

A farmakológiai funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat (phMRI) felhasználásának lehetőségei a hangulatzavarok kutatásában

ÉDES ANDREA EDIT^{1,3}, GONDA XÉNIA^{1,2,3}, BAGDY GYÖRGY^{1,2,3} ÉS JUHÁSZ GABRIELLA^{1,2,3,4}

¹ Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

³ MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

⁴ Neuroscience and Psychiatry Unit, The University of Manchester, UK and Manchester Academic Health Sciences Centre

Napjaink leggyakoribb pszichiátriai betegségei, a depresszió és a szorongásos zavarok, feltehetőleg a központi idegrendszer monoamin neurotranszmissziójának elégtelenségével kapcsolatosak. Ugyanakkor ezeknek a patofiziológiai folyamatoknak a vizsgálata az élő emberi agyban komoly kihívást jelent. A funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI) olyan noninvazív módszer, ami lehetőséget nyújt az agyi aktivitás vizsgálatára. Legtöbb esetben az aktivitást előidéző stimulus kognitív pszichológiai feladat, azonban lehetőség nyílik arra, hogy farmakológiai funkcionális mágneses rezonancia (phMRI) vizsgálat során egy specifikus farmakon indukálta aktivitásváltozást vizsgáljunk. Jelen munkánk célja az ezzel a módszerrel végzett eredmények összefoglalása, melyet a PubMed adatai alapján készítettünk el. A *challenge* phMRI vizsgálatok során egy szelektív farmakon, például a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) citalopram és escitalopram alkalmazásával a szerotonerg neurotranszmisszió és a gyógyszerhatásban résztvevő agyi területek aktivitásváltozása vizsgálható. *Modulation* phMRI segítségével megfigyelhetjük, milyen akut hatással van az adott farmakon alkalmazása az olyan kognitív pszichés funkciókra, mint az érzelmfeldolgozás, és hogyan változnak meg ezek a funkciók hosszabb távú gyógyszeralkalmazást követően. A phMRI különböző módszerei ezért komoly segítséget nyújthatnak abban, hogy az emberi agy szerotonerg transzmissziójának szerepét és az ezzel összefüggő pszichés betegségek patomechanizmusát jobban megérthessük.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2014; 16(2): 59–66)

Kulcsszavak: funkcionális mágneses képalkotó eljárások, farmako-MRI, depresszió, anti-depresszáns kezelés, érzelmek feldolgozás

A depresszió napjaink legelterjedtebb mentális betegsége, ami WHO 2012-es adatai szerint több mint 350 millió embert érint világszerte. A betegség miatt kihagyott munkanapok lehetséges okai között a 14-44 év közötti korosztályban a depresszió első helyen áll a fejlett országokban, míg világszinten a negyedik (WHO). Ezért is nagyon fontos az új technikák – köztük a képalkotó eljárások – alkalmazása az ismeretek gyűjtésében, hiszen a depresszió mechanizmusának megértésével közelebb kerülhetünk az optimális gyógyszeres kezelés megteremtéséhez is.

AGYI KÉPALKOTÓ MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A KUTATÁSBAN

Az agyi képalkotó módszerek segítségével közvetett vagy közvetlen módon információkat kaphatunk az agy strukturális felépítéséről vagy funkcionális működéséről. Az olyan módszerekkel, mint az EEG (electroencefalográfia) és az MEG (mágneses-encefalográfia) közvetlenül mérhetjük a neuronális aktivitás során létrejövő elektromágneses jelet. Az MRI (mágneses magrezonancia képalkotás), a PET (pozitron-emissziós tomográfia) és a SPECT

(single-foton emissziós számítógépes tomográfia) alkalmazása során nem közvetlenül mérjük az agyi aktivitást, hanem valamilyen külső hatásra létrejött jelet detektálunk. Jelenleg a mentális betegségek terén végzett kutatásokban legnagyobb jelentőséggel a PET és az fMRI (funkcionális mágneses magrezonancia képalkotás) bír.

Az MRI nagy előnye a PET-tel szemben, amellyel, hogy kevésbé költséges, hogy a vizsgálati személyt nem tesszük ki felesleges sugárterhelésnek. Gyógyszerészeti szempontból a funkcionális MRI-nek van leginkább jelentősége. Az fMRI módszert Ogawa írta le először 1990-ben és azóta az agyi funkciók feltérképezésében kiemelt szerepe van. Az eljárás során megfigyelhetjük, hogy hogyan változik időben az agy különböző, anatómiai kapcsolatban nem feltétlenül álló régióinak aktivitása.

AZ FMRI

A funkcionális mágneses rezonancia vizsgálati technika a BOLD jel, vagyis a vér oxigénszint-függő jel detektálásán alapszik. A BOLD jel keletkezésének alapja az, hogy a hemoglobin oxigenizált és deoxigenizált alakja mágneses térben eltérő viselkedést mutat (Arthurs és Boniface, 2002). Ha egy adott területen megváltozik a neuronális aktivitás (ami lehet excitátoros és inhibitoros is), olyan vazóaktív metabolitok szabadulnak fel, melyek hatására megváltoznak az adott terület hemodinamikai körülményei – ami viszont más területek hemodinamikai körülményeire is hatással lehet. Ezt a folyamatot nevezzük neurovaszkuláris kapcsolásnak. Ennek során nő a véráramlás, a perfúzió, a sejtek oxigén- és glükóz-felhasználása, a területre jobban oxigenizált vér érkezik, és az oxigén- és deoxihemoglobin szintjének aránya megváltozik. Az agyi véráramlás megnövekedése mellett az oxigénfelhasználás kisebb mértékben nő, így a deoxihemoglobin-oxihemoglobin arány csökken. Ennek következménye a helyi mágneses mező megváltozása, ami miatt az indukciós feszültségjel megnövekszik a mérés pillanatában az eredeti arányhoz viszonyítva (Arthurs és Boniface, 2002). Ezt detektálva kapjuk meg a pozitív BOLD jelet.

A negatív BOLD jel keletkezésének módjára több értelmezési lehetőség is felvetődött, az egyik ilyen az ún. steal-jelenség, amikor az egyik agyterületen megnövekvő hemodinamikai aktivitás elvonja egy másik területről az oxigenizált, tápanyagdús vért, így az oxigén- és deoxihemoglobin arányának változása épp ellentétes lesz, mint a pozitív jelnél. Azt is leírták, hogy a negatív BOLD jel legtöbbször szinaptikus

inhibíció révén keletkezik, míg pozitív jel excitátoros és inhibitoros aktivitás révén is létrejöhet. Ha az inhibíció mellett kismértékű excitációs aktivitás áll fenn, akkor az inhibíció a BOLD jel erősödését okozza, ha viszont eleve nagyobb mértékű excitáció mellett jelentkezik, akkor gyengítheti azt. Ugyanakkor, ha a negatív és pozitív irányú változás a hemodinamikai válaszban és az oxigénfelhasználásban egyenlő mértékű, akkor alacsony szintű BOLD jel keletkezik, vagy egyáltalán nem keletkezik jel (Lauritzen et al., 2012).

A BOLD fMRI tehát összességében egy sejtpopuláció aktivitásáról ad számot, akkor is, ha csak egy voxel aktivitásáról beszélünk. Az azonban a jelből nem derül ki, hogy egy kis sejtpopuláció erőteljes aktivitásnövekedéséről, vagy egy nagy populáció kisebb mértékű aktivációjáról van szó. Mivel a BOLD jel kialakulását számos tényező befolyásolja, ezt a technikát szemi-quantitatívnek tekintjük. A BOLD jel kialakulását befolyásoló fiziológiai tényezők például a vértérfogat, a vaszkuláris geometria, a hematokrit és a vér alapvető oxigenizáltsági állapota, az érátmérő és a mikrovaszkuláris sűrűség, de az egyes kortikális területeken is más-más lehet a jelerősség. Ezenkívül maga a szkennelés paraméterei is változást okoznak a jel erősségében, mint a mágneses mező ereje, az echo idő és a képalkotó technika típusa, például erősebb mágneses térben vizsgálva a kisebb kapillárisok nagyobb hatással vannak a jelintenzitásra (Arthurs és Boniface, 2002).

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK SZEREPE A DEPRESSZIÓ KUTATÁSÁBAN

A depresszió és más mentális betegségek kutatásában egyre nagyobb teret nyernek a képalkotó vizsgálatok, hiszen ezekkel a módszerekkel nem-invaszív módon juthatunk olyan eredményekhez, melyekkel érthetőbbé válik például az érzelmek feldolgozása idegi szinten, és a megfelelő módszer kidolgozásával betekintést nyerhetünk akár egy konkrét neurotranszmitterrendszer működésébe is (Linden és Thome, 2011). Az fMRI felfedezésével lehetőség nyílt arra, hogy egészséges és beteg emberek agyi aktivációváltozásait figyelhessük meg olyan neuropszichológiai tesztek közben, melyekkel információt gyűjthetünk például az érzelmfeldolgozásban szerepet játszó agyi struktúrákról és hálózatokról. A farmako-MRI (phMRI) segítségével pedig betekinthetünk egy farmakon hatásmechanizmusába, és krónikus kezelés esetén megfigyelhetjük a hosszabb távú változásokat neuronális szinten.

A phMRI

A phMRI vizsgálat alkalmas egy farmakon hatásának vizuális vizsgálatára, melynek során a farmakon beadása alatt vagy után fMRI-vel gyűjtünk adatokat. Az eljárással nyert adatok nem statikus képet mutatnak, hanem a funkcionális kapcsolatok változásának időbeli lefutását adják. Ha ismert farmakokinetikai és farmakodinámiai profillal rendelkező molekulát juttatunk a szervezetbe, lehetőség nyílik megfigyelni, hogy az agy mely területeire és milyen hatással van, illetve hol helyezkednek el a farmakon célmolekulái. Ezért a phMRI alkalmas lehet a pszichiátriai betegségek gyógyszeres kezelésének nyomon követésére is.

A legtöbb fMRI vizsgálat során a neuronális aktivitás növekedésének stimulusa valamilyen kognitív feladat. A phMRI esetében ez a stimulus maga a farmakon, illetve vizsgálható a farmakon egy kognitív feladat során létrejövő agyi aktivitásra gyakorolt hatása is (Jenkins, 2012). A depresszió hátterében is szerepet játszó (például a szerotonerg) neurotranszmitter rendszerre ható farmakon adásával megfigyelhetővé válik a betegségben részt vevő azon agyi régiók működése, melyek az adott neurotranszmitter által szabályozottak, és ezen régiók aktivációváltozása összehasonlíthatóvá válik depressziós és egészséges egyénekénél.

A hagyományos fMRI-hez képest, ahol a vizsgálat időbeli lefutását és a stimulusok időzítését tetszés szerint meghatározhatjuk, a phMRI-nél figyelembe kell venni az adott gyógyszeranyag vagy molekula farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságait. A vizsgálat tervezését ehhez kell igazítani, és szükség van a folyamatos pontos adminisztrációra, hogy a farmakon által kiváltott hemodinamikai válasz azonosítható legyen.

A phMRI összességében a hagyományos fMRI-hez hasonló mechanizmussal működik, de nem szabad elfelejteni, hogy a farmakon beadásával új pontot kell bevonnunk a jel értelmezésébe. Az, hogy a farmakon hatása specifikusan hat egy receptorra, nem jelenti azt, hogy a BOLD jel valóban önmagában ezt mutatja. Egy neurotranszmitter vagy receptor nem tekinthető önállóan működő egységként, hanem egy rendszer részeként kell tekinteni rá. Ha egy SSRI, például citalopram adását követően megváltozik egyes agyi régiókban a hemodinamika, több dolgot is figyelembe kell venni. A szerotonin eredetileg arról kapta a nevét, hogy erős vazokonstriktor hatású, ezt még azelőtt megállapították, hogy neurotranszmitter természetét felismerték volna. Ugyanakkor a szerotonin az

intracelluláris térben a receptoraihoz csatlakozva további neurotranszmitter felszabadulást okoz, amelyeknek szintén lehet vazóaktív hatásuk. A legfontosabb azonban, hogy a folyamat során felszabaduló neurotranszmitterek a neuronális hálózat más területeire is hathatnak poszt- vagy preszinaptikusan, és a hatás lehet mind excitátoros, mind inhibitoros. Így az aktivitási mintázat nem kizárólag a citalopram lokális, közvetlen hatását jelzi, a különböző neurotranszmitter rendszerek között interakciók jöhetnek létre. Meg kell jegyezni, hogy a kizárólagos szelektivitás egy receptorra szintén elég ritka.

Ezért is mondható, hogy adott farmakon adását követően nagyon valószínűtlen, hogy kizárólag annak receptorális hatását figyelhetjük meg. Ha egy farmakon hatására nagy agyterületen figyelhető meg hemodinamikai változás, nehéz megmondani, hogy valójában az a terület mely részéről ered. Ebből a szempontból, vagyis a receptorkötődés és az agyi farmakokinetika meghatározására alkalmasabb módszer a PET, a phMRI pedig a farmakodinámia és a kiterjesztett hatás megfigyelésére alkalmazható elsősorban (Jenkins, 2012). Ebből a szempontból és a neurovaszkuláris kapcsolat pontosabb megismerése érdekében a két módszer, a PET és a phMRI kombinációja segítségre lehet.

A phMRI típusai

Challenge phMRI

A challenge phMRI során a beadott farmakon akut hatásait figyelhetjük meg, miközben a vizsgálati személy nyugalmi állapotban van (a vizsgálat ezen típusát az irodalom *resting state fMRI*-nek is nevezi). Mivel a módszer nem kvantitatív, ezért általában nem lehet orálisan beadni a farmakont és értékelhető módon elvégezni a szkennelt adott idő után. A farmakonnak gyorsan át kell jutnia a vér-agy gáton, ezért általában intravénásan alkalmazzák a vizsgálat során. Ez sajnos invazívabb, mint az orális adagolási mód, sokan rosszul tolerálják, és a vizsgálati személy szubjektív élményeit is rontja, ami befolyással lehet az eredményekre is és nehezíti a kiértékelést.

A challenge phMRI analízisében három fő megközelítést alkalmazhatunk (Anderson et al., 2008).

1. Abban a ritka esetben, amikor a farmakokinetika pontosan ismert, a várt időbeli lefutás és BOLD jel fluktuációjának mintázata felhasználható a kiértékelésben.
2. A második lehetőség a pszichológiai visszajelzés kérése a vizsgálati személytől. Ennek a feltétele, hogy az adott farmakonnak legyen pszichológiai

hatása, illetve hogy ez valóban hitelesen visszatükrözzé a farmakokinetikát.

3. A harmadik esetben az adatok időbeli változását értékeljük. Ennek legegyszerűbb módja a pre- és poszt-infúziós szkenn elvégzése, ahol a pre-infúziós vizsgálat biztosítja majd az analízishez a viszonyítási alapot. A szkennelben töltött post-infúziós időt felbontják kisebb időszakokra, ahol az adatokat átlagolják és ezt hasonlítják a pre-infúziós alapaktivitáshoz.

Frissebb tanulmányok gyakran alkalmazzák az utóbbi két módszer kombinációját. A legnagyobb problémát az adatok kiértékelésénél az jelenti, hogy a modulation pHMRI-vel ellentétben ebben az esetben alacsony frekvenciás, lassan változó jelet detektálunk, így a zaj kiszűrése illetve a jeltől való megkülönböztetése nehéz feladat és komoly szakértelmet igényel.

A modulation pHMRI

A modulation, vagy más néven activation pHMRI során azt vizsgálhatjuk, hogy egy neuropszichológiai feladat során létrejött agyi aktivitási mintázatot hogyan befolyásol az adott farmakon. Ahogy a PET vizsgálatok során is, itt is egy alapállapothoz viszonyítunk, vagyis a kivitelezésnél mindig szükség van placebo kontrollra. Az interindividuais különbségek kiküszöbölése érdekében ezt jobb nem a vizsgálati személyek között, hanem személyenként, úgynevezett önkontrollos vizsgálat formájában végezni, ilyen esetben tehát két felvételre van szükség, az egyik alkalommal a vizsgált farmakkal, a másik alkalommal placeboval kezelve a vizsgálati személyeket.

A modulation pHMRI vizsgálat során a vizsgálati személy valamilyen neuropszichológiai tesztet végez. Ebben az esetben megfigyelhető mind a farmakon akut hatása a feladat által létrejött agyi aktivitásra, mind krónikus kezelés hatása, például többhetes antidepresszív kezelés után megfigyelhetők a változások a teszt által vizsgált funkcióban. Az első esetben általában intravénásan, krónikus esetben, ha lehet, orálisan adagolják a gyógyszert. Ha a vizsgálat hosszabb távú kezelést igényel, monitorozni kell a gyógyszer szintet a megfelelő bevitel ellenőrzésének érdekében. Nehézséget jelenthet a mellékhatások és a gyógyszerhatás megkülönböztetése, illetve a konkrét gyógyszerhatás elkülönítése a betegség állapotának változásától. A BOLD jel értelmezéséhez szükséges az is, hogy mérni lehessen a farmakon teszteredményére gyakorolt hatását, illetve az éberséget és a vizsgálati személy szubjektív élményeit a vizsgálat alatt.

Jóval több modulation pHMRI tanulmány készült az utóbbi években, mint challenge pHMRI. Az ilyen

típusú vizsgálat során olyan feladatokat végeznek a vizsgálati személyek, mely feladatok összefüggésbe hozhatók a depressziós tünetek részeként jelentkező, például a szerotonerg rendszer által befolyásolt diszfunkciókkal. Ezek a feladatok általában az érzelmfeldolgozással kapcsolatosak.

A pHMRI VIZSGÁLATOK EDDIGI EREDMÉNYEI DEPRESSZIÓBAN

Challenge pHMRI vizsgálatok eredményei

A challenge pHMRI vizsgálat egyelőre nem széles körben alkalmazott a humán kutatások terén, az egyetlen eredményes vizsgálatot McKie és munkatársai végezték 2005-ben 12 egészséges férfi résztvevőn, és ezt az eredményt még nem sikerült reprodukálni (McKie et al., 2005). A vizsgálat során az infúzió adagolásának kezdetétől külön értékelték az egyes időblokkokat a citalopram és a placebo esetében is, és a különböző időblokkok során lezajló aktivitásváltozás átlagolása után kétféle összehasonlítást végeztek. A placebo mínusz citalopram esetben nem találtak olyan szignifikáns aktivációt, ami egy 2.5 perces blokknál tovább fennmaradt volna. A citalopram mínusz placebo összevetés során viszont szignifikáns aktivációt figyeltek meg a caudatumban, a subgenuális ACC-ben (elülső cinguláris kortex), az amygdalában, a hippokampusban és a frontális kéregben. A különböző régiók aktivációja legtöbbször nem pontosan azonos időben zajlott, de gyakran átfedett. A legerőteljesebb aktiváció a baloldali ACC-ben és a bal caudatumban volt megfigyelhető az utolsó négy időblokkban (McKie et al., 2005). Feltételezhető, hogy ezek a struktúrák részt vesznek az SSRI antidepresszívumok hatásmechanizmusában és ebből következően a depresszió patomechanizmusában is. Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy ezeket az eredményeket ez idáig nem sikerült reprodukálni. A humán challenge pHMRI még nem terjedt el a kutatásban, elsősorban az adat-elemzés nehézségei miatt, jóllehet megfelelő eszköz lehet a nyugalmi hálózatok specifikus farmakon hatására létrejövő aktivitásváltozásának megfigyelésére, illetve a farmakon hatásmechanizmusának megértésére.

Modulation pHMRI vizsgálatok eredményei

Érzelmet kiváltó stimulusokat alkalmazó feladatokkal végzett modulation pHMRI vizsgálatok eredményei major depresszióban

A modulation pHMRI módszer felhasználásával számos tanulmány született az utóbbi években, melyek során különböző elrendezésben különböző farmakonokat, eltérő dózisban, eltérő adagolási módokkal és különböző ideig alkalmaztak, eltérő feladatok végzése mellett, ezért nehéz egyértelmű következtetést levonni a kapott adatokból. Leggyakrabban egészséges személyeket vizsgáltak placebóval és specifikus farmakkal akut vagy néhány hetes kezelést követően, illetve depressziós betegeket kezelés előtt és után egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva. Mivel sok esetben nem intravénás, hanem per os gyógyszerbevitelt választottak, a citalopramon kívül más SSRI-okat is, így sertralint, fluoxetint és paroxetint is alkalmaztak.

A leggyakrabban vizsgált folyamat az agyi aktivitás változása különböző érzelmeket kifejező arcok, vagy egyéb, különböző érzelme (öröm, szomorúság, félelem, stb.) kiváltását eredményező vizuális ingerek hatására. A depresszió egyik tünete, hogy a betegek a neutrális illetve pozitív stimulusokat és élményeket negatív irányba torzítják, így vizsgálható, hogy antidepresszív kezelés hatására ez hogyan változik viselkedéses szinten, és a változásnak milyen neuronális háttere van.

Egészséges vizsgálati személyeken a citalopram akut hatását vizsgálva egyszeri dózisban a legtöbb tanulmány során csökkent amygdala aktivitást találtak negatív érzelmeket kifejező arcok esetén a semlegesekhez viszonyítva, illetve kellemetlen képek esetén kellemesekhez viszonyítva. Volt, ahol ezen kívül aktivitáscsökkenésről számoltak be az orbitális PFC-ben (prefrontális kortex) (Elliott et al., 2011). Az amygdala aktivitáscsökkenése abban az esetben is lezajlott félelmet kifejező arckép láttán, ha a kép maszkolt volt, vagyis a vizsgálati személyben nem tudatosult az inger (Bellani et al., 2011).

A citalopram ismételt, 1-3 hétig tartó adagolása esetén két tanulmány az amygdala csökkent aktivitációjáról számolt be félelmet kifejező arcképek láttán egészségesekben, egy másik vizsgálatban viszont boldog arcképek hatására aktivitásnövekedést figyeltek meg. Egy tanulmányban az amygdala mellett a mediális PFC-ben és a hippocampális területen is az aktivitás csökkenéséről számoltak be félelmet tükröző maszkolt stimulus hatására (Booij et al., 2003).

A fenti leírásból is látszik, hogy mind akut, mind krónikus kezelés esetén vannak kisebb-nagyobb ellentmondások az eredmények tekintetében. Ez részben valószínűleg az eltérő elrendezésű vizsgálatok, az eltérő feladatok, vagy az eltérő mintaszám következménye.

Depressziós betegeken végzett vizsgálatok során egy alkalommal 8 hetes fluoxetin kezelést alkalmaztak kontrollcsoport mellett, és a kezelés előtt és után is elvégezték az érzelemfelismerés feladatát. Depressziós betegeken a kontrollcsoporthoz viszonyítva a gyógyszer alkalmazása előtt megnövekedett aktivációt tapasztaltak a szomorú arcképek esetén a bal agyfélteke több régiójában, így az amygdalában, a ventrális striatumban, a hippocampusban, a parahippocampális gyrusban, a caudatumban, az insulában, az inferior parietális kéregben és a cingulumban. A boldogságot kifejező képek esetén nem találtak különbséget (Fu et al., 2004). A depressziós betegek fokozott ACC aktivációval és csökkent laterális PFC aktivációval reagáltak a növekvő intenzitású szomorú érzelmet kifejező képekre, azaz minél erősebb volt a negatív érzelmi inger annál erősebben aktiválódott az ACC, de kevésbé aktiválódott a PFC. A kezelést követően a bal amygdala túlaktivációja mérséklődött, valamint a bal laterális PFC aktivációja fokozódott, az ACC-ben megfigyelt aktiváció pedig kevésbé erőssé vált a kezelés előtti állapothoz képest (Elliott et al., 2011). A kezdeti bilaterális subgenuális ACC és cerebelláris, valamint a jobb oldali ventrális striatum aktivitása korrelált a terápiás válasszal. Ezt a terápiás hatást előrejelző tulajdonságot már korábbi emocionális pHMRI vizsgálatok során is megfigyelték az ACC különböző területein (Fu et al., 2004). A boldogságot tükröző képek esetén változás történt a posterior kérgi területek aktivációjában, illetve nőtt a bal hippocampus és az extrastriális régiók aktivációja a kezelés hatására (Elliott et al., 2011).

Egy másik hasonlóan kivitelezett vizsgálatban a depressziósok és a kontroll személyek között szintén számos különbséget találtak az fMRI képek értelmezésekor, de a 8 hetes különböző SSRI kezelés után csak a bal amygdala túlzott aktivációja mérséklődött és a DLPFC csökkent aktivációja változott pozitív irányba (Elliott et al., 2011).

Összességében a legtöbb irodalmi adat az amygdala túlzott aktivitációjáról számol be major depressziós betegek esetén, ami néhány hetes antidepresszív kezelés hatására csökken. Az amygdala kulcsszerepet játszik az érzelme szabályozásában, beleértve a félelmet, a szorongást és a szomorúságot, így a fokozott amygdala aktiváció megszüntetése a szerotonerg szabályozáson keresztül feltételezhetően része a terápiás hatásnak. Az amygdala ezen kívül kapcsolatban áll az ACC-vel, a PFC-vel, az orbitofrontális kéreggel, és az insulával, így ezeken a kapcsolatokon keresztül az amygdala túlaktivációja hatással van az említett régiókra (Bellani et al., 2011).

Kognitív feladatokkal végzett modulation phMRI vizsgálatok eredményei major depresszióban

Kevés olyan phMRI tanulmány született az utóbbi években, melyek az 5-HT memóriára és figyelemre kifejtett hatását vizsgálták, és a vizsgálatokat általában kis esetszámmal végezték. Egészséges személyekben a szerotonerg rendszer stimulálásával a kognitív funkciók gyengülése következik be (Bellani et al., 2011). Egy esetben a figyelem fenntartását az escitalopram a feladat teljesítése szintjén nem befolyásolta, ugyanakkor csökkent aktivitást figyeltek meg a caudatusban, a thalamusban és frontális területeken placebohoz viszonyítva. A munkamemória tesztelése során egy esetben csökkent aktivitást tapasztaltak a cinguláris kéregben. A csökkent figyelem a szerotonin thalamusra és PFC-re ható inhibitoros aktivitásával magyarázható (Bellani et al., 2011).

Depressziós betegek 8 hetes fluoxetin kezelése után verbális alapú munkamemória teszt közben erősebb aktivációt figyeltek meg a caudatusban és a thalamusban a kontroll személyekhez hasonlítva, de a teljesítményben itt sem találtak eltérést a két csoport között. A kezdeti ACC-ben megfigyelt intenzívebb BOLD jel itt is korrelált a későbbi terápiás válasszal, így ezt az összefüggést az alkalmazott technikától és fMRI feladattól függetlenül több tanulmány megerősítette az érzelmi és kognitív funkciók területén egyaránt (Walsh et al., 2007).

Motoros funkciókat vizsgáló feladatokkal végzett modulation phMRI vizsgálatok eredményei major depresszióban

Az SSRI-ok és rajtuk keresztül a szerotonerg rendszer motoros funkciókra való befolyását még kevesebb tanulmány vizsgálta. Megállapították, hogy akut paroxetin hatására egészséges személyekben a primer szenzomotoros kéregben fokozódik az aktiváció egyszerű szenzomotoros feladat végrehajtása közben (Loubinoux et al., 2005). 30 napos paroxetin kezelés után az eredmény az ellenkezője volt, a primer szenzomotoros kéreg aktivációjának csökkenéséről számoltak be. Ez azt sugallja, hogy a receptor downreguláció a motoros területeken is végbemegy SSRI kezelés során (Elliott et al., 2011).

A phMRI vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

Az egészséges személyekben akut intravénás SSRI kezelés hatására létrejövő agyi aktivitásváltozások vizsgálata még gyerekcipőben jár, mivel szükség van olyan adatfeldolgozási módszerek kifejlesztésére, melyek megkönnyítik az elemzést, az ezzel a módszerrel

kapcsolatos konklúzió levonásához pedig az eddigi eredmények reprodukálására lenne szükség.

A modulation phMRI vizsgálatok alátámasztják az amygdala depresszióban kitüntetett szerepéről alkotott véleményt, elsősorban az érzelmek feldolgozásának negatív irányba való torzulásával kapcsolatban. Azt, hogy az ACC különböző területeinek fokozott aktivációja előrejelzi a terápiás hatás sikerét, több tanulmány megerősítette, függetlenül a vizsgálat kivitelezésétől és típusától. A tartós SSRI kezelés hatására végbemenő változás depressziós egyéneknél információt szolgáltat arról, hogy mely régiókat érint a gyógyszerhatás közvetett vagy közvetlen módon. A legmarkánsabb változás a terápia során a mérséklődő amygdala aktiváció negatív érzelmi stimulusok hatására.

KONKLÚZIÓ

Az áttekintett phMRI vizsgálatok fő célja a depresszióval kapcsolatba hozható BOLD-szignál eltérések azonosítása, valamint az antidepresszívumok akut és krónikus hatásainak vizsgálata egészségesekben és depressziósokban. Az irodalmi eredmények sok esetben ellentmondásosak, ami abból adódik, hogy a vizsgálatoknak nincs kiforrott menete, gyakran különböző eljárást, farmakont, pszichológiai tesztet alkalmaznak, és ez nagyban megnehezíti az eredmények összesített értékelését és metaanalízisét. Az a következtetés ugyanakkor levonható, hogy az antidepresszív kezelés, és leginkább a SSRI terápia, hatással van a PFC és az ACC egyes területeinek, valamint az amygdala aktivációjának, biokémiájának alakulására. Ezek a területek valószínűleg részét képezik azoknak az önszabályozó neuronális köröknek, melyek diszfunkciója összefüggésbe hozható a depresszióval. Mivel ez a betegség nem köthető konkrétan egy struktúra diszfunkciójához, a medikáció előtt és után fMRI-vel végzett vizsgálatok hálózatanalízise előrelépést hozhat a depresszió és a kezelés során létrejövő változások megértésében. Ezeknek a hálózatoknak a vizsgálata jelenti a legnagyobb feladatot a jövőben ezen a területen. Ezen kívül két eljárás, a PET és a phMRI kombinálásával, így a különböző forrásból érkező információk összevetésével, integrálásával lehetségessé válik, hogy mindkét módszer előnyeit kihasználjuk. További előrelépést jelenthet a depresszió pathomechanizmusának és a gyógyszeres terápia hatásának megértésében, ha a jövőben több ilyen vizsgálat zajlik majd az eddigiéknél egységesebb módszereket alkalmazva.

Köszönetnyilvánítás

A kutatásunkat az MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, valamint a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_NAP_13-1-2013-0001, KTIA_13_NAP-A-II/14.) támogatta. Gonda Xénia a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai Ösztöndíjában részesül.

Levelező szerző: Dr. Juhász Gabriella, 1089 Budapest, Nagyváradi tér 4., F73.

E-mail: gabriella.juhasz@manchester.ac.uk

IRODALOM

- Anderson, I. M., McKie, S., Elliott, R., Williams, S. R., Deakin, J. F. (2008) Assessing human 5-HT function in vivo with pharmacofMRI. *Neuropharmacology*, 55:1029-37.
- Arthurs, O. J., Boniface, S. (2002) How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci*, 25:27-31.
- Bellani, M., Dusi, N., Yeh, P. H., Soares, J. C., Brambilla, P. (2011) The effects of antidepressants on human brain as detected by imaging studies. Focus on major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1544-52.
- Booij, L., Van der Does, A. J., Riedel, W. J. (2003) Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry*, 8:951-73.
- Elliott, R., Zahn, R., Deakin, J. F., Anderson, I. M. (2011) Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 36:153-82.
- Fu, C. H., Williams, S. C., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., Andrew, C. M., Pich, E. M., Williams, P. M., Reed, L. J., Mitterschiffthaler, M. T., Suckling, J., Bullmore, E. T. (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 61:877-89.
- Jenkins, B. G. (2012) Pharmacologic magnetic resonance imaging (phMRI): imaging drug action in the brain. *Neuroimage*, 62:1072-85.
- Lauritzen, M., Mathiesen, C., Schaefer, K., Thomsen, K. J. (2012) Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses. *Neuroimage*, 62:1040-50.
- Linden, D., Thome, J. (2011) Modern neuroimaging in psychiatry: towards the integration of functional and molecular information. *World J Biol Psychiatry*, 12 Suppl 1:6-10.
- Loubinoux, I., Tombari, D., Pariente, J., Gerdelat-Mas, A., Franceries, X., Cassol, E., Rascol, O., Pastor, J., Chollet, F. (2005) Modulation of behavior and cortical motor activity in healthy subjects by a chronic administration of a serotonin enhancer. *Neuroimage*, 27:299-313.
- McKie, S., Del-Ben, C., Elliott, R., Williams, S., del Vai, N., Anderson, I., Deakin, J. F. (2005) Neuronal effects of acute citalopram detected by pharmacofMRI. *Psychopharmacology (Berl)*, 180:680-6.
- Palazidou, E. (2012) The neurobiology of depression. *Br Med Bull*, 101:127-45.
- Price, J. L., Drevets, W. C. (2012) Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 16:61-71.
- Walsh, N. D., Williams, S. C., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, J., Suckling, J., Mitterschiffthaler, M. T., Cleare, A. J., Pich, E. M., Mehta, M. A., Fu, C. H. (2007) A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy. *Biol Psychiatry*, 62:1236-43.

Application of pharmaco functional magnetic resonance imaging (phMRI) in the research of affective disorders

Many common psychiatric disorders such as depression and anxiety disorders are associated with dysfunction in the monoamine neurotransmission in the central nervous system. However, the investigation of these pathophysiological processes in the human living brain is difficult. In case of functional magnetic resonance imaging (fMRI), a non-invasive method for the examination of brain activity, the activity-inducing stimulus is generally a cognitive psychological test, while during pharmacological magnetic resonance imaging (phMRI) the activation is triggered by a specific pharmacological agent. In the present work we review the available scientific literature related to this method using literature search in PubMed. Through application of a selective pharmacological agent like the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) citalopram or escitalopram in a challenge phMRI study, the serotonergic neurotransmitter system can be examined specifically, the functioning brain areas involved in its effect become observable. With modulation phMRI we can monitor the long-term effect of an antidepressant or we can examine the immediate effect of a single dose of the medication on cognitive psychological functions like emotional processing. Thus, the application of phMRI methods may help deepen our understanding of serotonergic function in the living human brain as well as of diseases related to serotonergic neurotransmitter system dysfunction.

Keywords: functional magnetic resonance imaging, pharmacological MRI, depression, antidepressant treatment, emotion processing