

# Lamotrigin alkalmazása bipoláris zavarban – 3T MR spektroszkópiás utánkövetéssel (1. rész)

SÜMEGI ANDRÁS<sup>1</sup>, HALÁSZ SZABOLCS<sup>2</sup> ÉS KLIMENT EDIT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Pszichiátriai Centrum

<sup>2</sup> Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Központi Radiológiai Osztály

<sup>3</sup> Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Megyei Felnőtt Pszichiátriai Gondozó

Az MR spektroszkópia hasznos, és gyakran használt eljárás a neuropszichiátriai zavarok területén. Noha több spektroszkópiás vizsgálatot is végeztek bipoláris zavarban szenvedő betegnél, még mindig nem jelenhetjük ki, hogy a zavarban észlelt metaboliteltérésekkel kapcsolatban teljes képpel rendelkezünk. Jelen esettanulmány első része egy bipoláris beteg első, gyógyszermentes állapotban történt 3T MR spektroszkópiás vizsgálatát mutatja be, egészséges kontrollszeméllyel összehasonlítva. A második rész az 5 hónapos lamotrigin kezelést követő MR spektroszkópiás vizsgálat eredményeit mutatja be.

**Kulcsszavak:** MR spektroszkópia, bipoláris zavar, N-acetil-aszpartát, kolin, kreatin

Elterjedésük óta az MR spektroszkópiás vizsgálatokat széles körben használják a különböző neuropszichiátriai zavarok kutatásában. Napjainkig bipoláris zavarban is több vizsgálatot végeztek. A több vizsgálat ellenére gyakran születtek egymásnak ellentmondó eredmények. Ennek háttérében részben az áll, hogy a különböző affektív fázisú betegek spektroszkópiás eredményeinek összehasonlítása nem biztos, hogy releváns eredményeket hoz, s ezeket az adatokat az aktuálisan zajló terápia is befolyásol(hat)ja. Szintén nehéz a különböző agyi régiók területén elvégzett mérések összehasonlítása, valamint az eltérő spektroszkópiás technikák (single voxel spectroscopy, chemical shift imaging) és eltérő típusú scannerek által generált adatok összevetése (Wellard és mtsai, 2005). A képet tovább árnyalhatja, hogy a vizsgálat viszonylag hosszabb időtartamát adott betegek nehezebben tűrik, vizsgálat közben gyakran elmozdulnak, „zajosabb” spektroszkópiás képet eredményezve. Általánosságban elmondható, hogy az eddigi spektroszkópiás vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy az N-acetil-aszpartát (NAA), a kolin (Cho), a glutamát/glutamin (Glu/Gln) anyagcseréje és forgalma jelentős eltéréseket mutathat bipoláris zavarban a dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC), a cinguláris kéreg és a hippocampus régiójában (részletes összefoglaló: Yildiz-Yesiloglu és Ankerst, 2006). Mindezek korrelálhatnak az egyéb funkcionális és strukturális képalkotó

vizsgálatok eredményeivel (Kálmán és Kálmán, 2010). A hippocampális áréával kapcsolatban viszonylag kevés vizsgálat áll még rendelkezésre (Senaratne és mtsai, 2009; Bertolino és mtsai, 2003; Deicken és mtsai, 2003).

## AZ MR SPEKTROSKÓPIA ALAPJAI

Az MR spektroszkópia során bizonyos agyi metabolitok koncentrációjának in vivo mérése történik. A technológia háttérét az adja, hogy egyes atommagok (<sup>1</sup>H, <sup>7</sup>Li, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>23</sup>Na, <sup>31</sup>P) mágneses térben rádiófrekvenciás energiát nyelnek el és bocsátanak ki. A frekvenciaérték részben az atommag függvénye, részben pedig annak, hogy az adott atommag milyen molekulához tartozik. A leggyakrabban alkalmazott módszer a <sup>1</sup>H (proton) spektroszkópia, ennek jel-zaj aránya jobb, mint a többi atommagé, technikai kivitelezhetősége egyszerűbb. A spektroszkópiás mérés általában 15-20 perccel hosszabbítja meg a standard MR vizsgálat időtartamát. Noha az MR spektrum önmagában semmiképpen nem diagnózis, mind a diagnózisalkotásban, mind pedig az adott zavar utánkövetésében igen fontos elem lehet (részletes összefoglaló: Shulman és Rothman, 2004)

A különböző erősségű MR készülékeknél a protonok rezonáns frekvenciája eltérő. Az általunk használt 3T (tesla) MR esetén ez kb. 127 MHz. Minél nagyobb

erősségű a mágneses mező, annál jobb a jel-zaj arány, így a metabolit csúcsok könnyebben differenciálhatók. A mérés során az adott frekvenciákat ppm (parts per million) értékben adják meg. A spektrum vonalán a vizsgált metabolit csúcsa mindig egy adott értéknél jelenik meg.

Normál MR scan során a vizsgált voxel összes protonjából érkező szignálból generálódik a vizuális jel. Spektroszkópia esetén ez a módszer azonban használhatatlan, mivel a víz és a zsírszövet által generált csúcsok igen nagyok, az érdeemben vizsgálandó metabolitok csúcsai pedig eltörpülnének mellettük. A zsírszövet miatti probléma viszonylag könnyen orvosolható, ilyenkor a voxelt megfelelően kell pozicionálni. A vizet viszont nem lehet pozicionálással „kikerülni”, éppen ezért vízelnomást (water suppression) szükséges alkalmazni. A jelek önálló frekvenciára történő konvertálása Fourier transzformáció segítségével történik.

Az vizsgált metabolit a spektrumon mindig ugyanannál a ppm értéknél jelenik meg. A mérés során nemcsak az adott metabolit önálló, abszolút értéke, hanem a vizsgált metabolitok egymáshoz való aránya/viszonya is feldolgozásra kerül (kvantifikációval kapcsolatos részletes összefoglaló: Jacobus és mtsai, 2006). A hippocampus vizsgálatánál leginformatívabbnak jelenleg a NAA/(Cho+Cr) arányt gyanítják (Hsu és mtsai, 2001).

## A HIPPOCAMPUS MR SPEKTROSKÓPIÁJA SORÁN VIZSGÁLT METABOLITOK

### *N-acetil-aszpartát (NAA, ppm 2,0)*

A NAA a neuronális életképesség és integritás markere. A NAA szintézis a mitokondriumban történik, acetyl-CoA-ból és aszpartátból. A folyamat közvetlenül kapcsolódik

az ATP termeléséhez és az oxigén-felhasználáshoz, így a NAA-t a sejt metabolikus hatékonysága direkt markerének is tekinthetjük. A NAA koncentráció a szürke- és fehérállományban gyakorlatilag azonos. Állatkísérleti adatok azt mutatták, hogy a hippocampust ért negatív behatások során a NAA szint jelentősen csökken, mely korrelál a neuronális denzitás csökkenésével (Moffet és mtsai, 2007). Mindez azért is érdekes, mert bipoláris zavarban több kutatás is felvetette a mitokondriális diszfunkció szerepét (Kato és mtsai, 2001; Kato, 2008).

### *Kolin (Cho, ppm 3,2)*

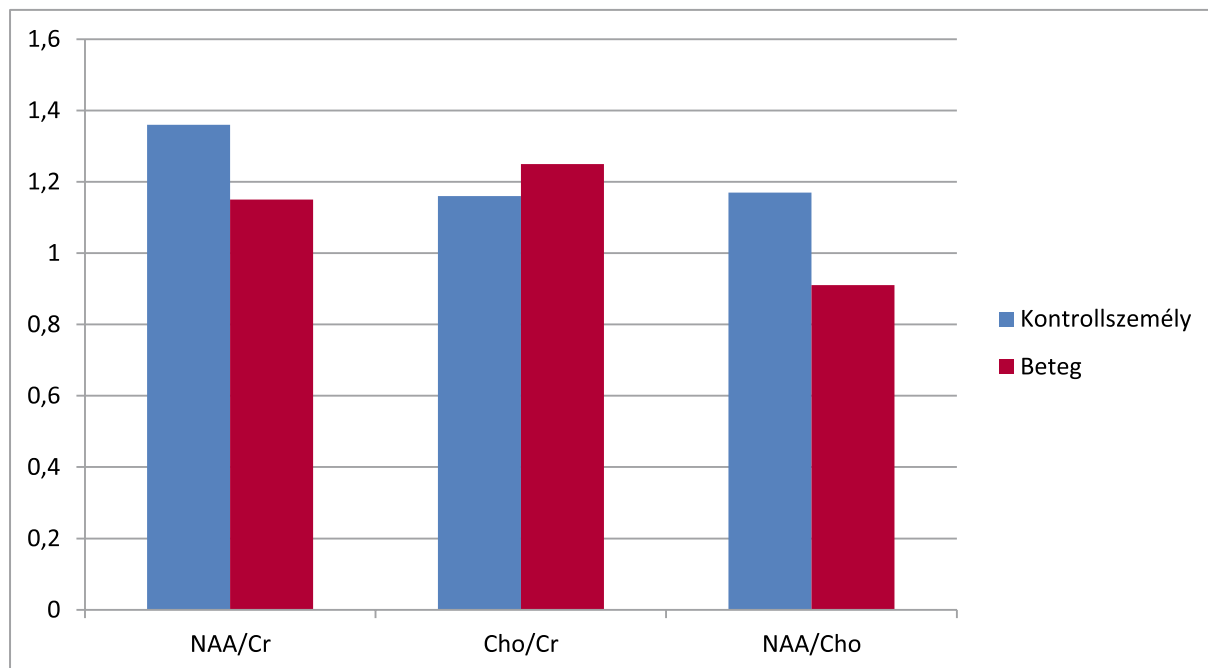
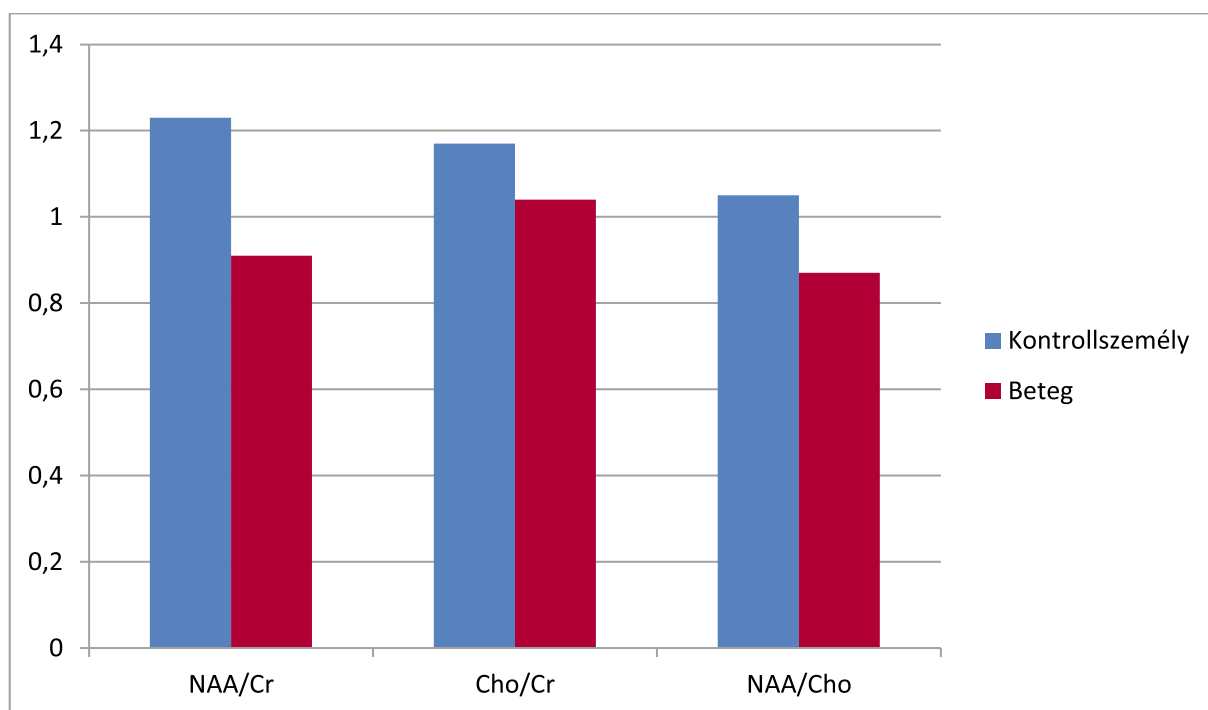
A kolin a membránfunkciók változásának markere. Fokozott membránpusztulás vagy turnover esetén a kolin szintje emelkedik, ugyanezt az emelkedést tapasztalhatjuk mielinizációs zavaroknál ill. inflammációs folyamatoknál, fokozott citokin-aktivitás esetén. A kolin peak szintén jelezheti a sejtsűrűség-változását, azonban eltérően a NNA-tól, ez a jel nemcsak a neuronokra, hanem a gliasejtekre is vonatkozik (Ross és Sachdev, 2004).

### *Kreatin (Cr, ppm 3,0)*

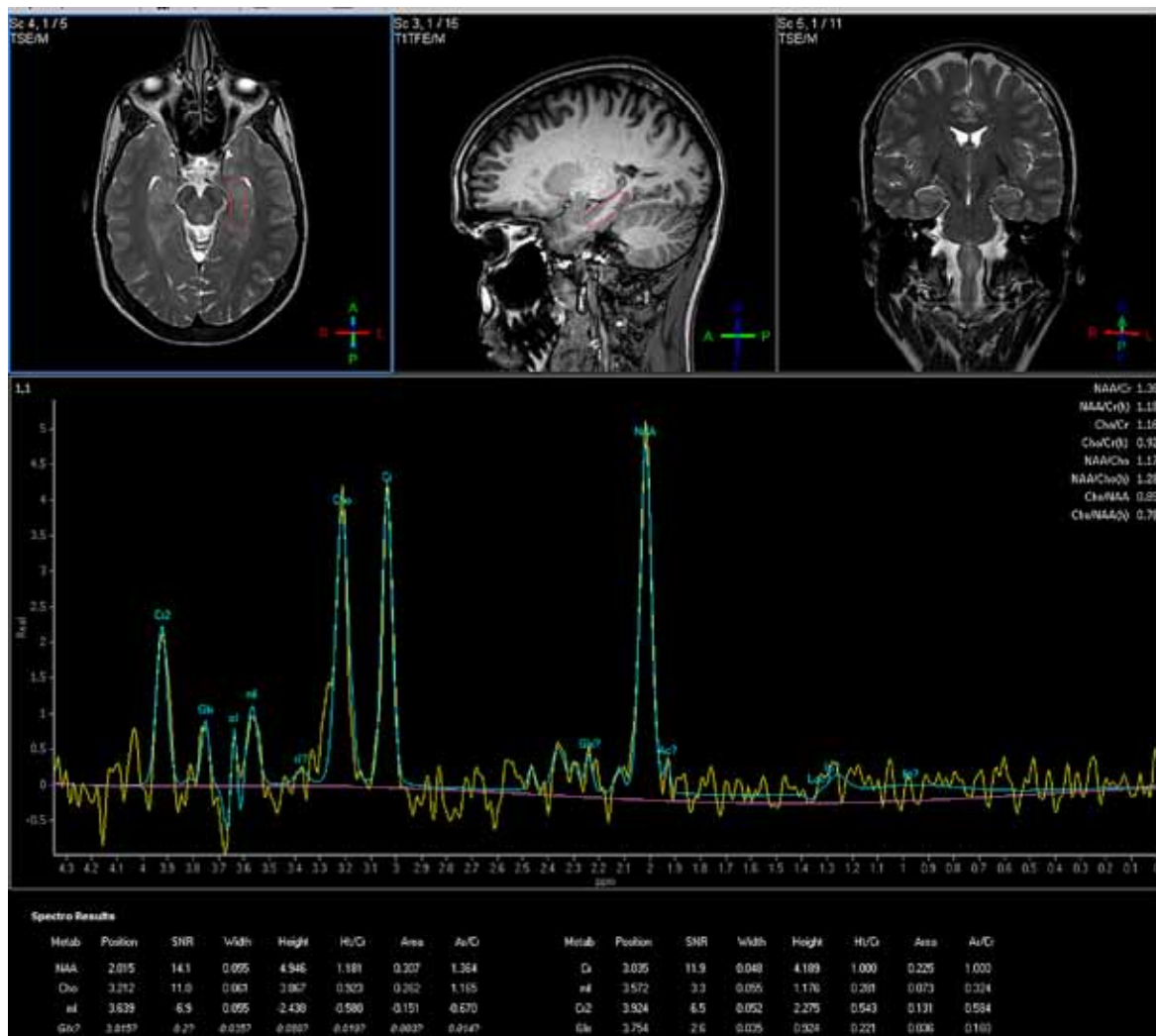
A kreatin peak a kreatin és a foszfo kreatin (PCr) mennyiségéről ad információt. A sejt működése során ha a Szent-Györgyi/Krebs-ciklus nem képes elegendő energiát biztosítani, a glükóz-út helyett az ATP ADP-ből fog képződni. Ezt a folyamatot a PCr-Cr rendszer pufferelem, melynek során a PCr Cr-né alakul át. A Cr peak értéke viszonylag egyforma az agy összes területén, éppen ezért a vizsgálatok során gyakran referenciaértékként szerepel, döntően a sejt energetikai kapacitásáról adva információt (Ross és Sachdev, 2004).

1. táblázat. SVS scan metabolit arányok

	Kontrollszemély	Beteg	Kontrollszemély	Beteg
	BAL oldali hippocampus		JOBBA oldali hippocampus	
NAA/Cr	1,36	1,15	1,23	0,91
Cho/Cr	1,16	1,25	1,17	1,04
NAA/Cho	1,17	0,91	1,05	0,87

**2. táblázat.** SVS scan metabolit arányok a bal oldali hippocampusban**3. táblázat.** SVS scan metabolit arányok a jobb oldali hippocampusban

1. ábra. Egészséges kontrollszemély – bal oldali hippocampus SVS scan

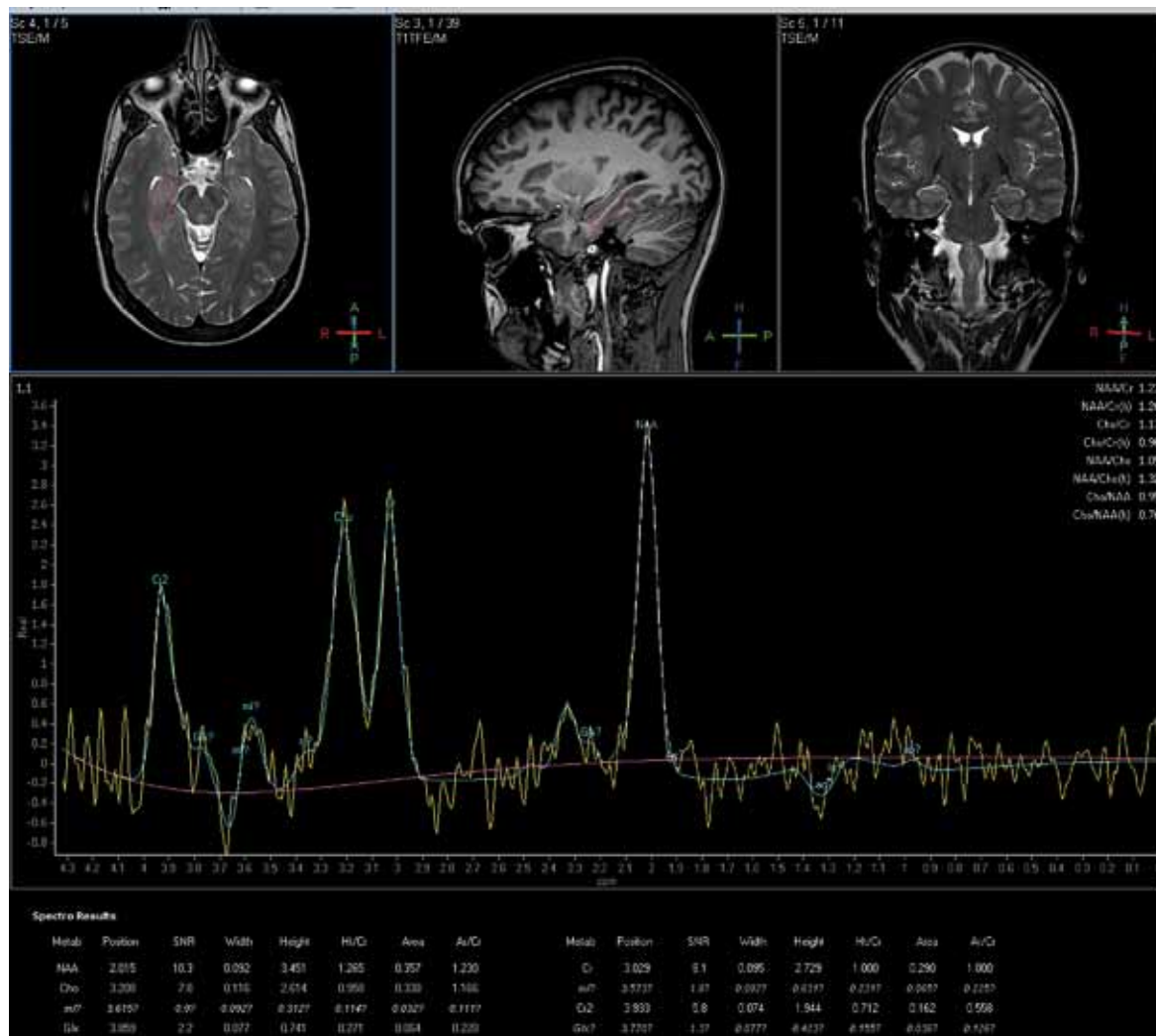


## A HIPPOCAMPUS MR SPEKTROSKÓPIÁJÁNAK VIZSGÁLATI METODIKÁJA

Az MRS vizsgálatokat Philips Achieva 3T berendezésén végeztük. A spektroszkópiás elemzések Philips EWS munkaállomáson SpektroView programmal készültek. Sense Head 8 csatornás fejtekereszt alkalmaztunk a hagyományos (rutin anatómiai) T1 súlyozott szagittális síkú; T2-súlyozott, a hippocampusal párhuzamos tranzverzális síkú és a hippocampusra merőlegesen döntött koronális síkú MR képek, valamint a kép-vezérelt (image-guided) MR spektroszkópiás mérésekhez. Mivel a mágneses tér inhomogenitási zavarhatják a spektroszkópiás méréseket, a jó homogenitás érdekében viszonylag gyenge kiegészítő mezőket szükséges alkalmazni (shimming).

Mivel az élő szervezet nagy része víz, és a víz *in vivo* koncentrációja 10000-szer nagyobb, mint a vizsgált metabolitoké, ezért vízelnyomást alkalmaztunk a metabolitok kimutatásakor. A klinikai MR spektroszkópiában leggyakrabban alkalmazott módszer a víz jelének szelektív gerjesztése és fázisban való eltolása az aktuális spektroszkópiás vizsgálat előtt (CHES: Chemical Shift Selective Suppression). A mérési szekvencia során a vevőtekeresben időben változó elektromos feszültség indukálódik (FID, Free Induction Decay). Ennek Fourier transzformációjával készül a spektrum. Két különböző  $^1\text{H}$  MR spektroszkópiás mérést futtattunk oldalanként (hippocampusonként). Az egyik az ún. single voxel spektroszkópia (SVS), a másik a chemical shift imaging (CSI) technikájú eljárás. Általánosságban elmondható, hogy a SVS

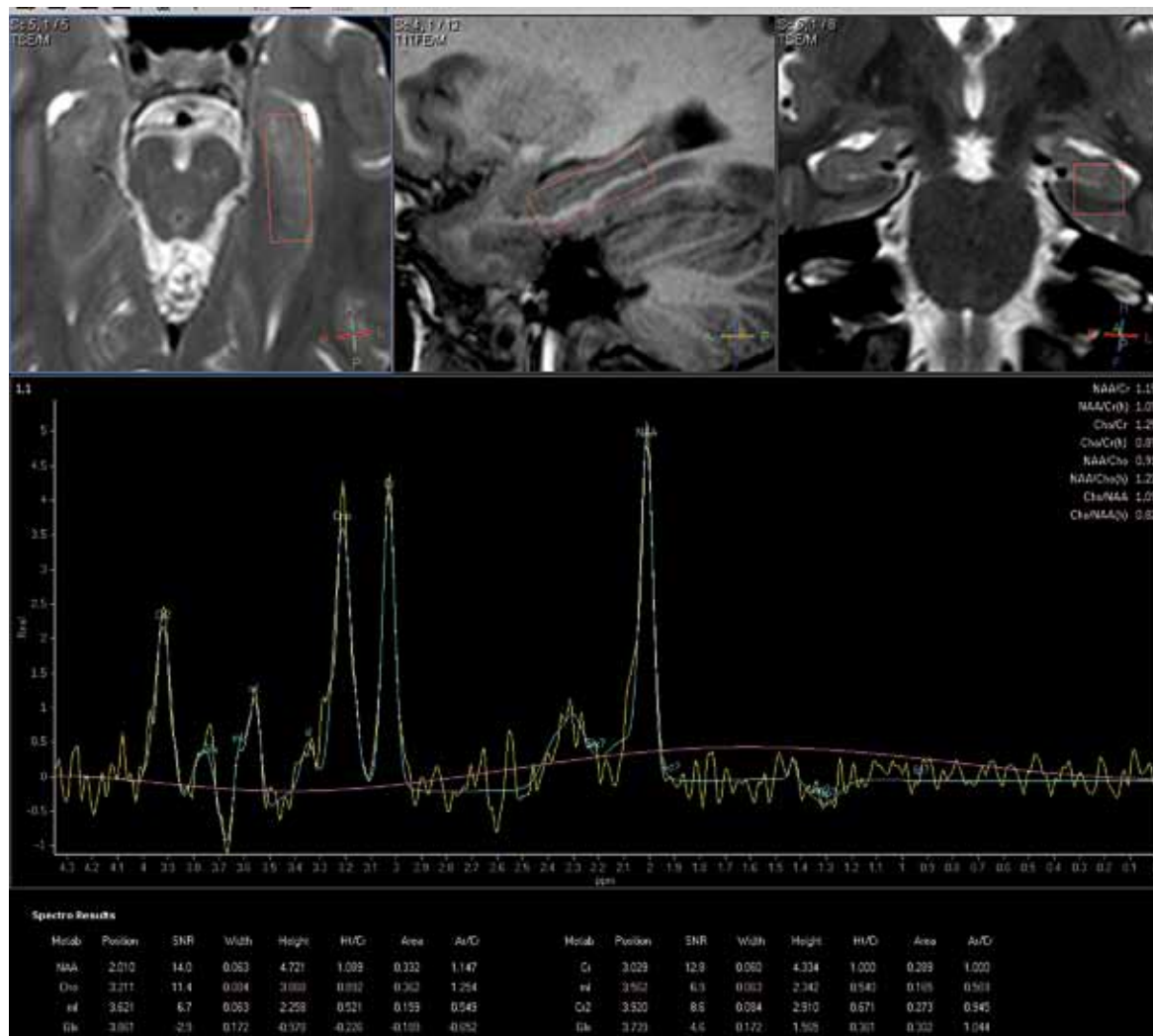
2. ábra. Egészséges kontrollszemély – jobb oldali hippocampus SVS scan



technika előnye a CSI technikával szemben a jobb térbeli lokalizáció, a jobb homogenitás és víznyomás, valamint a rövidebb mérési idő. Ekkor viszont csak egy területről tudunk spektrumot megjeleníteni egy méréssel, és előfordulhat parciális volumen effektus. A CSI technikával egy mérés alatt több spektrum nyerhető, ami így lehetővé teszi a metabolit eloszlás vizsgálatát a vizsgált térfogatban (VOI, Volume of Interest), de ezáltal a postprocessing folyamat (spektrum analízis) komplexebb. A hippocampus területének spektroszkópiás méréséhez point-resolved spektroszkópiás (PRESS), térfogat kiválasztó metodikát használtunk mind az SVS mind a CSI mérés esetében. A PRESS alapú VOI lokalizációnál három szelektív impulzus (egy 90° és két 180°-os impulzus) segítségével lehetővé válik a metabolitok térbeli

szétválasztása. A 180°-os impulzusok között alkalmazott két crusher (csapó) gradiens a felesleges echók és FID jelek fázistalanítását végzik. A spektroszkópiás tervezés a három orthogonális síkban történt. A VOI méretek a következők voltak: tranzverzális dimenzió (szelektív vastagság) 10 mm, bal-jobb irányú dimenzió 10 mm, anteroposterior dimenzió 30 mm. A VOI-t a normál MR képek három síkjában, a hippocampus hosszirányú tengelyével párhuzamosan helyeztük el. A spektroszkópiás tervezésnél külön figyelmet fordítottunk a T2 súlyozott koronális síkú képeken a VOI elhelyezésére, hogy a hippocampus a lehető legpontosabban bent legyen az adott térfogatban, így csökkentve a szöveti kontamináció lehetőségét. A spektroszkópiás mérésnél automatikus térhomogenizálás (shimming) és excitációs (CHES)

3. ábra. Bipoláris beteg – bal oldali hippocampus SVS scan.



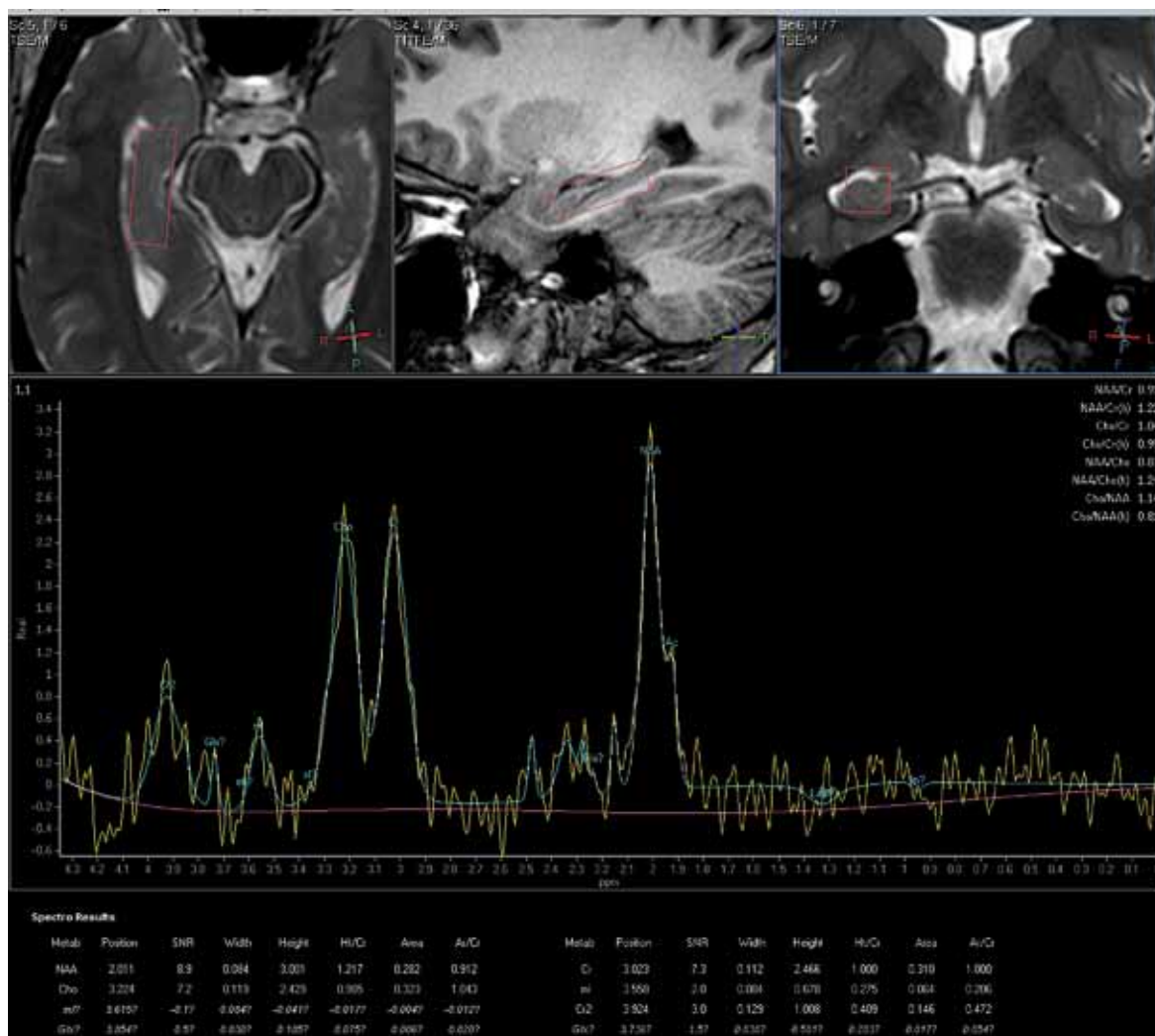
víznyomás történt. A hippocampus területén végzett MR spektroszkópiát nehezíti, szuszceptibilitási problémákat okozhat a hippocampust körülvevő környezet, úgymint a sziklacson, a levegőtartalmú sinusok, nagy artériák és a nucleus caudatus (magas vastartalom). Emiatt jó térhomogenizáció nehezebben érhető el, és keményebb víznyomás szükséges (a spektrális vonalak szélesebbek). Hegyes (sharp) rádiófrekvenciás (RF) impulzus alkalmazásával csökkentettük a kémiai eltolódást. A spektroszkópiás mérések főbb paraméterei mindkét technikai eljárásnál: 2000 ms-os repetíciós idő (TR), 144 ms-os echoidó (TE), 2000 Hz-es sáv szélesség (spektrális szélesség) (BW), 1024 adatpontos mintavételezés. Excitációk (gerjesztések) száma SVS esetén 192, CSI esetén 8. A CSI-re jellemző további paraméterek: 50x50 mm-es

anteroposterior és bal-jobb irányú látómező (FOV), rekonstruált voxel méret 5 mm. A spektroszkópiás mérési idő egy hippocampusnál SVS-val 6 perc, CSI-gel 7,5 perc. A teljes vizsgálati idő megközelítőleg 45 perc, beleértve a normál MR szekvenciákat is. A SpektoView szoftver automata spektrum analízisét alkalmaztuk.

### A VIZSGÁLT BETEG

22 éves nőbetegünknel korábban (19 és 21 éves korban) két alkalommal jelentkezett enyhe-közepes depressziós epizód, ekkor pszichológusnál járt néhány alkalommal. Pszichiátriai vizsgálat, farmakoterápia beállítása ebben az időszakban még nem történt. Depressziós tünetei pár hét alatt visszahúzódtak. Ez év

4. ábra. Bipoláris beteg – jobb oldali hippocampus SVS scan.



áprilisában jelentkezett a Megyei Felnőtt Pszichiátriai Gondozóban, mivel kb. 1 hónapja észlelte a szokványosnál fokozottabb aktivitását, csökkent alvását, gyakori feszültségét, irritáltságát. A nagyobb aktivitást és a kevesebb alvás miatti több időt eleinte optimálisnak is érezte, azonban a későbbiekben jelentkező kimerültség, koncentrációs nehézségek miatt mind jobban aggódott. Járóbeteg keretek között történt pszichiátriai és pszichodiagnosztikai vizsgálatai a II-es típusú bipoláris zavar diagnózisát erősítették meg, további anamnesztikus adatokból rapid ciklusú változatra lehetett következtetni. Az optimális compliance miatt lehetőségünk volt a betegnél még a beállítandó farmakoterápia előtt MR spektroszkópiás vizsgálatot végezni, melynek eredményeit egy hasonló korú és azonos nemű egészséges kontrollszemély spektro-

szkópiás mérési adataival hasonlítottuk össze. A két vizsgálat SVS-eredményei az 1-3. táblázatban láthatók, a spektrumokat az 1-4. ábra mutatja.

A metabolit arányokat áttekintve, a SVS-eredmények azt mutatják, hogy betegünkönél neurobiológiai szempontból igen nagy valószínűséggel relatív NAA jelcsökkenés áll fenn. Mindez korrelál a korábbi, több beteget felvonultató vizsgálatok eredményeivel (Bertolino és mtsai, 2003). A metabolit-értékek változásának hátterében természetesen többféle intraneuronális diszfunkció állhat, és egyetlen, egyedi, indító spektroszkópiás vizsgálat esetén nem jelenthető ki teljes bizonyossággal, hogy az eltérések közvetlenül a bipoláris zavar következményei.

## TERÁPIA

Betegünknel a klinikai paraméterek alapján lamotrigin beállítása történt, melynek adagját fokozatosan 300 mg-ig titráltuk fel. A lamotriginre nemcsak a II-es, rapid ciklusú változat miatt esett a választás, hanem azért is, mert (hasonlóan a lítiumhoz), annak neuroprotektív hatását több vizsgálat is igazolta (részletes összefoglaló: Kálmán és Kálmán, 2010). Lamotrigin alkalmazása során az excitatorikus aminosav transzmisszió aktivitása csökken, a mechanizmus fő eleme a Na csatornák blokkolása mellett a P és N típusú Ca csatornák gátlása (Wang és mtsai, 1996; Stefani és mtsai, 1996), mely így a glutamát koncentráció csökkenését eredményezi. A lamotrigin GSK-3 aktivitását gátló hatása szintén erősnek bizonyult (Li és mtsai, 2002).

Lamotrigin alkalmazása során betegünknel a tünetek pár hét alatt fokozatosan visszahúzódtak, majd megszűntek. 5 hónap gyógyszeres kezelést követően ismételt MR spektroszkópiás vizsgálatot végeztünk, ennek eredményeit közleményünk következő részében foglaljuk össze.

---

**Levelező szerző:** Sümegei András  
e-mail: sumegia@gmail.com

---

## IRODALOM

- Bertolino A, Frye M, Callicotta JH, Mattaya VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: next term a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biological Psychiatry* Volume 53, Issue 10, 15 May 2003, Pages 906-913.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. Lower concentration of N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:873-82.
- Hsu YY, Chen MC, Lim KE, Chang C. Reproducibility of Hippocampal Single-Voxel Proton MR Spectroscopy and Chemical Shift Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176:529-536.
- Jacobus et al. 1H MR Spectroscopy of the Brain: Absolute Quantification of Metabolites. *Radiology*: Volume 240: Number 2—August 2006;318-332.
- Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 62 (2001) 151-164.
- Kato T. Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell Calcium* (2008) 44, 92-102.
- Kálmán J, Kálmán J jr. Értelem és érzelem: A bipoláris affektív zavar, mint a kogníciók és affektusok csatáttere – lamotrigin mint békefenntartó. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2010(12);2:357-368.
- Moffett et al. N-Acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology* 81 (2007) 89-131.
- Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Research Reviews* 44 (2004) 83-102.
- Senaratne R, Milne AM, MacQueen GM, Halla GBC. Increased choline-containing compounds in the orbitofrontal cortex and hippocampus in euthymic patients with bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 172 (2009) 205-209.
- Shulman RG, Rothman DL (eds). *Brain Energetics and Neuronal Activity. Applications to fMRI and Medicine*. Wiley, 2004, ISBN 0-470-84720-4.
- Stefani, A., Spadoni, F., Siniscalchi, A., Bernardi, G., 1996. Lamotrigine inhibits Ca21 currents in cortical neurons: functional implications. *Eur. J. Pharmacol.* 307, 113-116.
- Wang, S.J., Huang, C.C., Hsu, K.S., Tsai, J.J., Gean, P.W., 1996. Presynaptic inhibition of excitatory neurotransmission by lamotrigine in the rat amygdalar neurons. *Synapse* 24, 248-255.
- Wellard RM, Briellmann RS, Jennings C, Jackson GD. Physiologic Variability of Single-Voxel Proton MR Spectroscopic Measurements at 3T. *Am J Neuroradiol* 26:585-590, March 2005.
- Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: A systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (2006) 969-995.



## Application of lamotrigine in bipolar disorder – 3T MR spectroscopy follow up (part 1)

MR spectroscopy (MRS) is a widely used and useful additional tool in the diagnostic process of several neuropsychiatric disorders. Despite several MRS studies in bipolar spectrum research, establishing a clear image about special metabolite alterations in the disorder still needs further investigation. The first part of this case study presents a bipolar II patient and her first 3T MR spectroscopy in drug-naive conditions, comparing to a healthy subject. Having finished the first MRS investigation, we applied lamotrigine medication. The ongoing second part of the study will show the data of the second MRS scan, after 5 months of lamotrigine therapy.

Keywords: MR spectroscopy, bipolar disorder, N-Acetyl-Aspartate, cholin, creatin