

Γενετική των συναισθηματικών διαταραχών

Γιώργος Ν. Παπαδημητρίου

*Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής,
Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Η συναισθηματική διαταραχή εκδηλώνεται είτε με τη μορφή της διπολικής διαταραχής (μανιοκατάθλιψη) είτε ως μονοπολική διαταραχή (υποτροπιάζουσα κατάθλιψη). Η κατάθλιψη θεωρείται η συχνότερη ψυχοπαθολογική κατάσταση στην καθημερινή ψυχιατρική πρακτική, αφού μία στις 10 γυναίκες και ένας στους 20 άντρες θα εμφανίσουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η κατάσταση αυτή έχει ως συνέπειες το αυξημένο κόστος νοσοκομειακής και εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης, τη μειωμένη παραγωγικότητα λόγω μακρόχρονης απουσίας των ασθενών από την εργασία τους, προβλήματα στην οικογένεια των πασχόντων, κυρίως όμως συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο αυτοκαταστροφής, αφού ποσοστό 15% των ασθενών τελικά πεθαίνουν μετά από επιτυχή απόπειρα αυτοκτονίας. Έτσι, η κατάθλιψη θεωρείται σήμερα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί την τέταρτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον καρκίνο

και τα τροχαία ατυχήματα, ενώ σύμφωνα με τις εκτιμήσεις, προβλέπεται ότι το 2020 θα αποτελεί παγκοσμίως τη δεύτερη αιτία με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση.

Μεταξύ των βιολογικών παραγόντων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια των συναισθηματικών διαταραχών, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο. Οι πρόσφατες, μάλιστα, ανακοινώσεις για την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος (το σύνολο του γενετικού υλικού ενός οργανισμού) συντηρούν το επιστημονικό ενδιαφέρον των ερευνητών.

Το ερώτημα, βέβαια, για τον ρόλο της κληρονομικότητας στις ψυχικές διαταραχές είχε απασχολήσει από παλιά την ιατρική σκέψη. Ήδη, από τα τέλη του 19ου αιώνα, όταν ο γερμανός ψυχίατρος Kraepelin διαχώρισε τις μείζονες ψυχικές διαταραχές σε πρώιμη άνοια (σχιζοφρένεια) και μανιοκαταθλιπτική ψύχωση (συναισθηματική διαταραχή), εμπειρικές παρατηρήσεις ανέφεραν ότι οι διαταραχές αυτές εκδηλώνονταν συχνότερα στις οικογένειες των πασχόντων. Τούτο είχε ως αποτέλεσμα να δημιουργηθεί εύλογα το ερώτημα της γενετικής συμμετοχής.

Η συστηματική διερεύνηση του ρόλου των γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση των ψυχικών διαταραχών γίνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Σε αυτή την προσπάθεια συνέβαλαν η πρόοδος που έχει συντελεσθεί στη μεθοδολογία των μελετών και στη θέσπιση αυστηρότερων κριτηρίων για τη διάγνυσή τους, η σύγκριση των αποτελεσμάτων με ομάδες υγιών μαρτύρων, η εγκυρότερη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και πάνω από όλα η αλματώδης πρόοδος της μοριακής βιολογίας και η εφαρμογή μοριακών τεχνικών που άνοιξε νέους ορίζοντες στη σύγχρονη ψυχιατρική γενετική.

Οι κλινικές μελέτες σε οικογένειες, σε δίδυμους και σε υιοθετημένους, καθώς και οι μελέτες συνδυασμού και σύνδεσης των ψυχικών διαταραχών με γενετικούς δείκτες στο πλαίσιο της μοριακής γενετικής θεωρούνται οι κατεξοχήν μέθοδοι για τη διερεύνηση της γενετικής συμμετοχής στην εκδήλωσή τους.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ, ΔΙΔΥΜΟΥΣ ΚΑΙ ΥΙΟΘΕΤΗΜΕΝΟΥΣ

Με τις μελέτες οικογενειών, που προϋποθέτουν την κατά το δυνατόν πληρέστερη καταγραφή του οικογενειακού γενεαλογικού δέντρου του ασθενή, διερευνάται αν η νόσος είναι οικογενής, αν δηλαδή αρκετά μέλη στην ίδια οικογένεια πάσχουν και μάλιστα σε διαδοχικές γενεές ή αν είναι σποραδική, δηλαδή εκτός από τον ασθενή δεν πάσχει κάποιο άλλο μέλος της οικογένειας ή αν πάσχει βρίσκεται σε απομακρυσμένη θέση, σε σχέση με αυτόν, στο οικογενειακό δέντρο. Επίσης, υπολογίζεται ο κίνδυνος νόσησης, ο κίνδυνος δηλαδή που εμφανίζει το άτομο να νοσήσει όταν διανύει την ηλικία νόσησης που για τη μανιοκατάθλιψη θεωρείται το ηλικιακό φάσμα μεταξύ 15 και 60 ετών, ενώ για την υποτροπιάζουσα κατάθλιψη αυτό των 15-70 ετών.

Οι μελέτες σε οικογένειες επαλήθευσαν τις προϋπάρχουσες εμπειρικές παρατηρήσεις της οικογενούς εκδήλωσης των συναισθηματικών διαταραχών με τη διαπίστωση ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς (γονείς, αδέρφια, παιδιά) του πάσχοντος εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν συναισθηματική διαταραχή, σε σύγκριση με τους συγγενείς των υγιών μαρτύρων. Συγκεκριμένα, για τη διπολική συναισθηματική διαταραχή με συχνότητα εμφάνισης περίπου 1% στον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος νόσησης κυμαίνεται στα επίπεδα του 13% για τα αδέρφια και 15% για τα παιδιά. Αντίθετα, για τη μονοπολική συναισθηματική διαταραχή, με κίνδυνο νόσησης περίπου 4-5% στον γενικό πληθυσμό, οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών εμφανίζουν κίνδυνο 12% να νοσήσουν από την ίδια διαταραχή, ενώ ο κίνδυνος να εκδηλώσουν διπολική συναισθηματική διαταραχή κυμαίνεται περίπου στο 3%. Παιδιά δύο γονέων πασχόντων από διπολική διαταραχή εμφανίζουν κίνδυνο να εκδηλώσουν την ίδια διαταραχή που κυμαίνεται μεταξύ 44-74%.

Πέρα από την εμφάνιση της συναισθηματικής διαταραχής, γενετικοί παράγοντες φαίνεται να ενοχοποιούνται και για την εκδήλωση της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς, αφού καταθλιπτικοί ασθενείς με θετικό ιστορικό αυτοκτονίας προβαίνουν συχνότερα σε απόπειρα αυτοκαταστροφής.

Ο κίνδυνος νόσησης είναι ανάλογος με τον βαθμό συγγένειας του πάσχοντος με τους συγγενείς του. Έτσι, για τους δεύτερου βαθμού συγγενείς (ετεροθαλή αδέρφια, παππούδες, θείους, εγγόνια, ανίψια), ο κίνδυνος νόσησης υπολείπεται σαφώς του αντίστοιχου των συγγενών πρώτου βαθμού, εξακολουθεί όμως να κυμαίνεται σε επίπεδα διπλάσια εκείνων του γενικού πληθυσμού. Αντίθετα, για τους συγγενείς τρίτου βαθμού (α' εξαδέλφια) διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος νόσησης είναι ελαφρά υψηλότερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος νόσησης αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των πασχόντων συγγενών και την κλινική βαρύτητα της εκδήλωσης της διαταραχής. Η ηλικία έναρξης της νόσου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, αφού ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή και πρώιμη ηλικία έναρξής της (μικρότερη των 20 ετών) παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εκδήλωσης της ίδιας διαταραχής στους πρώτου βαθμού συγγενείς τους.

Οι μελέτες σε δίδυμους έριξαν περισσότερο φως στη διερεύνηση του ρόλου της κληρονομικότητας. Όπως είναι γνωστό, υπάρχουν οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι που έχουν κοινά όλα τα γονίδιά τους και οι διζυγωτικοί δίδυμοι που έχουν κοινά τα μισά τους γονίδια, όπως και τα μη δίδυμα αδέρφια τους. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν σημαντικά υψηλότερο βαθμό συμφωνίας (να πάσχουν δηλαδή και οι δύο δίδυμοι) στους μονοζυγωτικούς διδύμους για την εμφάνιση διπολικής συναισθηματικής διαταραχής που φτάνει μέχρι 70% –για τη μονοπολική διαταραχή σε 55%–, σε σχέση με τους διζυγωτικούς διδύμους το ποσοστό στους οποίους κυμαίνεται γύρω στο 15-20% είτε οι δίδυμοι μεγάλωσαν μαζί είτε χωριστά, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της γενετικής συμμετοχής. Θα πρέπει να τονισθεί ότι αν επρόκειτο αποκλειστικά για γενετικό χαρακτηριστικό θα όφειλε ο βαθμός συμφωνίας στους μονοζυγωτικούς διδύμους να είναι 100%, αφού οι δίδυμοι αυτοί φέρουν πανομοιότυπο γενετικό υλικό. Το γεγονός, όμως, ότι υπολείπεται του 100% επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι και μη γενετικοί παράγοντες, όπως περιβαλλοντικοί παράγοντες, τραυματισμός κατά τη γέννηση, διατροφή, μόλυνση και άλλοι, φαίνεται να παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της συναισθηματικής διαταραχής.

Οι μελέτες σε υιοθετημένους μπορούν να διαχωρίσουν πληρέστερα τις γενετικές από τις περιβαλλοντικές συνιστώσες στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας των συναισθηματικών διαταραχών. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι οι βιολογικοί γονείς των υιοθετημένων ασθενών με συναισθηματική διαταραχή παρουσιάζουν, σε μεγαλύτερη συχνότητα, την ίδια διαταραχή σε σύγκριση με τους θετούς γονείς τους. Επίσης, οι υιοθετημένοι με βιολογικούς γονείς πάσχοντες από συναισθηματική διαταραχή εκδηλώνουν σε υψηλά επίπεδα την ίδια ψυχοπαθολογία, σε σχέση με υιοθετημένους των οποίων οι βιολογικοί γονείς είναι ψυχικά υγιείς.

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Τα αποτελέσματα των μελετών συνδυασμού και σύνδεσης των συναισθηματικών διαταραχών με διάφορους γενετικούς δείκτες δεν έχουν καταλήξει, προς το παρόν, σε ασφαλή συμπεράσματα. Τούτο αποδίδεται κυρίως στη γενετική και κλινική ετερογένεια στην εκδήλωση της διπολικής και της μονοπολικής συναισθηματικής διαταραχής.

Βάσιμες ενδείξεις για πιθανές περιοχές που φαίνεται να συνδέονται με τις συναισθηματικές διαταραχές είναι στο μακρό σκέλος των χρωμοσωμάτων 4, 8, 12, 13, 18, 21, 22 και X και στο βραχύ σκέλος των χρωμοσωμάτων 2, 4 και 18. Περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και υγιών μαρτύρων απαιτούνται για την επαλήθευση των θετικών ευρημάτων που είδαν μέχρι σήμερα το φως της δημοσιότητας.

Το υπόδειγμα κληρονομικότητας των συναισθηματικών διαταραχών είναι σύνθετο και δεν ακολουθεί κλασικούς μεντελιανούς τρόπους μεταβίβασης. Ως παράγων που κληρονομείται θεωρείται η ευαισθησία για την εμφάνιση της διαταραχής και όχι η βεβαιότητα ότι το άτομο θα νοσήσει. Η πολυγονιδιακή-πολυπαραγοντική θεωρία, φαίνεται, προς το παρόν, ότι είναι η επικρατέστερη. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η προδιάθεση που φέρει το άτομο εφόσον υπερβεί έναν ουδό σε κάποια χρονική περίοδο της ζωής του οδηγεί στην εκδήλωση της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Από τα αποτελέσματα των μελετών σε οικογένειες, διδύμους και υιοθετημένους δεν αμφισβητείται σήμερα η καθοριστική επίδραση των γενετικών συντελεστών στην αιτιοπαθογένεια των συναισθηματικών διαταραχών, χωρίς βέβαια να παραγνωρίζεται και ο σημαντικός ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωσή τους.

Η εφαρμογή όλο και πλέον εξελιγμένων μοριακών τεχνικών επιτρέπει την αισιοδοξία ότι τα προσεχή χρόνια θα υπάρξει ανακάλυψη σύνδεσης των συναισθηματικών διαταραχών με ειδικούς γενετικούς δείκτες. Θα πρέπει, επίσης, να τονιστεί ιδιαίτερα και η σημαντική πρόοδος που έχει συντελεστεί στον τομέα της φαρμακογενετικής και κυρίως στη διερεύνηση της γενετικής συμμετοχής για τη διευκρίνιση του φαινομένου ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή να απαντούν ταχύτερα και αποτελεσματικότερα από άλλους στη χορήγηση ψυχοφαρμάκων, άλλοι να εκδηλώνουν συχνότερα έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες ή ανθεκτικότητα στη φαρμακοθεραπεία, ενώ άλλοι να μην εμφανίζουν την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα, αλλά ούτε και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα ψυχοφάρμακα. Η πρόοδος αυτή μπορεί να βοηθήσει στην ανακάλυψη της καταλληλότερης φαρμακοθεραπείας και της αποτελεσματικότερης δοσολογίας για κάθε ασθενή.

Τέλος, η πληρέστερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων αναμένεται ότι θα βοηθήσει στην αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου και στην αποτελεσματικότερη πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση των συναισθηματικών διαταραχών. Τούτο, επίσης, θα συντελέσει και στην αύξηση της αξιοπιστίας και εγκυρότητας της ψυχιατρικής γενετικής συμβουλευτικής για τον οικογενειακό προγραμματισμό τόσο των ιδίων των ασθενών όσο και των μελών των οικογενειών τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παπαδημητρίου ΓΝ, Παπακώστας ΙΓ, “Η σχέση γιατρού-αρρώστου στην είσοδο της νέας χιλιετίας”, *Ιατρική*, 82(2002), 44-56.

Baron M, “Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery”, *Molecular Psychiatry*, 7(2002), 342-358.

Kendler KS, “Twin studies of psychiatric illness. Current status and future directions”, *Archives of General Psychiatry*, 50(1993), 905-915.

McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A, “The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression”, *Archives of General Psychiatry*, 60(2003), 497-502.

Maier W, “Prospects for genetic research in psychiatry”, *Current Opinion in Psychiatry*, 16 (suppl 2), (2003), 53-61.

Mendlewicz J, “Population and family studies in depression and mania”, *British Journal of Psychiatry*, 153 (suppl 3), (1988), 16-28.

Papadimitriou GN, Linkowski P, Delarbre C, Mendlewicz J, “Suicide on the paternal and maternal sides of depressed patients with a lifetime history of attempted suicide”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83(1991), 417-419.

Papadimitriou GN, “Genetic counseling for major psychiatric disorders”, in: Christodoulou GN, Kontaxakis VP (eds), *Topics in Preventive Psychiatry*, Bibliotheca Psychiatrica, Karger, Basel, No 160(1994), 8-13.

Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, “Psychiatric genetic research in Greece”, *Psychiatric Genetics*, 9(1999), 115-121.

Stefanis CN, Dikeos DG, Papadimitriou GN, Clinical strategies in genetic research. In: Mendlewicz J, Papadimitriou GN (eds), *Genetics of Mental Disorders. Part I. Theoretical Aspects. Bailliere’s Clinical Psychiatry*, International Practice and Research, Bailliere Tindall, London, I(1995), 1-18.

Wender P, Kety S, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortman J, Lunde I, “Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders”, *Archives of General Psychiatry*, 43(1986), 923-929.