

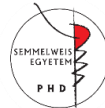
A szerotonin neurotranszmisszió szerepének
vizsgálata egészséges és migrénes személyekben
citalopram challenge funkcionális mágneses
rezonancia képalkotás felhasználásával

Doktori tézisek

Édes Andrea Edit

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Juhász Gabriella, M.D., D.Sc., egyetemi docens
- Hivatalos bírálók: Dr. Gunda Bence, M.D., Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Deák Anita, Ph.D., egyetemi adjunktus
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Gyires Klára, M.D., D.Sc., professor emerita
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Purebl György, M.D., D.Sc., habil. egyetemi tanár
Dr. Pfund Zoltán, M.D., Ph.D., habil. egyetemi docens

Budapest

2021

1. Bevezetés

A szerotonerg (5-HT) rendszer diffúzan behálózza az egész agyat, receptorait és neurotranszmisszióját pedig számos pszichiátriai és neurológiai betegséggel összefüggésbe hozták az utóbbi évtizedek során. Számos élettani funkcióján felül, mint például a táplálkozás, szexuális funkciók, hőszabályozás, alvásszabályozás, kapcsolatba hozták az szenzoros és érzelmi információfeldolgozással és olyan személyiségvonásokkal, mint a neuroticizmus.

A neurotranszmisszió vizsgálata az élő emberi agyban a mai napig kihívásokat jelent. Egyik lehetőséget biztosítja erre a farmakológiai funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (phMRI), mellyel megfigyelhetjük milyen hatással van az adott molekula az agyi aktivitásra (pontosabban a vér oxigénszintjével összefüggő, blood oxygen level dependent, BOLD jelre) térben és időben. Megfelelő gyógyszermolekula kiválasztásával a számunkra fontos ingerületátvivő anyagra specifikusan vizsgálhatjuk a neurotranszmisszió változásait, így például szelektív 5-HT visszavétel gátló (SSRI) molekula akut adagolásával, amelyet challenge vizsgálatnak hívnak, vizsgálhatóvá válik a megnövekedett 5-HT-erg neurotranszmisszió hatása az agyi aktivációra.

Annak ellenére, hogy ma már számos, hatásos migrénellenes gyógyszerrel rendelkezünk, mindmáig nem sikerült teljesen tisztázni a migrén pontos patomechanizmusát. Ugyanakkor azt, hogy az 5-HT-erg neurotranszmisszió migrénes betegekben nem megfelelő, már az 1960-as években megfigyelték, mint például az 5-HT metabolit, az 5-hydroxiindolecetsav fokozott mennyiségét a vizeletben és a cerebrospinalis folyadékban iktálisan, illetve a csökkent plazma 5-HT szintet interiktálisan. Ezek alapján a megfigyelések alapján született az a következtetés, hogy a migrén krónikusan alacsony 5-HT szinttel kísért betegség, ami a rohamok során ideiglenesen megnő. Mindezek mellett korábbi kutatások megfigyelték, hogy az 5-HT részt vesz a fájdalom szabályozásban az anterior cinguláris kéregben azáltal, hogy gátolja a glutamát excitátoros neurotranszmisszióját. Ez az agyterület amellett, hogy a leszálló fájdalommoduláló rendszer részét képezi, kiemelkedő szerepet játszik az érzelemszabályozásban is, ezáltal a fájdalom érzelmi aspektusának megélésében is.

2. Célkitűzések

PhD munkám célja az akut extracelluláris 5-HT szint emelkedés hatására létrejövő agyi aktivációs mintázatok

feltárása volt. Egészségesekben a teljes agyi aktivációt vizsgáltam és annak dózisfüggését és összefüggéseit a nemmel és a neuroticizmussal, migrénes betegekben pedig az elülső cinguláris kéregben kialakuló aktivációs eltérések azonosítását tűztem ki célul az egészséges részvevőkhöz viszonyítva.

A munka során következő kérdésekre kerestük a választ:

2.1 Az akut citalopram challenge hatásának vizsgálata az agyi aktivációra egészségesekben (Vizsgálat 1.)

2.1.1 Az akut intravénás citalopram megnövekedett BOLD jelhez vezet-e olyan agyterületeken, melyek részt vesznek a szenzoros és érzelmi információk feldolgozásában?

2.1.2 Az akut intravénás citalopram megnövekedett BOLD jelhez vezet-e az amygdalában placebohoz viszonyítva?

2.1.3 Az akut intravénás citalopram hatására bekövetkező regionális BOLD jel változás összefügg-e a neuroticizmussal és alskáláival?

2.1.4 Az akut intravénás citalopram hatására létrejövő agyi aktivációváltozás mutat-e dózis-függést?

2.1.5 Az akut intravénás citalopram hatására bekövetkező agyi aktivációváltozás mutat-e eltéréseket a két nemben?

2.2 Az elülső cinguláris kéreg aktivációváltozása migrénesekben egészségesekhez viszonyítva citalopram challenge phMRI során (Vizsgálat 2.)

2.2.1 Az akut intravénás citalopram hatására bekövetkező aktivációváltozás az elülső cinguláris kéregben mutat-e eltéréseket a migrénes és egészséges résztvevőkben?

3. Módszerek

A vizsgálatok során 18 és 50 év közötti egészséges és migrénes vizsgálati alanyokat toboroztunk, hogy részt vegyenek két 30 perces phMRI vizsgálaton, melynek során 10 perc baseline aktivációmérést követően 7,5 perc alatt 7,5 mg citalopramot, illetve placebót (normál sóoldatot) adagoltunk randomizált, dupla vak vizsgálati elrendezésben. A vizsgálatok során a résztvevők nyugalomban feküdtek az MRI készülékben.

Az 1. vizsgálat során 32 résztvevő adatait vettük föl, közülük 9 pedig visszatért egy harmadik phMRI vizsgálatra magasabb dózisú 11.25 mg citalopram adagolása mellett, a dóisfüggő agyi aktiváció vizsgálata céljából. A 2. vizsgálatban 6

migrénes és 27 egészséges kontroll személy adatait hasonlítottuk össze.

Az adatelemzéshez ismételt méréses varianciaanalízist alkalmaztunk flexibilis factorialis modelben SPM12 program segítségével, a többszörös tesztelés korrekciójára pedig klaszter szintű Family Wise Error korrekciót alkalmaztunk ($p < 0.001$ elsődleges és $p(\text{FWE}) < 0.05$ másodlagos klaszter szintű statisztikai küszöb).

A neuroticizmust és alfaktorait a Revised NEO Personality Inventory (NEO-P-R) neuroticizmus skálájával mértük, összefüggéseit az agyi aktiváció változásával pedig Spearman korrelációval SPSS-ben. Mivel a változók között nagyfokú interdependencia volt feltételezhető mind az agyterületek, mind a neuroticizmus és alszkálái között, ezért grafikus LASSO regressziót alkalmaztunk adaptív súlyokkal a kapcsolatok „optimális halmazának” azonosítása érdekében, a vizsgált változók között az R „bootnet” csomagja segítségével. Ehhez az egyes agyterületek teljes aktivációját a citalopram hatására kialakuló BOLD jel változás görbe alatti területéből számoltuk.

4. Eredmények

Az akut citalopram challenge hatásának vizsgálata az agyi aktivációra egészségesekben (Vizsgálat 1.)

A vizsgálat során fokozott aktivációt találtunk olyan occipitalis és temporális agyterületeken, melyek részei a default mode networknek (posterior cinguláris kéreg, precuneus, angularis gyrus, középső temporális gyrus and parahippocampalis gyrus), a vizuális hálózatnak (linguális gyrus, cuneus, fusiform gyrus és középső occipitális gyrus) és a szenzomotoros hálózatnak (postcentrális gyrus), az agyi aktiváció változása pedig időben posterior-anterior irányú volt.

A magasabb dózis vizsgálatokor más 5-HT-erg beidegzéssel rendelkező agyterületek is aktiválódtak, mint középső és superior temporális gyrus, fusiform gyrus, mediális cinguláris kéreg, inferior frontális gyrus, thalamus, caudatum és középgagy. A teljes agyi elemzések során nem találtunk szignifikáns aktivációt az amygdalában, így post hoc region of interest (ROI) elemzést végeztünk specifikusan erre az agyterületre, és a magasabb dózis esetén bilaterálisan fokozott aktivációt találtunk.

Irodalmi adatok alapján a vizsgálatok során aktiválódott agyterületek nagy átfedést mutattak azokkal, melyek fokozódott pszichológiai éberségi szint, arousal esetén aktiválódnak, pl. fenyegető vizuális inger feldolgozása során.

A két dózis közvetlen összehasonlításakor dóziszfüggő agyi aktivációt figyeltünk meg a középső cinguláris kéregben. Post

hoc enyhébb statisztikai küszöb ($p < 0.05$ elsődleges, $p(\text{FWE}) < 0.05$ másodlagos) mellett vizsgálva dózisfüggő aktivációt találtunk még a caudatumban, a thalamusban és mediális frontális gyrusban is.

A neuroticizmus és a teljes agyi aktiváció közti kapcsolat vizsgálatokor Spearman korrelációval összefüggést találtunk a neuroticizmus és a thalamus, a szorongás alskála és a thalamus, valamint a gátlásosság és a jobb mediális temporális kéreg aktivációja között. LASSO regresszióval számottevő kapcsolatot találtunk a szorongás és a középagy, a szorongás és a thalamus, valamint a mediális cinguláris kéreg aktivációja és a gátlásosság alfaktor között. Az eredmények azt mutatják, hogy ezek az agyterületek és a neuroticizmus közti kapcsolatot az 5-HT-erg neurotranszmisszió mediálja.

A két nem eredményeit összehasonlítva nem találtunk különbséget az agyi aktivációs mintázatban.

Az elülső cinguláris kéreg aktivációváltozása migréneseekben egészségesekhez viszonyítva citalopram challenge phMRI során (Vizsgálat 2.)

Az anterior cinguláris kéreg aktivációját vizsgálva fokozott agyi aktivációt találtunk 2 területen a pregenuális anterior cinguláris kéregben a jobb agyféltekében a migrénes résztvevőkben az

egészséges csoporthoz viszonyítva, mely különbség az infúzió indulása utáni első 10 percben volt számottevő. Az aktiváció a baloldalon is megfigyelhető volt, ugyanakkor nem élte túl a korrekciót többszörös tesztelésre.

5. Következtetések

1. Vizsgálatunk rámutatott, hogy az akut intravénás citalopram dózis-függő aktivációváltozást hoz létre az 5-HT-erg neurotranszmisszióban részt vevő agyterületeken, melyek részei a DMN-nek, szenzomotoros és vizuális hálózatoknak. A magasabb, 11,25 mg-os citalopram dózis kvalitatívan és kvantitatívan is különbözik a 7,5 mg-os dózistól így például a caudatumban és a középső cingularis kéregben kimutatható aktivációbeli különbség figyelhető meg a kisebb dózishoz viszonyítva.
2. Vizsgálatunk feltárta, hogy a magasabb dózisú citalopram fokozott agyi aktivációt okoz az amygdalában, amelyről közismert, hogy részt vesz az érzelem-feldolgozásban és a fokozott pszichológiai éberség kialakulásában.
3. A citalopram hatására létrejövő thalamicus, középagyi és mediális cinguláris kérgi BOLD válasz összefüggést

mutat a neuroticizmus, ami számos pszichiátriai betegség endofenotípusa és az érzelem-feldolgozás, pszichológiai éberség és stressz-reaktivitás modulátora. Az eredmények alapján ezen agyterületek és a neuroticizmus közti kapcsolatot az 5-HT-erg neurotranszmisszió mediálja.

4. Az alapján, hogy a fokozott aktivációval válaszoló agyterületek nagy átfedést mutatnak azokkal, melyek részt vesznek az pszichológiai aktiváció (arousal), és hogy a neuroticizmus összefügg a stressz-reaktivitással, az eredmények az 5-HT környezeti stresszorokat moduláló hatására utalhatnak.
5. A vizsgálat során feltártuk, hogy 7,5 mg-os dózist követő agyi aktiváció posterior-anterior irányt követ és a hatások a nemtől függetlenek.
6. Kimutattuk, hogy citalopram challenge hatására a pregenualis anterior cinguláris kéregben fokozott aktiváció alakul migrénesekben egészségesekhez viszonyítva. Ez megerősíti a migrénesekben megfigyelt fokozott szenzitivitást az 5-HT szint emelkedésre és az egészségestől eltérő anterior cinguláris kéreg működést migrénben.

7. A pregenuális anterior cinguláris kéreg fokozott szenzitivitása migrénes betegekben hozzájárulhat a fokozott stressz-szenzitivitáshoz és a visszatérő fejfájásokhoz, valamint a migrén és az egyes mentális betegségek közti komorbiditáshoz is.
8. Vizsgálatunkkal bemutattuk, hogy az akut citalopram challenge phMRI alkalmas a funkcionális eltérések kimutatására nem csak egészséges önkéntesekben vagy mentális betegekben, hanem migrénesekben is. A módszer a jövőben hozzájárulhat a tudásunk elmélyítéséhez a migrén vagy más neuropszichiátriai betegségek patomechanizmusával kapcsolatban, melyek összefüggésbe hozhatók az eltérő 5-HT-erg neurotranszmisszióval.
9. Vizsgálatuk alapján a cinguláris kéreg egyes területein az 5-HT más-más funkciókat mediál, így a posterior cinguláris kéregben modulálja a pszichológiai éberséget, a mediális cinguláris kéregben kapcsolatba hozható a neuroticizmussal, a pregenuális anterior cinguláris kérget pedig érzékenyíti migrénesekben.

6. Saját publikációk

6.1 Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

- **Edes A**, Gonda X, Bagdy G, Juhasz G. (2014) A farmakológiai funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat (phMRI) felhasználásának lehetőségei a hangulatzavarok kutatásában. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 16(2): 59–66.
- **Edes A**, Juhász G. (2016) Funkcionális mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatok a fájdalomkutatásban. *Ideggyogy Szemle.* 69(9–10): 307–312. **IF: 0.322**
- **Edes AE***, Kozak LR*, Magyar M, Zsombok T, Kokonyei G, Bagdy G, Juhasz G. (2017) Spontaneous migraine attack causes alterations in default mode network connectivity: a resting-state fMRI case report. *BMC Res Notes.* 10: 165. (* megosztott elsőszerező)
- **Edes AE**, McKie S, Szabo E, Kokonyei G, Pap D, Zsombok T, Magyar M, Csepany E, Hullam G, Szabo AG, Kozak LR, Bagdy G, Juhasz G. (2019) Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study. *BMC Neurol.* 19: 237. **IF: 2.356**
- **Edes AE**, McKie S, Szabo E, Kokonyei G, Pap D, Zsombok T, Hullam G, Gonda X, Kozak LR, McFarquhar M, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. (2020) Spatiotemporal brain activation pattern

following acute citalopram challenge is dose dependent and associated with neuroticism: A human pHMRI study. *Neuropharmacology*. 170: 107807. IF: **4.431**

6.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények

- Galambos A, Szabo E, Nagy Z, **Edes AE**, Kocsel N, Juhasz G, Kokonyei G. (2019) A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain Res*. 2019, 12: 1155–1178. IF: **2.386**
- Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, **Edes A**, Antal P, Juhasz G, Bagdy G. (2019) Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther* 194: 22–43. IF: **10.557**
- Juhasz G, Csepany E, Magyar M, **Edes AE**, Eszlari N, Hullam G, Antal P, Kokonyei G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2017) Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes Brain Behav*. 16(3): 384–393. IF: **3.496**
- Kocsel N, Galambos A, Szabó E, **Édes AE**, Magyar M, Zsombók T, Pap D, Kozák LR, Bagdy G, Kökönyei G,

- Juhász G. (2019) Altered neural activity to monetary reward/loss processing in episodic migraine. *Sci Rep.* 9(1): 5420. **IF: 3.998**
- Kocsel N, Szabó E, Galambos A, **Édes A**, Pap D, Elliott R, Kozák LR, Bagdy G, Juhász G, Kökönyei G. (2017) Trait Rumination Influences Neural Correlates of the Anticipation but Not the Consumption Phase of Reward Processing. *Front Behav Neurosci.* 11: 85. **IF: 3.138**
 - Kokonyei G, Galambos A, **Edes AE**, Kocsel N, Szabo E, Pap D, Kozak LR, Bagdy G, Juhasz G. (2019) Anticipation and violated expectation of pain are influenced by trait rumination. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 19(1): 56–72. **IF: 2.206**
 - Kokonyei G, Szabo E, Kocsel N, **Edes A**, Eszlari N, Pap D, Magyar M, Kovacs D, Zsombok T, Elliott R, Anderson IM, William Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. (2016) Rumination in migraine: Mediating effects of brooding and reflection between migraine and psychological distress. *Psychol Health.* 31(12): 1481–1497. **IF: 2.225**
 - Kovacs D, Gonda X, Petschner P, **Edes A**, Eszlari N, Bagdy G, Juhasz G. (2014) Antidepressant treatment response is modulated by genetic and environmental

factors and their interactions. *Ann Gen Psychiatr.* 13: 17.

IF: 1.400

- Magyar M, Gonda X, Pap D, **Édes A**, Galambos A, Baksa D, Kocsel N, Szabo E, Bagdy G, Elliott R, Kokonyei G, Juhasz G. (2017) Decreased Openness to Experience Is Associated with Migraine-Type Headaches in Subjects with Lifetime Depression. *Front. Neurol.* 8: 270. **IF: 3.508**
- Szabó E, Galambos A, Kocsel N, **Édes AE**, Pap D, Zsombók T, Kozák LR, Bagdy G, Kökönyei G, Juhász G. (2019) Association between migraine frequency and neural response to emotional faces: An fMRI study. *Neuroimage Clin.* 22: 101790. **IF: 4.350**
- Szabó E, Kocsel N, **Édes A**, Pap D, Galambos A, Zsombók T, Szabó Á, Kozák LR, Bagdy G, Juhász G, Kökönyei G. (2017) Callous-unemotional traits and neural responses to emotional faces in a community sample of young adults. *Pers Individ Differ.* 111: 312–317. **IF: 1.967**
- Virág D, Király M, Drahos L, **Édes AE**, Gecse K, Bagdy G, Juhász G, Antal I, Klebovich I, Dalmadi Kiss B, Ludányi K. (2020) Development, validation and application of LC–MS/MS method for quantification of

amino acids, kynurenine and serotonin in human plasma.

J Pharm Biomed Anal. 180: 113018. IF: 3.209