

A DOPAMIN TRANSZPORTER (DAT) AKTIVITÁS VÁLTOZÁSA BUPROPION HATÁSÁRA ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT VIZSGÁLAT DEPRESSZIÓBAN¹

Szabó Zoltán¹, Árgyelán Miklós², Kanyó Balázs², Pávics László², Janka Zoltán¹

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika¹ és Nukleáris Medicina Intézet²

Érkezett: 2004. 03. 22. Elfogadva: 2004. 06. 03.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bupropion a dopamin transzporter (DAT) gátlása révén antidepresszív hatással rendelkezik. ^{99m}Tc-TRODAT-SPECT vizsgálat segítségével tanulmányoztuk depressziós betegek alap DAT aktivitását. 3 hét fix dózisú bupropion kezelés után megvizsgáltuk a DAT aktivitás változását, amely a bupropion kötődésének felel meg. A bupropion átlagos kötődését – hasonlóan újabb nemzetközi adatokhoz – 20,84%-nak találtuk 9 major depresszióban szenvedő beteg esetében.

KULCSSZAVAK: bupropion, depresszió, dopamin transzporter, TRODAT-SPECT

CHANGE OF DOPAMINE TRANSPORTER ACTIVITY (DAT) DURING THE ACTION OF BUPROPION (IN DEPRESSION)

Bupropion has an antidepressant effect through blocking the dopamine transporter. By ^{99m}Tc-TRODAT-SPECT, we measured the baseline DAT activity of depressed patients. After 3 weeks' bupropion treatment we studied the change in DAT activity, which corresponds to the occupancy of bupropion. The average occupancy of bupropion on DAT was similar to the international findings at 20,84% in 9 depressed patients.

KEYWORDS: bupropion, depression, dopamine transporter, TRODAT-SPECT

BEVEZETÉS

A bupropion hatásmechanizmusában a dopamin transzporterre (DAT) gyakorolt gátló hatását tartják meghatározónak. Antidepresszív hatékonyságában megegyezik a jelenleg leggyakrabban alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel gátlókéval (SSRI) (Nieuwstraten és Dolovich, 2001). A bupropion kötődését korábbi vizsgálatokban (Meyer és mtsai 2002; Learned-Coughlin és mtsai, 2003) eltérő eredménnyel, de alacsonynak találták. Meyer és munkatársai (2002) pozitron emissziós tomográfias módszerrel (¹¹C-RTI-32 PET) 2 hét bupropion terápia után a DAT aktivitásban nem találtak szignifikáns eltérést a kontroll személyekhez viszonyítva. A bupropion egyéb farmakológiai hatásaival kapcsolatban, pl. a noradrenerg reuptake gátló hatás, ellentmondásos adatok is felmerültek (Cooper és mtsai, 1994; Dong és Blier, 2001).

A ^{99m}Tc-TRODAT-1 tropán vázas radiofarmakon, amely szelektíven kötődik a dopamin transzporterhez (Mozley és mtsai, 1998). Vizsgálatunkban a bupropion DAT-gátló hatását tanulmányoztuk TRODAT-SPECT vizsgálat segítségével depressziós betegeknél.

MÓDSZEREK

Vizsgálati személyek

Kilenc, major depresszióval diagnosztizált beteg került a vizsgálatba. A nemi megoszlás 4 férfi (44.4±5.9 év, átlag±SD) és 5 nő (52.5±1.9 év) volt. A diagnózis a DSM-IV instrukciói alapján került meghatározásra 2 pszichiáter egyetértése alapján. A bekerülési kritériumok között szerepelt legalább 19 pont a Hamilton Depresszió Pontozó Skálán (HAM-D, 21 kérdéses változat; Hamilton 1960). Kizáró kritériumok közé egyéb pszichiátriai zavar fennál-

¹ A szerkesztőség kérésére, a VI. Neuropszichofarmakológiai Kongresszuson (2003. okt. 9-11.) elhangzott előadás alapján.

lása (vizsgálata Mini Neuropsychiatric Interview segítségével, Balázs és mtsai, 2001), és súlyos neurológiai, vagy belgyógyászati betegség került. Egyéb pszichoaktív medikációként csak zopiclon-t lehetett alkalmazni. Előzetes laboratóriumi és agyi képalkotó vizsgálatot végeztünk minden esetben. Gyógyszerátállítás esetén 2 hetes "wash-out" periódust alkalmaztunk, illetve az előzményben 6 hónapig belül nem szerepelhetett antipszichotikumok, sertralin és venlafaxin alkalmazása.

A vizsgálat menete

A terápia megkezdése előtt minden betegnél ^{99m}Tc -TRODAT-SPECT vizsgálatot végeztünk. A bupropion SR tablettát napi 150mg-os dózisban indítottuk, majd 3 nap múlva 300mg-ra emeltük a dózist. A gyógyszerbevételek állandó időpontban történtek. 3 hét bupropion kezelést követően a szcintigráfias vizsgálatot megismételtük.

SPECT vizsgálatok

Az előre gyártott liofilizált TRODAT-kitekbe 24 óránál nem régebben fejt generátorról frissen eluált ^{99m}Tc -pertechnetát-oldatot fecskendeztünk (ampullánként 6 ml/1500Mbq-t), majd a készítményt 30 percen át forraltuk. Az így előállított radiofarmakon a HPLC-s minőségellenőrzéseken mindig 90% feletti ^{99m}Tc -TRODAT primer komplex tartalmat mutatott. A vizsgálat megkezdésekor 1000 ± 100 MBq aktivitású anyagot adtunk intravenásan.

A SPECT adatok felvételét három óra dúsulási időt követően kezdtük meg. A SPECT vizsgálatokat SIEMENS DIACAM ICON rendszerrel végeztük, nagy felbontású kollimátorral a készülék „stop and shoot” üzemmódjában 45 percen keresztül (90 kép, 1 kép/30 másodperc). Az adatok rekonstrukciója és feldolgozása a készülék munkaállomásán történt. A Butterworth filterezett visszavetítést követően (cutoff: 0,45; súlyfaktor: 10), Chang-féle attenuáció-korrekción végeztünk (attenuációs koefficiens: 0.12 cm^{-1}). A rekonstruált képekből transzverzális, coronalis és sagitalis metszeteket állítottunk elő. A vizsgálat szemi-kvantitatív értékelése során három, egymás feletti, a basalis ganglionok síkjába eső transzverzális

metszetképen az occipitális lebenynek (referenciaterület) és a striatumnak (kulcsterület) megfelelően ROI-kat jelöltünk ki. A ROI-nak megfelelő impulzusadatokból striatum/occipitalis arányszámot számoltunk. Ezt a hagyományosnak mondható ROI kijelöléses módszert 3D Talairach térben regisztrált ROI módszerrel is validáltuk. Ennek során a képeket fuzionáltuk egy a Talairach térben már regisztrált agyi vérátáramlás SPECT mintához, majd az így a Talairach térbe transzformált képeinkre standard 3D ROI-kat helyeztünk. A kapott eredmények igen jó egyezést mutattak (Pearsonféle korrelációs együttható: $r=0.91$; $p<0.001$).

EREDMÉNYEK

A statisztikai értékeléshez ANOVA-t (analysis of variance) és Student *t*-tesztet használtunk SPSS software segítségével (SPSS Inc., Chicago, IL), az eredmények megadása $\pm\text{SD}\%$ -ban történt. Eredményeinket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p<0.05$. 3 hét bupropion terápia után 4 betegnél remissziót (HAMD 10 pont alatt) tapasztaltunk (HAM-D: $60 \pm 4\%$), a többi esetben a változás kisebb volt ($24 \pm 13\%$). A bupropion átlagos kötődése a DAT-hoz 20.84% volt, de jelentős egyéni különbségeket mutatott (95% confidence interval: 0-42%). A remisszióba került betegeknek a DAT aktivitás változása nem különbözött szignifikánsan a kiindulási értékhez viszonyítva ($6.8 \pm 34.2\%$). Ezzel szemben a terápiára nem reagáló betegekben a DAT hozzáférhetősége szignifikánsan csökkent ($32.1 \pm 17.5\%$).

KÖVETKEZTETÉSEK

A bupropion átlagos kötődését 20.84%-nak találtuk, amely közel megegyezik egy közelmúltban megjelent vizsgálat eredményével (26%, Learned Coughlin és mtsai, 2003), és magasabb, mint az az érték, melyet Meyer és munkatársai (2002) (14%) PET-tel kaptak. Vizsgálatunkban, eltérően az utóbbtól, magasabb dózist alkalmaztunk, a kontroll vizsgálat pedig később (2 hét helyett 3 hét) történt. A bupropion terápiás hatékonysága és kötődése közötti összefüggést korábban még nem elemezték. A terápiára való reagálás vonatkozásában a bupropion DAT foglaltságában talált eltérő eredmények hátterében a DAT kezdeti, depresszi-

ós állapottal összefüggő down regulációjának megszűnéséből adódó ellentétes hatást feltételezünk (Szabó és mtsai, 2003).

Eredményünk alátámasztja azokat az adatokat, amelyek viszonylagosan alacsonynak írták le a bupropion DAT gátló hatását, amelynek farmako-

lógiai szempontból az az érdekes implikációja, hogy a dopamin anyagcsere kismértékű befolyásolása is a mentális működések szintjén észlelhető változással járhat.

Levelezési cím:

Dr. Szabó Zoltán

Szeged, Semmelweis u. 6.

IRODALOM

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (4th ed.) Washington DC: American Psychiatric Association.
- Balázs J, Kis K, Szádócczy E, Bolyós Cs, Laczkó K, Szabó J, Bitter I (2001) M.I.N.I. és a DISH kérdőív validitás-vizsgálata. *Psychiatria Hungarica* 16: 5-11.
- Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM (1994) Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 11: 133-141.
- Dong J, Blier P (2001) Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology* 155: 52-57.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23: 56-62.
- Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Langstrom B (2003) In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biological Psychiatry* 54: 800-805.
- Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S (2002) Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology* 163: 102-105.
- Mozley PD, Stubbs JB, Plössl JK, Dresel SH, Barraclough ED, Alavi A, Arujo LI, Kung HF (1998) Biodistribution and dosimetry of TRODAT-1-1: a technetium-99m tropane for imaging dopamine transporters. *Journal of Nuclear Medicine* 39: 2069-2075.
- Nieuwstraten CE, Dolovich LR (2001) Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Annals of Pharmacotherapy* 35: 1608-1613.
- Szabo Z, Argyelan M, Kanyo B, Juhasz A, Kovacs Zs, Pavics L, Janka Z (2003). The effect of bupropion on the activity of dopamine transporter in depression - preliminary results. *European Neuropsychopharmacology* 13 (suppl): S210.