

Az agomelatin fogékonyabbá tesz a pozitív, mint a negatív érzelmek feldolgozására: vizsgálat egészséges önkéntesekben

A major depressziók egyik közismert neurokognitív jellemzője az emocionális torzítás: a betegek jóval fogékonyabbak, fokozottan figyelnek, és hangsúlyosabban reagálnak a negatív affektusokat (szomorúságot, félelmet, haragot) kiváltó ingerekre, mint az érzelmileg pozitív (boldogságot, derűt, humort tükröző) stimulusokra. Ez a jelenség standard pszichológiai tesztekkel pontosan mérhető és jól reprodukálható, sőt funkcionális képalkotó eljárásokkal a limbikus rendszerben ennek megfelelő aktivitásváltozások regisztrálhatók. Az emocionális torzítás nem csupán a klinikai tünetekkel járó akut depressziós állapotra jellemző, hanem két epizód között, sőt „nagy kockázatú” személyek esetében (pozitív családi anamnézis, magas neuroticizmus-pontszám esetén) klinikai depresszió nélkül is kimutatható, tehát nem a tünetek következményének, hanem inkább a sérülékenység mutatójának tűnik. A depresszió kognitív elmélete pontosan ezt az emocionális, illetőleg a velejáráó kognitív torzítást hangsúlyozza, és a kezelés során elsősorban ennek korrekciójára törekszik.

Nem kizárt, hogy az antidepresszív gyógyszerek is hasonló módon hatnak. Az emocionális torzítást mérő tesztek ugyanis már egyetlen adag antidepresszívum bevétele után néhány órával (!) jelentős változást mutatnak: csökken a negatív érzelmi tartalmú ingerek befogadási-feldolgozási készsége, és növekszik a pozitív stimulusok iránti fogékonyaság – amikor ezt még semmiféle tüneti javu-

lás nem kíséri. Az érzelmi feldolgozás ugyanilyen irányú változása néhány napi gyógyszerzedés után egészséges önkéntesekben is kimutatható, de bennük sem jár a szubjektív emocionális állapot (mint a hangulat, a szo-

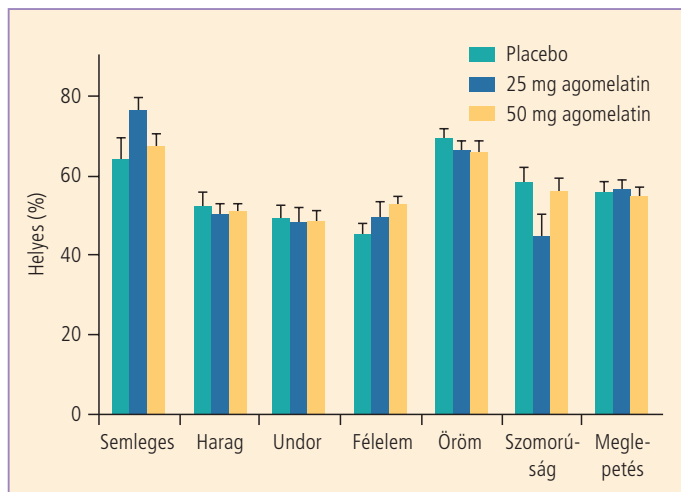
Az emocionális torzítást mérő tesztek már egyetlen adag antidepresszívum bevétele után néhány órával (!) jelentős változást mutatnak: csökken a negatív érzelmi tartalmú ingerek befogadási-feldolgozási készsége, és növekszik a pozitív stimulusok iránti fogékonyaság.

rongás, az ingerlékenység stb.) érzékelhető változásával. Az érzelmi irányultságot megváltoztató hatás szelektív szerotonerg, illetve szelektív noradrenerg szerek esetében egyaránt szinte azonnal és csaknem azonos módon jelentkezik, tehát nem receptorspecifikus, hanem inkább az antidepresszív hatások közös jellemzőjének tűnik. Ezt a feltevést támasztja alá az a megfigyelés, hogy az agomelatin – egy alapvetően eltérő hatásmechanizmusú új antidepresszívum, amelyik sem a szerotonin, sem a noradrenalin visszavételére nincs hatással – szigorúan kontrollált körülmények között szintén gyors, alapvetően hasonló irányú, de célzottabb és szelektívebb változást idéz elő az emocionális ingerfeldolgozás egyensúlyában.

Az emocionális torzítás vizsgálata

Negyvennyolc egészséges fiatal (18–35 éves) önkéntes kontrollált, kettős vak körülmények között hét napon át szedett napi 25 vagy 50 mg agomelatint, illetve placebót. A három azonos létszámú csoport életkor, nem, IQ, személyiségvonások, illetve az induláskor mért hangulati jellemzők szerint is egymáshoz nagyon hasonló volt. A mintából szigorúan kizárták a fizikális vagy pszichiátriai tünetek legkisebb jeleit mutatókat, a droghasználókat és a minimálisnál erősebb dohányzókat, a lehetséges terheseket, a túlsúlyosakat, a több műszakban dolgozókat, sőt még az előző hetekben 3 óránál több időzónát átrepülőket is. Az érzelmi-hangulati állapot változását az egész vizsgálat során kérdőívek és skálák sokaságával követték.

Az emocionális torzítás mérésére a szerzőcsoport korábbi vizsgálataiban alkalmazott Emocionális Tesztcsomag szolgált. Ennek fő elemeit az Arkkifejezési Próba, az Emocionális Memória Próba, a Vizuális Figyelmi Próba, illetve az Emocionális Vészjelzési Próba alkotta. Az elsőben hat alapvető érzelem tíz-tíz fokozatát tükröző arkkifejezéseket kell standardizált fényképsorozatról felismerni; a másodikban először pozitív és negatív érzelmi tartalmú szavak sorozatát kell kategorizálni aszerint, hogy a vizsgált személy mennyire szívesen azonosulna velük, majd 5 perc után ezeket kell – több különböző módon is – emlékezetből felidézni, illetve felismerni. A harmadikban érzelemtelített szavak rövid felvillanásának hatását mérik a figyelemkoncentrációra; végül a negyedik próba azt vizsgálja, hogy az érzelemtelített arkkifejezések fotói hogyan befolyásolják az erős hanginger-



1. ábra. Érzelmeket tükröző arkkifejezések helyes felismerése 7 napi agomelatint, illetve placebo szedése során. Az egyetlen szignifikáns különbség a szomorúság felismerésének csökkenése 25 mg/nap agomelatint szedése után

rel kiváltott vészreakciót (pislogást). A próbák során számos különböző változót regisztráltak, így a „helyes válaszok” száman kívül a „tévedések” számát és irányát, a reakcióidőt stb.

Az eredmények

Az Arkkifejezési Próbában egy hét után egyetlen szignifikáns változás jelentkezett: a napi 25 mg agomelatint szedő egészséges önkéntesek a szomorúságot tükröző fényképeket – de csakis azokat – kevésbé látták szomorúnak, az ilyen arkkifejezés enyhébb fokozatait inkább semlegesnek vélték. A többi emóció felismerésének érzékenysége nem változott (1. ábra). Meglepő módon a napi 50 mg agomelatint szedőkben a szomorúság érzékelése is változatlan maradt, vagyis nem különbözött a placebocsoport értékeitől.

Az érzelmi állapotokat leíró szavak kategorizálása sem változott, de a napi 25 mg agomelatint szedő önkéntesek a placebocsoportéhoz képest jobban emlékeztek az önmagukra vonatkozó pozitív, mint a negatív érzelmi tartalmú szavakra. Napi 50 mg agomelatint ilyen változást sem okozott.

A vizuális figyelmi próba semmilyen változást nem jelezett, de a hangingerrel kiváltott pislogási reakció – mindkét agomelatint dózis mellett – pozitív érzelmet tükröző képek hatására erősödött, negatív emóciók hatására gyengült.

Egészséges önkéntesek 7 napi agomelatint szedése mellett – a várakozásnak megfelelően – kevés szubjektív változást tapasztaltak, és a pszichometriai skálák többsége is ezt tükrözte. Egyedül a vizuális analóg skálán mért „szomorúság” (csak a napi 25 mg dózist szedőkben) és az „éberség” csökkenése (kizárólag napi 50 mg agomelatint mellett) különbözött szignifikánsan a placebocsoporttól.

Következtetések

Napi 25 mg agomelatint egészséges önkéntesekben szelektíven csökkenti a szomorúság érzését és annak felismerési készségét mások arcán, de nincs hatással a többi érzelmi állapot (öröm, félelem, meglepetés stb.) iránti fogékonyságra. Javítja a pozitív érzelmi ingerekre való visszaemlékezést és pozitívan módosítja az emóciók hatását a stresszválaszra. Napi 50 mg agomelatint csak az utóbbi hatással rendelkezik, miközben a szubjektív éberséget kissé csökkenti.

Az eredmények jól illeszkednek a kutatócsoport immár több mint 10 éves vizsgálatainak sorába, amelyek együttesen, objektív neuropszichológiai módszerekkel a következőket igazolják:

- Az antidepresszívumok néhány nap alatt (sőt akár egyetlen adag bevétele után is) szelektíven csökkentik a depresszióra jellemző emocionális torzítást, azaz a negatív emocionális ingerekre való fogékonyság túlsúlyát a pozitív érzelmi stimulusok befogadási készségével szemben. Ez a hatás független az elsődleges hatásmechanizmustól: szerotonerg, noradrenerg, melatonerg szerek mellett egyaránt fellép.

- Az emocionális fogékonyság változása jóval korábban mérhető, mint a hangulat szubjektív javulása (pszichodinamikus értelemben tehát „tudattalan” mechanizmusnak felel meg).

- Az emocionális torzítás csökkenése antidepresszív szerek mellett megelőzi a tünetek javulását, és így nagyon hasonlít a kognitív terápia során bekövetkező változások sorrendjére.

- Az agomelatin szelektívebben hat az érzelmi feldolgozásra, mint a szerotonerg gyógyszerek: kizárólag a szomorúság észlelési küszöbét növeli, de nem hat az öröm, a félelem, a harag, a meglepetés stb. érzékelésére. Ez utóbbiak csökkenése magyarázhatja az SSRI szerek mellett néha tapasztalt „érzelmi tompulás” jelenségét, beleértve a szexuális érdeklődés csökkenését. Ilyen jelenségeket agomelatin szedése mellett eddig nem észleltek.

- Az emocionális torzítás szelektív csökkenése napi 25 mg agomelatin mellett volt maximális, ami az antidepresszív hatás optimumára utalhat. A fenyegető jelzésekre való fogékonyságot, ami a szorongásoldó hatással függhet össze, napi 50 mg ugyanúgy mérsékelte.

Napi 25 mg agomelatin egészséges önkéntesekben szelektíven csökkenti a szomorúság érzését és annak felismerési készségét mások arcán, de nincs hatással a többi érzelmi állapot (öröm, félelem, meglepetés stb.) iránti fogékonyságra.

- Ilyen neuropszichológiai modellek a jövőben fontos szerepet játszhatnak az új gyógyszerek kognitív és affektív hatásainak korai, pontos és objektív feltérképezésében, ami segítheti a kontrollált klinikai vizsgálatok célzottabb tervezését.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, Dourish CT, Waldenmaier L, Adams S, Cowen PJ, Goodwin GM: Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharm* 2010 Jul 21 [Epub ahead of print].