

# Funkcionális vizsgálatok az agomelatin neurobiológiai hatásának korai összetevőiről

Bánki M. Csaba prof. dr.

## Az emocionális viszonyulás agykérgi szabályozásának megváltozása

A depressziós betegek emocionális reakcióinak jellemzője a kóros „önfókusz”, a (főleg negatív) érzelmi ingerek fokozottan személyes megélése. Korábbi adatok szerint a jelenség mögött egyes kérgi területek igazolt túlműködése állhat, ami antidepresszív kezelés során csökken, a csökkenés mértéke pedig összefügghet az antidepresszív hatással.

Ennek vizsgálatára 30 major depressziós beteget kezeltek először randomizált kettős vak feltételek között (15:15 beteg) egy hétig agomelatinnal vagy placebóval, majd ezt követően minden beteget standard (nyílt) formában agomelatinnal. Az antidepresszív hatást a HAMD-skálával követték. Az emocionális ingerek saját személyre vonatkoztatott hatásait a kezelés előtt, majd 1 és 7 hét múlva standard képsorozatokkal tesztelték, a reakciókat kísérő agyi változásokat pedig – öt prefrontális és négy cinguláris régióban – funkcionális mágneses rezonanciával (fMRI) regisztrálták.

Agomelatin hatására a HAMD összpontszám egy hét alatt csak minimálisan, de a 7. kezelési hétre már szignifikánsan csökkent, a betegek 53%-a jól reagált. Kezelés előtt depressziós betegekben az fMRI az önmagukra vonatkoztatott tesztképeknél fokozott aktivitást jelzett az egyik prefrontális területben (VLPFC); egy heti agomelatinkezelés ezt az aktivitást normalizálta (az egészségesek szintjére csökkentette), míg a placebokezelés hatástalan maradt. A rákövetkező nyílt agomelatinkezelés 7. hetében a betegek személyes vonatkozású emocionális próbái során az fMRI a hátsó prefrontális régió (DLPFC), valamint a hátsó cinguláris kéreg (PCC) aktivitásának emelkedését

regisztrálta. További statisztikai elemzéssel kiderült, hogy a teljes (24 hetes) agomelatinkezelés végén azok a betegek jutottak nagyobb eséllyel remisszióba, akikben induláskor szignifikánsan kisebb volt két prefrontális és egy cinguláris agyterület (DLPFC, DMPFC, PCC) aktivitása.

A VLPFC elsősorban a pozitív érzelmi ingerek feldolgozásában játszik szerepet. Aktivitását az agomelatin már egy heti kezelés során, tehát jóval az antidepresszív hatás megjelenése előtt normalizálja, ami



összefüggésben állhat az agomelatin specifikus és gyors anhedoniát mérséklő hatásával. A többi jelzett régió inkább a negatív emóciók szabályozásához kapcsolódik, és ezek kezelés előtti válasz készsége (érzelmi ingerekkel kiváltható fMRI-aktiválódása) előrejelezheti az agomelatinkezelés várható sikerességét. A vizsgálat – főleg kis esetszáma és módszertani korlátai miatt – egyelőre csak tájékoztató jellegű, eredményei további megerősítésre várnak.

## Az agomelatin a várható javulással arányosan növeli a BDNF plazmaszintjét

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy depresszióban csökken az egyik legfontosabb neurotrop hormon, a BDNF (brain-derived neurotrophic factor) plazmaszintje, génexpressziót tükröző mRNA koncentrációja a hippocampusban, amivel együtt lassul ugyanott a neurogenesis. Antidepresszív gyógyszerek növelhetik a BDNF felszabadulását és újraindíthatják a neurogenézist.

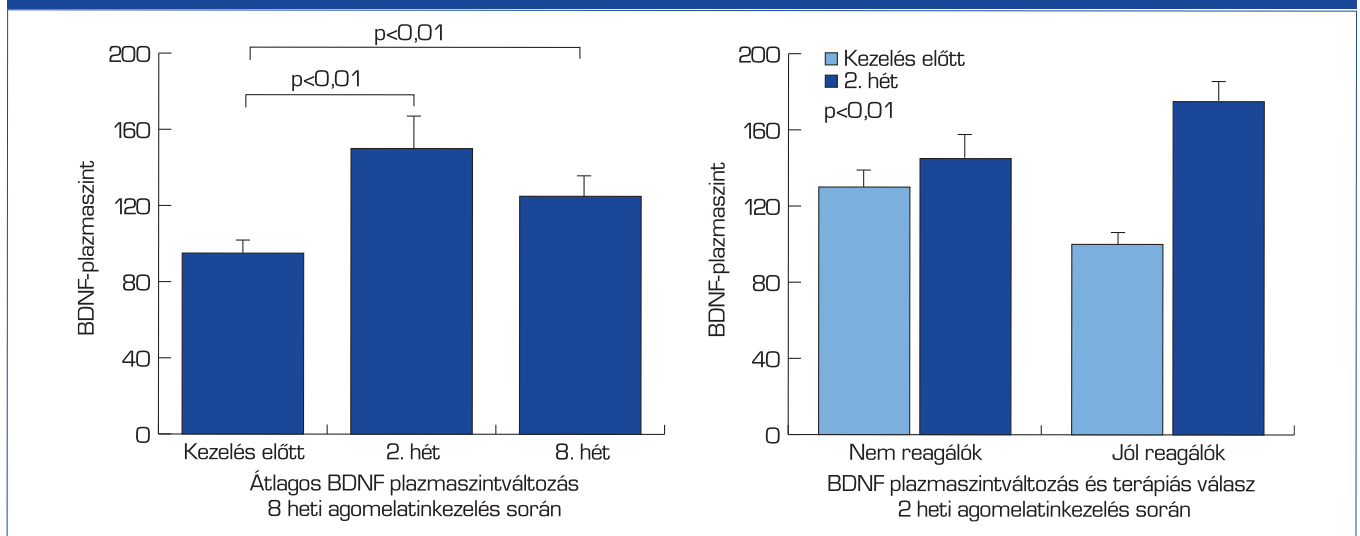
Ebben a nyílt klinikai vizsgálatban DSM-IV kritériumokkal választott 27 depressziós járóbeteg vett részt, akiket 8 héten át kezeltek a standard előírások szerint agomelatinnal. A terápiás hatásosságot a HAMD, a HAMA, a CGI, valamint az anhedoniát mérő SHAPS-skálákkal követték, és a kezelés során (induláskor, valamint 2 és 8 hét után) mérték a plazma BDNF-szintjét is. A vizsgált betegek átlagéletkora 49 év volt, depressziójuk átlagosan 30 éves koruk körül kezdődött és 20 éve fennállt.

A 27 betegből 11 fejezte be a nyolc hetes vizsgálatot (3 esett ki a 2. hétig, később öten hatástalanság miatt, nyolcan indokolás nélkül maradtak el a kezelésből). A kezelt betegekben valamennyi skálaérték szignifikáns javulást mutatott: a 2. héten 11/24 beteg (46%), a

8. héten 9/11 beteg (82%) reagált legalább 50%-os mértékben. Súlyos mellékhatás vagy laboratóriumi (transzamináz) eltérés nem fordult elő.

A depressziós betegek átlagos BDNF plazmaszintje induláskor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint 29 egészséges önkéntes átlagos plazmaszintje (117 ng/ml vs. 171 ng/ml,  $p < 0,0001$ ), de az egyes betegek értékei nem korreláltak a depresszió tüneti súlyosságával. A kezelés során mért átlagos BDNF plazmaszint már 2 hét

**1. ábra: Az agomelatin rövid és hosszú távú hatása a plazma BDNF szintjére, és a plazmaszint növekedésének kapcsolata a terápiás válasszal (Martinotti G és mtsai, 2016)**



után jelentősen emelkedett (151 ng/ml-re), ami a 8. hétig csekély eltéréssel változatlan maradt. Statisztikailag az átlagos BDNF szint mindkét időpontban szignifikánsan magasabb volt a kezdő plazmaszintnél, de egymástól nem különbözött (1. ábra). Az átlagértékeken túl statisztikailag szignifikáns korreláció mutatkozott az egyes betegekben mért BDNF plazmaszint-emelkedés és a HAMD összpontszám csökkenése között ( $r=-0,54$ ). Ennek megfelelően a jól reagáló betegek BDNF plazmaszintje már 2 heti kezelés során szignifikánsan emelkedett, míg a kezelésre addig nem reagálóknál érdemi változás nem mutatkozott (1. ábra). A BDNF plazmaszint nagyobb mértékben emelkedett azokban a betegekben, akiknek indu-

ló BDNF értékei alacsonyabbak voltak, valamint azokban is, akiknek kezelési előtti SHAPS összpontszáma súlyosabb anhedoniát jelzett.

Az eredmények megerősítik, hogy kezeletlen depressziós betegekben gyakran csökken a BDNF plazmaszintje; ezt az agomelatinnal végzett kezelés már 2 hét után – azaz a teljes antidepresszív hatás kifejlődése előtt – szignifikánsan növelni képes. A BDNF plazmaszintjének korai emelkedése korrelál az antidepresszív (és az antianhedoniás) hatással, vagyis ez utóbbit – legalábbis részben – pontosan a BDNF termelődés/felszabadulás normalizálódása mediálhatja.

A kis betegszámú, rövid távú, kontrollcsoport nélküli és nyílt vizsgálat eredmé-

nyei ennek megfelelő fenntartásokkal értelmezhetők és magától értetődően további megerősítésre szorulnak.

*Rövidítések:*

DLPFC: dorzolaterális prefrontális kéreg;  
DMPFC: dorzomediális prefrontális kéreg;  
VLPFC: ventrolaterális prefrontális kéreg;  
PCC: poszterior cinguláris kéreg;  
SHAPS: Snaith-Hamilton Örömképesség Skála

**Az összefoglaló az alábbi közlemények alapján készült:**

Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Allaili N, Choucha W, Girault N, Lehericy S, Laredo J, Fossati P: Antidepressant short-term and long-term brain effects during self-referential processing in major depression. *Psychiat Res* 2016, 247: 17–24.  
Martinotti G, Pettorosso M, De Berardis D, Varasano PA, Lucidi Pressanti G, De Remigis V, Valchera A, Ricci V, Di Nicola M, Janiri L, Biggio G, Di Giannantonio M: Agomelatine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016, 19: 5 (doi: 10.1093/ijnp/pyw003).

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.