

A VEGF és a BDNF perifériás koncentráció,  
valamint a tüneti profil változásainak vizsgálata  
terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegek  
rTMS kezelése során

Doktori értekezés

**Dr. Eleméry Mónika**

Semmelweis Egyetem  
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Judit, DSc., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Vörös Viktor, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Gulyás Szilvia, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Tekes Kornélia, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Lászik András, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Halmai Tamás, Ph.D., klinikai szakpszichológus

Budapest  
2023

## **1. Bevezetés**

A major depresszív zavar (MD) jelentős szenvedést okozó, időtartamában gyakran elhúzódó negatív hangulati, érzelmi és kognitív panaszokkal járó mentális zavar. Nem ritkán krónikus vagy ismétlődő (rekurrens) formában zajlik, ami jelentősen kihat az életminőségre és a teljesítőképessegre, így a munkából kiesett idő és a kezelésre fordított költségek népegészségügyi konzekvenciái is jelentősek. Az előfordulási gyakorisága növekvő tendenciát mutat, ezért mind egyéni, mind társadalmi érdek az időben történő felismerése és kezelése.

Az MD patogenezisére vonatkozó számtalan teória és számos többé-kevésbé hatékony kezelési stratégia ellenére is napi szinten találkozunk a bevált terápiákra nem vagy nem megfelelő mértékben reagáló páciensekkel, azaz a terápiarezisztens depresszió (TRD) sikeres gyógyítása a klinikai munka egyik nagy kihívása. A diagnózis felállítása a mai napig klinikai alapon történik, erre alkalmas biológiai marker nem áll rendelkezésre, így arra sincs mód, hogy objektív eszközökkel megítéljük, illetve előre jelezzük az egyes terápiás lehetőségek hatékonyságát az adott egyénben.

A perifériás biomarkerek mérési lehetőségei a depresszió kezelése során régóta kutatott téma. A terápia során megváltozó molekuláris mintázat és a tünetek megszűnésének összefüggéseinek felismerése fontos előrelépést jelenthet az egyes kezelési formák megfelelő kiválasztásában, valamint a terápiás hatás objektív monitorozásában és ezáltal az egyénre szabott terápia megvalósításában.

Kutatásomban részint egy világviszonylatban is viszonylag újdonságnak számító terápiás modalitás, a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) hatásának elemzését tűztem ki célul a MD – ben szenvedő betegcsoportban, illetve két kandidáns biomarker, az agyi neurotrófikus faktor (BDNF) és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) rTMS kezelés során tapasztalt koncentrációváltozásainak a kezelés hatékonyságával való potenciális összefüggéseit igyekeztem feltárni.

## 2. Célkitűzések

Kutatásunkban célul tűztük ki, hogy a repetitív transzkraniális mágneses stimulációs kezelés terápiaerezisztens depresszióban szenvedő betegekre gyakorolt hatásáról részletgazdagabb képet kapjunk. A vizsgálat során az eljárással kapcsolatos korábban megismert általános hatásokon túl azt vizsgáltuk, hogy a depresszív zavar mely tüneteinek esetében hatékony szignifikáns mértékben az rTMS és mennyire tartós ez a hatás. Emellett a kezelés biológiai hatásmechanizmusát szeretnénk volna jobban megismerni és a vizsgált biomarkerek szerepét a terápiás válasz tükrében is értékelni.

Vizsgálatunkban tehát arra kerestük a választ, hogy rTMS kezelés alkalmazása során

1. A kezelés akut hatása mely tünetek (az általános depressziós tüneteken túl specifikus tünetprofilok, úgy mint a szorongás, az anhedónia és az alvászavar) esetén érhető el azonnali javulás?
2. A kezelést követő 2. hét végén észlelhető hatás tartósnak bizonyul-e és mely tünetek esetén marad fenn a kedvező effektus?
3. Változik-e az agyi neurotrófikus faktor (BDNF) perifériális szérumban koncentrációja a kezelés hatására?;
4. Van-e összefüggés a szérumban BDNF koncentráció változása és a tünetek javulása között?
5. Változik-e a perifériális szérumban a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) koncentrációja a kezelés hatására?
6. Van-e összefüggés a szérumban VEGF koncentráció változása és a tünetek javulása között?
7. További célkitűzésünk volt, hogy megállapítsuk a reszponderek (azaz a kezelésre jól reagáló) és a non-reszponderek (azaz az elégtelenül vagy nem reagáló) betegek arányát;
8. Valamint, hogy megállapítsuk, hogy van-e kapcsolat a terápiás válaszkészség és a neurotrófikus faktorok szintjének változása között.

### 3. Módszerek

#### 3.1. Vizsgálati alanyok

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Kútvölgyi Klinikai Centrum ambuláns és fekvő betegeiből vontunk be 22 páciens (15 nő és 7 férfi; átlagéletkor:  $50,5 \pm 12,4$  év), akiknél bizonyítottan legalább 12 hónapja fennállt a TRD. Mindegyik beteg esetében korábban legalább két antidepresszáns kipróbálásra került, azonban a megfelelő klinikai javulás elmaradt. A kutatás során 3 különböző vizsgálatban dolgoztuk fel az adatokat. Az 1. vizsgálatban az rTMS kezelés akut hatását vizsgáltuk a tüneti profil változására, a 2. és 3. vizsgálatban már vizsgáltuk a hosszabbtávú hatást is a tünetprofil mellett különböző biomarkerek változásainak elemzésével.

#### 3.2. rTMS kezelési protokoll

A kezelések során a Magstim® Rapid2 terápiás rendszert alkalmaztuk úgynevezett „nyolcas formájú” 70 mm-es léghűtéses tekercsel. A motoros küszöb meghatározása a motoros kéreg felett történt, amit a tradicionális 10-20-as EEG rendszerben bal oldalon C3, jobb oldalon C4 pontként jelölnek. A bal oldali DLPFC felett található az F3 pont, jobb oldalon ugyanezen lokalizáció az F4 pont. Az DLPFC F3/F4 pont meghatározását az úgynevezett Beam – módszerrel számítottuk ki a fenti három paraméter megadását követően egy díjtalan alkalmazásként az interneten szabadon elérhető szoftver segítségével (<https://www.clinicalresearcher.org/softwear.htm>).

A betegek két hetes periódusban, heti 5 egymást követő napon, összesen 10 alkalommal részesültek rTMS kezelésben. A bal oldalon 10 Hz frekvenciával történt a stimuláció, 4 másodperces impulzusintervallumok és 23 másodperces intertrain intervallumok (ITI) váltották egymást, összesen 2000 impulzus került leadásra egy ülés során. A bal oldali rTMS átlagos időtartama 22 és fél perc volt. A jobb oldalon 1 Hz frekvenciával folyamatosan, szünet nélkül összesen 990 impulzust adtunk le, melynek átlagos időtartama 16 és fél perc volt.

#### 3.3. Kérdőívek

A depresszió átfogó tüneteinek értékeléséhez a Montgomery - Åsberg Depresszió Értékelő Skálát (MADRS) használtuk, ami világszerte elfogadott és használt, strukturált interjú alapultó kérdőív. A MADRS a depresszió általános tüneteit értékelő klinikai eszköz, az anhedonia specifikusabb értékelésére azonban nem alkalmas. Az anhedonia részletesebb feltérképezésére a Snaith – Hamilton Anhedonia Skálát (SHAPS) használtuk. A Beck Depresszió Kérdőív (BDI) széleskörben a leggyakrabban alkalmazott, önértékelő kérdőív a depressziós tünetek vizsgálatában, ugyanakkor nem diagnosztikai eszköz, hanem tünetbecslő skáláról van szó, a skála 13 tételes, rövidített változatát használtuk. A Beck Szorongásleltár (BAI) 21 tétele a szorongásos tünetek súlyosságának a mérésére szolgál. Az Alvászavar kérdőív (ISI) kitöltése során a páciensek mind az elalvás, mind az átalvásra legjellemzőbb választ kell megjelölniük.

A kérdőíveket 3 alkalommal vettük fel a kezelés megkezdése előtt (V1), majd a 2 hetes kezelés után közvetlenül (V2) és az azt követő 2. hét végén (V3).

#### 3.4. Perifériás biomarker meghatározás

A vizsgálatban részt vevő betegektől vénás vérmintákat rutin vérvételi eljárással gyűjtöttük a V1, V2 és V3 alkalommal. A vérvétel mindig reggel, egységes időpontban történt, az első étkezés előtt. A mintákat előkészítettük és  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  -on tároltuk a meghatározás idejéig. A BDNF és VEGF szintjeinek meghatározását enzimhez kötött immunszorbens próbával (ELISA) végeztük.

#### 3.5. Statisztikai módszerek

A fenotípus pontszámok és a BDNF, illetve VEGF szérumszintjeivel való összevetését ismételt méréses ANOVA teszttel végeztük az egyes vizitek eredményeit összehasonlítva. A szérumszintek és a fenotípus pontszámok egymással való összefüggésének értékeléséhez a V1 időpontban mért értékeket kivontuk a V2 és V3 megfelelő értékeiből és ezeket a delta-különbségeket lineáris regressziós modellben vizsgáltuk Enter beléptető módszerrel. A mért fenotípus változások összehasonlításához Pearson korrelációs tesztet használtunk. A diszkrét változók közti különbséget khi-négyzet próbával vizsgáltuk. A folytonos változók prediktív értékének bináris változókra

gyakorolt hatását bináris logisztikus regressziós módszerrel becsültük meg. Bonferroni korrekciót választottunk ahol a szoftver ezt felkínálta és a p-értéket szignifikánsnak fogadtuk el amennyiben az alfa-érték 0,05 alatt maradt. A statisztikai elemzéshez SPSS 24.0 programot használtunk

## **4. Eredmények**

### **4.1. Az rTMS kezelés akut és hosszútávú hatása a depressziós tünetekre**

Az alkalmazott rTMS kezelés biztonságosnak bizonyult, a betegek jól tolerálták. A kezelés során nem fordult elő, hogy egy beteg megszakította volna a kezelést. Mellékhatásokat tekintve kizárólag enyhe és átmeneti jelleggel számoltak be, ami leggyakrabban fejfájás volt.

Az általános depressziós tüneteket mérő BDI és MADRS skálák esetén mindegyik vizsgálatban szignifikáns pontszám csökkenés volt látható a V1 és V2, valamint a V1 és V3 vizitek között is. A szorongást specifikusan mérő BAI esetében is ugyanezt az eredményt kaptuk, azaz V1-V2 és V1-V3 viszonylatában is szignifikáns volt a pontszám csökkenés mindhárom vizsgálatban. Az alvászavarra vonatkozó kérdőív (ISI) pontszámai arra utalnak, hogy az alvás minősége a kezelés hatására azonnal nem javult markánsan; szignifikáns mértékben javult viszont a 3. vizit idejére; a 2. vizit elteltéig (V1-V2) a változás marginálisan szignifikánsnak tekinthető. Az anhedónia mérésére szolgáló SHAPS skála pontjainak változásai a kezelés után közvetlenül trendszerű csökkenést mutatnak konzekvensen. A 3. vizit idejére a változás mértéke nem egyértelmű; a 2. vizsgálatunkban egyértelműen csökkent, a 3. vizsgálatunkban azonban a szignifikancia eltűnt, tehát megállapítható, hogy az rTMS kezelés akut hatása javítja az anhedóniát, de nem bizonyul tartósnak ez a hatás. A tüneti skálák pontszámainak összefoglalását a 1. Táblázat mutatja be.

A kezelés akut hatását elemeztük nemi bontásban is. Eredményeink szerint a nők érzékenyebben reagálnak a beavatkozásra, azaz mind a MADRS, mind a BDI pontszám szignifikánsan csökkent esetükben, míg a férfiaknál ez a változás nem volt jelentős. Ugyanakkor az alvás javulása csak a férfiakban volt kifejezett, a nők ezen a téren nem észleltek változást (2. Táblázat)

**1. Táblázat** Az rTMS akut és hosszútávú hatását tükröző depressziós tüneteket mérő skálák pontszámai a különböző vizitek idején, valamint az összehasonlítás eredményei

	AKUT HATÁS		HOSSZÚTÁVÚ HATÁS					
	1.vizsgálat (N=22)		2.vizsgálat (N=18)			3. vizsgálat (N=17)		
	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V3 (4 hét)	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V3 (4 hét)
<b>MADRS</b>	27,7±11,5	22,2±7,5	31,1±9,6	23,2±7,7	20,2±11,7	29,5±11,7	22,9±8,3	20,7±12,1
<b>sig.</b>	p <sub>V1-V2</sub> =0,022		p <sub>V1-V2</sub> =0,002 p <sub>V1-V3</sub> =0,001			p <sub>V1-V2</sub> =0,030 p <sub>V1-V3</sub> =0,007		
<b>BDI</b>	18,4±7,3	13,7±6,8	20,4±6,5	14,0±6,9	15,3±7,4			
<b>sig.</b>	p <sub>V1-V2</sub> =0,001		p <sub>V1-V2</sub> =6x10 <sup>-6</sup> p <sub>V1-V3</sub> =0,003					
<b>BAI</b>	26,2±12,9	21,9±12,0	29,2±7,9	23,7±10,9	21,2±11,7			
<b>sig.</b>	p <sub>V1-V2</sub> =0,020		p <sub>V1-V2</sub> =0,006 p <sub>V1-V3</sub> =0,001					
<b>ISI</b>	13,8±6,8	11,9±6,1	14,9±6,4	12,6±6,4	10,1±5,6			
<b>sig.</b>	p <sub>V1-V2</sub> =0,077		p <sub>V1-V2</sub> =0,046 p <sub>V1-V3</sub> =0,001					
<b>SHAPS</b>	6,1±4,3	5,0±4,2	6,9±4,2	5,7±4,3	5,4±4,5	6,3±4,6	5,0±4,7	5,2±4,8
<b>sig.</b>	p <sub>V1-V2</sub> =0,067		p <sub>V1-V2</sub> =0,078 p <sub>V1-V3</sub> =0,0046			p <sub>V1-V2</sub> =0,067 p <sub>V1-V3</sub> =0,16		

MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió értékelő skála; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár; ISI: Insomnia Severity Index

**2. Táblázat:** Az rTMS akut hatásának nemi eloszlása

	Nők			Férfiak		
	V1	V2	p-érték	V1	V2	p-érték
<b>MADRS</b>	29,2±11,1	21,9±7,2	0,015	24,5±12,7	22,7±8,7	0,67
<b>BDI</b>	18,7±7,1	13,5±7,3	0,005	17,7±8,3	13,7±6,3	0,09
<b>BAI</b>	27,3±12,2	23,3±11,6	0,09	23,9±12,8	19,0±11,7	0,14
<b>SHAPS</b>	6,1±4,3	5,0±4,4	0,15	6,1±4,5	5,1±4,1	0,29
<b>ISI</b>	13,1±6,8	12,1±6,1	0,45	15,1±7,1	11,4±6,5	0,015

MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár; ISI: Insomnia Severity Index

Az alkalmazott skálák korrelációs próbáit is elvégeztük annak érdekében, hogy az eltérő eredményeket a különböző vizitek közötti időpontban pontosabban tudjuk interpretálni. A legerősebb összefüggést a Beck Depresszió Kérdőív és a Beck Szorongás Leltár között találtuk a Pearson-féle korrelációs teszt eredménye alapján ( $R=0,74$ ;  $p<0,0001$ ), tehát a

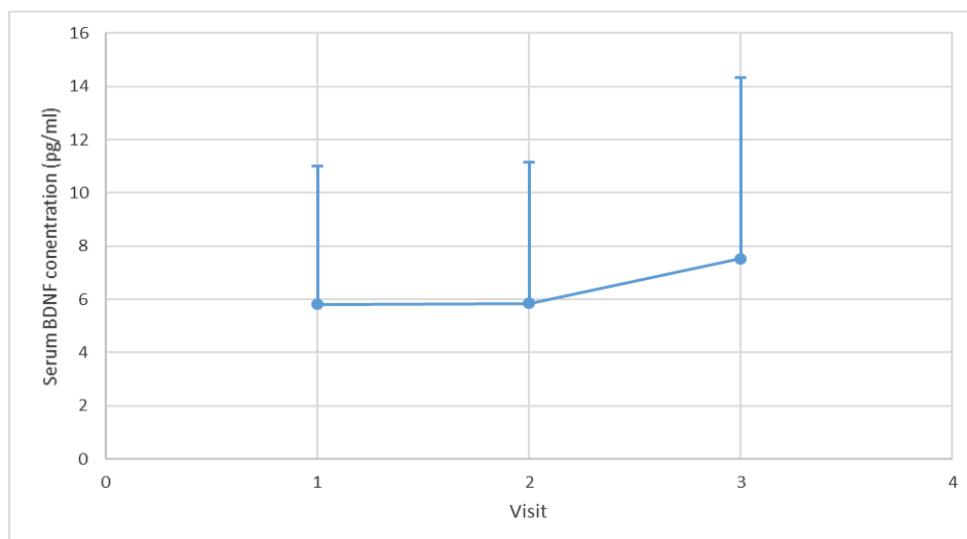
BDI inkább a szorongás dimenziót méri. A MADRS skála szintén a BDI varianciájával mutat erős kapcsolatot ( $R=0,74$ ;  $p<0,0001$ ), a BAI skálával azonban csak közepes korreláció detektálható ( $R=0,57$ ;  $p=0,012$ ), azaz a MADRS kevésbé érzékeny a szorongás változására. Ugyanakkor, ahogy erre már korábban utaltunk, a MADRS és a SHAPS között nem volt igazolható kapcsolat ( $R=0,44$ ;  $p=0,7$ ), tehát az anhedóniát egyáltalán nem méri.

Tekintettel arra, hogy egyedül az anhedónia változása nem mutatott egységes, egyértelmű változást a teljes mintában, kíváncsiak voltunk, hogy van-e biológiailag magyarázható különbség azoknak a pácienseknek az esetében, akiknél markánsan javul az anhedónia. Mivel a szakirodalomban az örömtelenség hátterében a leggyakrabban a neurtrófikus faktorok szerepét hangsúlyozzák, ezért a BDNF és a VEGF koncentráció változását vizsgáltuk az anhedóniával összefüggésben.

#### 4.2. A szérumbDNF szintek változása és tüneti javulás rTMS kezelés hatására

A szérumbDNF koncentráció mérsékelt emelkedése volt mérhető, de nem változott szignifikáns szinten a vizitek során a teljes mintában (1. Ábra).

1. Ábra: SzérumbDNF szintek a vizitek (V1, V2, V3) mérési pontjaiban



A szérumbDNF koncentrációk változása nem mutatott szignifikáns összefüggést az anhedónia skála pontszám változásával sem. Interakciós hatást szintén nem sikerült azonosítani a VEGF szint változásával kombinációban (3. Táblázat).



3.Táblázat: A szérumbDNF koncentráció változásainak összefüggése az anhedóniával, valamint interakciós hatás vizsgálata a szérumbVEGF koncentráció változásával

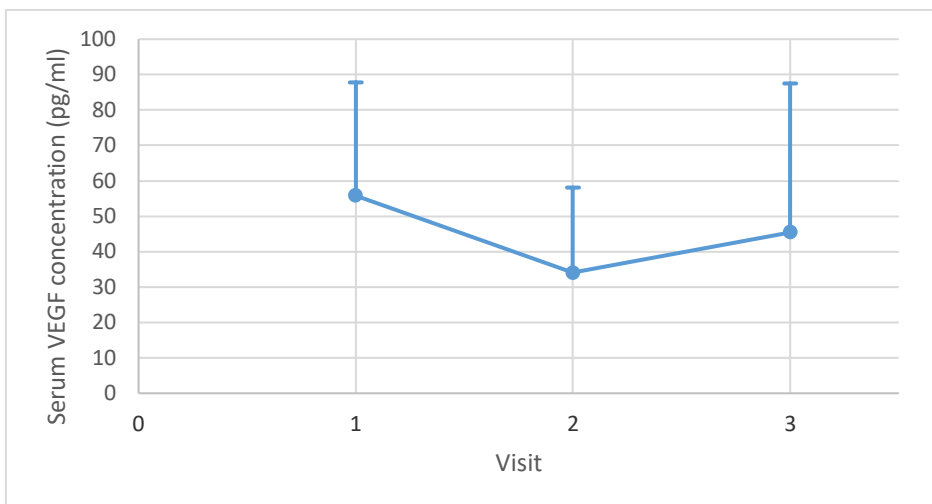
	df	F	sig.
$\Delta$ SHAPS <sub>V1-V2</sub>			
$\Delta$ VEGF		4,70	0,053
$\Delta$ BDNF		3,19	0,10
$\Delta$ VEGF*BDNF		2,90	0,12
$\Delta$ SHAPS <sub>V1-V3</sub>			
$\Delta$ VEGF	1	1,045	0,33
$\Delta$ BDNF	1	0,056	0,82
$\Delta$ VEGF* $\Delta$ BDNF	1	0,019	0,89

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; BDNF: agyi neurotrófikus faktor; MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár

4.3. A perifériás VEGF koncentráció és a tüneti változás összefüggése rTMS kezelés során terápia rezisztens depresszióban szenvedő betegek mintájában

A szérumbVEGF koncentráció a 3 vizit során nem változott szignifikáns mértékben a teljes mintában (2. Ábra).

2. Ábra: SzérumbVEGF szintek a vizitek (V1, V2, V3) mérési pontokban



Az egyes vizitek (V1, V2, V3) időpontjaiban mért VEGF koncentrációkat a 4. Táblázat tartalmazza. Az ismételt mérés ANOVA teszt kimutatta, hogy az átlag VEGF – szintek szignifikánsan nem tértek el egymástól a 3 mérés időpontjában [F (2,32) = 2.91; p = 0,07], a *post hoc* teszt azt jelezte, hogy a csökkenés a V1 és V2 között sem volt szignifikáns (p = 0,089).

4. Táblázat: A szérumban VEGF koncentráció értékei a 3 vizit idején

	V1 (átlag±S.D.)	V2 (átlag±S.D.)	V3 (átlag±S.D.)	sig. (V1 vs.V2)	sig. (V2 vs. V3)	sig. (V1 vs. V3)
<b>VEGF (pg/ml)</b>	55,8±32,4	34,1±23,6	45,5±41,6	0,09	0,74	0,71

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor

A szérumban VEGF szint és fenotípus variánsok összefüggéseinek további elemzése céljából lineáris regressziós modellel teszteltük a VEGF származtatott delta értékei (azaz a VEGF koncentrációk V1, V2, V3 méréseinek egymáshoz viszonyított különbségei) és a fenotípusok ugyanezen módon származtatott delta pontszámok közötti összefüggést (5. Táblázat). Azt találtuk, hogy a VEGF értékek változása szignifikáns kapcsolatot mutatott a SHAPS pontszámok csökkenésével a V1 és V2 között (p = 0,001). Mivel a V2-ben mért átlag szérumban VEGF szint nem változott szignifikánsan V1-hez képest, így ez arra utal, hogy a SHAPS pontszámok csökkenése mutat specifikus korrelációt a VEGF koncentrációk V1 és V2 közötti változásával és ez az összefüggés a magas R értékkel (R = - 0.72) és magyarázott varianciával (Adj R<sup>2</sup> = 0,52) erős hatást jelez (3. Ábra). A BDI

pontszámok csökkenése és a VEGF szint változása között szintén a V1-V2 viszonylatában találtunk trendszerű kapcsolatot ( $p = 0,052$ ). Ezzel szemben a MADRS és a BAI skálák esetén későbbi időpontban igazolódik trendszerűen ez az összefüggés. A MADRS pontszámok esetében trendként értékelhető változást a V2 és V3 delta értékek összehasonlításakor ( $p = 0,07$ ), a BAI pontszámok csökkenése szintén a V2-V3 viszonylatában mutatott szignifikáns összefüggést a VEGF változásával ( $p = 0,005$ ). Mindez arra utal, hogy az rTMS akut hatása az anhedónia javulására a VEGF csökkenésével állhat összefüggésben, míg a szorongás javulásában a VEGF szint változása később játszik szerepet (5. Táblázat).

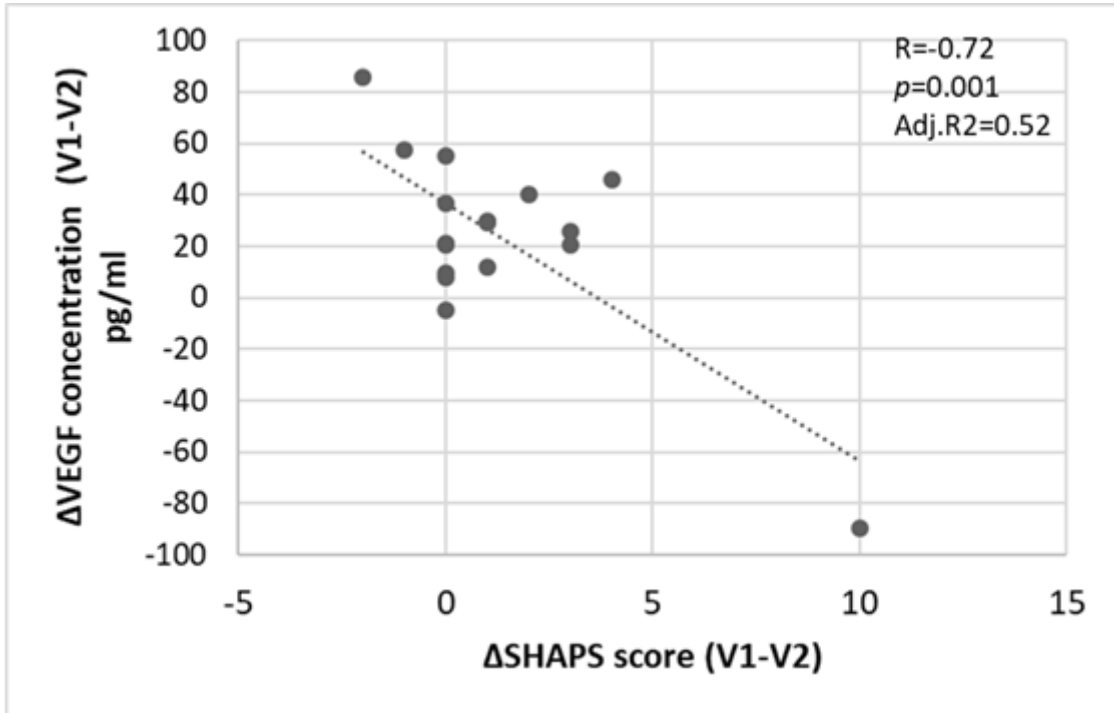
**5. Táblázat** A perifériás szérumban VEGF szint változásainak és a fenotípus pontszámok különbségeinek összefüggései

	F	sig.	Adj.R <sup>2</sup>
$\Delta$ SHAPS			
VEGF $\Delta$ (v1-v2)	18,4	0,001	0,52
VEGF $\Delta$ (v2-v3)	0,7	0,4	0,02
VEGF $\Delta$ (v1-v3)	1,0	0,3	0,001
$\Delta$ MADRS			
VEGF $\Delta$ (v1-v2)	2,6	0,1	0,1
VEGF $\Delta$ (v2-v3)	3,9	0,07	0,2
VEGF $\Delta$ (v1-v3)	2,76	0,2	0,09
$\Delta$ BDI			
VEGF $\Delta$ (v1-v2)	4,46	0,052	
VEGF $\Delta$ (v2-v3)	0,276	0,6	
VEGF $\Delta$ (v1-v3)	0,343	0,56	
$\Delta$ BAI			
VEGF $\Delta$ (v1-v2)	1,89	0,19	
VEGF $\Delta$ (v2-v3)	10,8	0,005	
VEGF $\Delta$ (v1-v3)	0,057	0,815	

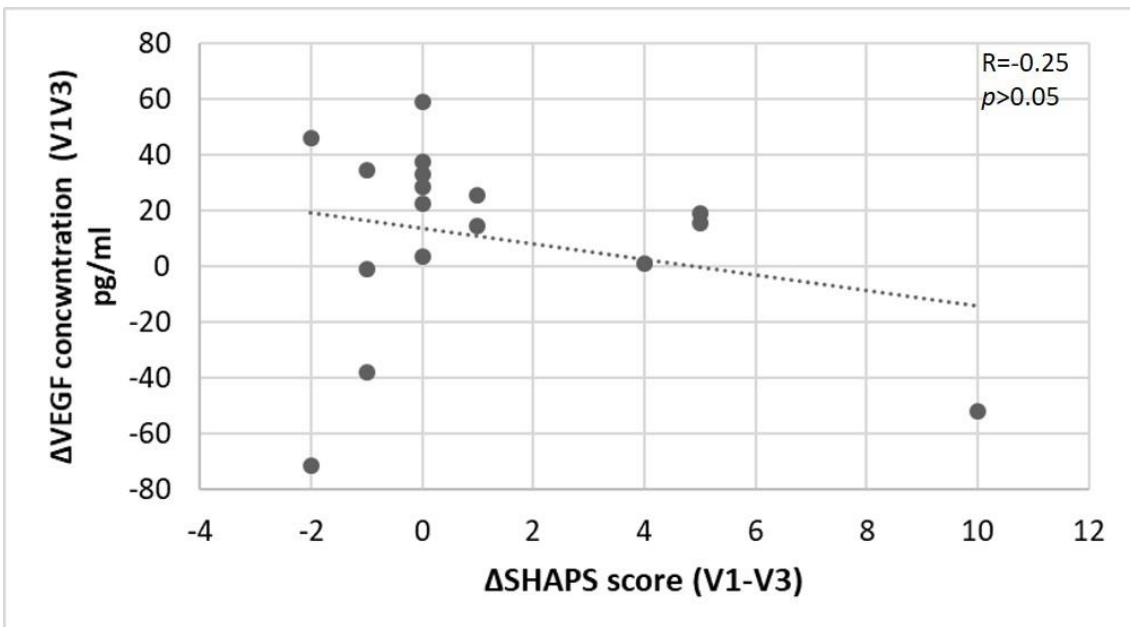
VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár

**3. Ábra** A szérumban VEGF szint változás ( $\Delta$ VEGF) és a SHAPS pontszám változás ( $\Delta$ SHAPS) összefüggése a V1 és V2 vizitek (3/a) és b, a V1 és V3 vizitek között (3/b)

3/a



3/b



VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála

#### 4.4. A szérum VEGF koncentrációk összehasonlítása a reszponder és non – reszponder betegcsoportokban

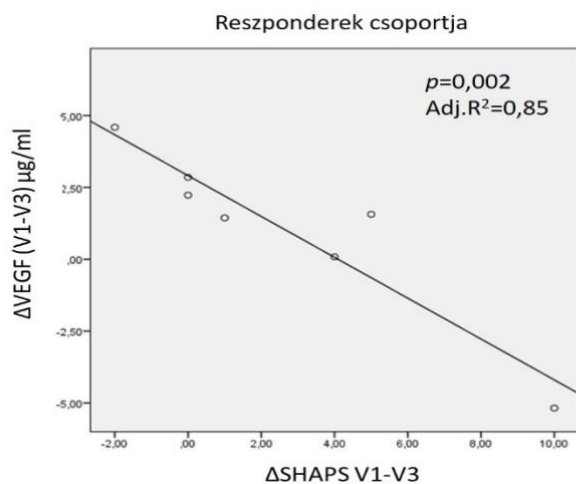
A következő lépésben a terápiás válasz mértéke alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: azokat a pácienseket tekintettük reszpondernek, akiknek a MADRS pontszáma több, mint 50% - kal csökkent a V3 időpontban a kiindulási, azaz a V1 idején mért pontszámhoz képest. A 17 betegből 7 reszpondernek, míg 10 non-reszpondernek bizonyult.

A non-reszponder csoportban szignifikánsan magasabb szérum VEGF koncentrációt és SHAPS pontszámokat mértünk V1 időpontban a reszponder csoporthoz képest (VEGF (pg/ml) non-reszponder =  $69,4 \pm 32,5$  vs. VEGF (pg/ml) reszponder =  $36,6 \pm 22,1$  ;  $p = 0,04$ ).

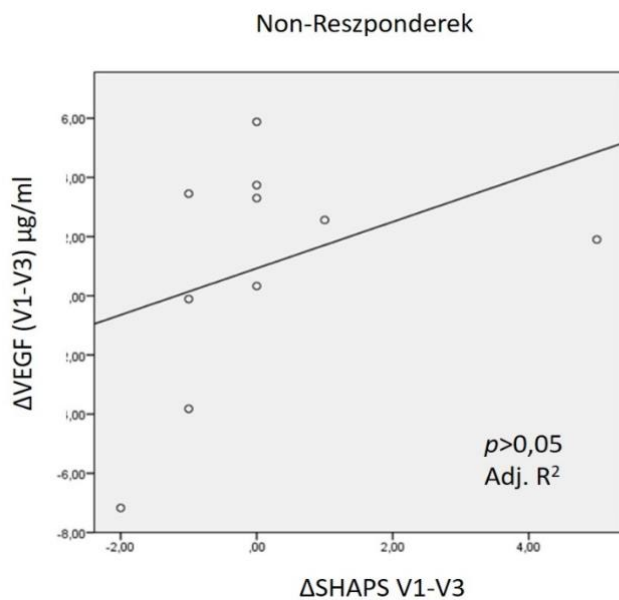
A SHAPS skála pontszámainak csökkenése szignifikáns kapcsolatot mutatott a VEGF koncentráció csökkenésével ( $p = 0,002$ ;  $\text{AdjR}^2 = 0,85$ ) a reszponder csoportban V1 – V3 vonatkozásában (4/a ábra), azonban a non – reszponderek körében nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni (  $p > 0,05$ ; 4/b ábra), ami megerősíti a VEGF szerepét a válaszkészségben.

**4. Ábra** A terápiás válaszkészség és a szérumban mért VEGF szint összefüggése. A V3 időpontban mért SHAPS pontszám csökkenés szignifikáns összefüggést mutat a V1-ben mért szérumban mért VEGF koncentrációval a rezponderek csoportjában (a), míg ez az összefüggés a non-rezponderek csoportjában nem mutatható ki (b).

4/a



4/b



A bináris logisztikus regresszió során kapott eredmények arra utalnak, hogy a V1 időpontban mért VEGF koncentráció szignifikáns prediktív értékkel bír a rezponderséget illetően ( $p = 0,045$ ), míg a V1 SHAPS pontszámok prediktív értéke csak

trendként értelmezhető ( $p = 0059$ ). Eredményeink szerint a magas kiindulási szérumban VEGF koncentráció arra utal, hogy a kezelésre várhatóan nem fog reagálni a páciens (6. táblázat).

**6. Táblázat:** Bináris logisztikus regresszió analízis eredménye a VEGF szintek és SHAPS pontszámok V1 időpontban a rezponder és non-rezponder csoportban.

	B	SE	Wald	dF	Sig	Exp(B)
VEGFv1	-1,09	5,46	4,01	1	0,045	0,33
SHAPSv2	-0,52	2,78	3,57	1	0,059	0,59

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; Snaith-Hamilton Anhedónia Skála

## 5. Következtetések

Az rTMS kezelés biztonságosnak, a betegek által jól tolerálhatónak és effektívnek bizonyult terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegek körében. Az akut és elhúzódó hatást értékelő vizsgálataink eredményeiből arra következtethetünk, hogy az eljárás közvetlenül a beavatkozás után is eredményesen enyhíti a depresszió hangulati, vegetatív és szorongásos tüneteit és a kezelés után 2 héttel is megmarad a kedvező hatás. Az alvászavar esetében azonnal nem, csak késleltetve eredményez kedvező hatást. Az anhedónia, amely egy jól meghatározott és biológiailag elkülöníthető transzdiagnosztikus tünet, nem reagál egységesen a kezelésre a teljes mintában. Eredményeink szerint az anhedónia az rTMS kezelésre azoknál a pácienseknél reagál pozitívan, akiknél a szérumban VEGF szint emelkedését váltja ki a beavatkozás, ugyanakkor ez az összefüggés csak az akut hatásra értelmezhető. Adataink szerint a depresszió általános tüneteinek a javulásában a VEGF szint emelkedés a javult állapot fenntartásában játszik szerepet. Kutatásunk alapján a perifériás szérumban mérhető VEGF koncentráció biomarkerként értékelhető a terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegek esetén az rTMS terápiára való válaszkészség előrejelzésében. Ennek az összefüggésnek a hátterében a VEGF receptor defektusa miatt túltermelődött VEGF szint feltételezhető és ezáltal egy biológiailag meghatározott alcsoport különíthető el a TRD kategórián belül, mely tovább erősíti azt a teóriát, amely a depresszív zavarokat gyűjtő fogalomként értelmezi. Saját

eredményeink ezt a koncepciót, amely a depresszív zavarok korábbi didaktikus felosztásának (reaktív, pszichogén és endogén) továbbfejlesztését célozza, az „endogén” kategórián belüli alcsoportok (azaz, hogy a biológiai útvonalak is különböznek) bővítéséhez járul hozzá. Eredményeinket érzelmi aspektusból megközelítve azt is megállapíthatjuk, hogy az rTMS kezelés inkább a negatív érzelmek (szorongás, düh, félelem, harag) csökkentésében hatékony, míg a pozitív érzelmek hiányát (anhedónia) kevésbé képes korrigálni, vagy legfeljebb csak átmenetileg és csak a páciensek egy alcsoportjában. Mindezek alapján a magas VEGF szinttel és markáns anhedóniával járó eseteknél az rTMS kezelést további terápiás eszközzel javasolt kiegészíteni. A szérumban a BDNF szint változása és az anhedónia között nem találtunk összefüggést. További vizsgálatok szükségesek az rTMS kezelés hosszútávú hatásainak értékelésére. Az rTMS kezelések vizsgálataiban tünet-specifikus skálák alkalmazását javasoljuk.

## **6. Saját publikációk jegyzéke:**

- 1,** Elemery Monika, Kiss Szilvia, Dome Peter, Pogany Laszlo, Faludi Gabor, Lazary Judit  
Change of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Level and Reduction of Anhedonia Are Associated in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation  
FRONTIERS IN PSYCHIATRY 13 Paper: 806731, 8 p. (2022)
- 2,** Lazary J, Elemery M, Dome P, Kiss S, Gonda X, Tombor L, Pogany L, Becskereki G, Toth B, Faludi G  
Peripheral endocannabinoid serum level in association with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder  
SCIENTIFIC REPORTS 11: 1 Paper: 8867, 11 p. (2021)
- 3,** Döme Péter, Faludi Gábor, Eleméry Mónika, Réthelyi János  
A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) használata a major depresszió kezelésében: elméleti és gyakorlati megfontolások [The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder: theoretical and practical considerations]  
PSYCHIATRICA HUNGARICA 35: 2 pp. 146-174. (2020)



**4,** Elemery Monika, Kiss Szilvia, Dome Peter, Tombor Laszlo, Faludi Gabor, Lazary Judit

Bilaterális repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) akut hatásának vizsgálata terápia rezisztens major depresszióban szenvedők körében [Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 21: 4 pp. 179-186. (2019)

**5,** Elemery M, Kiss S, Gonda X, Dome P, Lazary J

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) mint potenciális biomarker major depresszióval összefüggésben [Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a potential biomarker in major depressive disorder]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 19: 4 pp. 183-188. (2017)

### **Köszönetnyilvánítás**

A vizsgálatsorozat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK OTKA 131315 pályázati forrásból, valamint a Semmelweis Egyetem Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola támogatásával valósult meg.

Köszönöm szakmai segítségét, támogatását témavezetőmnek, dr. Lazary Juditnak, aki kitartóan motivált a munkám során. Köszönöm munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Réthelyi Jánosnak, hogy lehetővé tette, hogy kutatási feladatokkal is foglalkozzak és támogatta fokozatszerzésemet. Köszönettel tartozom korábbi munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Faludi Gábornak, hogy támogatta a kutatási projekt kezdeményezését és rendelkezésre bocsátotta az rTMS készüléket a vizsgálathoz. Köszönöm támogató hozzáállását Prof. Dr. Bereczki Dánielnek, a doktori iskola vezetőjének. Szeretném megköszönni Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak és Dr. Fent Jánosnak a minták tárolásában nyújtott segítséget. Köszönöm továbbá munkatársaimnak, Dr. Döme Péternek, Dr. Kiss Szilviának és Dr. Pogány Lászlónak a vizsgálatban való közreműködést. Az önkéntes betegeknek köszönöm, hogy hozzájárultak a vizsgálatban való részvételhez. Nem utolsósorban hálás vagyok családomnak a támogatásért, kitartásért, amit a munkám során tanúsítottak felém.

