

Rihmer Zoltán nemzetközileg jelentős tudományos eredményeinek összefoglalása

Az 1970-es évek második felében, az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben megkezdett – majd 2007-től a Semmelweis Egyetemen folytatott - tudományos kutatásaim fő irányvonala ill. témája az affektív betegségek biológiai/genetikai, klinikai, pszichológiai, pszichoszociális és terápiás vonatkozásai különös tekintettel a különböző klinikai manifesztációkban észlelhető, specifikusan hatékony terápiák kiválasztására, az öngyilkossági veszély előrejelzésére és a pszichiátriai, elsősorban az affektív betegségekkel kapcsolatos öngyilkosságának megelőzésére. Az alábbiakban csak a nemzetközileg prioritásnak, vagyis új felismerésnek számító eredményeinket foglalom össze.

Az 1970-es évek végétől napjainkig végzett biokémiai (szérum DBH, vörösvértest/szérum lithium hányados, thrombocita MAO aktivitás), neuroendokrin (dexamethazon szuppressziós teszt, TRH-TSH teszt), genetikai ill. molekuláris genetikai (ABO vércsoportrendszer, ill. szerotonin transzporter gén polymorphizmus) vizsgálatok valamint a bipoláris és unipoláris affektív betegségekre jellemző szezonális mintázatok feltárása és elemzése során kapott, nemzetközileg is prioritásnak számító eredményeink számos egyéb vizsgálattal együtt hozzájárultak az affektív betegségek spektrum modelljének kidolgozásához. Ennek a ma már általánosan elfogadott modellek alapján – szemben a régebbi kategóriális elkülönítésen alapuló felfogással – az unipoláris affektív betegségek az unipoláris major depresszió > dysthymiás betegség/minor depresszió > szubszindrómális depresszió > depresszív/szorongó temperamentum által jellemzett kontinuumot képeznek, míg a bipoláris spektrum a bipoláris I betegség > bipoláris II betegség > ciklotím betegség > ciklotím/hipertím/irritábilis temperamentum kontinuummal jellemezhető. Ezen kutatásainkban a bipoláris I és II betegség közötti genetikai-biológiai különbségekre ill. a depresszív komponenst tartalmazó affektív temperamentumok, a szubszindrómális depresszió, a minor depresszió/diszthimia ill. a major depresszió közötti genetikai-biológiai klinikai rokonságra szolgáltatunk elsősorban adatokat. Nemzetközi együttműködés keretén belül elsőként mutattuk ki, hogy agitált unipoláris major depresszió esetén a pszichomotoros agitáció jelentős részben a depressziós epizódon belül megjelenő hipomániás tünetek következménye és ez az ún. kevert depresszió („mixed depression”) jelenti egyben a kapcsolatot az unipoláris és bipoláris affektív spektrum között.

Az 1980-as évek végén munkatársaimmal együtt elsőként írtuk le, hogy a kóros dexamethazon szupressziós teszt eredményeinek százalékos aránya depresszióban markáns szezonális ingadozást mutat, és ez szignifikánsan különbözik unipoláris major depresszióban és bipoláris II depresszióban. Elsőként hívtam fel a figyelmet arra, hogy a dexamethazon szupressziós teszt és a H-3 imipramin binding kóros értékei a szezonális ingadozáson kívül szignifikánsan összefüggnek az adott terület földrajzi szélességi fokával; minél távolabb van a vizsgált betegek lakóhelye az egyenlítőtől, annál gyakoribb a kóros eredmény.

Az 1990-es évek elején nemzetközileg is elsőként hívtuk fel a figyelmet arra, hogy az összes pszichiátriai betegség közül nem az unipoláris major depresszió, hanem a bipoláris (és különösen a bipoláris II) depresszió jelenti a legnagyobb szuicid kockázatot, és ennek az öngyilkossági veszély előrejelzésében és elhárításában klinikai jelentősége van. Ezen összefüggést az utóbbi 15 évben több tucat vizsgálat is megerősítette. A bipoláris (és elsősorban a bipoláris II) betegek kiemelkedő szuicid rizikóját saját adataink szerint részben az ilyen betegeknél leggyakrabban észlelhető szorongásos betegség komorbiditás és kevert (agitált) depresszió magyarázza. Elsősorban ezen eredményekre támaszkodva írtuk le azt is, hogy az antidepresszívum-rezisztencia ill. az antidepresszívumok ritkán jelentkező „öngyilkos magatartást provokáló” mellékhatása a fel nem ismert vagy rejtett bipoláris depresszióon belül az antidepresszív monoterápia hatására mobilizálódó intradepresszív hipománis tüneteknek (vagyis a kevert depresszióknak) tehát a depresszió következményes romlásának tulajdonítható, és ez a ritka nemkívánatos hatás a depresszió bipoláris jellegének felismerése révén az antidepresszívum mellett alkalmazott adott hangulatstabilizáló gyógyszerelés segítségével nagy eséllyel megelőzhető. Saját és az irodalomban közölt eredményekre támaszkodva összefoglaltuk azon klinikai jellegzetességeket, amelyek ismeretében az első major depressziós epizód esetén nagy valószínűséggel megjósolható a későbbi bipoláris transzformáció. Ez azért fontos, mert ezek a betegek a gyógyszeres és egyéb terápiákat illetően kezdettől fogva bipoláris depressziósoknak tekintendők.

Az utóbbi évtizedben végzett kutatásaink során két független vizsgálatban ugyancsak elsőként mutattuk ki, hogy depressziós betegeknél - szemben a hipertím temperamentummal – a depresszív, ciklotím és irritábilis temperamentum szignifikáns szuicid rizikófaktor, és hogy a ciklotím és irritábilis temperamentum kialakulásában lényeges szerepe van a gyermekkori negatív életeseményeknek, elsősorban a fizikai és/vagy sexuális abúzusoknak. Egy nemzetközi kooperációban végzett vizsgálat keretén belül elsőként írtuk le azt is, hogy a depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongásos temperamentumok (de nem a hipertím temperamentum) a már megelőzőleg leírt fokozott öngyilkossági hajlam mellett a mély agyi mikrovaszkuláris léziókkal (deep white matter

hyperintensities) is összefüggenek, tehát ezen mikrovaszkuláris eltérések a depresszív komponens tartalmazó affektív temperamentumok morfológiai korrelátumai. Elsőként hívtuk fel hazánkban a figyelmet arra az érdekes jelenségre, hogy pszichiátriai betegeknél a dohányzás öngyilkossági rizikófaktor, és munkatársaimmal együtt a dohányzás és szuicid mortalitás szignifikáns pozitív kapcsolatát az össz-magyarországi populáció szintjén is igazoltuk.

Elsőként írtuk le, hogy hazánkban fordított kapcsolat áll fent a felismert és kezelt depressziók aránya és az adott terület (megye) öngyilkossági rátája között és ezen eredmények már az 1990-es évek elején felvetették a depressziók korábbi, jobb felismerésének és eredményes kezelésének alapvető szerepét az öngyilkosság megelőzésében. A svédországi Gotland vizsgálatba bekapcsolódva az 1990-es évek elején kimutattuk, hogy a háziorvosok célzott depresszió-továbbképzése valóban a depressziós öngyilkosságok számának csökkentésén keresztül járul hozzá az ellátási terület össz-öngyilkossági halálozásának jelentős csökkenéséhez. Mivel ez a hatás Gotlandon főleg a depressziós nők esetében érvényesült és a férfiak depresszióját (a gyakran jelenlévő másodlagos alkohol és drog betegség ill. hosztilis, agresszív magatartás miatt) ritkábban ismerik fel, eredményeik szerint nagyobb figyelmet kell fordítani az ún. „férfi depresszió” speciális tünettanának feltárására és ennek a férfiak magas öngyilkossági halálozásával való kapcsolatára. Eredményeink szerint ugyanakkor az ún. férfi depresszió speciális szindrómája nem a férfiakra, hanem elsősorban az öngyilkossági hajlammal járó depressziós betegekre jellemző, függetlenül attól, hogy az illető férfi vagy nő. A depresszióknak a háziorvosi gyakorlatban való szűrésével kapcsolatban elsőként mutattuk ki azt is, hogy a háziorvosi gyakorlatban a depressziós betegek szűrésekor elsősorban azon páciensekre kell figyelni, akiknek első vagy másodfokú rokonaik között öngyilkosság fordult elő, mivel a háziorvosi gyakorlatban a major depressziós betegek aránytalanul nagy többsége ezen, a szuicidium vonatkozásában pozitív családi anamnézissel jellemezhető. A háziorvosok depresszióról szóló rendszeres továbbképzésének kedvező hatását a szuicid mortalitás csökkentésében a kiskunhalasi régióban 2000 és 2005 között végzett hazai vizsgálatunkban is igazoltuk.

Még az 1970-es évek végén elsőként írtuk le azt is, hogy bipoláris betegeknél a hosszútávú lithium kezeléssel való jó együttműködés megbízható prediktora a megfelelő családi/szociális támogatottság, és hogy főleg azok a bipoláris betegek nem működnek együtt a kezeléssel, akik egyedül, vagy patológiás családban élnek.

Ugyancsak az elsők között mutattuk ki, hogy a depressziók kiterjedtebb és eredményesebb kezelésének öngyilkossági halálozást csökkentő hatása (ha a kezelésbe vett betegek száma

lényegesen megnő) előbb-utóbb megmutatkozik egy egész ország (így pl. hazánk) szuicid rátájának csökkenésében is, és hogy a depressziók gyakoribb és eredményesebb kezelése a csökkentő nemzeti öngyilkossági ráták egyik fontos, (bár korántsem kizárólagos) oka. Ez azért fontos, mert felhívja a figyelmet az egészségügyi/pszichiátriai és szociális ellátás népegészségügyi jelentőségére. Svédországi, hazai és németországi vizsgálatok alapján ismételt és elsőként írtuk le, hogy ennek a kedvező hatásnak az egyik lehetséges legjobb markere a szucidiumok szezonálisának ill. a szezonális amplitúdójának csökkenése.

Saját és a nemzetközi irodalomban közölt eredmények alapján kidolgoztam az öngyilkossági rizikófaktorok hierarchikus osztályozását (Elsődleges-pszichiátriai, másodlagos-pszichoszociális és harmadlagos-demográfiai rizikófaktorok). Ez az osztályozás a klinikusok számára nyújt gyakorlati útmutatást az öngyilkossági rizikó felmérésében. Ez lehetővé teszi a szuicid magatartás veszélyének nagy valószínűséggel történő előrejelzését még az első öngyilkossági esemény előtt. Ennek jelentősége az, hogy bár a befejezett öngyilkosság legjobb prediktora a megelőző öngyilkossági kísérlet, az öngyilkosok több mint fele az első kísérletébe hal bele, így a szuicid magatartás előrejelzése kívánatos és - a fentiekre támaszkodva – lehetséges, már az első öngyilkossági esemény előtt.

Az utóbbi 5 évben, a nemzetközi irodalomban publikált II és III fázis (placebo-kontrollált) antidepresszív tanulmányok eredményeit elemezve új szempontok alapján értelmeztük és speciális, új megvilágításba helyeztük a depressziós betegeknél észlelhető placebo-válasz jelenségét, vagyis az antidepresszívum-placebo különbség reális nagyságát amely kérdés a jelenlegi pszichiátria egyik leggyakrabban vitatott, és talán legtöbb félreértéshez vezető témája.

Végül, mint hab a tortán, az öngyilkos magatartás egy speciális, transzkulturális megközelítése kapcsán nyert „felismerés”. Néhány európai ország öngyilkossági halálozását az 1986-os évre vonatkozóan vizsgálva azt találtam, hogy – hipotézisemnek megfelelően – minél nagyobb a himnuszok zenéjében a mély hangok aránya, annál magasabb az adott ország szuicid rátája. Ezen, néhány európai országra kiterjedő vizsgálat eredményéből kiindulva amerikai kutatók 18 európai ország (köztük hazánk) himnuszának teljes zenei anyagát elemezve hasonló szignifikáns pozitív összefüggést találtak, míg egy újabb elemzésükben ugyanilyen kapcsolat mutatkozott a himnuszok szövegében előforduló szomorú, negatív emocionális töltésű szavak és az országok szuicid rátája között. Ennek ellenére nem állítható, hogy a magyar „öngyilkos nép”, viszont kétségtelen, hogy a felnőtt lakosság reprezentatív mintáján végzett vizsgálat szerint az összes pszichiátriai kórkép között a legnagyobb öngyilkossági rizikót jelentő bipoláris (I és II) betegség élettartam prevalenciája hazánkban a világon a legmagasabbak közé tartozik.

Eredményenkiról több mint 410 tudományos közleményben ill. könyv-fejezetben számoltam be (215 angol nyelven) és 68 könyv-, illetve tankönyv-fejezetet publikáltam (39-et angol nyelven). Kumulatív impakt faktorom (idézhető absztraktok nélkül) 420 felett, független idézetek száma 2400 felett, h-index: 26. Kutatásaimat széleskörű hazai és nemzetközi együttműködések keretében végeztem, számos, nemzetközileg is prioritásnak számító eredményünket a pszichiátia élvonalában tartják nyilván. Az öngyilkosság megelőzésével kapcsolatos munkáinknak a hazai öngyilkossági halálozás kedvező alakulásában gyakorlati jelentősége is van. Két hazai és 9 nemzetközi szakmai társaság tagja ill. vezetőségi tagja és 2 hazai és 8 nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottsági tagja vagyok. Rendszeresen végzek lektori tevékenységet négy hazai és 29 nemzetközi (köztük több vezető) szakmai folyóirat számára. Tagja vagyok a Pszichiátriai Szakmai Kollégium Tanácsadó Testületének, több, a kedélybetegségekkel és az öngyilkossággal kapcsolatos hazai és nemzetközi diagnosztikus és terápiás irányelv kidolgozásában vettem részt. Számos hazai és közel egy tucat nemzetközi szakmai kongresszus szervezésében vettem részt, és összesen több mint 130 alkalommal voltam felkért (gyakran plenáris) előadó nemzetközi szakmai kongresszusokon. Az utóbbi két évtizedben közel 30 alkalommal írtam vezető nemzetközi szakmai folyóiratokban és tankönyvekben felkérésre összefoglaló tanulmányokat ill. szerkesztőségi közleményeket (Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. és 9. kiadás, Oxford Textbook of Primary Care, Oxford Textbook of Suicidology and Suicide Prevention, International Handbook of Suicide Prevention, Handbook of Bipolar Disorder, Suicide in Psychiatric Disorders, Bipolar Psychopharmacotherapy, ill. Current Opinion in Psychiatry, Journal of Affective Disorders, stb.). Klinikai kutató-és oktató tevékenységemet főállású osztályos/ambuláns munkám mellett, mindvégig itthon, Magyarországon végeztem, a leghosszabb külföldi tartózkodásom 1993-ban két hónapig tartott, amikor a Gotland vizsgálat második részét terveztem és vezettem. Kutatásaim során széleskörű hazai és nemzetközi kapcsolatrendszert és szakmai együttműködések alakítottam ki

(Az itt összefoglalt, nemzetközileg is új felismerésnek számító, közel két tucat eredmény közül természetesen egyik sem rengette meg a világot és egyik sem változtatta meg alapvetően a szakterület kutatásának főbb irányvonalait. Ezek csupán kisebb-nagyobb többnyire egymásra rakódó tégláknak tekinthetők, amelyek az addigi eredmények halmazába beépülve járultak hozzá újabb kutatások megkezdéséhez, a kedélybetegségek jobb megismeréséhez, pontosabb klinikai diagnózisához és hatékonyabb terápiájához, az öngyilkossági veszély megbízhatóbb felismeréséhez és a szuicid magatartás megelőzéséhez).

Tudományos, oktató és szakmaszervező tevékenységem okán elnyertem a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula Nívódíját (1987), a svéd Prevention and Treatment of Depression Group tiszteletbeli tagságát (1997), a new yorki Columbia Egyetem Brickell Suicide Research díját (1999), a Magyar Pszichiátriai Társaság Elnöki Különdíját (2005), a Nemzetközi Bipoláris Betegség Kutatása Alapítvány Aretaeus díját (2010), a Hamingway Alapítvány „Dr. Szabó György” díját (2010), az European Bipolar Forum Életmű díját (2011) a Magyar Pszichiátriai Társaság „Oláh Gusztáv” Életmű Díját (2012) és a Széchenyi Díjat (2012).

2012 március 18.

Rihmer Zoltán