

# A major depresszív zavar immunológiai elmélete a kognitív funkciók tükrében

KÉRI SZABOLCS

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Kognitív Tudományi Tanszék  
Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet – Nyírő Gyula Kórház*

A major depresszív zavar immunológiai-gyulladásos elmélete az 1980-as években eredeztethető, mégis napjainkban került a fősodrásbeli kutatás középpontjába. Ennek ellenére az eredmények ellentmondásosak: a centrális neuronális és gliamarkerek posztmortem immunhisztokémiai kimutatása nem vezetett egyértelmű következtetésre, a terápiás válasszal való kapcsolat kétséges, valamint a perifériás és centrális markerek közötti korreláció gyenge. Lehetséges megoldás a gyulladásos változások in vivo detekciója pozitron emissziós tomográfia (PET) segítségével (pl. TSPO-kötés vizsgálata). E módszer jelentőségét az adja, hogy közvetlen kapcsolatba hozható a klinikai változásokkal, segítségével monitorozható a terápiás válasz és annak idegrendszeri korrelátuma. Különösen fontos a kognitív tünetekkel és a kognitív-viselkedésterápiával való kapcsolat. Összefoglaló közleményünkben e kérdéskörrel kapcsolatos eredményeket tekintjük át, megmutatva, hogy a mikroglia feltételezhető eltérése összefügg a hangulatzavarokat kísérő kognitív tünetekkel, valamint megfelelő megbízhatósággal igazolja a kognitív terápiára adott klinikai választ. Kitérünk a jelenleg rendelkezésre álló módszerek korlátjaira is (pl. a PET-ligandok kötési specifitása, a térbeli felbontás problémái és az immunológiai változások in vivo monitorozhatóságának lehetőségei).

*(Neuropsychopharmacol Hung 2023; 25(2): 92–100)*

**Kulcsszavak:** major depresszív zavar, kognitív zavar, mikroglia, gyulladás, PET

## AZ DEPRESSZIÓ GYULLADÁSOS ELMÉLETE

Ellentétben azzal a széles körben elfogadott nézettel, miszerint a depresszióval járó gyulladás viszonylag új feltételezés, a hangulatzavarok immunológiai hipotézise a pszichoneuroendokrinológia megszületésével az 1980-as évek elején jelent meg (Ader et al., 1981). Amikor a kutatók a központi idegrendszer és az immunrendszer közötti kapcsolatot intenzíven vitatták az alap kutatások szintjén, kimutatták, hogy a mitogének a depressziós betegekben alacsonyabb limfocitastimulációt okoznak az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva (Kronfol et al., 1983). Az 1980-as évekből származó korai tanulmányok óta egyre több bizonyíték áll rendelkezésre azt igazolva, hogy a citokinek és más gyulladásos mediátorok, amelyeket a leukociták termelnek, szorosan kapcsolódnak az idegrendszeri működéshez és a gyulladás-hoz. Ezek a mediátorok befolyásolják a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese stresszreakció-rendszerét, a neurohormonok és a neurotranszmitterek metabolizmusát, valamint az idegsejtműködés több mechanizmusát sejtszinten és szinaptikus szinten (Furtado és Katzman, 2015; Miller et al., 2009; Woelfer et al., 2019).

Az interleukin-1 (IL-1), az IL-6 és a tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a kritikus citokinek. Ezek a faktorok, amelyeket a makrofágok és más immunsejtek gyulladásos állapotban, fertőzésben, fizikai és pszichoszociális stressz során bocsátanak ki, stimulálják a kortikotropin felszabadító hormon (corticotropin releasing hormon, CRH) kiválasztását a hipofízisben. Ez a hormon kritikus szerepet játszik a stresszreakció-rendszer szabályozásában, és végül a mellékvesekéregben növekedett kortizolszekrécióhoz vezet. A major depresszív zavar (major depressive disorder, MDD) számos tünete magyarázható a gyulladással és a stresszreakció-rendszer túlműködésével, ideértve a csökkent hedonikus kapacitást, a pszichomotoros meglussulást, az étvágy csökkenését, az álmatlanságot, a figyelemzavart és a fizikai fáradtságot (Furtado és Katzman, 2015; Leonard, 2018). Ráadásul a szelektív szerotoninviszavétel-gátló (SSRI) antidepresszívumokról kimutatták, hogy csökkentik az IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  szintjét (Wang et al., 2019). Ezért az immunmoduláció szerepet játszhat az antidepresszív hatásban. Sok tanulmány fő korlátja az, hogy a kutatók perifériás vérmintákat használtak, így a kérdés nyitott, hogy hasonló gyulladásos változások észlelhetők-e a központi idegrendszerben. További kérdés, hogy a bizonyítékokon alapuló pszichoterápiás eljárások milyen hatást gyakorolnak az immunológiai működésekre.

## POSZTMORTEM VIZSGÁLATOK

Az MDD-vel és más hangulatzavarokkal kapcsolatos posztmortem tanulmányok ellentmondásos eredményeket mutatnak, annak ellenére, hogy a perifériás gyulladásos markerekkel kapcsolatos eredmények ígéretesnek tűntek. Shelton és munkatársai (2011) kimutatták, hogy az MDD-ben szenvedő betegek prefrontális kérgében (Brodmann area 10) több gén kifejeződése megváltozott, bizonyítva a gyulladást, az apoptózist és az oxidatív stresszt (Shelton et al., 2011). Azonban az IL-6 és TNF- $\alpha$  gének nem mutattak megváltozott expressziót, ami meglepő a perifériás markerekre fókuszáló tanulmányok fényében. Ellenben, a fehérjeexpresszió szintjén Dean és munkatársai (2010) kimutatták, hogy az MDD-ben szenvedő betegek dorzolaterális prefrontális kérgében (Brodmann area 46) a TNF- $\alpha$  transzmembrán formájának expressziója jelentősen megnőtt. Hasonló változásokat nem észleltek a poszterior neokortikális régiókban, ami arra utal, hogy a végrehajtó funkciók, a szelektív figyelem és a jutalmazás feldolgozásának neuronális korrelátumai dominánsan szerepet játszanak a depressziós tünetek kialakulásában (Dean et al., 2010).

Metaanalízis-szintű evidenciák szerint az IL-6 és a TNF- $\alpha$  szintje magasabb MDD-ben szenvedő betegek cerebrospinális folyadékában és az agyi parenchimában egyaránt, bár ennek specificitása megkérdőjelezhető, mivel diagnosztikus kategóriától függetlenül az öngyilkosságot elkövetett személyeknél hasonló eredményre jutottak (Enache et al., 2019). Figyelemre méltó, hogy a metaanalízisek között sincs teljes egyetértés, mivel az egyes vizsgálatok összevetettségét a módszertani heterogenitás jelentősen korlátozza. Az eredmények heterogenitását az 1. táblázat mutatja be. Lehetséges megoldást kínál a gyulladásos markerek in vivo képalkotó eljárásokkal (pozitron emissziós tomográfia, PET) történő vizsgálata, amelyre a jelen közlemény összpontosít.

A TSPO (transzlokátor protein 18KDa), más néven perifériás benzodiazepin receptor, egy evolúciósan ősi fehérje, mely megtalálható több sejttípus (például mikrogliák, asztrociták és endotél sejtek) mitokondriumának külső membránjában (Batoko et al., 2015), valamint a plazmamembránban és a sejttag közelében (Bonsack és Sukumari-Ramesh, 2018). A TSPO normál biológiai funkciója nem tisztázott. A triptofánban gazdag érzékelő fehérjék családjának tagjaként a transzmembrán jelátvitelben és a transzportban játszik szerepet. A TSPO-t koleszterintranszportban és porfirinkötésben a mitokondriumok használják,

**1. táblázat** A neuroinflammáció markerei major depresszív zavarban (Enache et al., 2019)

A vizsgálat típusa	Fő eredmény
Citokinek a cerebrospinális folyadékában és az agyszövetben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-6, IL-8, TNF-<math>\alpha</math> emelkedett</li> <li>• IL-6 emelkedett öngyilkosság esetén diagnózistól függetlenül</li> <li>• A citokinszint-változások konzisztenciája megkérdőjelezett</li> <li>• Nincs korreláció a perifériás markerekkel</li> </ul>
TSPO PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emelkedett TSPO-kötés a cinguláris és temporalis területeken</li> </ul>
Posztmortem mikroglia markerek (IBA-1, coronin1A, quinolinic-reaktív sejtek)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 vizsgálat: emelkedett markerszint</li> <li>• 4 vizsgálat: negatív eredmények</li> </ul>
Posztmortem asztrocita markerek (GFAP, S100B, glutamate transporter gene)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 vizsgálat: csökkent markerszint</li> <li>• 3 vizsgálat: emelkedett markerszint</li> <li>• 11 vizsgálat: negatív eredmények</li> </ul>
Posztmortem oligodendroglia markerek (immunohisztokémia, OLIG2, SOX10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 vizsgálat: csökkent markerszint, kisebb sejttestméret (prefrontális kéreg)</li> <li>• 7 vizsgálat: negatív eredmények</li> </ul>

de bizonyíték van arra, hogy sokoldalúbb szerepet játszik, beleértve az inflammációs választ, az oxidatív stressz és az apoptózis szabályozását is (Barichello et al., 2017). A legfrissebb adatok arra utalnak, hogy a TSPO szerepet játszik a jelátvitelben a mitokondriumok és a sejtmag között, élettani hatással több gén kifejeződésére (Bonsack és Sukumari-Ramesh, 2018).

A TSPO különösen értékesnek tűnik a neuroinflammáció mérésére az aktivált mikroglia markerként (Liu et al., 2014). A mikroglia sejtek számos inger hatására aktiválódnak, mint például a patogének lipopoliszacharid-fragmentumai, károsodott szövetekből felszabaduló endogén veszélyjelző peptidek, proinflammatorikus citokinek, valamint az extracelluláris glutamát és kálium növekedése intenzív neuronális aktivitás során. Az aktivált gyulladáshoz kapcsolódó mikroglia (M1) jellegzetes morfológiai változásokat mutat (nyúlványok visszavonása, amőboid alakzat kialakulása) különböző immunmolekulák és proinflammatorikus citokinek szekréciójával kísérve, mint például a kalcium-érzékeny indukálható nitrogén oxid szintetáz, Nuclear Factor- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, valamint a reaktív oxigénradikálok.

Ellentétben az M1 válasszal, annak negatív szabályozójaként szolgáló M2 típusú mikroglia sejteket a citokinek által közvetített alternatív szabályozási út és az IL-4, IL-13 és IL-10 által kiváltott válasz alakítja ki. Az M2 mikroglia alapvető funkciója a szöveti regeneráció és az immunsuppresszió, de fontos szerepet játszanak neurotrofikus faktorok termelésében is, amelyek elősegítik a neuronális túlélés folyamatát (Tang és Le, 2016). Amikor a mikroglia szerepéről beszélünk a mentális zavarokban, fontos megjegyezni, hogy ezek a sejtek nem immunológiai folyamatokban

is részt vesznek, mint például a szinaptikus pruning, a neuronális plaszticitás és a neurodegeneráció. Stressz hatására is aktiválódnak, nem csak fertőzések, trauma és toxinok jelenléte esetén (Perry és Teeling, 2013; Singhal és Baune, 2017).

Amikor nincs stressz vagy gyulladáshoz kapcsolódó impulzus, az TSPO kifejeződése alacsony a mikroglia mitokondriumában. Az újabb bizonyítékok szerint az emelkedett TSPO kifejeződés eltérő folyamatokra utal rágcsálókban és emberekben: rágcsálókban az aktivált mikroglia jelzője, míg a humán vizsgálatokban magasabb mikroglia denzitást jelent (Owen et al., 2017). Az emelkedett TSPO kifejeződést a reaktív oxigénradikálok (szabadgyökök) termelése kíséri, miközben zavart szenved az oxidatív foszforiláció (ATP szintézis) és a kalciumháztartás is.

Ezek a patofiziológiai változások fontosak lehetnek az MDD és más hangulati rendellenességek kialakulásában, mivel több lehetséges mechanizmus együttesen károsíthatja a mitokondriális funkciókat, mint közös konvergencia pontot (gyulladás, oxidatív és nitrozatív stressz, károsodott DNS javítás, neurotranszmitter anyagcsere, károsodott szinaptikus plaszticitás, valamint hiányos ATP-termelés) (Bansal és Kuhad, 2016). Ezért a TSPO nemcsak a mikroglia aktiválódásának markere, hanem sokkal összetettebb patofiziológiai folyamatok jelzője is.

## A NEUROINFLAMMÁCIÓ KIMUTATÁSA IN VIVO KÉPALKOTÁSI MÓDSZEREKKEL

Elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a kapcsolattal, hogy specifikus TSPO-hoz kötődő radioligandokat alkalmazó PET segítségével a

neuroinflammáció és annak kórélettani következményei vizualizálhatóak az emberi agyban. A klinikai fókusz olyan idegrendszeri rendellenességekre irányult, amelyekben jól ismert a gyulladáshoz kapcsolódó komponens jelenléte, ideértve az agyi érkatasztrófát, a sclerosis multiplexet, a Parkinson-kórt, az Alzheimer-kórt és más fontos neurokognitív és neurodegeneratív betegségeket. A kritikus kérdés az, hogy vannak-e hasonló, bár nyilván enyhébb mértékű változások MDD-ben, amelyeket a TSPO-PET segítségével lehet tanulmányozni.

Hannestad et al. (2013) elsőként közölt vizsgálata nem talált bizonyítékot neuroinflammációra az MDD-ben TSPO-PET használatával. Annak ellenére, hogy az MDD gyulladáshoz kapcsolódó elméletét egyre gyakrabban idézik, a posztmortem vizsgálatok heterogén eredményeket mutattak, és nem erősítették meg a perifériás plazmamérések (pl. citokinek, C-reaktív protein) alapján kialakított hipotézist. A PET mérések során TSPO-ligandként [11C]-PBR28-t használtak. Pusztán tíz akut depresszív epizóddal diagnosztizált beteget és tíz egészséges kontrollszemélyt hasonlítottak össze. A függő változó a [11C]-PBR28 eloszlási térfogata (VT) volt, amelyet az artériás vér bemeneti függvényéből kaptak meg. Ellentétben az MDD gyulladáshoz kapcsolódó hipotézisével, a betegek 70%-a alacsonyabb [11C]-PBR28 kötődést mutatott a kontrollokhoz viszonyítva, de a kis elemszám miatt ez nem volt statisztikailag szignifikáns (Hannestad et al., 2013). A korai tanulmány klinikailag heterogén betegeket foglalt magában, akik eltérő gyógyszeres kezelésben részesültek (antidepresszívumokat szedő és gyógyszermentes páciensek). A negatív eredményeket más TSPO-liganddal, nagyobb és jobban kontrollált mintán is meg kell erősíteni, hogy kizárjuk a módszertani problémákat (pl. a TSPO-ligand kötődés specifitása és affinitása, kis elemszám, elégtelen statisztikai erő).

Setiawan és munkatársai (2015) egy második generációs, jól meghatározott kötődési specifitással és érzékenységgel rendelkező TSPO-ligandot ([18F]-FEPPA) alkalmaztak 20 MDD és 20 egészséges kontroll személy bevonásával. Fontos, hogy a betegek legalább hat héten át nem kaptak gyógyszert, valamint az egyéb testi betegségek lehetséges hatását is kizárták. A szerzők az MDD idegrendszeri mechanizmusában kritikusnak számító három agyi régiót vizsgálták: a prefrontális kéreg, az anterior cingulum és az insula (Setiawan et al., 2015). Hannestad és munkatársai (2013) negatív eredményeivel ellentétben MDD-ben szignifikánsan emelkedett TSPO kötődés volt a prefrontális kéregben (26%-kal magasabb, mint a

kontrollcsoportban), az anterior cingulum területén (32%-kal magasabb) és az insulának megfelelően (33%-kal magasabb). A súlyosabb depressziós tünetek a TSPO kötődés magasabb szintjével voltak összefüggésben az anterior cingulum területén. E terület neuroinflammációja felelős lehet a „betegségviselkedésért” (pl. fáradtság, étvágytalanság, figyelemhiány és alacsony hangulat), amely emlékeztet a depresszív epizódok jellemzőire. Klinikai szempontból hangsúlyozni kell, hogy a neuroinflammáció az anterior cingulum területén összefügg az öngyilkossági gondolatok megjelenésével (Holmes et al., 2018). Egy másik fontos klinikai megfigyelés, hogy az antidepresszív kezelés normalizálja a TSPO-kötést, ami a gyógyszeres csoport antiinflammatorikus hatására utal (Richards et al., 2018). Tekintettel arra, hogy a fentiekben számos olyan agyterület került említésre, amely az érzelmszabályozásban és a kognitív funkciókban részt vesz, érdemes részletesebben megvizsgálni a TSPO-kötődés összefüggését a neuropszichológiai teljesítménnyel és a kognitív-viselkedésterápiára adott válasszal.

## KOGNITÍV DISZFUNKCIÓK ÉS A NEUROINFLAMMÁCIÓ

Jelenleg a kognitív diszfunkciók az MDD kutatási fókuszában állnak. Például az antidepresszív hatásokról szóló Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) tanulmány eredményei szerint az MDD-ben szenvedő betegek jelentős hányada tapasztal személyes problémákat a figyelemmel és a döntéshozattal kapcsolatban (Sinyor et al., 2010). A kognitív problémák akár a betegség korai szakaszában is jelen lehetnek, és neuropszichológiai tesztekkel igazolhatóak. Lee és munkatársai (2012) metaanalízise szerint enyhe-mérsékelt kognitív deficit mutatható ki már az első depresszív epizód alkalmával is, főleg a végrehajtó funkciók (tervezés, problémamegoldás és döntéshozatal), a pszichomotoros sebesség, valamint a vizuális tanulás és memória terén. A súlyosabb pszichomotoros tünetek és a memóriazavarok a depresszív tünetek jelenlétével és mértékével voltak összefüggésben, míg a figyelemzavar és a végrehajtó működések eltérése folyamatosan jelen volt, függetlenül az aktuális hangulati tünetektől (Lee et al., 2012).

Annak érdekében, hogy közelebbről megvizsgáljuk a neuropszichológiai teljesítményt és a kognitív-viselkedésterápiára adott választ a neuroinflammáció és a TSPO-kötés szempontjából, figyelembe kell venni a fent említett tanulmányokban szereplő kognitív funkciókra és érzelmszabályozásra vonatkozó agyi

területek különleges fontosságát. Annak érdekében, hogy feltárjuk a kogníció és a mikrogliaaktiváció közötti kapcsolatot, 50 pszichofarmakont korábban még nem szedett MDD beteget és 30 életkor, nem, iskolázottság, testtömegindex, derékkörfogat, dohányzás és alkoholfogyasztás szerint illesztett egészséges kontrollalanyt vizsgáltunk, mivel a metabolikus szindróma, az elhízás és a vele járó általános egészségügyi problémák jelentősen befolyásolják a mikrogliaaktivitást (Li et al., 2018a). A kognitív funkciókat egy standard és átfogó tesztsorral értékeltük (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS), beleértve a rövidtávú memóriát (szólista tanulása, történet felidézése), a nyelvet (megnevezés, kategóriafelismerés), a vizuális-téri funkciókat (geometriai alak másolása, vonalorientáció), a figyelmet (számjegysor, számjegykódolás) és a hosszútávú memóriát (késleltetett történetfelidézés, korábban tanult, összetett alakzat rajzolása, szólista felidézése és felismerése). Ebben a mintában megismételtük az előző eredményeket, amelyek megerősítették a [18F]-FEPPA emelkedett TSPO kötődését a kérgi fehérállományban, a szürkeállományban, a frontális kéregben, a temporális kéregben és a hippokampuszban (Li et al., 2018a). A MDD betegek, a kontrolalanyokkal összehasonlítva, rosszabb teljesítményt mutattak a figyelem és a késleltetett memória vizsgálatánál. Kritikus jelentőségű, hogy a frontális kéregben megemelkedett TSPO kötődés kapcsolódott a figyelem alacsonyabb RBANS pontszámához (a számjegysor és számjegykódolás tesztekkel mérve), még akkor is, ha az elemzést korrigáltuk az életkor, a nem, az iskolázottság és a depressziós tünetek szerint. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy néhány jellemző kognitív diszfunkció összefügg a frontális kéreg inflammatorikus érintettségével MDD esetén.

Az egyre frissebb bizonyítékok arra utalnak, hogy a gyulladás perifériás jelzőinek (pl. C-reaktív protein) kapcsolata van a neuronális hálózatok funkcionális konnektivitásával, amelyek a kogníció és az érzelmi szabályozás alapját képezik MDD-ben, ideértve a ventrális striátumot, amigdalát, parahippokampális gyrust, orbitofrontális kéregget, insulát és a posterior cinguláris kérget (Yin et al., 2019). Ennek a hálózatnak a központi csomópontja a ventrális mediális prefrontális kéreg, közvetlen az anterior cingulum szomszédságában; ezt hozták korábban összefüggésbe az öngyilkossági gondolatokkal és a TSPO-kötéssel (Holmes et al., 2018). Azonban a gyulladás és a depresszió különböző tüneti dimenziói közötti kapcsolat még messze nem tisztázott. Majd és munkatársai (2019) 21 tanulmány elemzése révén arra jutottak,

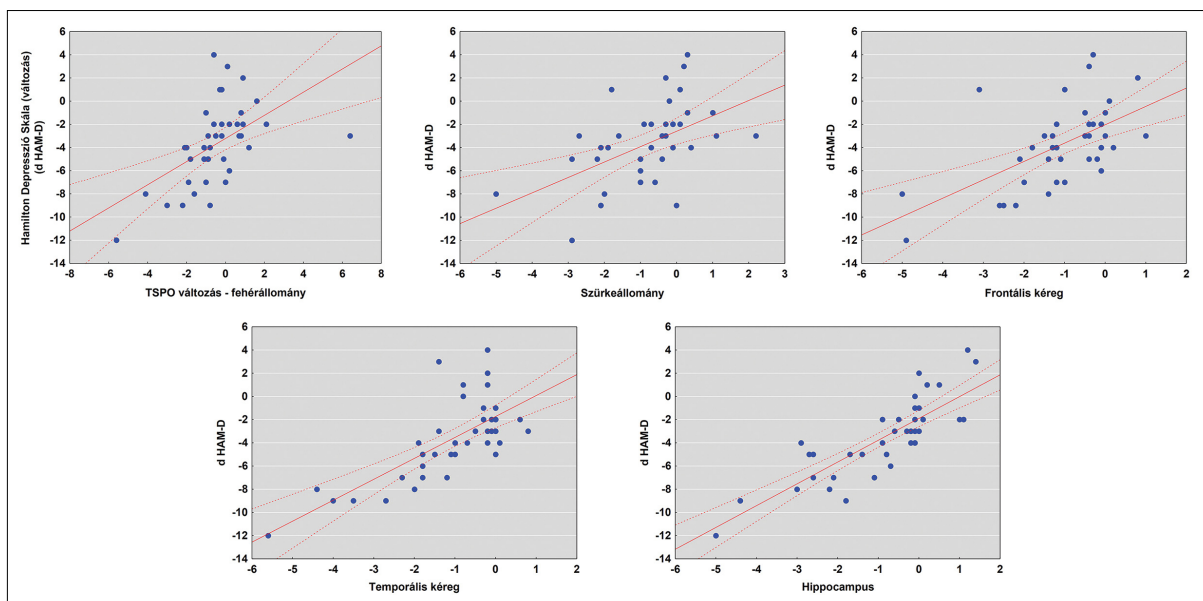
hogy a gyulladás inkább a depresszió fizikai tüneteivel (például fáradtság, étvágytalanság, alvászavar) korrelált, függetlenül a kognitív tünetektől (Majd et al., 2019). Ezzel ellentétben az általános populációban a C-reaktív proteinszint emelkedése a kognitív hanyatlással volt összefüggésben, de annak kapcsolata a depressziós tünetekkel nem volt nyilvánvaló (Kuo et al., 2005). Jövőbeli vizsgálatok, amelyek különböző megközelítéseket alkalmaznak (pl. populációalapú felmérések, specifikus zavarokból származó adatok, agyi képalkotás és immunológia) lesznek szükségesek ezeknek a kérdéseknek a tisztázásához.

### TSPO KÖTÖDÉS ÉS A KOGNITÍV-VISELKEDÉSTERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ

A fentiekben megemlítettük, hogy az antidepresszívumok gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal is rendelkeznek. Feltételezhető, hogy a pszichoterápiás beavatkozások is pozitív hatást gyakorolhatnak a perifériás gyulladással kapcsolatos markerekre, valószínűleg párhuzamosan a MDD klinikai tüneteinek javulásával. Kimutatták, hogy a szérumban IL-6 és TNF- $\alpha$  szint jelentősen csökkent szupportív-expresszív dinamikus pszichoterápia után (Del Grande da Silva et al., 2016). Kognitív-viselkedésterápia során (CBT) MDD-ben a leukociták patogén- és károsodás-indukálta molekuláris mintafelismerő receptorainak (Toll-like receptorok) expressziójában változásokat találtunk (Kéri et al., 2014).

Az érdekes jelenség további felderítése céljából azt vizsgáltuk, hogy a hatékony pszichoterápia kapcsolódik-e a TSPO kötődés normalizálásához az agyban (Li et al., 2018b). Két kezelési módot hasonlítottunk össze. CBT során a betegek és a terapeuták együtt dolgoztak a maladaptív kognitív torzítások (automatikus gondolatok, diszfunkcionális hiedelemrendszerek önmagával, másokkal, a múlttal és a jövővel kapcsolatban) módosításán, az örömet okozó viselkedés aktiválásán, valamint hatékony kommunikációs készségek és megküzdési stratégiák elsajátításán és használatán. Ezzel szemben a támogató pszichoterápia során a kezelés célja a pszichológiai szenvedés és konfliktus enyhítése, valamint a beteg pszichológiai védekezőmechanizmusainak erősítése egy humanisztikus keretrendszeren belül, közvetlen beavatkozásokkal (javaslatok, tanácsadás, megnyugtató és empátiás hallgatás) (Cameron et al., 1998). Mivel a CBT egy jól megalapozott és bizonyítékokon alapuló kezelési módszer, nem meglepő, hogy szignifikáns tünetcsökkenést figyeltünk meg 40 gyógyszert nem szedő beteg esetében. Érdekesebb módon a TSPO kö-

1. ábra Depresszív tünetek változása



Az ábra a depresszív tünetek változását mutatja (függőleges tengely: Hamilton Depresszió Pontszám különbsége – kognitív-viselkedésterápiás kezelés után vs. előtt) a TSPO-kötés változásának függvényében (vízszintes tengely: TSPO-kötés – kognitív-viselkedésterápiás kezelés után vs. előtt)

tődés szignifikánsan csökkent CBT alatt valamennyi neokortikális és hippocampális régióban, míg hasonló változást nem tapasztaltunk a támogató terápia alatt. A TSPO-kötés nagyobb mértékű csökkenése (a neuroinflammáció és a mikroglia működés javulásának feltételezett markere) összefüggött a sikeresebb klinikai kezeléssel, azaz a klinikai pontszámok csökkenésével (Li et al., 2018b) (1. ábra). Érdekes módon a C-reaktív fehérje szintje nem változott a kezelés során, ami azt jelzi, hogy a TSPO-kötés érzékenyebb marker.

## LIMITÁCIÓK ÉS A JÖVŐBELI KUTATÁSOK IRÁNYAI

A neuroinflammáció és mikrogliaaktiváció kimutatására a TSPO-kötést alkalmazó valamennyi vizsgálat legfontosabb korlátja, hogy a TSPO specifikus biomarker jellege vitatott; ahogy láttuk, a patofiziológiai jelentősége meglehetősen széles palettán mozog (Guilarte, 2019; Varrone és Lammertsma, 2015; Werry et al., 2019). A TSPO-t nemcsak a mikroglia, hanem az asztroglia és az endotélsejtek is expresszálják. Lényeges különbségek vannak a rágcsálmódellek és az emberek között: emberekben a megnövekedett TSPO-kötés inkább mikroglia-sűrűséget, és nem aktivációt jelezhet (Owen et al., 2017). Ezt a viszonylag újszerű megfigyelést eddig figyelmen kívül hagyták a humán PET TSPO-vizsgálatok értelmezésében. A mikroglia ontogenezisére, génexpressziójára

és fenotípusos heterogenitására vonatkozó ismeretek gazdagodása azt jelzi, hogy e sejtek meglehetősen széles körű funkciókat töltenek be az idegrendszer egészséges és kóros homeosztázisában, a neuronhálózatok stabilitásában és dinamikájában, valamint a szinaptikus plaszticitásban, jóval túlmutatva a szűkebb értelemben vett, klasszikus immunológiai és gyulladásos szerepen (Colonna és Butovsky, 2017). Végül, bár ez a közlemény az MDD-re összpontosított, a gyulladás a mentális rendellenességek, köztük a szkizofrénia, a bipoláris zavar és az autizmus spektrumzavarok transzdiagnostikai jellemzője lehet (Yuan et al., 2019).

A TSPO-ligandok sokféleségének, eltérő kötési specificitásának és érzékenységének, valamint sokrétű radiokémiai tulajdonságainak problémáját Holmes és munkatársai (2018) részletesen és kritikusán tárgyalták. Megmérték a regionális átlagos [11C] (R)-PK11195 kötődési potenciált MDD és kontrollszemélyekben: statisztikailag szignifikánsan megnövekedett TSPO-kötődést találtak az anterior cinguláris kéregben, de nem a laterális prefrontális területen és az insulában. A szerzők kiemelték, hogy a [11C] (R)-PK11195 kötődés jel-zaj aránya alacsony volt, és a vizsgálat elemszáma miatt kis statisztikai erővel rendelkezett. Holmes és munkatársai (2018) becslése szerint legalább 100 személyt kellene szkennelni a kellően meggyőző statisztikai erő eléréséhez, ami a PET-irodalomban hatalmas számnak számít. E prob-

lémák megoldására néhány éve egy kutatási hálózat előre regisztrált multicentrikus vizsgálatot kezdeményezett (Yroni et al., 2018).

A legfontosabb klinikai következmény, hogy az új TSPO-ligandok és az ezekhez hasonló molekulák az antidepresszívumok új csoportjaként szolgálhatnak (Zhang et al., 2018). E lehetőség mérlegelése előtt a különböző módszerekből (perifériás gyulladás, agygerincvelői folyadék felhasználásával született eredmények, PET markerek és posztmortem vizsgálatok) származó eredményeket meg kell ismételni és ki kell terjeszteni a gyakorlati alkalmazásra összpontosítva.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CBT – cognitive-behavior therapy

IL-1 – interleukin-1

IL-6 -interleukin-6

MDD – major depressive disorder

TNF-alfa – Tumor Nekrózis Faktor-alfa

TSPO – transzlokátor protein

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Kéri Szabolcs

BME Kognitív Tudományi Tanszék

1111 Budapest, Egrý u 1.

E-mail: keri.szabolcs@ttk.bme.hu

## IRODALOM

- Ader, R., Felten, D. L., Cohen, N. (1981). *Psychoneuroimmunology*. New York, NY: Academic Press.
- Bansal, Y., Kuhad, A. (2016). Mitochondrial dysfunction in depression. *Current Neuropharmacology* 14, 610-618.
- Barichello, T., Simoes, L. R., Collodel, A., Giridharan, V. V., Dal-Pizzol, F., Macedo, D., Quevedo, J. (2017). The translocator protein (18kDa) and its role in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 183-199.
- Batoko, H., Veljanovski, V., Jurkiewicz, P. (2015). Enigmatic translocator protein (TSPO) and cellular stress regulation. *Trends in Biochemical Sciences*, 40, 497-503. doi:10.1016/j.tibs.2015.07.001
- Bonsack, F., Sukumari-Ramesh, S. (2018). TSPO: an evolutionarily conserved protein with elusive functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1694.
- Cameron, P., Ennis, J., Deadman, J. (1998). *Standards and Guidelines for Psychotherapies*. Toronto: University of Toronto Press.
- Colonna, M., Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual Reviews of Immunology*, 35, 441-468.
- Dean, B., Tawadros, N., Scarr, E., Gibbons, A. S. (2010). Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 120, 245-248.
- Del Grande da Silva, G., Wiener, C. D., Barbosa, L. P., Goncalves Araujo, J. M., Molina, M. L., San Martin, P., et al. (2016). Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: results from a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 75, 57-64.
- Enache, D., Pariante, C. M., Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 24-40.
- Furtado, M., Katzman, M. A. (2015). Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Research*, 229, 27-36.
- Guilarte, T. R. (2019). TSPO in diverse CNS pathologies and psychiatric disease: a critical review and a way forward. *Pharmacology & Therapeutics*, 194, 44-58.
- Hannestad, J., DellaGioia, N., Gallezot, J. D., Lim, K., Nabulsi, N., Esterlis, I., et al. (2013). The neuroinflammation marker translocator protein is not elevated in individuals with mild-to-moderate depression: a [(1)(1)C]PBR28 PET study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 33, 131-138.
- Holmes, S. E., Hinz, R., Conen, S., Gregory, C. J., Matthews, J. C., Anton-Rodriguez, J. M., et al. (2018). Elevated translocator protein anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 83, 61-69.
- Keri, S., Szabo, C., Kelemen, O. (2014). Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 40, 235-243.
- Kronfol, Z., Silva, J., Jr., Greden, J., Dembinski, S., Gardner, R., Carroll, B. (1983). Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sciences*, 33, 241-247.
- Kuo, H. K., Yen, C. J., Chang, C. H., Kuo, C. K., Chen, J. H., Sorond, F. (2005). Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 4, 371-380.
- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140, 113-124.
- Leonard, B. E. (2018). Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica*, 30, 1-16.
- Li, H., Sagar, A. P., Keri, S. (2018a). Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 241, 305-310.
- Li, H., Sagar, A. P., Keri, S. (2018b). Translocator protein (18kDa TSPO) binding, a marker of microglia, is reduced in major depression during cognitive-behavioral therapy. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 83, 1-7.
- Liu, G. J., Middleton, R. J., Hatty, C. R., Kam, W. W., Chan, R., Pham, T., et al. (2014). The 18 kDa translocator protein, microglia and neuroinflammation. *Brain Pathology*, 24, 631-653.
- Majd, M., Saunders, E. F. H., Engeland, C. G. (2019). Inflammation and the dimensions of depression: a review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 100800.
- Miller, A. H., Maletic, V., Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65, 732-741.
- Owen, D. R., Narayan, N., Wells, L., Healy, L., Smyth, E., Rabiner, E. A., et al. (2017). Pro-inflammatory activation of primary microglia and macrophages increases 18 kDa translocator protein

- expression in rodents but not humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37, 2679-2690.
26. Perry, V. H., Teeling, J. (2013). Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Seminars in Immunopathology*, 35, 601-612.
  27. Richards, E. M., Zanotti-Fregonara, P., Fujita, M., Newman, L., Farmer, C., Ballard, E. D., et al. (2018). PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Research*, 8, 57.
  28. Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., et al. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72, 268-275.
  29. Shelton, R. C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D. A., Mirnics, K. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry*, 16, 751-762.
  30. Singhal, G., Baune, B. T. (2017). Microglia: an interface between the loss of neuroplasticity and depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 270.
  31. Sinyor, M., Schaffer, A., Levitt, A. (2010). The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55, 126-135.
  32. Tang, Y., Le, W. (2016). Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Molecular Neurobiology*, 53, 1181-1194.
  33. Varrone, A., Lammertsma, A. A. (2015). Imaging of neuroinflammation: TSPO and beyond. *Clinical and Translational Imaging*, 3, 389-390.
  34. Wang, L., Wang, R., Liu, L., Qiao, D., Baldwin, D. S., Hou, R. (2019). Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunology*, 79, 24-38.
  35. Werry, E. L., Bright, F. M., Piguat, O., Ittner, L. M., Halliday, G. M., Hodges, J. R., et al. (2019). Recent developments in TSPO PET imaging as a biomarker of neuroinflammation in neurodegenerative disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 3161.
  36. Woelfer, M., Kasties, V., Kahlfuss, S., Walter, M. (2019). The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. *Neuroscience*, 403, 93-110.
  37. Yin, L., Xu, X., Chen, G., Mehta, N. D., Haroon, E., Miller, A. H., et al. (2019). Inflammation and decreased functional connectivity in a widely-distributed network in depression: centralized effects in the ventral medial prefrontal cortex. *Brain, Behavior, and Immunology*, 80, 657-666.
  38. Yrondi, A., Aouizerate, B., El-Hage, W., Moliere, F., Thalamas, C., Delcourt, N., et al. (2018). Assessment of translocator protein density, as marker of neuroinflammation, in major depressive disorder: a pilot, multicenter, comparative, controlled, brain PET study (INFLADEP Study). *Frontiers in Psychiatry*, 9, 326.
  39. Yuan, N., Chen, Y., Xia, Y., Dai, J., Liu, C. (2019). Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational Psychiatry*, 9, 233.
  40. Zhang, X. Y., Zhang, L. M., Mi, W. D., Li, Y. F. (2018). Translocator protein ligand, YL-IPA08, attenuates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior by promoting neural regeneration. *Neural Regeneration Research*, 13, 1937-1944.



# The immune hypothesis of major depressive disorder in the light of cognitive functions

The immunological-inflammatory theory of major depressive disorder originated in the 1980s, yet it has become the focus of mainstream research today. Nevertheless, the results are controversial: postmortem immunohistochemical detection of central neuronal and glial markers has not led to a clear conclusion, the relationship with the therapeutic response is questionable, and the correlation between peripheral and central markers is poor. A possible solution is detecting inflammatory changes in vivo by positron emission tomography (PET) (e.g., TSPO binding). The importance of this method lies in its direct correlation with clinical changes and in the monitoring of the therapeutic response and its neurological correlates. Of particular importance is the link with cognitive symptoms and cognitive-behavioral therapy. In the present paper, we will highlight some critical results on this issue, showing that the presumed variation in microglia is associated with the cognitive symptoms accompanying mood disorders and provides an appropriate tool for the follow-up of clinical responses to cognitive therapy. We will also address the limitations of currently available methods (e.g., PET ligands' binding specificity, spatial resolution problems, and the possibility of monitoring immunological changes in vivo).

**Keywords:** major depressive disorder, cognitive impairment, microglia, inflammation, PET