

Az RDoC jelentősége a mentális zavarok kutatásában – Paradigmaváltás a pszichiátriai nozológiában?

414

Osváth Péter

PTE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Összefoglalás: Napjainkban a pszichiátria egyik legnagyobb kihívását jelenti a klasszifikációs rendszerek megújítása. A DSM legújabb, 5. verzióját – bár széleskörű szakmai konszenzuson alapul – számos kritika éri, hiszen nem tudott túllépni a kategorikus és leegyszerűsítő szindromatológiai megközelítésen. Így elengedhetetlennek látszik egy olyan új diagnosztikus rendszer kialakítása, melyben a modern idegtudományi kutatások és a klinikai megfigyelések egyaránt helyet kapnak. A Research Domain Criteria (RDoC) modell kidolgozásának fő célkitűzése a mentális zavarok biológiai és pszichoszociális hátterének megértését elősegítő új kutatási szempontrendszer létrehozása volt. Írásunkban bemutatjuk az RDoC rendszer legfontosabb jellemzőit, különös tekintettel dimenzionalitására, viselkedés-alapú és neuro-bio-szociális megközelítésére, valamint fejlődésközpontú szemléletére. A modell alkalmazásának előnyeit a hangulatzavarok és a szuicid viselkedés kutatásának legújabb eredményeivel illusztráljuk.

Kulcsszavak: pszichiátriai klasszifikáció; dimenzionális megközelítés; kutatási szempontrendszer; viselkedési domének; endofenotípusok

Summary: Nowadays, one of the biggest challenge of psychiatry is the renewal of classification systems. The newest version of DSM, the 5th, – even though it is based on extensive professional consensus – is criticized numerously, as it could not exceed the categorical and simplistic syndromathologic approach. For this reason it seems to be indispensable to implement a new diagnostic system, which includes the modern neuroscience researches and the clinical observations together. The main goal in the creation of the Research Domain Criteria (RDoC) model was to implement a new research criteria system which facilitates to understand the biologic and psychosocial background of mental illnesses. In our article we present the most important characteristics of RDoC system, in particular its dimensionality, its behaviour-based and neuro-bio-social approach, furthermore its developmental perspective. The benefits of this modell's application are illustrated by the newest results of the research related to depressive disorders and suicidal behaviour.

Keywords: psychiatric classification; dimensional approach; scientific system; behavioral domains; endophenotypes

A pszichiátria – mint tudomány – kialakulásának egyik legfontosabb lépése volt az a XIX. század végén kezdődő deskriptív-klasszifikációs paradigmaváltás, amely lehetővé tette a mentális zavarok felismerését és korszerű osztályozását. A XX. század markáns szemléletváltásait (pszichoanalitikus-pszichodinamikus; biológiai pszichiátriai; szociálpszichiátriai, illetve humanisztikus stb.) követően a múlt század utolsó harmadában a modern diagnosztikus rendszerek – az etiológiai heterogenitás problémáját látszólag kiküszöbölve – alapvetően tünetcentrikusakká váltak (1–3). Szakítva a korábbi – főleg a nagy iskolateremtő elmegyógyászokhoz kötődő – rendszertanokkal széleskörű (bár természetesen önkényes) konszenzuson alapulva

határozták meg, mit tekintenek a pszichiáterek mentális zavarnak és milyen tünetek esetén lehet diagnosztizálni az egyes kórképeket, kialakítva ezzel a világ szinte minden részén használt közös diagnosztikus nyelvet. A XX. század pszichiátriájának egyik legjelentősebb fejlődését jelentette a szindromatológiai és szimptomatológiai megközelítés operacionális kritériumai mentén kialakított pszichiátriai nozológia kidolgozása. Az elmúlt években azonban az ehhez fűződő optimizmus egyre inkább átadta a helyét a kritikai észrevételeknek, gondoljunk csak a DSM-5 kidolgozását övező vitákra (4). Úgy tűnik, hogy a modern klasszifikációs rendszerek túlzottan is leegyszerűsítő kategóriái a pszichopatológiai gondolkodás és elemzés el-

sekélyesedéséhez vezettek (5, 6). Az aktuális keresztmetszeti tünettán legtöbbször nem ad elegendő információt, sőt gyakran félrevezető is lehet (4). A szimptomatológiai diagnózis alapján megtervezett kezelés pedig sokszor csak tüneti javulást eredményez (7). Ráadásul ezek a diagnosztikus rendszerek változékonyságuk és bonyolultságuk miatt a mindennapi orvosi gyakorlatban rutinszerűen kevéssé használhatók (2, 8), és nem alkalmasak a terápiás válasz előrejelzésére sem (9). De említhetjük a validitási és reliabilitási problémákat (10), a szindrómaszintű heterogenitást (4, 11), valamint az etiológiai komplexitást, a szindrómák közötti átfedések, a küszöb alatti (subthreshold) diagnózisok, vagy a komorbiditás, illetve az élettartam diagnózisok változékonyságának kérdéskörét is (9). *Insel* jogosan állapítja meg (12), hogy a DSM-5 sokkal több problémát jelent, mint amennyit megold, hiszen figyelmen kívül hagyja a korszerű idegtudományi, neurobiológiai és genetikai kutatások eredményeit, és ez ma már egyre inkább az idegtudományok fejlődésének gátját jelenti. A konszenzuson alapuló diagnosztikus kategóriák ugyanis nincsenek kapcsolatban a háttérben álló problémákkal, hiszen sokféle működészavar okozhatja ugyanazt a tünettant, míg egy adott neurobiológiai diszfunkció rendkívül heterogén tüneteket okozhat. Ez jelentősen nehezíti az olyan új és hatékony terápiás módszerek kifejlesztését, melyek nemcsak a tünetek enyhítését, hanem a mentális zavarok háttérben álló patofiziológiai eltérések korrekcióját célozzák (12). Ráadásul a „mentális zavar” összefoglaló elnevezés is idejétmúlnak tűnik, hiszen nem fejezi ki azt a komplexitást, ahogy ma a pszichiátriai betegségeket értelmezzük. A modern felfogásunk szerint itt valójában az agy betegségről van szó, mely neuronális, kognitív, érzelmi és viselkedési zavart okoz. Így sokkal kifejezőbb lenne például a *neuronális hálózati zavar* elnevezés (13). Ez arra is felhívja a figyelmet, hogy a szubjektív élményeken és a megfigyelhető viselkedési tüneteken kívül egyéb fontos információknak is szerepet kell kapniuk a diagnózisalkotásban (14). Ma már számos kutatási eredmény igazolta a neuronális hálózatok, vagy éppen a genetikai és epigenetikai té-

nyezők jelentőségét a különböző pszichopatológiai tünetek hátterében. Ezek azonban – ma még – a legtöbb esetben nem feleltethetők meg a klinikai diagnózisoknak (14). Ráadásul az új tudományos információknak szinte semmilyen hatása sincs a mindennapi klinikai gyakorlatra vonatkozóan (15).

A modern orvostudomány kialakulásának egyik fontos állomása volt, amikor kialakították azt a feltételrendszert, amelynek meg kellett felelniük az adott kórképeknek, hogy önálló diagnózisként szerepeljenek a betegségek rendszerében. Ez a törekvés a pszichiátriában sem számít újdonságnak, *Robins és Guze* már negyven évvel ezelőtt meghatározta a pszichiátriai diagnózisok validálásának kritériumait (klinikai tünetek, laboratóriumi tesztek, más kórképektől való elkülönítés, követéses vizsgálatok, családi halmozódás), melyek alapján a betegség prognózisa is előrejelezhető (16). Ezeknek azonban a mai klasszifikációs rendszerek nem felelnek meg, ezért napjainkban elengedhetetlennek látszik egy olyan új diagnosztikus rendszer kialakítása, melyben a genetika és az idegtudományi kutatások, valamint a klinikai megfigyelések egyaránt helyet kapnak és a gyógyítás eredményességét is növelik. Így nemcsak a mentális zavarok pontosabb és megalapozottabb kórismézését teszik lehetővé, de egyben facilitálják az idegtudományi kutatásokat is.

Az RDoC modell paradigmaváltást jelent?

Egy ilyen megoldási kísérletként indult el a National Institute of Mental Health programja a Research Domain Criteria (RDoC) rendszerének kidolgozására, amelynek fő célkitűzése a mentális zavarok biológiai és pszichoszociális háttérének megértését elősegítő új kutatási szempontrendszer létrehozása volt (7, 13, 15). Az RDoC dimenzionális rendszere – túllépve a sokszor önkényesen meghatározott tüneti kategóriákon – nemcsak a diagnózisalkotás reliabilitásának és validitásának növelését célozza, de képes összekapcsolni a neurobiológiai (genomikai, metabolomikai, transzkriptomikai) és

az epigenetikai kutatások eredményeit a neurodevelopmentális (17) és szociális megközelítésekkel (8, 9, 18, 19) és elősegítheti az új eredmények klinikai gyakorlatban történő alkalmazását (12). Az RDoC számos új szempontja közül dimenzionalitását (17), viselkedésalapú megközelítését és neuro-bio-szociális szemléletét emelhetjük ki (4, 6). Ez egy hatalmas változást jelent, hiszen a kutatásban a megszokott klinikai kórisémek helyett az objektív módszerekkel mérhető endofenotipikus dimenziókat állítja a középpontba (4, 11). Ezek közé tartoznak a különböző szociális jellemzők, mint például: a negatív valencia (az averzív tárgyakra vagy helyzetekre adott válasz); a pozitív valencia (motiváció, illetve jutalomfüggés); bizonyos kognitív funkciók (figyelem, munkamemória); szociális funkciók (elmeolvasás, dominancia-törekvések); és az arousal/modulátor rendszer (4, 9). Ezek mérésére szolgáló valid skálák kidolgozása az RDoC rendszer kiemelt céljaként szerepel (15). A neurobiológiai és patofiziológiai mechanizmusok pontosabb megértése a betegségfolyás és a terápiás válasz előrejelzését biztosító biomarkerek felderítésének lehetőségét is biztosíthatja (20). A hagyományos diagnosztikus kategóriákon túllépve, az egyes domének eltérései alapján a pszichoterápiás célkitűzések és módszerek is sokkal pontosabban meghatározhatók. Ennek alapján kiderült, hogy szkizofrén páciensek esetében például a munkamemória károsodása esetén a memória, a figyelem és a problémamegoldás javítását célzó kognitív remediációs módszer hatékony, míg a negatív valencia eltérései esetében eredményesebb a gondolkodásbeli torzításokat korrigáló metakognitív tréning (21).

Hangsúlyozzuk, hogy az RDoC nem tekinthető a BNO vagy a DSM rendszerek leváltását célzó új klasszifikációs rendszernek (4, 9, 15, 18), sokkal inkább egy ezeket kiegészítő (22), új diagnosztikus paradigmát jelent (6, 7). Lehetőséget nyújt a kutatói és klinikusi szemlélet integrálására, így komoly előrelépést jelenthet a mentális zavarok heterogenitásának és komplexitásának megértésében, valamint új terápiás alternatívák kidolgozásában (17, 23).

Az RDoC a kutatási célok megvalósítása érdekében több szinten vizsgálja az egyes domének háttérében álló mechanizmusokat (8). Ezek között szerepelnek a gének, a molekulák, a sejtek, a hálózatok, a fiziológiai eltérések, a viselkedés és szubjektív tünetek (pl. az önértékelés), valamint egy olyan elméleti paradigma kidolgozása is, melynek alapján megtervezhető a kutatás (1. táblázat oszlopai). A táblázat soraiban pedig a már említett pszichobiológiai domének összetevői szerepelnek (15). A fejlődési és környezeti hatások figyelembevételével alakul ki az RDoC négy dimenziós mátrixa (24). Az RDoC rendszer jelentőségét éppen az adja, hogy egységes keretben tudja értelmezni az endofenotipikus jellemzők háttérében álló neuronális hálózati, illetve neurobiológiai eltérések kutatásának eredményeit (4). Ez a – biológiai és pszichológiai tényezőket egyaránt figyelembe vevő – komplex megközelítés pedig esélyt nyújt a mentális zavarok háttérének pontosabb megértésére (6). Az RDoC multidiszciplináris szemlélete nemcsak a különböző szakterületek kutatóinak együttműködését facilitálja, de dimenzionalitása révén a hagyományos (és kategorikus) pszichiátriai diagnózisok korlátain is túllép. Így a leegyszerűsítő pszichiátriai diagnózison alapuló, de valójában heterogén betegcsoportok helyett homogén alcsoportokat tudnak vizsgálni, így azonosíthatóvá válnak a közös neurobiológiai és patofiziológiai háttértényezők (15). Ez nagy előrelépést jelent az egyénre szabott új és hatékonyabb biológiai és pszichoterápiás eljárások kifejlesztése felé (20, 21).

Ez az új klasszifikációs szempontrendszer a mentális zavarokat különböző neuronális hálózati diszfunkciók következményeként értelmezi (4, 8), melyeket napjainkban a modern idegtudomány vizsgáló módszereivel egyre pontosabban fel lehet deríteni (9). A genetikai és neurobiológiai eltérések olyan sajátos individuális megjelenését kutatja, melyek a neuronális hálózatokhoz kapcsolódó specifikus viselkedésmintákat hoznak létre. Itt olyan endofenotípusokra gondolhatunk, mint amilyen például a félelmi válasz, a jutalmazás/megerősítés függés, az egzekutív funkciók, vagy az impulzuskontroll. Ebben az új rendszerben például – a talán

1. táblázat

Az RDoC modell összetevői

DOMÉNEK	AZ ELEMZÉS ALAPEGYSÉGEI – KUTATÁSI CÉLPONTOK							
	GÉNEK	MOLEKULÁK	SEJTEK	HÁLÓZATOK	FIZIOLÓGIA	VISELKEDÉS	SZUBJEKTÍV PANASZOK	ELMÉLETI PARADIGMA
NEGATÍV ÉRTÉKELŐ RENDSZER - akut félelmi válasz és a kioltódása - krónikus/anticipált félelem (szorongás) - stressz/distressz - veszteségre adott reakció - frusztráció/agresszió								
POZITÍV ÉRTÉKELŐ RENDSZER - jutalom keresése/motiváció - kezdeti és tartós válaszkészség a jutalom elérésére - szokások - jutalom vezérelte tanulás								
KOGNITÍV FUNKCIÓK - figyelem - deklaratív és munkamemória - percepció - nyelvhasználat - kognitív kontroll								
SZOCIÁLIS FUNKCIONÁLÁS - attachment-szeparáció - meta/kommunikáció - külvilág érzékelése/saját maga és mások megértése - elmeteória								
AROUSAL/SZABÁLYOZÓ RENDSZER - arousal - cirkadián/biológiai ritmus - alvás-ébrenlét								

nem is túl távoli jövőben – a szorongásos zavar diagnosztizálása nem pusztán tüneti kategóriák, hanem funkcionális és strukturális képalkotó vizsgálatok, genetikai elemzés és a félelmi válasz laboratóriumi értékelésének eredményei alapján történik. Így lehetővé válik az egyénre szabott terápia megtervezése és a prognózis meghatározása is, ahhoz hasonlóan, ahogy ez a *precíziós medicina* szerint (7, 15) számos testi betegség-nél már napjainkban is történik. Ez a modern orvostudományi megközelítés nemcsak

a fenotipikus tüneti és fiziológiai jellemzőket veszi figyelembe, de a molekuláris genetika legújabb eredményeit is felhasználva egyénre szabott kezelési módszereket alkalmaz a betegség-kimenetel javítása érdekében (14). Így a klinikai adatokat más jellegű információkkal ötvözve növeli a diagnózisok pontosságát és a kezelések eredményességét (8). Ez a törekvés tetten érhető az RDoC modell kialakításában is, mely tulajdonképpen egy izgalmas kísérletnek tekinthető a *precíziós pszichiátria* kialakítására (11, 14). Az

RDoC rendszer tehát lehetővé teszi, hogy túlélve a felületes DSM/BNO kórisémeken speciális viselkedésformákat (doméneket) és a háttérükben álló neuronális hálózatokat, genetikai és molekuláris mechanizmusokat is vizsgáljunk, ez pedig facilitálja napjaink idegtudományi kutatásait (18). Így ma már több mint 5000 olyan közleményt olvashatunk, amely alkalmazza az RDoC megközelítést (9).

Kiemelésre érdemes az RDoC rendszer *fejldési szemlélete*, mely óriási előrelépést jelent a különböző agyi struktúrák és viselkedésformák kialakulásának pontosabb megismerésében, és így a fejlődési zavarok hátterének felderítésében is (17, 24, 25). Fontos szerephez jut azoknak a szenzitív időszakoknak a feltérképezése, amikor bizonyos környezeti hatások különösen nagy befolyással lehetnek az agyfejlődésre. Információkat nyerhetünk továbbá az egyes agyi szabályozó rendszerek dinamikus kölcsönhatásáról az idegfejlődés során. A neurodevelopmentális kaszkád-mechanizmus következtében a korai regionális fejlődési deficit más központok komplex működészavarát okozhatja, vagyis minél korábbi a fejlődészavar, annál valószínűbb, hogy ez kiterjedtebb deficitekhez és így súlyosabb következményekhez vezet. Ezen bonyolult folyamatok megértésében az agyi központok, a fejlődési fázisok, illetve az egyes funkciók és viselkedésformák (az RDoC doménjei) kapcsolatának és változásának pontos követése jelenthet előrelépést (17, 24). A neurodevelopmentális szemlélet integrálása nemcsak az etiológiai tényezők megértésében és a koragyermekkorai rizikófaktorok azonosításában nyújt segítséget, hanem a korai intervenciók célpontjainak pontosabb meghatározásában, és azon fejlődési periódusok kijelölésében is, amikor ezek a legeredményesebben alkalmazhatók (17).

A molekuláris és neurobiológiai funkciózavarok pontosabb megismerése segítséget nyújt a terápiás válasz és így a prognózis előrejelzésében is (10). Napjaink klinikai diagnózisainak éppen az az egyik legnagyobb hiányossága, hogy ehhez nem adnak támpontokat. A jelenlegi klasszifikáció alapján ugyanis nem tudjuk bejósolni, hogy melyik szorongó páciens fog reagálni a viselkedésterápiára, melyik pszichotikus

betegünk hajlamos a gyakori relapszusra, vagy éppen bipoláris pácienseink közül ki lesz az, akinél a lítium beállítása meg fogja előzni a későbbi hangulati epizódokat (12). Az RDoC megközelítés nemcsak a tüneteket elemzi, hanem a háttérben álló kognitív, strukturális és fiziológiai eltéréseket (mint a pozitív és negatív valencia, kognitív, szociális viselkedés, valamint arousal és szabályozó rendszerek) integrálva próbálja a pszichózis különböző dimenzióit megragadni, a patofiziológia és a prognózis pontosabb megértésének esélyét kínálva. Nagyon izgalmas eredményeket hozott például a szorongásos zavarokban a startle reaktivitás vizsgálata, mert ez a jellemző markánsan elkülönítette poszttraumás stressz-zavarban szenvedőket a többi szorongásos zavartól. Más vizsgálatok is megerősítették, hogy a félelemmel kapcsolatos pszichofiziológiai reaktivitás dimenziója nem függött össze a szorongásos zavar tüneti diagnózisával (9). De említhetjük az autizmus spektrumzavarok genetikai heterogenitását igazoló vizsgálatokat is (7). Számos más kutatás is igazolta a domén alapú megközelítés eredményességét, idézhetjük például a figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar stimuláns terápiára eltérően reagáló alcsoportjainak megkülönböztetését, vagy éppen a biológiai jellemzőik alapján elkülöníthető alcsoportokat a pszichotikus, vagy hangulati tünetekkel küzdő páciensek között (14).

Az RDoC szemlélet – mely a pszichiátriai betegségeket neuronális hálózati zavarként értelmezi – annak megértésében is segít, hogy miért is hatékonyak az agyi hálózati aktivitásra ható terápiás módszerek (18), mint például a DBS, vagy a TMS, vagy a szintén a neuronális körök plaszticitását és regenerációját fokozó pszichoterápiás módszerek. Mivel ezek az agyi hálózatok sokféleképpen befolyásolhatók, így a különféle terápiás módszerek kombinációjától várható a legjobb eredmény, különösen akkor, ha ezt a páciens individuális igényeihez igazítjuk. A leghatékonyabb módszerek kiválasztásában azonban nem a felszínen lévő tünetek játsszák a főszerepet, sokkal fontosabbak a neuronális hálózatok működészavarát tükröző endofenotipikus jellemzők. A jövőbeni kutatások jelentős

előrelépést jelenthetnek ezeknek a pontosabb feltárásában és a működészavar korrekcióját célzó terápiás módszerek kialakításban (14).

A hangulatzavarok kutatásának új eredményei az RDoC megközelítés tükrében

Az elmúlt évtizedek kutatásai bizonyították, hogy a major depressziós szindróma hátterében rendkívül összetett neurobiológiai funkciózavarok állnak (HPA tengely, jutalmazó rendszer, érzelemszabályozó körök, neurotranszmitter rendszerek, kognitív funkciók, epigenetikai folyamatok eltérései stb.). Ez magyarázhatja a depresszió „okának” felderítését célzó kutatások ellentmondásos eredményeit és a terápiarezisztencia magas arányát, hiszen a legújabb farmakoterápiás lehetőségek is többnyire csak bizonyos részfolyamatokat befolyásolnak (13, 15). Az RDoC modell túllépve a DSM rendszer tüneti megközelítésén a depressziós hangulatzavar számos patofiziológiai háttértényezőinek vizsgálatát célozza, integrálva a neuro-bio-behaviorális kutatások legújabb eredményeit. Ezek között kiemelésre érdemes a negatív és a pozitív valencia (értékelő) rendszer doménjeinek vizsgálata (24). Az előbbi a veszteségélmények hatásával, míg az utóbbi a jutalmazó rendszer működésével mutat szoros összefüggést (1. táblázat). Számos vizsgálat igazolta a veszteségélmények depressziogén hatásával kapcsolatban a kortiko-limbikus hálózat zavarának (pl. fokozott limbikus reaktivitás stb.), bizonyos génpoliformizmusoknak (5-HTTLPR, 5-HT receptor gének stb.), az endokrinológiai szabályozásnak (glükokortikoidok, nemi hormonok, oxitocin stb.), az autonóm idegrendszer és a stressztengely diszfunkciójának, valamint a neuroimmunológiai és különböző érzelmi-viselkedési eltéréseknek a szerepét. A depresszió RDoC modelljében fontos szerepet kapnak a veszteséget jelentő környezeti hatások, illetve negatív életesemények, valamint az ezekre adott egyéni reakciók. Ezek nagyon jól értelmezhetők a speciális stressz-érzékenység, vagy stressz-diatézis modell alapján is (24), hiszen éppen azoknál na-

gyobb a depresszió kialakulásának rizikója a negatív életeseményeket követően, akiknél sajátos kognitív vulnerabilitás áll fenn (ide tartozik a negatív attribúciós/következtetési stílus, a rumináció, valamint specifikus figyelmi és emlékezési eltérések). A vulnerabilitás hátterében álló genetikai tényezők kutatása előrelépést jelenthet a gén-környezet interakció szerepének és mechanizmusának pontosabb megértésében is. Az RDoC neurodevelopmentális megközelítése alapján végzett vizsgálatok több fejlődési anomáliát is igazoltak a depresszió hátterében, mint például az amygdala-prefrontális konnektivitás; a stresszre adott kortizolválasz; a különböző attribúciós eltérések; vagy éppen az érzelmileg kitüntetett ingerekre adott pupilla reaktivitás vonatkozásában. Ezek a kutatások a depresszió esetében is igazolták – a korábban már említett – szenzitív fejlődési periódusok jelentőségét, amikor a különböző stresszorok nagyobb eséllyel vezetnek neurobiológiai diszfunkció kialakulásához. Tehát az RDoC szempontrendszere annak megértésében is segít, hogy milyen specifikus fejlődési folyamatok és környezeti hatások állhatnak az egyéni fejlődési zavar és a depresszió kialakulásának hátterében (24).

Az RDoC rendszer többszintű elemzésének nagyon jó példáját adja a negatív valenciarendszeren belül a rumináció vizsgálata. Ez egy nem depresszió-specifikus gondolkodási stílust jelent, egyfajta hajlamot a passzív töprengésre a rossz hangulat kialakulásának okain és következményein. Ez korrelál a depresszió súlyosságával és előrejelezheti a depressziós tünettán változását, valamint a hangulatzavar lefolyását. A rumináció hátterében szintén a kortiko-limbikus hálózat funkciózavarát és más biológiai (szívritmus-variabilitás, nyugalmi kortizolszint és kortizolválasz) és bizonyos (depresszióra is jellemző) kognitív (figyelmi és emlékezési eltérések) funkciózavart is azonosítottak. Más vizsgálatok ennek – részben öröklődő – genetikai háttértényezőit (mint például bizonyos BDNF polimorfizmusok) is felderítették. Úgy tűnik, hogy a rumináció egy fontos endofenotipikus jellemző lehet, mely a gyermekkorban alakul ki és a fejlődés során a serdülőkorban trait(vonás) jellemzővé válik. Kialakulásában a negatív élet-

események és a negatív családi környezet szerepe érhető tetten. A környezet hatását pedig a stresszérzékenységet és a HPA tengely reaktivitását szabályozó gének is befolyásolják. A rumináció tehát egy olyan dinamikusan változó folyamat, mely kulcsszerepet játszik a depresszió neurodevelopmentális kialakulásában. A további kutatások nagyon izgalmas célkitűzését jelenti annak a kérdésnek a tisztázása, hogy a fentiekben részletezett elváltozások vajon okozzák, vagy inkább korrelálnak a depresszióval, pusztán a következményei annak, esetleg a három lehetséges összefüggés változó arányban lenne jelen. Ennek megválaszolása jelentős előrelépést jelent a célzottabb prevenció és terápiás programok kialakításában (24).

Specifikus domének a szuicid viselkedés hátterében

Az RDoC szempontrendszer a szuicid viselkedés kutatásában is fontos szerephez jut. Túllépve a különböző szociodemográfiai és pszichiátriai rizikófaktorok leegyszerűsített elemzésén, lehetőséget nyújt az egyes viselkedési jellemzők transzdiagnosztikus és interdiszciplináris kutatására. Így elősegítheti az öngyilkos magatartás komplex és multideterminált jelenségének jobb megértését és a hatékonyabb prevenciót és segítségnyújtást is (26). Az RDoC modell alapján a szuicid viselkedést mint a pszichiátriai diagnózisoktól független fenotípust vizsgálják, ez esélyt nyújt a transzdiagnosztikus neurobiológiai mechanizmusok pontosabb felderítésére (26). Az RDoC fejlődési szemlélete pedig új távlatokat nyithat a szuicid viselkedés kialakulása szempontjából kritikusnak tekinthető fejlődési szakaszok kutatásában (26, 27). Erre nagyon szemléletes példát nyújt a serdülőkor, hiszen ez egy olyan kiemelt életszakasz, amikor számos sorsdöntő érzelmi, szociális és biológiai változás következik be, és ezzel összefüggésben gyakran jelentkezhetnek szuicid gondolatok, vagy viselkedésformák. Így a fejlődési szemléleten alapuló kutatások értékes információkkal szolgálhatnak a specifikus neurobiológiai változások szuicid rizikót növelő hatására vonatkozóan. Az ed-

digi eredmények alapján feltételezhetjük, hogy bizonyos biológiai jellemzők, mint például a szubkortikális (striatum, amygdala) agyi régiók felgyorsult érése hozzájárulhat a serdülők – a különböző szociális, érzelmi és jutalmazó ingerekkel szemben kialakuló – fokozott érzékenységéhez (28). Másik fontos jellemzője az RDoC megközelítésnek, hogy – negyedik dimenzióként – figyelembe veszi a környezeti hatásokat is, gondoljunk csak a gén–környezet interakció kiemelt szerepére. Ennek előnye, hogy így lehetővé válik az egyes célpontoknak (units of analysis) a környezeti tényezők tükrében való vizsgálata (domének x unit of analysis x környezet) (29). Az RDoC modell tehát a soktényezős elemzés alkalmazásával és az önkitöltő becsülésskálák eredményeinek integrálásával egy komplex kutatási és értelmezési keretet biztosít, amely lehetővé teszi a specifikus transzdiagnosztikus pszichológiai folyamatok és szuicid rizikófaktorok azonosítását (26).

Az eddigi kutatások során számos funkcionális jellemzőt vizsgáltak, mint például az anhedónia, a szorongás/beszűkülés/kiúttalanság; vagy éppen a kötődési zavar, melyek a korábbiakban említett domének közül a félelmi válasszal kapcsolatos érzékenység (negatív valencia), a jutalmazó (pozitív valencia), valamint a szociális rendszer zavarára utalhatnak. Az anhedónia és a szuicid intenciók közötti erős összefüggés a jutalmazó rendszer, míg a kiúttalanság a negatív valencia rendszer érintettségét bizonyítja a szuicid viselkedés hátterében (30). A negatív valencia összetevői közül gyakran vizsgálják a veszteségélmények (mint például a negatív életesemények, vagy az interperszonális konfliktusok) szerepét. Azonosították a veszteségélmények szerepét magyarázó potenciális kognitív diatézist is, mely magában foglalja a negatív attribúciós stílust, a perfekcionizmust és a problémamegoldási deficitet is (26). A pozitív valencia doménjének elemei közül a motiváció változásának kutatása során számos specifikus eltérést igazoltak: mint például a csökkent törekvést a megerősítés elérésére (reward wanting), illetve a jutalomérzékenység csökkenését (reward liking); a megerősítés esélyét növelő új információk alkalmazásának nehézségét. Na-

gyon izgalmas kérdést jelent, hogy a pozitív valencia fenti változásai az öngyilkos viselkedés alapvető vonását (trait) jelentik, vagy az akut szuicidális krízis (state) jellemzői közé tartoznak (26). A kognitív domének közül kiemelésre érdemes a deklaratív emlékezet (pl. túláltalánosító autobiografikus memória), a munkamemória, vagy éppen az egzekutív figyelem deficitje, a döntéshozatali képesség (hátrányos lehetőségek választása), és a kognitív flexibilitás (lehetőségek közötti választás zavara) változása vagy az impulzivitás (indulati kontroll zavara) (26). A szociális funkciók doménjei közül pedig az izoláció és a bizonytalan kötődés szerepét említhetjük. A külső és belső környezet érzékelésének és értelmezésének vonatkozásában is számos fontos jellemzőt találtak (önbizalom, önértékelés, önkritika, halállal, öngyilkossággal való azonosulás stb.), és ígéretes kutatási területet jelent a mások viselkedésének és gondolkodásának értelmezését biztosító mentalizációs képességek vagy éppen a kommunikációs jellemzők vizsgálata (26).

A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy ezek a viselkedési dimenziók sajátos szinergizmusuk révén befolyásolják az öngyilkossági kockázatot. Jól ismert, hogy az agresszivitás és impulzivitás – mint sajátos viselkedésszabályozási zavar – a szuicid magatartásra jellemző fenotípust jelent (31). Az impulzív-agresszív viselkedésben a negatív valencia (akut és tartós félelem, frusztrációs reakció), a pozitív valencia (motiváció) és a kognitív rendszer (kognitív kontroll) doménjeinek specifikus összefüggései figyelhetők meg.

Egyre több kutatás foglalkozik az egyes domének, mint például az akut és a tartós félelem, a jutalomfüggőség és a kognitív kontroll háttérében álló neurobiológiai mechanizmusokkal is (30). Utalhatunk itt a negatív valencia és az amygdala, a hippocampus és az anterior cinguláris cortex; a pozitív valencia és a thalamusz, a precuneus és a dorzális striatum kapcsolatát vizsgáló kutatásokra, vagy éppen az insula és a dorzolaterális prefrontális kéreg szerepére a szuicid viselkedéshez kapcsolódó kognitív funkcióváltozásokban (27). Az egyes domének – a szuicid viselkedést alapvetően meghatározó – kölcsönhatásáról azonban ma még keveset tu-

dunk. Az RDoC szempontrendszere ígéretes lehetőséget nyújt arra, hogy az egyes szabályozó rendszerek diszfunkcionális működésének tisztázásával pontosabb adatokat nyerhessünk az öngyilkosság roppant komplex hátterére vonatkozóan. Interdiszciplináris sajátosságai miatt ez a modell kiváló lehetőséget nyújt a különböző kutatócsoportok együttműködésére, az új eredmények megosztására és integrálására is. Összességében tehát az RDoC rendszer nemcsak a szuicid viselkedés hátterének és következményeinek pontosabb felderítésében jelent előrelépést, de abban is, hogy jobban megértsük ezen folyamatok közvetítőinek jellemzőit is. Így új terápiás célpontok kerülhetnek előtérbe, melyek segíthetik a szuicid viselkedés előrejelzését és megelőzését egyaránt (26).

Összefoglalás

Az RDoC rendszer legnagyobb előnyét jelenti, hogy lehetőséget ad a genetikai, neurobiológiai és a kognitív-viselkedési modelleket integráló, többszintű adatelemzésen alapuló kutatásokra (15, 24). A paradigmaváltás iránti intenzív érdeklődés ellenére sem szabad azonban figyelmen kívül hagynunk, hogy az RDoC szemlélet még csak pár évre tekint vissza és gyökeresen új szempontjai nemcsak nagy érdeklődést, de intenzív vitákat is kiváltottak (22). Ráadásul számos metodológiai és konceptuális problémával is meg kell küzdeni (mint például a biológiai tényezők túlhangsúlyozása; a különböző mérési eltérések; az endofenotípusok biológiai és pszichometriai korlátai [6]; valamint a biológiai predispozíciók és a viselkedéses tünetek elkülönítése), melyek megoldása új kihívások elé állítja a kutatókat (4). A modell komoly előnye, hogy korántsem lezárt, a kutatások inspirálásával újabb és újabb makro- és mikroszintű elemzési egységek, illetve domének kialakítására és feltérképezésére nyújt lehetőséget a fejlődés és a környezeti hatások kontextusában (24). Kiemelésre érdemes hogy az RDoC modell nem egy mindentudó varázsszer, ami megoldja a pszichiátriai diagnosztika és kutatás összes problémáját. Multidiszciplináris, integratív és dimen-

zionális megközelítése (15) révén azonban egy fontos fejlődési állomást jelent (20), hiszen annak esélyét nyújtja, hogy a – napjainkban még sokszor diffúz vagy akár ellentmondásos – ideg-

tudományi kutatási eredményeket egységes elméleti keretbe integrálva a mentális zavarok etiológiájának, nozológiájának és terápiájának új aspektusai is megismerhetők legyenek.

Irodalom

1. TRINGER L:
A pszichiátria önmeghatározása. In: Huszár I (szerk.): Tények és gondolatok a 20. század magyar pszichiátriájáról. Budapest: MPT, 2000; 17–36.
2. PIES RW:
How american psychiatry can save itself. *Psychiatric Times*, 2012; 29:2.
3. OSVÁTH P:
Merre tovább pszichiátria? Identitás, kompetencia és kooperáció – a XXI. század kihívásai. *Psychiat Hung* 2013;28:111–121.
4. LILJENFELD SO:
The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behaviour Research and Therapy* 2014;62:129–139.
5. HALÁSZ P:
A két szomszédvár. *Lélekemelő*, 2012;4:24–26. http://www.mptpszichiatria.hu/upload/pszichiatria/document/vitaindito_halasz_cikk.pdf?web_id=E41C9C5CF277D71
6. MAJ M:
Keeping an open attitude towards the RDoC project. *World Psychiatry* 2014;13:1–3.
7. INSEL TR, CUTHBERT BN:
Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 2015;348:499–500.
8. WEINBERGER DR, GLICK ID, KLEIN DF:
Whither Research Domain Criteria (RDoC)? The Good, the Bad, and the Ugly. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1161–1162.
9. CUTBERT BN:
The NIMH Research Domain Criteria (RDoC): New Concepts for Mental Disorders. *Psychiatric Times* May 18, 2017. <http://www.psychiatrictimes.com/ptsd/nimh-research-domain-criteria-rdoc-new-concepts-mental-disorders>
10. HECKERS S:
The Value of Psychiatric Diagnoses. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:1165–1166.
11. SILBERSWEIG D, LOSCALZO J:
Precision Psychiatry Meets Network Medicine: Network Psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2017;74:665–666.
12. INSEL TR:
The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395–397.
13. CUTBERT BN:
RDoC mint az NIMH új koncepciója a mentális zavarokról. *Psychiatric Times* (magyar kiadás) 2017;4:19–21.
14. INSEL T, CUTHBERT B, GARVEY M, HEINSEN R, PINE DS, QUINN K ET AL:
Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748–751.
15. CUTHBERT BN, INSEL TR:
Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013;11:126. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/126>
16. ROBINS E, GUZE SB:
Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983–987.
17. CASEY BJ, OLIVERI ME, INSEL T:
A Neurodevelopmental Perspective on the Research Domain Criteria (RDoC) Framework. *Biol Psychiatry* 2014;76:350–353.
18. YEE CM, JAVITT DC, MILLER GA:
Replacing DSM categorical analyses with dimensional analyses in psychiatry research: the Research Domain Criteria initiative. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1159–1160.
19. KÁLMÁN J:
A szkizofrénia új ruhája a kutatási kritériumok (RDoC) és az idegtudomány alapú nevezéktan (NbN) tükrében. *Psychiat Hung*, 2017; 32(Suppl.1):53.
20. KELLY JR, CLARKE G, CRYAN JF, DINAN TG:
Dimensional thinking in psychiatry in the era of the Research Domain Criteria (RDoC). *Irish Journal of Psychological Medicine* 2017;1–6. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.7>. Published online: 05 April 20.
21. HERSHENBERG R, GOLDFRIED MR:
Implications of RDoC for the Research and Practice of Psychotherapy. *Behavior Therapy* 2015;46:156–165.
22. KRAEMER HC:
Research Domain Criteria (RDoC) and the DSM—Two Methodological Approaches to Mental Health Diagnosis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:1163–1164.
23. CARPENTER WT:
The RDoC Controversy: Alternate Paradigm or Dominant Paradigm? *Am J Psychiatry* 2016; 173:562–563.
24. WOODY ML, GIBB BE:
Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into depression research. *Current Opinion in Psychology* 2015;4:6–12.
25. GARVEY M, AVENEVOLI S, ANDERSON K:
The National Institute of Mental Health Research Domain Criteria and Clinical Research in Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:93–98.
26. GLENN CR, CHA CB, KLEIMAN EM, NOCK MK:
Understanding Suicide Risk within the Research Domain Criteria (RDoC) Framework: Insights, Challenges, and Future Research Considerations. *Clinical Psychological Science* 2017;5:568–592.
27. WESTLUND SCHREINER M, KLIMES-DOUGANA B, BEGNELA ED, CULLEN KR:
Conceptualizing the neurobiology of non-suicidal self-injury from the perspective of the Research Domain Criteria Project. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015;57:381–391.
28. CRONE EA, DAHL RE:
Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience* 2012; 13:636–650.
29. BADCOCK JC, HUGDAHL K:
A synthesis of evidence on inhibitory control and auditory hallucinations based on the Research Domain Criteria (RDoC) framework. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8:180. doi: 10.3389/fnhum.2014.00180. Published online 2014 Mar 26.
30. YASEEN ZS, GALYNKER I, BRIGGS J, FREED RD, GABBAY V:
Functional domains as correlates of suicidality among psychiatric inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 2016; 203:77–83.
31. TURECKI G, BRENT DA:
Suicide and suicidal behaviour. *The Lancet* 2016;387:1227–1239.