



AGYI TÖRTÉNÉSEK CÉLZOTT KEZELÉSE

Mit (nem) tudunk a depresszió háttéréről?

A depresszió az utóbbi évtizedekben egyre súlyosabb terheket jelent, nem csak az egyének, de a társadalom szintjén is. A felismerése és diagnosztizálása ugyanakkor nem egyszerű feladat, a betegség számtalan tünetének változatossága miatt. E szerteágazó tüneti kép mögött az érintett agyi, neurobiológiai rendszerek sokfélesége, és az eltérő genetikai/biológiai és környezeti hatások állhatnak, amelyek a megfelelő kezelés megtalálását is megnehezítik. Éppen ezért fontos a betegség minél jobb megismerése, és a különböző tüneti képek háttérében álló agyi történéseket célzottan kezelő gyógyszerek fejlesztése, amelyek személyre szabottan enyhítik a depressziós emberek szenvedéseit.

Amikor valaki azt a szót hallja, hogy „depresszió”, a legtöbbször egy elkeseredett, szomorú ember jut az eszébe, aki egy sarokba húzódva szeretné átvészelni ezt a rosszkedvű időszakot. Sokakban ráadásul az a kép él, hogy ez az állapot rövid időn – akár napokon belül – önmagától helyreáll, ha az illetővel valami jó dolog történik vagy csak egyszerűen „összeszedi magát”. A helyzet azonban közel sem ennyire egyszerű, a depresszió pszichiátriai betegség, ami orvosi értelemben a hangulat tartós, negatív

irányú megváltozását, vagy a pozitív érzelmek átélésére való képesség tartós elvesztését jelenti, és számtalan más tünettel járhat együtt.

Mit hívunk depressziónak?

A két, fentebb már említett legfontosabb kritérium közül legalább az egyiknek mindenképpen jelen kell lennie a diagnózis felállításához. E két fő tünet egyike a negatív érzelmek, így a nyomottság, letörtség tartós megjelenése; a másik a pozitív érzelmek eltűnése, vagyis

motiválatlanság, indítékszegénység, örömtelenség tartós érzése. Emellett a *Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve* (angolul *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vagyis DSM-5) alapján még legalább öt további tünetnek kell jelen lennie a megfelelő diagnózis felállításához és a kezelés elkezdéséhez. Ezek közé tartoznak a fizikai aktivitással kapcsolatos változások, az étvágytalanság vagy éppen a túl nagy étvágy, az álmatlanság vagy túlzott aluszékonyság, a különböző fájdalmas, pszichomotoros zavarok (vagyis mozgásos gátoltság vagy nyugtalanság), fáradtság vagy energiahány, a gondolkodási képesség számtalan zavarra (pl. a tervezés hiánya vagy döntésképtelenség, a lassú gondolkodás, a memóriagondok, vagy koncentrációs problémák) és a gondolatok központosulása a bűntudat, az önvád, az értéktelenségérzés, vagy a halál és öngyilkosság köré. A fentebbiekből is látszik, hogy létezhet két depresszióval küzdő beteg, akik egyetlen tüneten sem osztoznak. A változatos tünetek mögött pedig eltérő genetikai-biológiai okok állnak – amik más agyi területeken vagy pályákban eredményeznek működésbeli eltéréseket –, és eltérő környezeti hatások lehetnek – vagyis az egyént érő külső környezetből érkező ingerek, mint pl. a stressz. Már a két fő tünet esetében is – a negatív érzelmek tartós megjelenése, és a pozitív érzelmek tartós eltűnése mögött – másfajta genetikai/biológiai útvonalak húzódnak meg.

Endogén vagy reaktív? Egyik sem!

Az elmúlt évtizedben a kutatók a depresszió hátterében hol az emberi testen belüli, biológiai/genetikai okokat, hol pedig a külső, környezeti hatásokat, illetve az azokra adott reakciókat sejtették elsősorban. Ezt tükrözi Gillespie 1929-es leírása, ahol a depressziót még e két tényező mentén *endogén* és *reaktív* depresszióra bontotta szét. Az előbbi, endogén depressziót döntően a biológiai folyamatok által meghatározott, a környezeti hatásoktól nagobbrészt független depressziók alkották, míg az utóbbi, reaktív depressziók csoportjába tartoztak a leginkább a környezeti stressz következtében kialakuló depressziók.

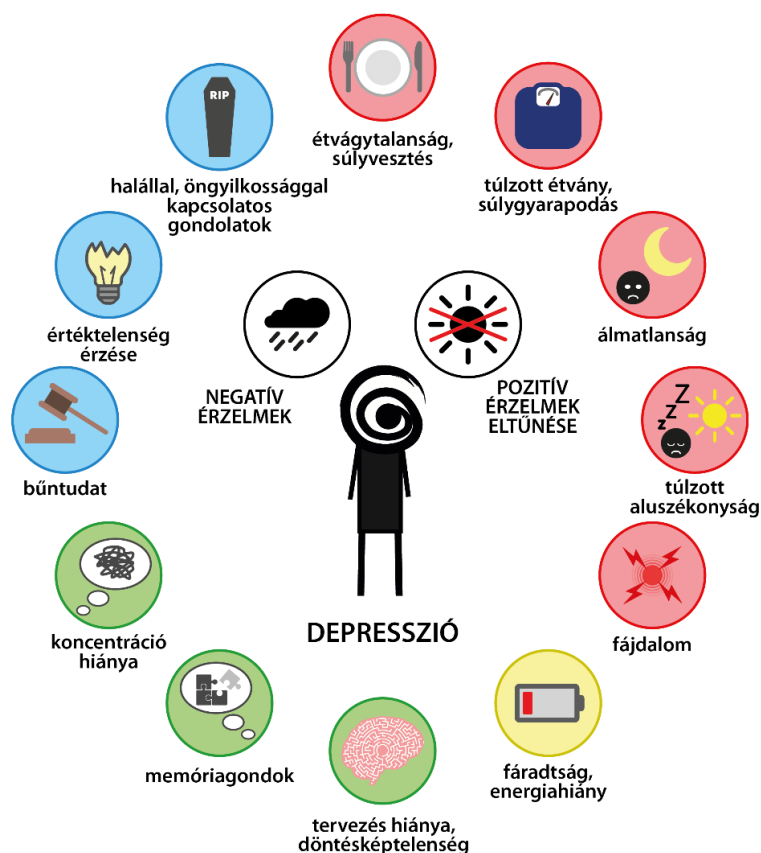
A genetika fejlődésével és a nagy teljesítményű genetikai elemző módszerek megjelenésével a mentális zavarok és betegségek nagy részénél sikerült azonosítani biológiai okokat, amik alátámasztották az endogén depressziók meglétének elképzelését. Ugyanakkor más vizsgálatok nem tudták megerősíteni a genetika közvetlen hatását a betegség megjelenésére, és nem

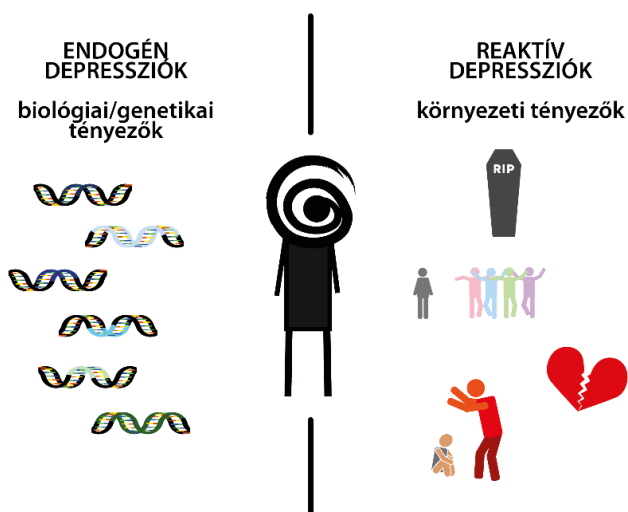
tudtak azonosítani egy-egy gént sem, ami önmagában képes kialakítani a depressziót. A legtöbb esetben ugyanis a környezeti és genetikai faktorok együttesen, egymással kölcsönhatásban eredményezik a depresszió kialakulását. Például a régen endogénnek tartott, túlnyomórészt genetikai-biológiai okokból kialakuló depresszió esetében is a súlyos stressz fokozza egy-egy depressziós epizód indulásának valószínűségét, illetve a korai gyermekkorban elszenvedett traumák is még jobban növelik annak kockázatát, hogy a biológiai-genetikai hajlamot hordozó személyeknél valóban kialakul a betegség. Ugyanígy, az elsősorban környezeti hatások, stresszorok következtében kialakuló reaktív depressziók esetében is fontos szerepet játszik, hogy genetikailag hajlamos-e az adott személy a stresszorok iránti fokozott érzékenységre. Ezért úgy tűnik, sem tisztán endogén, sem tisztán reaktív depresszió nem létezik. Mind a környezeti, mind a genetikai tényezők egyaránt fontosak, ezek elsősorban egymással kölcsönhatásban, egymást megerősítve vagy gyengítve alakítják ki a betegség rendkívül változatos és széles spektrumát.

Családban marad

Ma már tudjuk, hogy a genetikai tényezők nagy szerepet játszanak a depresszió eltérő megnyilvánulásai mögött. Egy nagyméretű, amerikai családokon alapuló kutatás 52%-ra becsülte a betegség örökölhetőségét,

1. ábra. A depresszió fő és járulékos tünetei





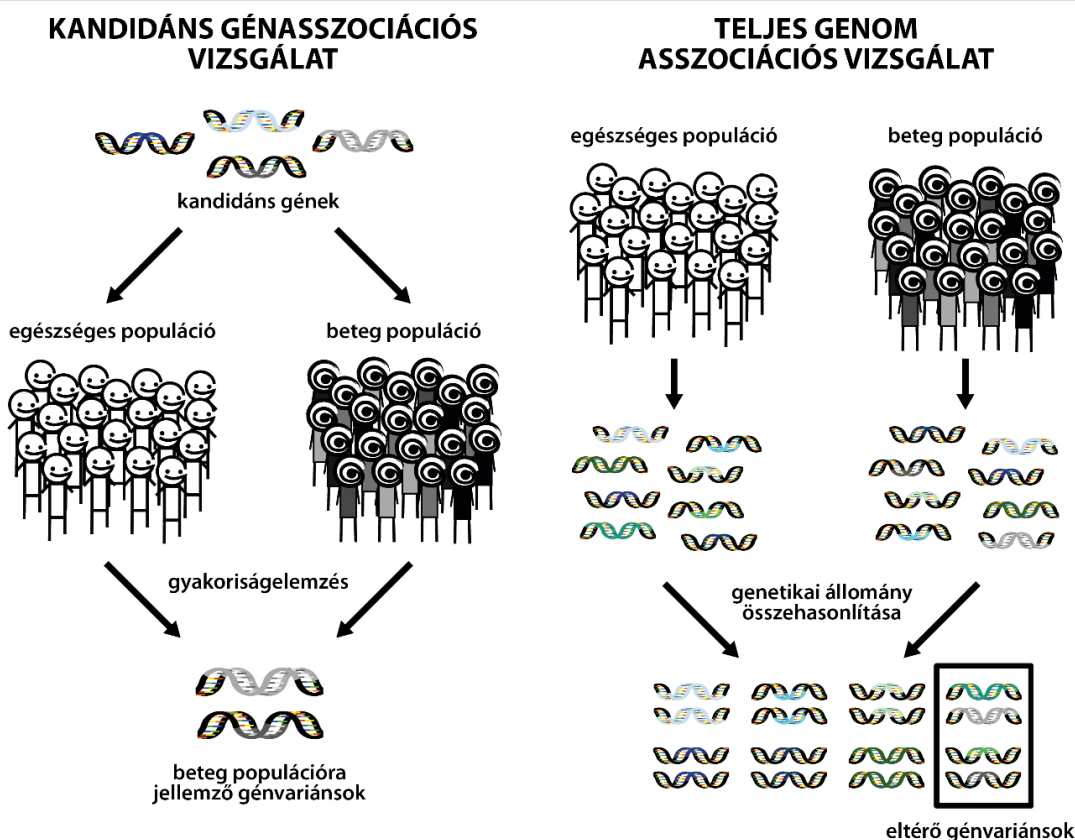
2. ábra. Az endogén és reaktív depressziók

de más becslések szerint is átlagosan legalább 35-45%-ban a genetika játszik szerepet a depresszió hátterében. Kórházi mintákban a betegséghez való örökletes hozzájárulás mértéke ennél nagyobb volt, a depresszió súlyosságától függően 48-72%, az utóbbi érték a súlyos depressziós betegek esetén volt jellemző.

Az elmúlt három évtizedben a depresszió genetikai hátterével kapcsolatos kutatások kezdetben hatalmas előretörést mutattak, több ezer kandidáns génasszociációs vizsgálat eredménye látott napvilágot. A kandidáns megközelítés lényege, hogy már korábban,

például állatkísérletekben azonosított géneket választanak ki, vagy olyanokat, amelyek a kutatók szerint egy-egy kórkép hátterében álló, már ismert biológiai folyamatok vagy struktúrák egy-egy elemét kódolják. Ezt követően összehasonlítják e gének különféle változatainak gyakoriságát egészséges és beteg populációkban. Az ilyen típusú genetikai vizsgálatok előnye az, hogy relatíve olcsók, egyszerűek, könnyen lehet őket értékelni és általában jól magyarázható eredményeket adnak. Ám számos probléma is adódik az ilyen típusú kutatásokkal. Mivel alapvetően a már ismert biológiai rendszerek génjeinek vizsgálatára fókuszálnak, nem terjesztik ki jelentősen a depresszióval kapcsolatos ismereteinket. Bár a depresszióval összefüggésben rengeteg gén szerepe felmerült, a legtöbb kutatás mintegy 200 különböző gén nagyjából 400 variánsát vizsgálta, ám e kutatások további gyenge pontja a megismételhetőség volt: míg az eredeti vizsgálatok több mint 90%-a pozitív összefüggésről számolt be, addig a megismétlési kísérletek kevesebb mint egyharmadában sikerült ismét kimutatni a vizsgált variáns hatását. Emellett az újabb vizsgálatok alapján a depresszió hátterében nagyon sok, ámde egyenként nagyon kismértékű hatással rendelkező gén játszik szerepet, mely apró hatások kimutatására több tízezer fős vizsgálati minták szükségesek. Így felmerül, hogy a kezdeti, jóval kisebb mintákon azonosított génvariánsok esetében az észlelt hatás hamis volt. Ráadásul amellett, hogy csak az

3. ábra. A kandidáns génasszociációs és teljes genom asszociációs vizsgálatok



KÖRNYEZETI HATÁSOK



ismert útvonalak génjeit vizsgálták, e gének esetében is elsősorban a génvariánsok főhatására koncentráltak, vagyis arra, amikor egy-gén önmagában, közvetlenül, vagyis a környezeti hatásoktól függetlenül hat egy betegség kialakulására. Bár nem zárható ki, hogy létezhet ilyen, néhány tisztán genetikai tényező – például azok, melyek a mitokondriális működési zavarokat válthatnak ki –, ezek valószínűleg egyéb, testi és mentális betegségekre is hajlamosíthatnak, így nem csak a depresszió kialakulását eredményezik.

A problémák közül elsősorban az előzetes hipotézisen alapuló génválasztás orvosolására – amelyikbe a kandidáns génasszociációs elemzések is tartoznak – a teljes genom asszociációs vizsgálatok jelenthetnek megoldást (angolul Genome Wide Association Studies, vagyis GWAS). Ezek már nem élnek előfeltevésekkel egy-gén szerepével kapcsolatban, és nem pusztán a már eleve ismert biológiai folyamatok génjeit vizsgálják, hanem egészséges és beteg csoportok teljes genetikai állományát vetik össze és keresik az eltéréseket. Ám ezek a módszerek más hátrányokkal bírnak. Egyrészt nagyon nagy elemszám-

mú minta kell az ilyen típusú elemzésekhez, ami azt is jelenti, hogy nagyon szigorú statisztikai feltételeknek kell megfelelni, így sok olyan génvariáns is kieshet a rostán, ami valóban szerepet játszik egy-egy betegség hátterében. Emellett e szigorú kritériumok ellenére is sokszor megismételhetetlenek az ilyen típusú vizsgálatok eredményei is. Ráadásul a hatalmas minták esetében nehézséget okoz a vizsgált betegség, így a depresszió pontos és alapos meghatározása, többek között mivel az meglehetősen időigényes folyamat. Az is gond, hogy a depresszió sokféle betegség közös elnevezése (egy ernyőfogalom), az egyes típusok esetében eltérő genetikai háttér állhat, így fontos lenne az egyes altípusokat külön, nagy mintákon vizsgálni. Ezen kívül a teljes genom vizsgálatok nagyon kevés új gént és génvariánsot tudnak megismételhetően azonosítani, de ha mégis, azok általában elszórtan lévő, ismeretlen funkciójú gének és génvariánsok, amik nem mutatnak átfedést a kandidáns génvizsgálatok során feltárt génekkel.

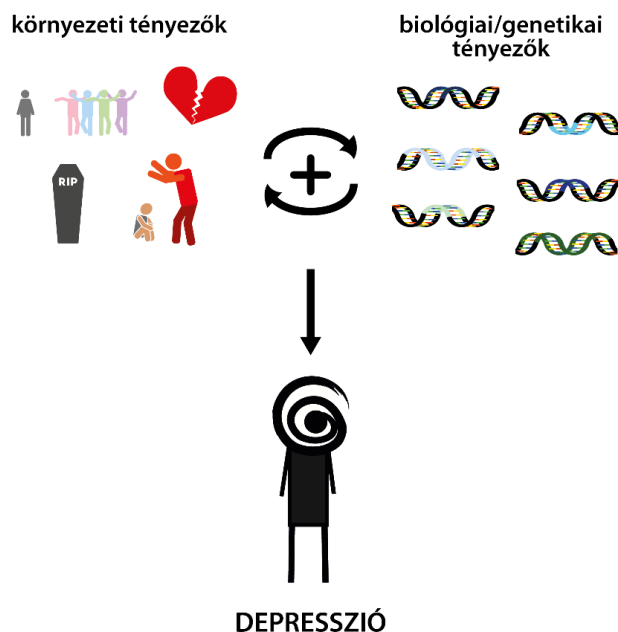
Ezek a hibák és hiányosságok tehát továbbra is jelentős hézagot hagynak a depresszió genetikai hátterének megértésében, és akkor még szó sem esett a

pszichiátriai betegségek mögött álló, és a génekkel kölcsönhatásban ható másik szereplőről: a környezeti tényezőkről.

Ami körbevesz

Számos tanulmány bizonyította, hogy az embereket érő események hatással vannak a depresszió kialakulásának kockázatára. Még súlyosan depressziós betegeknel is, ahol a családban halmozottan fordul elő a betegség, több mint 20%-ban a környezeti tényezők, a stresszorok tehetősek felelőssé a depressziós epizódok kialakulásáért. E környezeti hatások szintén sokfélék lehetnek, több szempontból különböznek egymástól, ami befolyásolja azt is, hogy hogyan hatnak a depresszióra, így többféle módon lehet csoportosítani. Egyik szempont, hogy mennyi ideig éri az illetőt a környezeti hatás vagy stresszor, ami alapján ez lehet akut vagy krónikus. Egy munkahely elvesztése vagy egy közeli hozzátartozó halála inkább akut esemény, míg a tartós munkanélküliség vagy egy súlyos betegség évekig történő elhúzódása már krónikus stresszornak tekinthető. Az is számít, hogy milyen erősségűek ezek a hatások, illetve az adott személyt milyen mélyen érinti. Az alapján is el lehet őket választani, hogy egy személy melyik életszakaszában történik az adott esemény. Ez utóbbinál léteznek a születés előtti vagy születés alatti hatások (pl. nem megfelelő tápanyagellátás, születés közbeni komplikációk), koragyermekkorai stresszorok (pl. rossz bánásmód, szülők válása), a serdülőkoraiak (pl. kanna-bisz használata) és a felnőttkorban történő, illetve ezen belül is közelmúltbeli, aktuális események (pl. stresszes életesemény, szegényes szociális kapcsolatok, etnikai kisebbségből történő származás). Végül nem mindegy az sem, hogy milyen jellegű, milyen típusú egy adott környezeti hatás vagy stressz, a társas kapcsolatokat, az egészséget, vagy épp a létfenntartást fenyegeti. Teljesen másféle hatása lehet például egy fejlődő idegrendszer tartósan érő kedvezőtlen környezeti hatásnak, illetve egy felnőttkori, egyszeri súlyos eseménynek, és e különféle stresszorok kedvezőtlen, depresszógén hatásaival szemben más-más gének érzékenyítenek, vagyis bizonyos génvariánsokat hordozó személyek esetében csak bizonyos típusú, súlyosságú vagy időpontban ható stresszorok fogják növelni a depresszió kockázatát.

Az ilyen, potenciálisan depresszógén életesemények, stresszorok nagyon gyakoriak, 3-4 évente mindenki találkozik egy olyan életeseménnyel, ami hozzájárulhat a depresszió kialakulásához. Nőket vizsgáló kutatások szerint a korábbi krónikus illetve az akut stresszhatások 2,5-szer gyakoribbak voltak depressziós egyének esetén, min az egészségeseknél. Az is fontos, hogy a



4. ábra. A környezeti hatások és a biológiai/genetikai tényezők együttesen alakítják ki a depressziót

vizsgált depressziós esetek 80%-ánál megfigyelhető volt valamilyen nagy stresszhatással járó életesemény a kórtörténetben. Ugyanakkor a fent említett, gyakran előforduló, potenciálisan depressziót okozó stresszorok csupán az esetek ötödében eredményeznek valóban depressziós epizódot. Ez is jól mutatja, hogy a stresszre való érzékenységet a genetika és biológia alapvetően befolyásolja, így a gének és a környezeti hatások együttesen alakítják ki a betegséget, és az arra jellemző egyéni tüneteket.

Hogyan tovább?

A depresszió minél alaposabb megértése rendkívül fontos lenne. Egyrészt a tünetek nem csak a beteg, de a környezete, így barátai és családtagjai számára is jelentős szenvedéssel járnak, és számos testi betegség kockázatát is jelentősen növelik, ráadásul komoly anyagi terhet jelentenek a társadalomra nézve. Másrészt a depresszió rengeteg embert érint, több mint 350 millió ember szenved tőle a világban — a nőket kétszer olyan gyakran sújtja, mint a férfiakat —, és minden 20 emberből legalább egy tapasztalt meg az elmúlt egy évben depressziós epizódot. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai szerint a depresszió jelenleg is a munkaképtelenség vezető oka, az elkövetkező néhány évben pedig a legsúlyosabb népegészségügyi terhet jelentő betegséggé léphet elő. Harmadrészt, hiába a depresszió magas előfordulási gyakorisága, a hatalmas terhek és az



elmúlt közel fél évszázad számtalan kutatása, a kezelést illetően még mindig súlyos hiányosságokkal néz szembe az orvostudományos és pszichiátria. A gyógyszeres kezelések ma is számtalan nehézséggel küzdenek. Az elsőként alkalmazott antidepresszívum sok esetben nem hatékony, részben amiatt, mert a depresszió sokarcú betegség és az egyes altípusok hátterében más-más biokémiai eltérés áll. De ugyanígy nehézséget jelent egy betegnél fennálló valamennyi tünet hatékony kezelése, a depressziós tünetek egy része (például sokszor a kognitív, gondolkodással kapcsolatos tünetek) különböző súlyossággal a hangulati tünetek enyhülése vagy múlása után is tartósan megmarad a gyógyszeres kezelés ellenére. A harmadik nehézség, hogy a gyógyszerek számos esetben, tartósan szedve sem képesek minden esetben megakadályozni a visszaesést, és előfordul, hogy a gyógyszer hatékonysága idővel elmúlik. Végül, jelentős problémát jelentenek a gyógyszeres kezelés során jelentkező mellékhatások, különösen azt figyelembe véve, hogy ezeket a gyógyszereket sokszor hónapokon-éveken át, vagy élethossziglan kell szedni.

A gyógyszerek hatásának fenti korlátozottsága jelentős mértékben azzal függ össze, hogy a depresszió hátterében nagyon változatos kiváltó okok bújnak meg, melyek, mint említettük, nagyon sokféle tünethez és betegségaltípushoz vezetnek. Nem könnyű felismerni sem, hogy egy adott depressziós beteg, betegég esetében pontosan melyik biokémiai folyamatok eltérése áll a szenvedés hátterében, vagyis mi legyen a gyógyszeres kezelés célpontja. Ezért is fontos minél pontosabban megérteni a betegség mechanizmusait, és tekintve, hogy a kezeléseink hatékonysága elmarad a kívánttól, minél pontosabb és eredményesebb előrejelző, szűrési modelleket kidolgozni. E modellek, melyek a gének és a környezeti hatások közti kölcsönhatások hálózatából épülnének fel, egyszer remélhetőleg alkalmazások lesznek arra, hogy megbecsüljük, hogy ki, mikor és mennyire veszélyeztetett a depresszió kialakulása szempontjából, például egy súlyosabb trauma, jelentősebb folyamatos stressz stb. esetében. A szűrés és előrejelzés mellett e modellek nemcsak a megelőzésre és a korai prevencióra, de már kialakult depresszió esetén a leginkább személyre szabott terápiás célpontokra és kezelési módszerekre is javaslatot tudnának tenni.

GONDA XÉNIA –PETSCHNER ANNA

IRODALOM:

Gonda Xénia, Petschner Péter, Eszlári Nóra, Baksa Dániel, Édes Andrea, Antal Péter, Juhász Gabriella, Bagdy György. (2019) Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacology and Therapeutics* 194: 22-43.