer elemeit expresszáló gének is szerepet játszanak (Pearson-Fuhrhop et al., 2014). A trombociták működésében (aktivitás szintje, aggregáció) a szerotoninnak kiemelt jelentősége van, így az előzőekben említett genetikai tényezők a trombózisban, miokardiális infarktuszban alapvető rizikófaktort jelentenek (Péter et al., 2008). Tehát egy szereplő, azaz a szerotonin mind centrális, mind perifériás jelenlétével és működésével a pszichés és szomatikus komorbid folyamatok egyik szereplője.

A „külső” rizikótényezők között kiemelkedő jelentőségű a stressz. Materiális vagy pszichológiai stresszor egyaránt kiváltója lehet a szervezet adaptív folyamatának, amelynek központi szereplője a HPA tengely. Amennyiben a fiziológiai folyamat során nem áll helyre a homeosztázis, a diszregulált működésnek egyrészt centrális, másrészt perifériás következménye van. Centrálisan a neurotransmitter rendszerek jelátviteli zavara áll be, amely a neuronális körök felbomlásához, ami pedig pszichopatológiai manifesztációkhoz vezet. Ugyanakkor amennyiben a stressz mint fiziológiai folyamat a HPA tengelyen keresztül a szervezet maladaptációját eredményezi,

1. ábra A komorbiditás egynél több specifikus betegség fennállása egy betegnél egy adott időszak alatt



2. ábra Komorbiditás – lehetséges összefüggések betegségek (A, B) között



az immunológiai, endokrin, és autonóm rendszerek patológiás működése következik be, és ezzel végső soron szomatikus betegségek manifesztálódnak. Ebben az esetben tehát a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely az organikus alap vagy patofiziológiai végpont.

Ahhoz azonban, hogy a rizikótényezők pszichiátriai és szomatikus komorbid betegségeket indukáljanak, szükséges a centrális (agyi/pszichológiai) és a perifériás vulnerabilitás – reziliencia (rugalmasság) egyensúly már korábban a sérülékenységi irányába billenjen. Ebben pedig a korábbi triggererek által bekövetkezett változások játszanak szerepet, például a kora gyermekkori pszichotrauma, vagy akár az anyaméhben átvészelt fertőzés.

A pszichiátriai és szomatikus betegségek kialakulásában kimutathatók az egyidőben valamint kaskádszerűen egymást követő, komorbiditás esetén ugyanazon számos tényező hatása.

Az etiopatogenezis megértéséhez többdimenziós, a lehető legtöbb diszciplína eredményeit figyelembe vevő szisztémára van szükség, mint amilyen Stapelberg és mtsai (2011) modellje, amelyben egyértelműen követhető az egyes faktorok (stressz, immun, metabolikus, endotél, életviteli stb.) kölcsönhatása, és segítségével kapcsolódási hálózat megrajzolása lehetséges. Egy-egy marker meghatározása során nem minden vizsgált személynél lehetett a normáltól való eltérést kimutatni például a CRP szintben, vagy a citokinek aktivitásában, vagy a genetikai háttérben, annak ellenére, hogy lényegében a fenotípusban lényeges különbség nem volt. Következésképpen ugyanazon fenotípus háttérben nagy valószínűséggel a patológiában szerepet játszó tényezők közül egy-egy domináns faktor meghatározó jelentőséggel bír.

A genetikai dominancia egyik lehetséges szereplője a katekol-O-metil-transzferáz (COMT) enzim expresszálo gén polimorfizmusa. A val/val allélt hordozóknál PET segítségével kimutatott prefrontális aktivitás fokozott volta már a stresszre adott választ is befolyásolja (Hernaus et al., 2013). Ez a genetikai polimorfizmus azután befolyásolja az egész stressz folyamatot, centrális és perifériás fiziológiai következményekkel. Egy áttekintő közlemény szerint pedig egyértelmű, hogy a dopamin rendszer szereplőit, köztük a dopamin szinaptikus szintjét szabályozó COMT enzim expresszálo gének polimorfizmusa a depresszió kialakulásában is meghatározó tényező (Pearson-Fuhrhop et al., 2014).

A HPA (stressz) tengely is domináns szerepet tölthet be a komorbiditás etiopatogenezisében azáltal, hogy diszregulációjának centrális és perifériás hatásai vannak, így a pszichés és szomatikus kórfolyamatokat

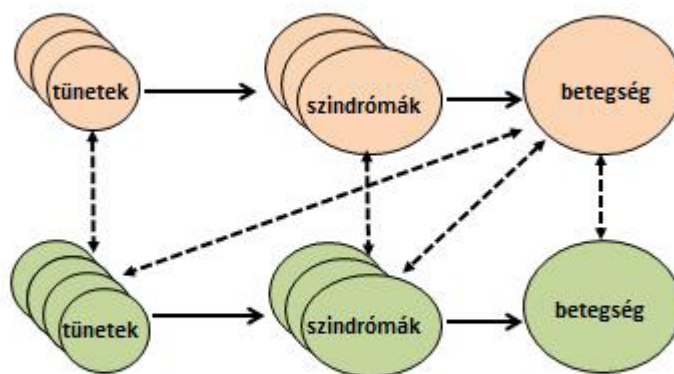
meghatározhatja. Többek között a szimpatikus/paraszimpatikus idegrendszer egyensúlyának felbomlása, közvetve és közvetlenül az ateroszklerózis kialakulása, az immun- és endokrin rendszer modulálása vezet szomatikus betegségekhez. Centrális hatása a szenzoros-affektív inputok felbecsülésének modulálása, ami befolyásolja azok feldolgozását és az outputot, a választ, azaz az affektív patológia kialakulását (Willner et al., 2013).

A korábban említett modellek alapján a gyulladós folyamatoknak is tulajdoníthatunk domináns szerepet a komorbid szomatikus/pszichiátriai folyamatokban. Az inflammátoros citokinek szintjének, illetve aktivitásának a fokozódása közvetlenül érinti az agyi folyamatokat, a mikroglia aktivációjával, a glutamát rendszer diszregulációjával neurotoxikus hatást kifejtve befolyásolja a pszichés működéseket, pszichiátriai betegségeket manifesztálva. Nem részletezve a periférián is patológiás immunológiai folyamatokat, végső soron autoimmun betegségeket indukálhat. Ugyanakkor befolyásolja a HPA rendszer működését, a metabolikus funkciókat, amelyek azután közvetlenül vagy közvetve szintén szomatikus és/vagy pszichiátriai betegségekhez vezetnek (Stapelberg et al., 2011; Tanti & Belzung, 2010).

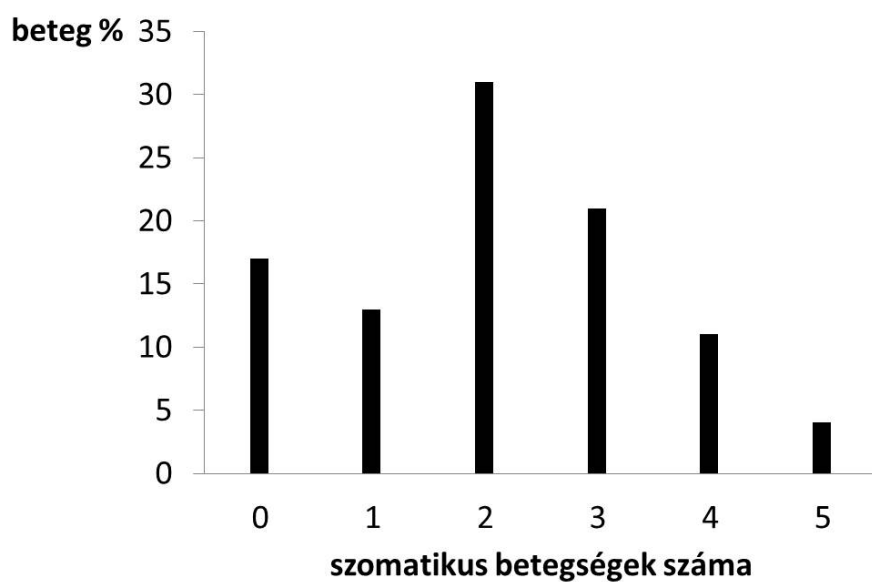
A rizikófaktorok lehetnek az egyéntől függő, illetve független tényezők. Az életmód, a fizikai aktivitás, a táplálkozás anomáliái mind-mind rizikótényezői a patofiziológiai végpont kialakulásának, ezáltal a komorbid betegségeknek. Természetesen a kialakuló akár pszichiátriai, akár szomatikus betegség örödi körként egyben rizikótényezőként felfogható. Gondoljunk csak a szkizofrénia és diabétesz komorbiditására, amikor is a pszichiátriai betegség jellemzőjeként beszűkülő életvitel, csökkenő fizikai aktivitás, nem kontrollált étkezési szokások tovább ronthatják a szomatikus folyamatokat.

Az egyéntől független tényezők példája a genetikai háttér, a fertőzés, a stresszorok (materiális/pszichológiai), a balesetek. A genetikáról az előzőekben már volt szó. A stresszorok hatása függ az egyén pszichés és szomatikus vulnerabilitásától. Ha például a megküzdő mechanizmusok jól működnek, kisebb a valószínűsége akár szomatikus, akár pszichés kórfolyamatok beindulásának. Egy pszichotraumával járó fejsérülés következtében az agy biokémiai mechanizmusainak diszregulációja patofiziológiai végpont lehet, amely talaján egyrészt enyhe traumás agyi sérülés tünetei perzisztálhatnak, illetve hosszabb távon demencia alakul ki, másrészt poszttraumás stressz betegség (PTSD) tartós fennállása következhet be (Stein & McAllister, 2009).

3. ábra A komorbiditás „kiterjesztése”



4. ábra Komorbid betegségek száma betegenként (n=100)



Teoretikus megközelítés

A fentiekben egyszerű összefüggéseket vázoltam fel, azonban egyértelmű, hogy a rizikófaktorok valamint a patofiziológiai végpontok egymással összefüggésben, interakcióban működnek. Feltételezhető azonban, hogy ugyanannak a fenotípusnak vagy akár a komorbiditásnak a kialakulásában egy-egy folyamat (HPA tengely, immunrendszer, metabolikus rendszer stb.) döntő szerepet játszik. Felállítható tehát egy „dominanciaelmélet”, amely szerint bár több faktor együttesen van jelen és fejt ki hatását, közülük egy meghatározó a folyamatokban.

Ilyen megközelítése a témakörnek eddig nem szerepelt a szakirodalomban. A fentiekben tárgyalt etiológiai vonatkozások mellett a terápiás fejezetben utalok azokra az adatokra, amelyek beilleszthetők ebbe a hipotézisbe.

A KOMORBIDITÁS, MINT A MEDICINA LÉNYEGES RÉSZÉ

A komorbiditás epidemiológiája

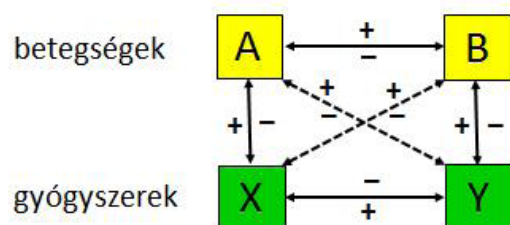
A pszichiátriai és szomatikus betegségek együttes előfordulását vizsgálva megállapítható, hogy a folyamatok komplexek, döntően kétirányúak, sok rizikótényezőnek, közvetítő faktornak van szerepe. Az okozati összefüggések feltárása nem könnyű, azonban az epidemiológiai vizsgálatok indirekt bizonyítékkal szolgálnak arra, hogy a komorbiditásban szereplők között összefüggés van, hiszen mind a pszichiátriai betegségek előfordulása szomatikus betegekben, mind a szomatikus betegségek előfordulása pszichiátriai betegekben szignifikánsan magasabb az átlag populációhoz képest. A rendelkezésre álló adatok szerint a felnőtt népesség közel 60%-a szenved valamilyen szomatikus betegségben, közülük közel 30%-ban mutatható ki pszichiátriai zavar. A teljes populációt figyelembe véve 25% a pszichiátriai betegség előfordulása és ebben a körben 68% az, akinél szomatikus betegség is diagnosztizálható (Goodell et al., 2001). Két magyarországi adatot emelnék ki. Korábban vizsgáltuk a szomatikus betegségek előfordulását hospitalizált pszichiátriai betegek körében (Peter & Kovács, 2006). A 4. ábra mutatja, hogy a pszichiátriai ok miatt kórházban fekvő betegek mindössze 17%-a nem szenvedett szomatikus betegségben, 70%-nál ugyanakkor 2 vagy több komorbid kórfolyamat miatt igényelt kezelést. Utóbbiak között a szív-érrendszeri, gasztrointesztinális és mozgásszervi betegség előfordulása volt a leggyakoribb. Egy kórházi osztályokon

szomatikus betegség miatt kezelték körében (n=2444) végzett vizsgálat szerint a Beck depressziós skálán mérve a vizsgáltak közel felénél lehetett kimutatni depresszív tüneteket, közel 20%-nál közepes-súlyos fokban (Vincze et al., 2004).

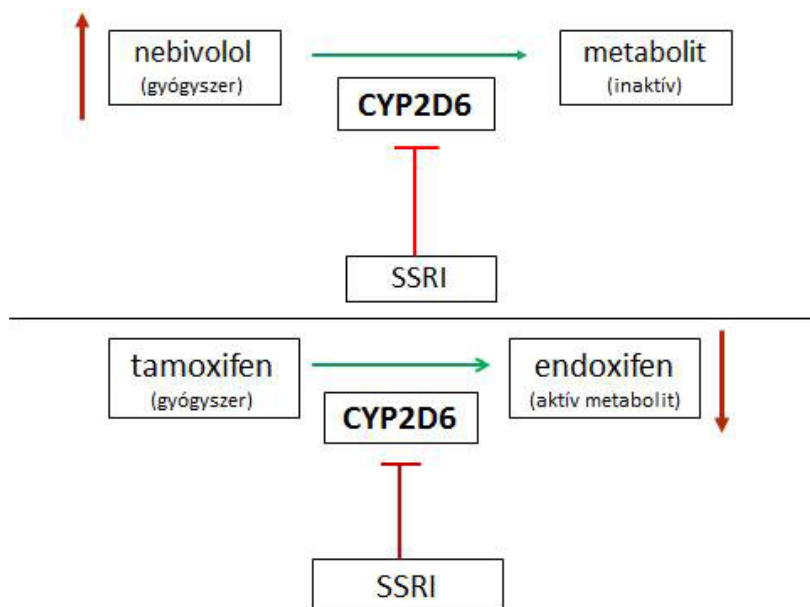
A kanadai kutatási szervezet (CANMAT) az eddigi vizsgálati eredmények alapján összefoglalta a depresszió és a szomatikus betegségek kétirányú kapcsolatára vonatkozó adatokat (Ramasubbu et al., 2012). Ezek szerint például a depresszió 4-6-szorosra emeli az epilepszia, közel kétszeresre az iszkémiás stroke és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának rizikóját. Ugyanakkor a depresszió negatívan befolyásolja a szomatikus betegségek lefolyását is. A stroke mortalitását 3,4-szeresére emeli és a funkcionális felépülést hátráltatja. A diabétesz és depresszió komorbiditása során korábban következnek be a vaszkuláris komplikációk és funkcionális károsodások. Az is nyilvánvaló, hogy a szomatikus betegségek súlyosbítják a depressziós tüneteket. Kétségtől a legtöbb vizsgálat a depresszió komorbiditásával foglalkozik, azonban például egy korábbi nagy populációt felölelő felmérés szerint a szkizofrén és szkizoaffektív betegek körében a hipotireózis kialakulásának rizikója közel háromszoros, a hepatitisz pedig hétszeres (Carney et al., 2006). PTSD-s betegek körében szignifikánsan magasabb volt többek között a gasztrointesztinális rendszer ulkusa, a légzőszervi megbetegedések és a migrén (Sareen et al., 2007). Egy nagy populációt felölelő dán vizsgálat azt találta, hogy bipoláris és szkizofrén betegek körében a krónikus szomatikus betegségek incidenciája szignifikánsan magasabb, mint a pszichiátriai ok miatt nem kezelték. Kivételt egyes tumoros betegségek jelentettek (Laursen et al., 2011). A pszichiátriai világszövetség áttekintése arra hívja fel a figyelmet, hogy a súlyos pszichiátriai betegségek mindegyikénél szignifikánsan magasabb a fizikális megbetegedések előfordulása, és ez fordított arányban is igaz.

A mortalitásra vonatkozó adatok pedig azt mutatják, hogy a pszichiátriai betegek körében az „elkerülhető” „idő előtti” halálozás előfordulása kétszer-háromszor magasabb, mint az átlag populációban, és ezek 60%-a a komorbid szomatikus megbetegedések következménye (DeHert et al., 2011). Egy közelmúltban megjelent svéd populációra vonatkozó vizsgálat több mint nyolcezer szkizofrén beteg követése során az idő előtti halálozás 12-15 év volt, és az idő előtti elhalálozás leggyakoribb oknak a kardiovaszkuláris folyamatokat találták (Crump et al., 2013). Egy korábbi vizsgálat szerint a szkizofrén betegek 20-25 évvel hamarabb halnak meg, mint az

5. ábra Potenciális kölcsönhatások a komorbid betegségek terápiája során



6. ábra Gyógyszerinterakciók (példák)



várható volna (Kilbourne et al., 2009). Ezek az adatok is arra utalnak, hogy a pszichiátriai betegek körében a szomatikus betegségek előfordulása és ennek következményeként a korai halálozás sokkal inkább „szokványos, semmint kivételes”.

A KOMORBIDITÁS A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Betegellátás

Minden eddigi vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a pszichiátriai és szomatikus betegségek rizikófaktorai precipitálják egymás korai manifesztációját, negatívan befolyásolják a másik folyamat lefolyását, végkimenetelét. Mindezek miatt rendkívül fontos lenne a korai felismerés, diagnózis, kezelésbe vétel és követés. Ennek ellenére nagyon gyakori az a megállapítás, hogy a komorbid szomatikus és pszichiátriai kórfolyamatok egyike vagy másika aluldiagnosztizált és alulkezelt. Egyszerűen fogalmazva a szomatikus orvoslással foglalkozó specialista vagy az alapellátó nem fordít kellő figyelmet a pszichés állapotra, pedig legalább a pszichiátriai betegség gyanújának felmerülése az ő kompetenciájuk. A másik oldalon pedig a pszichiátriai terület specialistái megelégszenek a lelki folyamatok elemzésével és befolyásolásával. Kérdés, hogy az összefüggések ismeretének hiánya, a felszínesség, vagy akár a racionalitás elutasítása az ok. Holott a pszichiáternek mint a medicina művelőjének kompetenciája ki kell terjedjen a komorbiditás minden aspektusára, ugyanakkor más szakterületek (pszichológus, pszichoterapeuta) művelőitől kevésbé várható el ugyanez. Persze ezáltal felvetődik a kérdés, hogy ki legyen az, aki a diagnózist felállítja. Az, aki képes az alapvető differenciáldiagnosztikai teendők meghatározására.

Persze szervezési kérdések is felmerülnek. Egy svéd vizsgálat szerint a pszichiátriai betegek korai halálozásában nemcsak maga a komorbid szomatikus betegség, hanem az ellátók felkészültsége és az ellátó rendszer minősége egyértelmű szerepet játszik (Björkenstam et al., 2012).

Olyan struktúrára van szükség, amely a szomatikus specialisták-pszichiáterek-alapellátók integrációja, amelyben a szereplők egymás mellé rendelve, szorosan együttműködnek, úgy, hogy egyikőjük a koordinátor (Voinov et al., 2013). Egyes vélemények szerint pedig a liaison pszichiátriának kellene nagyobb hangsúlyt kapnia olyan interdiszciplináris ellátást létrehozva, amely a tradicionális reaktív helyett a proaktív szemléletet képviseli (Kathol et al., 2009).

Felismerés

Számos vizsgálat felhívja a figyelmet a felismerés hiányosságára, ami mindkét oldal részéről központi probléma. A CATIE szkizofrénia vizsgálat egyik eredménye szerint a bevonáskor a komorbid szomatikus betegségek közül a cukorbetegség 30%-a, a hipertóniások 62%-a nem volt felismerve, illetve kezelve, míg diszlipidémiára 88% nem kapott gyógyszert (Nasrallah et al., 2006). A pszichiátriai világszövetség edukációs moduljaként megjelent közlemény ismerteti azokat az akadályokat, amelyek nehezítik pszichiátriai betegeknél a szomatikus folyamatok felismerését és kezelését (DeHert et al., 2011). Ezek (egy-egy példa kiemelve):

- betegtől, betegségtől függő – compliance hiánya;
- terápiával összefüggő – gyógyszerek mellékhatása;
- pszichiáter részéről – fizikális betegség tüneteinek pszichoszomatikusnak minősítése;
- más orvosi specialista – fizikális betegség tüneteinek pszichoszomatikusnak minősítése;
- ellátó rendszer oldaláról – konszenzus hiánya a komorbid beteg menedzseléséről.

Terápia

A szomatikus/pszichiátriai komorbiditás nagy száma és változatos formában való megjelenése terápiás vonatkozásban kihívást jelent mind a két fél számára. Az adekvát diagnózisok megállapítása után az egyénre szabott terápia elveit figyelembe véve lehet a terápiákat megválasztani és összehangolni. Azaz ismerni kell a terápiák egymásra, illetve a komorbid betegségekre kifejtett hatását (lásd 5. ábra). Ha csak egy-egy szomatikus gyógyszert és pszichofarmakont alkalmazunk, akkor is többféle kölcsönhatásra kell számítanunk. Az alkalmazott gyógyszerek pozitívan és negatívan befolyásolhatják a kórfolyamatokat (farmakodinámia), de a fiziológiai történések is befolyásolhatják a gyógyszerek hatását (farmakokinetika), sőt a farmakonok egymással interakcióba is léphetnek. Utóbbira két egyszerű példa látható a 6. ábrán. Egy hipertóniás beteg az utóbbi időben gyakran alkalmazott béta-blokkolót, nebivololt szed. Mivel depressziós lett, antidepresszívum vált szükségessé. Ha olyan SSRI-t választunk, amely erősen gátolja a CYP2D6 enzimet, a nebivolol plazmaszintje megemelkedik, hipotónia, bradikardia, gyengeség, szédülés kollapszus következhet be. A másik esetben a mamma karcinómában alkalmazott tamoxifent szedő betegnél depresszió miatt SSRI-t adunk, a gátolt CYP2D6 enzim nem bontja le aktív metabolitra a tamoxifent, így a várt

hatás elmarad. Az előzőekben olyan példákat hoztam fel, amikor két betegség együttes fennállásáról van szó, ugyanakkor saját vizsgálatunk is azt mutatta, hogy nem ritka a „multimorbiditás”, ezzel együtt a sokfajta gyógyszerelés (Peter & Kovács, G. 2006). Az ilyen, „szükséges” polifarmácia során a bekövetkező farmakodinamiás, farmakokinetikai és interakciós történések nem igazán feltártak, nehezen kiszámíthatók.

A korábban már említett patofiziológiai végpontok egyben a terápia kiinduló pontjai lehetnek. Erre két példát említhetünk. Terápiarezisztens depresszióskörében végzett kettős- placebo kontrollált vizsgálatot végeztek tumor-nekrózis faktor- alfa (TNF- α) antagonistá infliximab infúzióval. A pszichés állapot változását regisztrálták. A végpontban nem volt különbség a HAMD pontszámokban a placebo csoporthoz képest. Külön nézték azokat, akiknél a CRP > 5 mg/L értéket mutatott. Az infliximab csoport szignifikánsan jelentősebb HAMD pontszám csökkenést mutatott a placebóval kapottakkal összehasonlítva (Raison et al., 2013). Egy másik, szintén infliximabdal végzett vizsgálatot olyan betegek körében végeztek, akiknél autoimmun betegség (spondylitis ankylopoetica) és depresszió komorbiditása állt fenn. Az infliximab infúziós terápia hatodik hetében a szomatikus betegség, ahogy várható volt, még változatlan képet mutatott, azonban a depressziós tünetek szignifikánsan csökkentek (Ertenli, 2012). A két vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az immunrendszerre mint patofiziológiai végpontra ható terápiával a depresszióknak mint fenotípusnak a tünetei szignifikánsan csökkenthetők voltak, pszichofarmakon nélkül. Elméletileg a pszichiátriai/szomatikus komorbiditás közös biológiai alapját (patofiziológiai végpontot) a pszichológiai intervenciók is kedvezően befolyásolhatják. A pszichoedukáció a rizikótényezőknél (például életmód megváltoztatása) keresztül indirekt módon, a kognitív terápiák viszont már közvetlenül is hatnak a patofiziológiai végpontra (Tanti & Belzung, 2010). Ugyancsak direkt hatása van a stresszel való megküzdés fejlesztésének, sőt a meditációnak is, hiszen nemcsak a pszichés állapot stabilizálásában segítenek, hanem egyértelműen befolyásolják a fiziológiai folyamatokat is (Kasala et al., 2014). A proaktív medicina képviselőiként a komorbid betegségek kialakulásában, a prevencióban is szerepet játszhatnak.

KONKLÚZIÓ

A pszichiátriai/szomatikus komorbiditás multikauzális, multidimenzionális folyamat eredménye, amely a gyakorlatban aluldiagnosztizált és alulkezelt annak

ellenére, hogy az epidemiológiai vizsgálatok szerint előfordulásuk igen gyakori. Az etiológiai vizsgálatok alapján egyre valószínűbb, hogy genetikai faktorok és környezeti (extrinzik és intrinzik) hatások interakciója közös biológiai alapot, a hálózati modellt adaptálva patofiziológiai végpontot hoz létre (Tanti & Belzung 2010), amely azután eredője a szomatikus és pszichés állapotnak. Ezek a végpontok egymással is kölcsönös kapcsolatban vannak, azonban valószínűleg a pszichés folyamatokban (mint ahogy a szomatikusban is) egy-egy patofiziológiai csomópont domináns szerepet játszik. Ezt kiderítve talán hatékonyabban tudjuk kezelni, vagy akár megelőzni a komorbid betegségeket. A „dominanciateória” érvényes lehet minden olyan esetben (komorbiditásban is), ahol a fenotípus hasonló (depresszió, szkizofrénia), a manifesztáció háttere azonban különböző útnak tulajdonítható. Természetesen mindezek igazolása vagy elvetése, más ok-okozati összefüggések megtalálásához további vizsgálatok szükségesek mind az alaptudományok, mind a klinikum oldaláról, azonban a szoros együttműködés nélkülözhetetlen. Új vizsgálati módszer, új szemlélet szükséges ahhoz, hogy a pszichiátriai folyamatokat, azok hátterét feltárjuk, valid noológiai rendszert alkossunk (Insel, 2014), és ezzel együtt közelebb kerüljünk a komorbiditás megfejtéséhez is. Áttekintésem nem törekedhetett teljességre, inkább csak segítséget kívántam nyújtani a továbbgondolkodáshoz, az eddigi klinikai tevékenységünk javításához.

Törekedtem olyan releváns közlemények idézésére, amelyek szabadon hozzáférhetőek a világhálón.

Nyilatkozat. A közlemény megjelenésével kapcsolatosan semmiféle összeférhetetlenség nem áll fenn.

E-mail: col.kovacs@gmail.com

IRODALOM

1. Bayliss, E.A., Edwards, A.E., Steiner, J.F., Main, D.S. (2008) Processes of care desired by elderly patients with multimorbidities. *Fam Pract*, 25(4):287-293.
2. Björkenstam, E., Ljung, R., Burström, B. et al. (2012) Quality of medical care and excess mortality in psychiatric patients—a nationwide register-based study in Sweden, *BMJ Open* 2012;2.
3. Carney, C.P., Jones, L., Woolson, R.F. (2006) Medical Comorbidity in Women and Men with Schizophrenia. A Population-Based Controlled Study *J Gen Int Med*, 21:1133-1137.
4. Crump, C., Winkleby, M.A., Sundquist, K., Sundquist, J. (2013) Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *Am J Psychiatry*, 170:324-333.

5. DeHert, M., Correll, C.U., Bobes, J. et al. (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10:52-77.
6. DeHert, M., Cohen, D., Bobes, J. et al. (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*, 10:138-151.
7. Ertenli, I., Ozer, S., Kiraz, S., Apras, S.B., Akdogan, A., Karadag, O., Calguneri, M., Kalyoncu U. (2012) Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatology International* 32: 323-330.
8. Feinstein, A.R. (1970) The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*, 23:455-468.
9. Goodell, S., Druss, B.G., Walker, E.R. (2001) Mental disorders and medical comorbidity. The synthesis project policy brief No 21. www.policysynthesis.org.
10. Hernaus, D., Collip, D., Lataster, J., Ceccarini, J., Kenis, G. et al. (2013) COMT Val158Met Genotype Selectively Alters Prefrontal [18F]Fallypride Displacement and Subjective Feelings of Stress in Response to a Psychosocial Stress Challenge. *PLoS ONE* 8(6): e65662.
11. Insel, T.R. (2014) The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *Am J Psychiat* 4:395-397.
12. Jakovlevic, M., Crncevic, Z., (2012) Comorbidity as an epistemological challenge to modern psychiatry *Dial Phil Ment Neurosci*, 5: 1-13.
13. Kasala, E.R., Bodduluru, L.N., Maneti, Y., Thipparaboina R. (2014) Effect of meditation on neurophysiological changes in stress mediated depression *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 20: 74-80.
14. Kathol R, Kunkel E, Weiner J. (2009) Psychiatrists for complex patients: Bringing value at the physical health and mental health/sunstance-use disorder interface. *Psychosomatics*, 50:93-107.
15. Kilbourne, A.M., Morden, N.E., Austin, K., Ilgen, M., McCarthy, J.F., Dalack, G. et al. (2009) Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*, 31: 555-563.
16. Krueger, R.E., Markon, K.E. Reinterpreting comorbidity: A model based approach to understanding and classifying psychopathology. (2006) *Ann Rev Clin Psychol*, 2:111-33.
17. Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., Gasse, C. (2011) Chronic Somatic Comorbidity and Excess Mortality Due to Natural Causes in Persons with Schizophrenia or Bipolar Affective Disorder. *PLoS ONE* 6(9): e24597.
18. Maj, M. (2005) 'Psychiatric comorbidity': an artefact of current diagnostic systems? *Brit J Psychiatry*, 186, 182-184.
19. Nasrallah, H.A., Meyer, J., Goff, D.C. (2006) Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophrenia Research*, 86: 15-22.
20. Pearson-Fuhrhop, K.M., Dunn, E.C., Mortero, S. et al. (2014) Dopamine Genetic Risk Score Predicts Depressive Symptoms in Healthy Adults and Adults with Depression *PLoS ONE* 9(5): e93772.
21. Peter, L., Kovacs, G. (2006) Comorbidity and co-medication in a psychiatry ward. *Int J Neuropsychopharmacology* 7: S213-S213.
22. Péter, L., Döme, P., Rihmer, Z., Kovács, G., Faludi, G. (2008) Kardiovaszkuláris betegségek és depresszió: Az epidemiológiai és a lehetséges etiológiai összefüggések áttekintése. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2; 73-82.
23. Raison, C.L., Rutherford, R.E., Woolwine, B.J. et al. (2013) A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. (2013) *JAMA Psychiatry*. 70:31-41.
24. Ramasubbu, R., Beaulieu, S., Taylor, V.H. (2012) CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: Diagnostic, assessment, and treatment principles. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24:82-90.
25. Saravane, D. (2012). Dyslipidemia and Mental Illness, Dyslipidemia – From Prevention to Treatment, Prof. Roya Kelishadi (Ed.), ISBN: 978-953-307-904-2.
26. Sareen, J., Cox, B., Stein, M. et al, (2007) Physical and Mental Comorbidity, Disability, and Suicidal Behavior Associated With Posttraumatic Stress Disorder in a Large Community Sample. *Psychosomatic Medicine*, 69:242-248.
27. Stapelberg, N.J., Neumann, D.L. (2011) A Topographical Map of the Causal Network of Mechanisms Underlying the Relationship Between Major Depressive Disorder and Coronary Heart Disease. *Aust N Z J Psychiatry*, 45:351-369.
28. Stein, M.B., McAllister, T.W. (2009) Exploring the Convergence of Posttraumatic Stress Disorder and Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry*, 166:768-776.
29. Tanti, A., Belzung, C. (2010) Open questions in current models of antidepressant action. *British Journal of Pharmacology*, 159:1187-1200.
30. Valderas, J.M., Starfield, B., Sibbald, B. et al. (2009) Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Annals of Family Medicine* 4:357-363.
31. Vincze, G., Túry, F., Murányi, I., Kovács, J. (2004) Pszichiátriai tünetek általános kórházi osztályokon *Neuropsychopharmacologia Hungarica* VI/3; 127-132.
32. Voinov, B., Richie, W.D., Bailey, R.K., (2013) Depression and Chronic Diseases: It Is Time for a Synergistic Mental Health and Primary Care Approach *Prim Care Companion CNS Disord*. 15(2): PCC.12r01468. doi: 10.4088/PCC.12r01468.
33. Willner, P., Scheel-Krüger, J., Belzung, J. (2013) The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37: 2331-2371.

Comorbidity – mind and body interconnection based on the new findings

Comorbidity is a multicausal, multidimensional, multifaced phenomenon in medicine. There are many different definitions of the co-occurrence of two or more disorders, but Feinstein's is the most acceptable. Although epidemiological data show a high prevalence of comorbidity of somatic and psychiatric disorders, it is still underrecognized and undertreated. There are many unanswered questions related to comorbidity, including whether comorbidity is a valid phenomenon; whether the epidemiological results have validity; what is the linkage between somatic and psychological processes; which factors take part in the bidirectional manifestation; how do we treat the involved disorders; what is the right organization to manage the patients. The aim of the author was to review different aspects of comorbidity with the help of new knowledge. The starting point of the interpretation was the concept of identical biological substrates (patophysiological endpoint) that generate the development of somatic and psychiatric disorders. The formation of these substrates is influenced by risk factors, which depend or not on the person (stressors vs genes). The effects of risk factors and biological substrates are parallel to each other, but one of them is a dominant agent. The author's concept ("dominance theory") is based on new discoveries of the biological mechanisms of psychiatric processes to help to understand the phenomenon of comorbidity and develop new therapies. It is very important to recognize, to diagnose and treat comorbidity because of the prevalence of excess mortality is high and the morbidity burden influences the patient's quality of life.

Keywords: comorbidity, somatic, psychiatric, risk factors, biological substrate, dominance