

## Neuropsychopharmacologia Hungarica

a Magyar Pszichofarmakológusok  
Társasága tudományos folyóirata  
Official Journal of the Hungarian  
Association of Psychopharmacology  
VI. évf. 1. szám, 2004. március  
Vol. VI. No. 1. March 2004

**Alapító főszerkesztő:** Gaszner Péter  
**Felelős szerkesztő:** Faludi Gábor

### Rovatvezetők:

Bánki M. Csaba (esettanulmányok) Béres  
Zsuzsa (folyóirat referátum) Degrell István  
(eredeti közlemények) Kovács Gábor (rövid  
közlemények és szerkesztőségi levelek)  
Molnár Gyula (könyvreferátum)

### Szerkesztőbizottság:

Thomas A. Ban, Borvendég János, Fürst  
Zsuzsanna, Pavel D. Hrdina, Janka Zoltán,  
Lipcsey Attila, Magyar Kálmán, Palkovits  
Miklós, Perényi András, Szabadi Elemér,  
Szirmai Imre, Szűcs Attila, Tringer László,  
Trixler Mátyás  
Olvasószerkesztő: Biró Sándor

### Felelős kiadó:

Magyar Pszichofarmakológusok Társasága

**Levelezési cím (és hirdetésfelvétel):**  
Neuroline, 1286 Budapest, Pf. 12

### Megjelenik negyedévente

A kéziratokat – három példányban – kérjük a  
következő címre küldeni:  
Dr. Faludi Gábor  
1125 Budapest, Kútövölgyi út 4.  
Tel/fax: (36-1) 355-84-98  
E-mail: faludi@kut.sote.hu

### Kiadja a Neuroline

Tel: 06 30 999-32-08

**A kiadásért felel** a Magyar  
Pszichofarmakológusok Társasága elnöke

### Szerkesztőség:

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

### Nyomdai előkészítés:

Animula, 1281 Budapest Pf. 12

### Készült: Váci Nyomda Kft.

Felelős vezető: Nagy Sándor

### Előfizethető a szerkesztőségben

(1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.)

Számlaszám: 10400212-02104090

Előfizetési díj egy évre: 2600.- Ft

Egyes szám ára: 480.- Ft

INDEX HU ISSN:1419-8711

MEDLINE/INDEX MEDICUS

**A borítón** Munch: Sommernacht, am Strand

### Founding chief editor:

Peter Gaszner (Budapest)

### Editor in chief:

Gábor Faludi (Budapest)

Publisher's e-mail: faludi@kut.sote.hu

### Editors:

Original articles: István Degrell (Debrecen)

Case reports: Csaba M. Bánki (Nagykálló)

Short communications and letters: Gábor

Kovács (Budapest)

Books: Gyula Molnár (Budapest)

Articles-referats: Zsuzsanna Béres (Budapest)

### Editorial Board:

Thomas A Ban (Toronto), János Borvendég

(Budapest), Zsuzsanna Fürst (Budapest),

Pavel D. Hrdina (Ottawa), Zoltán Janka

(Szeged), Attila Lipcsey (Budapest), Kálmán

Magyar (Budapest), Miklós Palkovits (Buda-

pest), András Perényi (Melbourne), Elemér

Szabadi (Nottingham), Imre Szirmai (Buda-

pest), Attila Szűcs (Kecskemét), László

Tringer (Budapest), Mátyás Trixler (Pécs)

### Editorial address:

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

Phone: (36-1) 391-5337; Fax: (36-1) 391-5336

**Manuscripts:** Gabor Faludi, 1125 Budapest,

Kútövölgyi út 4. Phone/Fax: (36-1) 355-8498

**Subscription:** annual (5 issues) 2600 HUF

one issue 480 HUF

# KEDVES OLVASÓ!

Nagy örömünkre szolgál, hogy tudományos folyóiratunk, a Neuropsychopharmacologia Hungarica hatodik éve évente legalább öt alkalommal – negyedévente és kongresszusi különszámként is – jelenik meg. Voltak évek, amikor több különszámot is kiadtunk. Egy-egy számban hat-hét közlemény, több közülük angol nyelven, a többi magyarul, angol összefoglalóval került nyomtatásba. A kongresszusi különszámokban közel 100-100 előadáskivonat jelent meg magyar vagy angol nyelven. Szerzőink a hazai és nemzetközi neuropszichofarmakológia neves kutatói, de igényes, lektorált publikációk közlésére bárkitől szívesen vállalkozunk. Az egyenletesen magas tudományos színvonalat és az igényes alaki kivitelért értékelve az öt éves – viszonylag rövid, de igen sikeres – tevékenység után folyóiratunkat az a megtiszteltetés érte, hogy a nemzetközi zsűri alkalmasnak találta és meghívta, hogy a MEDLINE/Index Medicus tagjaként a nemzetközi „porondra” léphessen.

Megtiszteltetésünk arra kötelez bennünket, hogy még nagyobb megelégedést vívjunk ki. Őszintén reméljük, hogy a Neuropsychopharmacologia Hungarica sikere még több színvonalas közlemény publikálására ösztönzi olvasóinkat.

Gaszner Péter  
alapító főszerkesztő

## ANTIDEPRESSZÍV FARMAKO- TERÁPIA: VÁLTOZÓ PARADIGMÁK

A tudományos kutatás nem csupán adatgyűjtésből, kísérletezésből és adatfeldolgozásból áll, hanem jelentős részben modellalkotásból, véleményekből és hipotézisekből is. Az elméleti konstrukciók jó esetben a kutatás hajtóerői, ezek szabnak irányt az empirikus vizsgálatoknak és segítik a valóságos folyamatok megismerését – de ha túl mélyen rögzülnek és megcsontosodnak, akkor egy idő után a továbblépés gátjává is válhatnak.

Egy tudományág, vagy egy szűkebb kutatási terület általánosan elfogadott elméleti koncepcióinak összességét Thomas Kuhn (*The Structure of Scientific Revolutions*, 1962) nyomán paradigmának

### Advisory Board /Tanácsadó bizottság

Helmut Beckmann (Würzburg)

Jacques Bradwejn (Ottawa)

Angelos Halaris (Chicago)

Brian E. Leonard (Galway)

Juan J. Lopez-Ibor (Madrid)

Herbert Y. Meltzer (Nashville)

Stuart A. Montgomery (London)

Hans-Jürgen Möller (München)

Ahmed Okasha (Kairó)

Eugene S. Paykel (London)

Oakley Ray (Nashville)

Norman Sartorius (Genf)

szokás nevezni. A görög szóösszetétel (*paradigma*) eredeti jelentése “mellékelt útmutatás”, azaz példázat, magyarázat; Kuhn értelmezése szerint az a koncepcionális modell vagy mentális “térkép”, amelyben a kutatók tényleges kísérleti eredményeiket elhelyezik és értelmezik. Egy paradigma nem feltétlenül világosan definiált, objektív tudományos modell, hanem sokszor inkább tradíciókból és intuitív vélekedésekből szövődő prekonceptió. Egy ilyen klasszikus paradigma volt az univerzum geocentrikus, majd heliocentrikus modellje; mára mindkettőt felváltotta a centrumok nélküli (“véges, de határtalan”), táguló világegyetem képe – mármint azon kevesek fejében, akik szeretik az elvont fogalmakat és a komplex matematikát. A paradigmák tehát változnak...

A modern biológiai pszichiátriai kutatásokat is többé-kevésbé rögzült, korábbi kutatásokból eredő és idővel a pusztá megszokás, a gyakori ismétlés és a konszenzuális megerősítés révén is “magától értetődőnek”, kétségbevonhatatlannak tekintett paradigmák vezérlik. Erre jó példa a szkizofréniák eredeti dopamin-hipotézise (amely a modellbe nem illeszkedő adatok sokasága ellenére mindmáig egyetemi tananyag és a terápiás gyakorlat meghatározó eleme), illetőleg a depressziók szerotonin-deficit elmélete, amelynek alapvető tételeit – számos pozitív részeredmény ellenére – voltaképpen soha nem sikerült igazolni. A nempszichiáter orvoskollégák, de egyre inkább az érdeklődő laikusok is világszerte “tudni” vélik, hogy a depresszió “tudományosan igazolt” oka egyszerűen valamiféle agyi szerotonin-deficit, amit nyilván az agyi szerotonin-szintet csökkentő behatások idéznek elő és amelynek gyógyítása is lényegében az agyi szerotonin-szint emeléséből áll. Sokszor nincs szívünk kiábrándítani őket – pedig a tétel ebben a formában biztosan nem igaz.

Az természetesen örvendetes dolog, hogy a közvélemény (egy része) a depressziót többé már nem “neurózisnak”, akarátgyengéségnek, családi végzetnek vagy rég elfelejtett gyermekkori “traumák” misztikus újraéledésének tartja, hanem kezelhető és kezelhető agyi betegségnek. A szakmán belül, a gyógyító pszichiáter gondolkodásában ugyanakkor a készen kapott, “előre csomagolt” és nagyon leegyszerűsített koncepciók, különösen pedig az újabb kutatási adatokat figyelmen kívül hagyó, kényelmesen rögzült, megszokott *paradigmák* (a “rég, jól bevált” rutinok) megnehezítik az új ismeretek és vele az új terápiás eszközök elfogadását.

A depressziók szerotonin-paradigmájának leg-erősebb tudományos érve minden kétséget kizáróan a szelektív szerotonerg visszavétel-gátlók

(SSRI-k) immár több mint két évtizedes és vitathatatlan világsikere. Ezek a gyógyszerek a triciklusos szerekhez képest forradalmi újdonságot jelentettek: *sokkal* jobban tolerálhatók, *sokkal* biztonságosabbak, *sokkal* jobb életminőséget biztosítanak – az első olyan antidepresszívumok, amelyeket a betegek valóban hosszú távon és megfelelő adagban szedhettek zavaró mellékhatások, komoly kockázatok és életviteli korlátozások nélkül. Az SSRI szerek klinikai hatékonysága azonban nem bizonyíték arra, hogy a depressziót szerotonin-deficit okozná! A kutatások sokkal inkább arra mutatnak, hogy depressziós tüneteket számos különböző neurotranszmitter-regulációs zavar (noradrenalin, dopamin, mellékvesekéreg-, illetve pajzsmirigy-szabályozó peptidok, immunanyagok, citokinek, P-szubsztancia stb.) előidézhet; máskor arra, hogy a közös patomechanizmus számos különböző pontról, neurotranszmitter-rendszerből, receptorból vagy poszt-szinaptikus anomáliából elindulhat.

Néha hajlamosak vagyunk elfelejteni, hogy egészségesekben a szerotonin-szintézis teljes gátlása sem okoz depressziót, ugyanakkor a szintézis serkentése (prekurzorokkal) nem igazán hatásos a tünetek ellen. Másfelől vannak az SSRI szerekkel egyenértékű antidepresszívumok, amelyeknek egyáltalán nincsenek szerotonerg hatásai (ilyen például a Franciaországban ma is igen népszerű szelektív *dopaminerg* amineptin vagy a szelektív *noradrenerg* reboxetin). Valójában még az sem kizárt, hogy az SSRI szerek antidepresszív hatása végső soron közvetett úton – esetleg éppen egy szerotonin-indukált limbikus dopamin-aktiváción – keresztül érvényesül<sup>1</sup>. A szelektivitás ugyanis csak a gyógyszermolekula primer kötődésekor áll fenn, a gyógyszer-indukált változások később elkerülhetetlenül áterjednek a többi, szorosan egymáshoz kapcsolódó agyi struktúrára.

A dopamin sokáig meglehetősen elhanyagolt szerepe depressziókban különös figyelmet érdemel. Nem is csupán azért, mert minden jel szerint ez a legfontosabb “örömmolekula”, “hedonisztikus transzmitter” az agyban – a depresszió pedig a szintiszta örömképtelenség állapota – hanem mert sok adat szól depressziókban mérhető dopamin-diszfunkció mellett<sup>2-4</sup>. Dopamin-elégtelenséggel járó neurológiai betegségekben (pl. Parkinson-kórban) a depresszió feltűnően gyakoribbá válik, és ugyancsak típusos “major” depressziós tünetek kísérhetik a pszichostimuláns abúzusokat követő megvonást (ahol a dopamin-receptorok farmakogén hipofunkciója miatt a dopamin-transzmisszió egy ideig elégtelen). A klinikai gyakorlatból évtizedek óta ismerjük a klasszikus neuroleptikumok

– tehát a prominens dopamin-antagonisták – depressziós tüneteket: anhedoniát, anergiát, retardációt, indítékszegénységet stb. indukáló hatásait (amelyek a “lágyabb” dopamin-antagonista hatásokkal rendelkező második generációs antipszichotikumok mellett nem észlelhetők).

Az USA-ban immár egy évtizede meglehetősen népszerű, de itthon csak mostanában megjelent bupropion (Wellbutrin) jó alkalmat kínál a hazai pszichiátereknek egy nem-szerotonerg gyógyszer hatásainak megfigyelésére. A bupropion nem szelektív dopaminerg visszavételgátló (hanem inkább egy “DNRI” = *dopamin and noradrenalin reuptake inhibitor*), közvetlen hatásai mégis elsősorban dopaminerg aktivációval értelmezhetők. Mivel a szerotonerg rendszerre egyáltalán nem hat, így a gasztrointesztinális mellékhatások ritkák; sem kezdetben, sem később nincs szedatív hatása és nem rontja a pszichomotoros tempót sem (egy célzott vizsgálat szerint a bupropion szedő pilóták bátran repülhetnek<sup>5</sup>). Nincs súlygyarapodás, sőt a kezelés első heteit inkább mérsékelt, 1–2 kg-nyi fogyás kísérheti. Ez ráadásul függ a kiindulási testsúlytól: sovány betegben (BMI<22) jelentéktelen, míg súlytöbblettel rendelkezők (BMI>30) esetében akár kifejezettebb is lehet<sup>6</sup>.

A máskülönben ma is kiváló, megbízható SSRI szerek egyik legkevésbé vonzó tulajdonsága, ami hosszú távú fenntartó kezelésekben a korai gyógyszerelhagyás egyik oka, a szexuális diszfunkciót előidéző hatás. Ez közvetlenül a szerotonerg aktiváció mellékhatása, ami tehát egy SSRI esetében elvileg sem küszöbölhető ki (persze a betegek egyéni érzékenysége e téren is különböző). Ezzel szemben a dopaminerg antidepresszívumok nem okoznak szexuális mellékhatásokat: nem rontják sem a libidót, sem az orgazmuskészséget, sem a szexuális élmény minőségét<sup>7,8</sup>, az SSRI-szerről bupropionra való átállítás pedig a betegek nagy részében helyreállítja a funkciózavart.

Csak a széleskörű nemzetközi adatgyűjtés és a klinikai tapasztalat, valamint a további kutatások fogják megmutatni, hogy tényleg (újja)születőben van-e a depressziók dopaminerg hipotézise. Az viszont már most is valószínűnek látszik, hogy eljött a *paradigma-váltás* ideje: a depressziók patomechanizmusa ugyanis minden jel szerint jóval bonyolultabb annál, mintsem hogy egyetlen transzmitterrel (kizárólag szerotonin-elégtelenséggel) valamennyi tünetét megmagyarázhatnánk.

#### IRODALOM

1. Renard CE, Fiocco AJ, Clenet F, Hascoet M, Bourin M: Is dopamine implicated in the antidepressant-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test? *Psychopharmacol* 2001; 159: 42-50.
2. Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW: Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res* 1997; 769: 135-140.
3. Healy E, McKeon P: Dopaminergic sensitivity and prediction of antidepressant response. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 152-156.
4. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P: Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiat* 2000; 57: 787-793.
5. Paul MA, Gray G, Kenny G, Lange M: The impact of bupropion on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1094-1099.
6. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, Metz A: Effect on body weight of bupropion SR in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002; 24: 662-672.
7. Coleman CC, King JR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segreaves RT, Richard N, Asher J, Batey S, Jamerson BD, Metz A: A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23: 1040-1058.
8. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, Pinkerton RC: Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 185-190.

Bánki M. Csaba