

CAPITOLUL 17

Predictorii biologici ai răspunsului la antidepresive

Svend Erik Moller

INTRODUCERE

Eficacitatea generală a antidepresivelor este nesatisfăcător de redusă. O trecere în revista publicată la aproximativ 10 ani de la apariția primului antidepresiv triciclic și bazată mai mult de o sută de studii a evidențiat că doar două treimi dintre pacienții depresivi internați, beneficiază de tratamentul farmacoterapeutic (Wechsler și colab. 1965). Au fost întreprinse eforturi considerabile pentru a dezvolta noi compuși cu eficacitate ameliorată, dar medicamentele din generația a doua și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei nu par să ofere avantaje, față de antidepresivele triciclice tradiționale, din punctul de vedere al eficienței clinice (Kane și Lieberman, 1984; Prien și Blaine 1984; Mendels, 1987). De aceea este justificată căutarea unor parametri care pot permite prevederea probabilității răspunsului la antidepresive.

Prevederea cu succes a răspunsului la tratament este importantă, mai ales, pentru depresia care este o tulburare cu complicații serioase. Unii cercetători s-au focalizat pe numeroase simptome clinice și date demografice, ca și predictorii posibili ai răspunsului la tratamentul antidepresiv (Bielski și Friedel, 1976; Stern și colab., 1980; Kipfer și Spiker, 1981). Depresia psihotică, depresia cronică și tulburarea afectivă cu ciclicitate rapidă răspund deseori insuficient doar la medicația antidepresivă.

Un alt motiv al variantei răspunsului clinic la terapia triciclică este marea variabilitate interindividuală la factorii farmacocinetici ce reglează nivelul de echilibru al nivelului plasmatic al medicamentelor (a se vedea trecerile în revistă ale Grupurilor de lucru ale Asociației Psihiatrilor Americani, 1985, Gram, 1981). Anumite antidepresive, cum ar fi imipramina, pot avea o limită mai scăzută a nivelului seric sub care eficacitatea clinică se reduce (Glassman și colab. 1977; Reisby și colab. 1977). Alți compuși, cum ar fi nortriptilina, au posibilitatea de a avea o plajă a nivelului plasmatic, în care pacienții obțin un optim de eficacitate, dar dincolo de care eficacitatea este redusă (Kragh-Sorensen și colab. 1976).

Un al treilea motiv de răspuns diferențiat la terapia antidepresivă este variabilitatea biologică a pacientului. Cu aproape 25 de ani în urmă, s-a prezentat ipoteza potrivit căreia ar exista o deficiență funcțională a monoaminelor cerebrale, precum noradrenalina (Schildkraut, 1965) și/sau serotonina (Coppen, 1967), care pot juca un rol principal în patogeneza tulburărilor depresive. Formarea acestor neuromodulatori din precursori aminoacidici, ca tirozina, respectiv triptofanul, are loc în neuronii specifici din creier, iar principalii lor metaboliți sunt formați intra- și extracelular, în creier (figura 17.1 și 17.2).

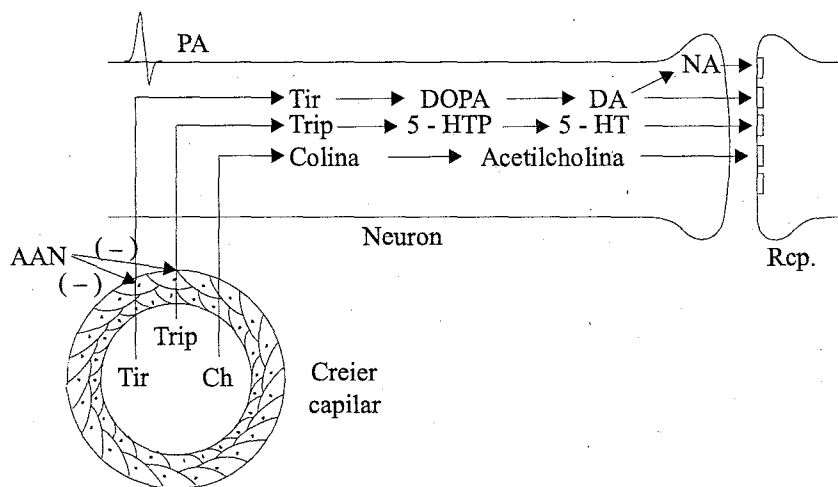


Fig. 17.1: Triptofanul (**Trip**) și tirozina (**Tir**) trebuie să traverseze bariera hematoencefalică (**BHE**) pentru a ajunge la neuroni servind ca precursori ai neuromediatorilor. Jonctiunea dintre celulele endoteliale ale capilarelor din creier (**BHE**) este prea strâmtă pentru a permite trecerea precursorilor, de aceea trebuie să fie transportați prin peretele capilar prin intermediul unei molecule transportoare. **Trip**, **Tir** și alți acizi aminați neutri (**AAN**) sunt în competiție pentru această moleculă transportoare. Colina (**Ch**) este transportată de un alt transportor. **Trip** este convertit în serotonină (5-hidroxitriptamina - **5-HT**) la nivelul neuronilor serotoninergici, colina în acetilcolina în neuronii colinergici, iar **Tir** în noradrenalina (**NA**) în neuronii noradrenergici. Când un potențial de acțiune (**PA**) depolarizează membrana neuronală presinaptică, câteva molecule de neuromediator sunt eliberate din terminația nervoasă în spațiul sinaptic. În consecință, moleculele pot interacționa cu un receptor specific și atunci se transmite un semnal celulei postsinaptice. Majoritatea monoaminei eliberate în spațiul sinaptic este recaptată de terminația neuronului presinaptic. Antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei inhibă acest proces de recaptare ceea ce determină o acumulare a monoaminei specifice în spațiul sinaptic. Nivelul crescut al monoaminei la nivelul receptorului postsinaptic crește posibilitatea transmiterii semnalului la neuronul postsinaptic.

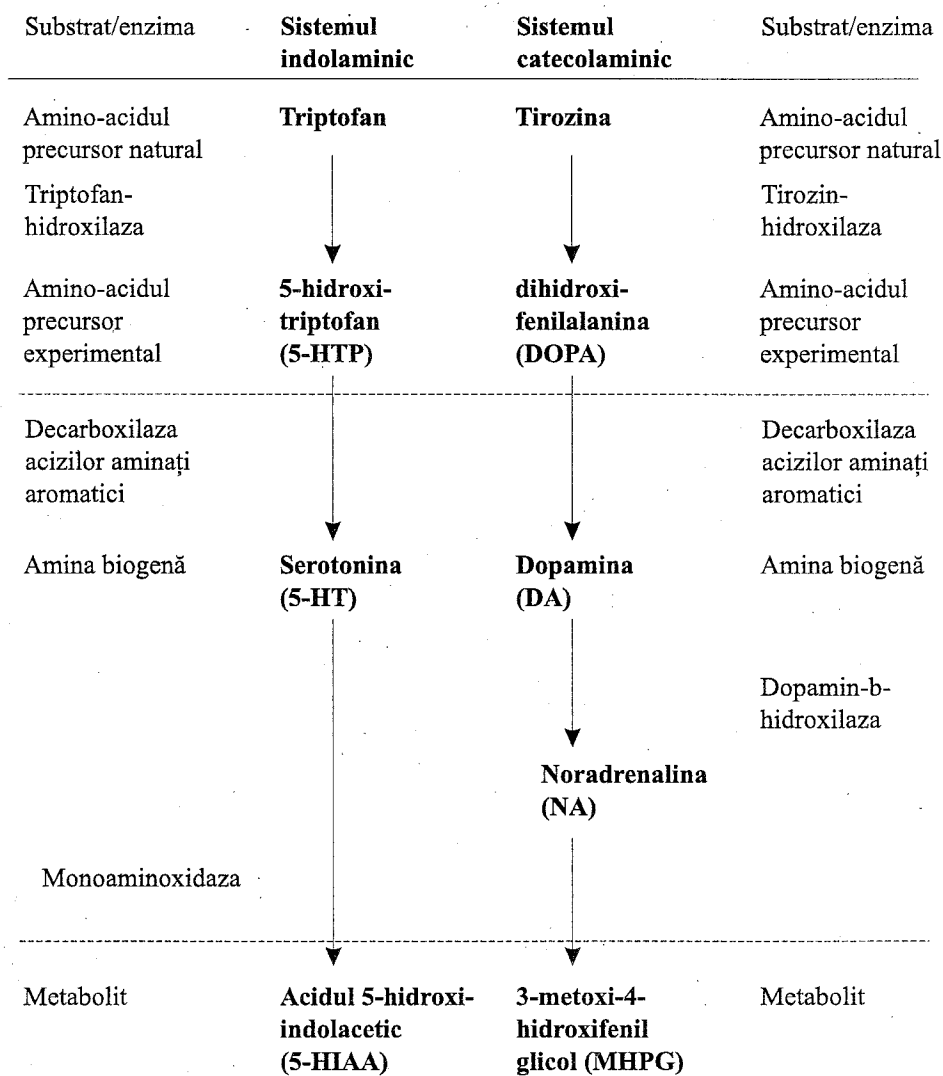


Fig. 17.2: Căile de formare biogenă a serotoninei și noradrenalinei, și principalii lor metaboliți centrali din precursorii amino-acizi respectivi. Sunt indicate enzimele ce catalizează diferitele trepte de reacție.

Bariera hemato-encefalică nu permite monoaminelor de la periferie să penetreze în creier. Practic, toți markerii biologici care au fost studiați sunt predictorii posibili ai răspunsului la antidepresive și sunt asociați direct sau indirect cu serotonină și/sau noradrenalină.

TESTUL DE SUPRESIE LA DEXAMETAZONA

Testul de supresie la dexametazonă (DST), care acum câțiva ani a fost cel mai frecvent utilizat test din psihiatrie, reflectă activitatea axei hipotalamo-hipofizaro-adrenergică (figura 17.3). Un test anormal reflectă hiperactivitatea funcțională a sistemului hipotalamo-hipofizaro-suprarenalian (HHS), posibil din cauza scăderii inhibiției acțiunii noradrenalinei. În general, s-a dovedit că aproximativ 50% dintre pacienții cu depresie nu reușesc să supreseze concentrațiile plasmatiche ale cortizonului la testul TSD.

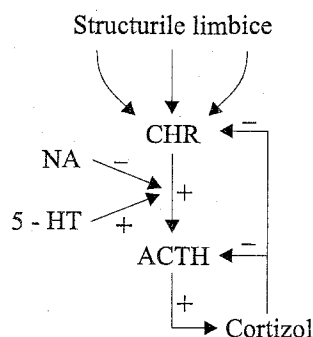


Fig. 17.3: Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană (HHS). Structurile limbice proiectate pe hipotalamus unde este eliberat hormonul eliberator de corticotropină (CRH) care stimulează eliberarea hormonului adrenocorticotropic (ACTH) din partea anterioară a hipofizei. ACTH stimulează eliberarea cortizonului suprarenalian care, prin feed-back, inhibă eliberarea CRH și ACTH. Noradrenalina (NA) inhibă, iar serotonina stimulează eliberarea CRF-ului. Glucocorticoidul sintetic, dexametazona, acționează ca și cortizonul: inhibă eliberarea CRH și ACTH, conducând la o supresie a cortizonului plasmatic.

De obicei, testul TSD se efectuează în felul următor: pacientul ia o doză orală de 1 mg de dexametazonă la ora 23,30, iar sângele este prelevat pentru evaluarea cortizolemiei la ora 8,00, 16,00 și, uneori și la 23,00, în ziua următoare. Criteriul unui răspuns anormal (nonsupresie) la TSD este, de obicei, un nivel seric de cortisol postdexametazona mai mare de 5 μg/dl în cel puțin una dintre cele două sau trei prelevări de sânge.

Inițial, TSD a fost utilizat pentru posibilitatea diagnosticului diferențial al depresiei, separând pacienții cu răspunsuri normale și anormale la TSD (nonsupresori și supresori) în depresivi endogeni și nonendogeni (nevrotici și reactivi). Deși specificitatea diagnostică a testului a fost pusă la îndoială (Ross 1986; Grupul de lucru al Asociației Psihiatrilor Americani, 1987) el ar putea fi util în prevederea rezultatelor tratamentului.

Au fost raportate aproximativ 20 studii asupra asociației dintre rezultatele inițiale la TSD și răspunsul la tratamentul antidepressiv sau electroconvulsivant la pacienții cu depresie majoră (vezi, trecerile în revistă ale Grupului de lucru al Asociației Psihiatrilor Americani, 1987, Balon 1989). Utilitatea TSD în predicția răspunsului la tratament a fost scoasă în evidență în unele studii, dar nu și în altele, conduse și alcătuite mai riguros, unde au fost infirmate. În general, TSD nu are capacitatea de a prevedea răspunsul la tratamentul somatic sau răspunsul la antidepressivele specifice și nici nu prezice un răspuns terapeutic particular la supresori sau nonsupresori. Totuși, pare să existe, un acord ca normalizarea

precoce la TSD, poate avea o valoare predictivă pentru un răspuns bun terapeutic, iar nonsupresia persistentă a cortisolului este predictivă pentru un răspuns slab terapeutic (Abala și colab. 1981; Maes și colab. 1986; Schweitzer și colab. 1987).

TESTUL HORMONULUI ELIBERATOR DE TIROTROPINĂ

Hipotalamusul secretă hormonul eliberator de tiotropină (thyrotropin-releasing hormone - TRH) care controlează eliberarea hormonului stimulator al tiroidei (thyroid stimulating hormone - TSH) din hipofiza anterioară. Există dovezi că serotonina inhibă iar noradrenalina stimulează eliberarea TRH; de aceea, un răspuns aplatizat la administrarea TRH a TSH este asociat cu o deficiență funcțională a neuronilor noradrenergici centrali. Oricum, rolul aminelor biogene în controlul TRH și TSH nu este încă pe deplin stabilit.

Testul TRH este practicat, de obicei, dimineața, după cum urmează: după colectarea unei probe de sânge bazal, se administrează intravenos 200 μg TRH și, apoi, se colectează probe sanguine după 20' și 60'. Diferența maximă a TSH, variabila utilizată, pentru corelarea cu datele clinice, este calculată prin diferența dintre vârful concentrației serice a TSH și concentrația serică a TSH în condiții bazale.

Datele ce susțin inutilitatea testului TRH, în predicția răspunsului la tratamentul anti-depresiv, sunt sărace și de aceea, deocamdată testul nu pare să fie valoros ca predictor al răspunsului la tratament. Ca în cazul TSD, testul TRH poate fi util în controlul continuității terapiei cu antidepresive la pacienții depresivi. Un răspuns aplatizat este asociat cu un prognostic slab, iar normalizarea răspunsului aplatizat, cu un prognostic bun (Kirkegaard și colab. 1975; Krog-Meyer și colab. 1984; Larsen și colab. 1985).

3 METOXI-4-HIDROXIFENIL-GLICOLUL

Ipoteza deja stabilită a unei deficiențe a noradrenalinei cerebrale în tulburările depressive este mai veche de 25 ani (Bunney și Davis, 1965, Schildkraut, 1965). Principalul metabolit al noradrenalinei cerebrale este 3-metoxi-4-hidroxifenil glicolul (MHPG). Cu toate acestea, MHPG este format din noradrenalină în întregul corp și nivelul lui plasmatic reflectă rata formării sale globale. Studii inițiale estimează că 30%-60% din MHPG-ul din urina umană provine din metabolismul cerebral ale noradrenalinei (Maas și colab. 1973, 1979). Studii ulterioare, utilizând alte tehnici, au estimat că doar 20% din MHPG-ul urinar este derivat din noradrenalină cerebrală și, cel puțin, 50% din MHPG-ul plasmatic este metabolizat în acid vanil-mandelic (Blombery și colab. 1980; Kopin și colab. 1984). De aceea, excreția urinară a MHPG-ului nu poate fi utilizată ca indicator al metabolismului noradrenalinei cerebrale. Mai mult, există dovada că MHPG-ul plasmatic este determinat în mare măsură de metabolismul intraneuronal al noradrenalinei decât ar reflecta eliberarea sa neuronală (Scheinin și colab. 1991).

Rezultatele inițiale obținute prin măsurarea conținutului MHPG în probele de urină/24 ore au fost promițătoare din moment ce s-a arătat că pacienții cu valori scăzute ale MHPG

(față de cei cu valori crescute) au prezentat un răspuns mai favorabil la inhibitorii recaptării noradrenalinei, de ex. desipramina, nortriptilina și maprotilina față de inhibitorii recaptării serotoninei (Beckmann și Goodwin 1975; Hollister și colab. 1980; Mass și colab. 1982; Schatzberg și colab. 1980). Un studiu prospectiv, folosind nivelul MHPG-ului ca și criteriu de alegere a medicamentelor, a obținut rezultate clinice mai bune decât dacă ar fi utilizat metode de selecție tradițională (Cobbin și colab., 1979). Din nefericire, o serie de alte studii au eșuat în a dovedi corelația dintre nivelul urinar al MHPG-ului pretratament și rezultatul terapiei antidepresive (de ex. Coopen și colab. 1979; Janicak și colab., 1986; Puzynski și colab., 1984; Sharna și colab. 1986; Spiker și colab., 1980). De asemenea, se pare că nu există corelații între nivelul MHPG pretratament din lichidul cefalorahidian și răspunsul clinic la tratament, utilizând patru antidepresive diferite (Dahl și colab. 1982, Mendlewicz și colab. 1982).

Ca și în cazul testelor TSD și TRH, nu este posibil să se tragă o concluzie clară privind utilizarea MHPG-ului în predicția la rezultatele tratamentului antidepresiv, pentru că rezultatele sunt contradictorii. Este posibil să fie mai utilă o abordare, care să se concentreze pe corelațiile dintre mai mulți metaboliți și răspunsul clinic.

ACIDUL 5-HIDROXI-INDOLACETIC

Acidul 5-hidroxi-indolacetic este metabolismul principal rezultat din degradarea intra- și extraneuronală a serotoninei de către monoamin-oxidaza-MAO (vezi figura 17.2).

Măsurarea excreției urinare a acidului 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA) pare să aibă o valoare mică, comparativ cu nivelele din lichidul cefalorahidian. Absența corelației dintre cele două variabile sugerează faptul că ele reflectă două aspecte diferite ale metabolismului serotoninei. Nivelul urinar al 5-HIAA pare să ofere un index al consumului proteic (Colmenares și Wurtman, 1979), în timp ce nivelul 5-HIAA din LCR lichidul cefalorahidian (LCR) indică metabolismul central al serotoninei (Bertilsson și colab. 1982). Oricum, se estimează că doar o treime din 5-HIAA cerebral între în LCR (Banki și Molnar, 1981) ceea ce este în concordanță cu absența corelației dintre valoarea ventriculară și cea lombară a 5-HIAA din LCR (Curzon și colab. 1980).

Nivelul scăzut din LCR al 5-HIAA ar putea reflecta o scădere a eliberării centrale și turnover-ului serotoninei și, de aceea, ar putea fi predictiv pentru un răspuns pozitiv la antidepresivele, care acționează diferențiat și preferențial pe neuronii serotoninergici. Pacienții care au nivele scăzute ale 5-HIAA în LCR răspund bine la medicamentele ce acționează preferențial pe neuronii serotoninergici, cum ar fi clomipramina (van Praag 1977; Bertilsson și colab., 1978) și Zimelidina (Aberg-Wistedt și colab. 1981), un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, care a fost retras de pe piață. Mai mult, un efect profilactic mai pronunțat al 5-hidroxitriptofanului (vezi, figura 2) a fost găsit la pacienții cu nivele, mai degrabă, scăzute decât cu nivele crescute ale 5-HIAA în LCR (van Praag și de Haan, 1980). Totuși, alte studii nu au reușit să demonstreze o relație între 5-HIAA din LCR și efectele clinice ale antidepresivele, potențând serotonina (Dahl și colab. 1982; Maas și colab. 1982; Timmerman și colab. 1987).

În ceea ce privește medicamentele ce acționează preferențial pe neuronii noradrenergici, s-a raportat că nortriptilina a generat un răspuns clinic mai mare la pacienții cu un nivel preterapeutic mare de 5-HIAA (Asberg și colab. 1973) în timp ce nu există vreo core-

lație între nivelele LCR ale 5-HIAA și răspunsul terapeutic la desipramină (Aberg-Wistedt și colab. 1981). Nu există date suficiente pentru a susține utilitatea clinică a combinației dintre diferiții metaboliți monoaminici în predicția răspunsului la tratamentul antidepresiv.

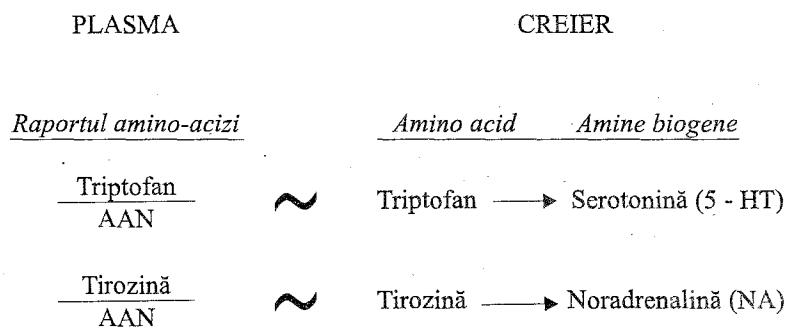
Din cauza lipsei de acord dintre rezultatele studiilor, 5-HIAA din LCR nu poate fi considerat un predictor util al răspunsului la tratament. În plus, antidepresivele selective farmacologic afectează mai mult decât un sistem monoaminic. Inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei, zimelidina, determină nu numai o reducere a 5-HIAA din LCR, dar și a MHPG din LCR, în timp ce inhibitorul selectiv al captării noradrenalinei, desipramina, determină o reducere atât a MHPG, cât și a 5-HIAA din LCR după 3 - 4 săptămâni de tratament (Potter și colab. 1985). Aceasta susține ideea că în tulburările afective este dereglat mai mult decât un singur sistem monoaminic. În mod alternativ, medicamentele care sunt selective din punct de vedere al inhibiției recaptării monoamini, pot prezenta o specificitate mai mică asupra altor mecanisme de acțiune ce implică sistemele monoaminice.

Măsurarea nivelelor bazale ale aminelor din LCR la pacienții depresivi au dat rezultate inconsistente, care sunt dificil de explicat (Gjerris, 1988). Nu au avut loc investigații pentru a corela nivelele monoaminelor din LCR cu răspunsul la tratamentul antidepresiv.

PRECURSORII AMINO-ACIZILOR

Funcționarea monoaminoergică cerebrală poate fi estimată prin determinarea disponibilității precursorilor amino-acizilor din plasma spre creier. Triptofanul și tirozina sunt transportați din sânge în creier printr-un transportor care este specific pentru acești doi amino-acizi și pentru alți amino-acizi neutri (AAN), cum ar fi valina, isoleucina, leucina și fenilalanina. Acest transportor, are o mare specificitate, adică transportă doar amino-acizi neutri și are o mică capacitate de transport, motiv pentru care există o competiție între amino-acizi pentru acest transportor (figura 17.1). De aceea, există un raport între triptofanul plasmatic și suma celorlalți cinci AAN, mai curând decât concentrația triptofanului singură, ce predictează cel mai bine concentrația triptofanului cerebral și, în mod similar, proporția tirozina/AAN plasmatic prezice concentrația tirozinei cerebrale (Fernstrom și Faller, 1978; Yokogoshi și colab. 1984).

Triptofanul este transformat în serotonină în neuronul serotoninergic (figura 17.1) și din cauza enzimei triptofan-hidroxilaza (figura 17.2), sinteza serotoninei apare la o rată care este proporțională cu concentrația cerebrală a triptofanului. O relație similară există între concentrația tirozinei cerebrale și formarea noradrenalinei. Raportul plasmatic triptofan/AAN poate reflecta de aceea formarea serotoninei în creierul uman, iar raportul tirozina plasmatică/AAN poate reflecta formarea noradrenalinei cerebrale (figura 17.4).



AAN = amino-acizi neutri

Fig. 17.4. Disponibilitatea de amino-acid precursor, precum triptofanul (**Trip**) și tirozina (**Tir**) și producerea cerebrală de serotonină (**5-HT**) și noradrenalină (**NA**). Transportul **Trip** înspre creier este direct corelat cu concentrația plasmatică de **Trip** și invers proporțional corelată cu concentrația plasmatică a altor acizi aminați neutri (**NAA**). Până când pașii de biosinteză sunt saturați, formarea **5-HT** via 5-hidroxitriptofan (**5-HTP**) este direct asociată cu concentrația cerebrală a **Trip**. O relație similară este și pentru formarea **NA** din **Tir**, via dihidroxi-fenilalanină (**DOPA**) și dopamina (**DA**).

Asocierea dintre ratele plasmatică ale amino-acizilor și răspunsul terapeutic la zece pacienți cu diferite tratamente, având depresie majoră, a fost studiată într-o serie de cercetări clinice, cuprinzând aproximativ 200 pacienți internați în opt centre psihiatrice (vezi trecurile în revistă ale lui Moller 1985 și 1990a).

L-triptofanul, precursorul natural al serotoninei (figura 2) a fost administrat oral la 32 depresivi în doze de 100 mg/kg corp, timp de două săptămâni. Pacienții cu un raport scăzut triptofan/AAN s-au ameliorat semnificativ mai mult decât pacienții cu rate plasmatică intermediare și crescute (Moller și colab. 1980). Au fost studiate două antidepresive triciclice care inhibă puternic recaptarea serotoninei. A apărut o corelație semnificativă negativă între triptofanul pretratament/AAN și ameliorarea la amitriptilină (Moller și colab. 1983) și clomipramina (Moller, 1990). O asociere similară a fost dovedită pentru inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei, paroxetina (Moller și colab. 1990; Nielsen și colab. 1991). Un studiu asupra litiului asociat cu l-triptofan și studii anterioare asupra clomipraminei au arătat o corelație inversă (negativă) între rata triptofanului plasmatic și ameliorarea (Moller, 1985).

Răspunsul la nortriptilină (un antidepresiv triciclic care inhibă recaptarea noradrenalinei) a fost corelat semnificativ negativ cu raportul tirozina pretratament/AAN (Moller și colab. 1985a, (figura 17.5), iar răspunsul la inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei, maprotilina, a fost asociat semnificativ cu raportul tirozina/AAN (Moller și colab. 1985b). Suma raporturilor triptofan pretratament/AAN și tirozina pretratament/AAN a corelat semnificativ negativ cu răspunsul la imipramină (Moller și colab. 1985b), citalopram (Moller și colab. 1986) și terapia anticonvulsivantă (Moller și Fogh, 1988).

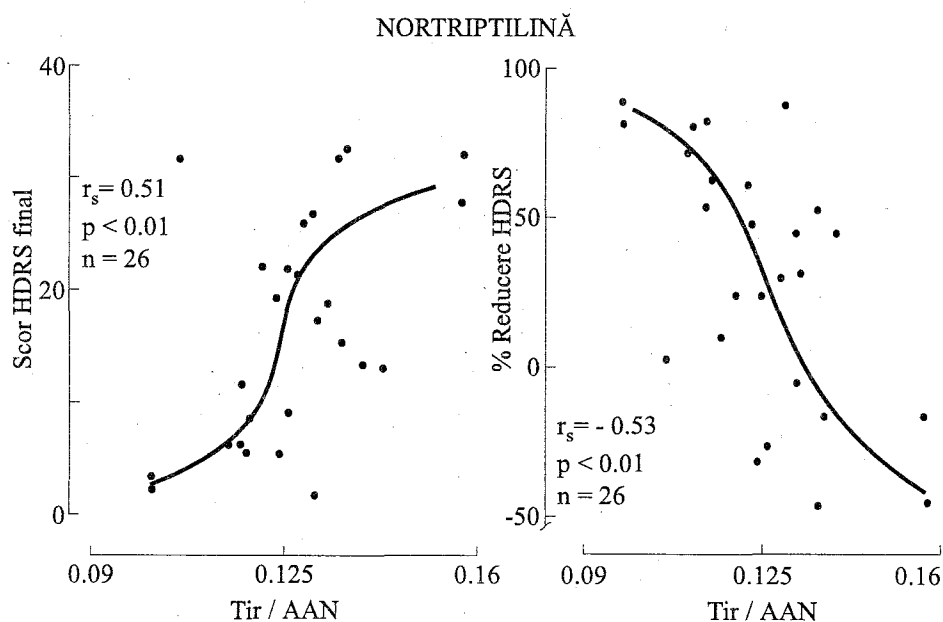


Fig. 17.5. Relația dintre tirozina plasmatică pretratament/acizi aminați neutrii (AAN) și scorul final la scala de depresie Hamilton (HDRS) și procentajul reducerii scorului la HDRS (la dreapta) la 26 pacienți depresivi tratați cu nortriptilină timp de 4 săptămâni.

Corelația existentă dintre nivelul amino-acizilor plasmatici înainte de tratament și ameliorarea clinică sugerează puternic faptul că variabilele biologice la pacienții ce suferă de depresie majoră, determină parțial răspunsul clinic la terapia antidepresivă. Curbele corelației dintre nivelul amino-acizilor și ameliorarea clinică indică faptul că pacienții par să fie plasați pe un continuum biochimic între care există o modificare graduală a eficienței tratamentului de la un capăt la altul. În medie, coeficienții de corelație au fost apropiați de 0,5, indicând ca aproape 25% din varianța de răspuns s-a asociat cu ratele acizilor aminați. Din cauza cantității relativ mari de varianță rămasă neacoperită, nu este posibil să se prevadă răspunsul la pacienții depresivi individuali.

Pe de altă parte, rezultatele sugerează că eficacitatea generală a tratamentului antidepresiv la populația pacienților depresivi, poate fi ameliorată prin selectarea pacienților, în funcție de ratele plasmatiche ale amino-acizilor. Când 140 pacienți tratați cu antidepresive triciclice sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sunt divizați, în mod retrospectiv, în două grupuri pe baza evaluării ratelor plasmatiche ale amino-acizilor, subgrupa cu ratele amino-acizilor sub medie a arătat o reducere procentuală, semnificativ mai importantă de scădere, a scorului de depresie la scala Hamilton după patru săptămâni, față de întregul lot de pacienți. Celălalt subgrup, cu rate ale amino-acizilor peste medie, au avut o reducere mai mică a scorurilor Hamilton decât grupul întreg și decât subgrupul cu rate scăzute ale amino-acizilor; între cele două subgrupuri nu a existat diferențe semnificative de vârstă sau de nivel plasmatic al medicamentului (Moller, 1990b) (figura 17.6).

Procentajul remisiilor complete, parțiale și a non-responderilor cu și fără selecția raportului amino-acizilor

HDRS scor:
 < 8 fără depresion
 8 - 15 depresie ușoară
 > 15 mod. - sever

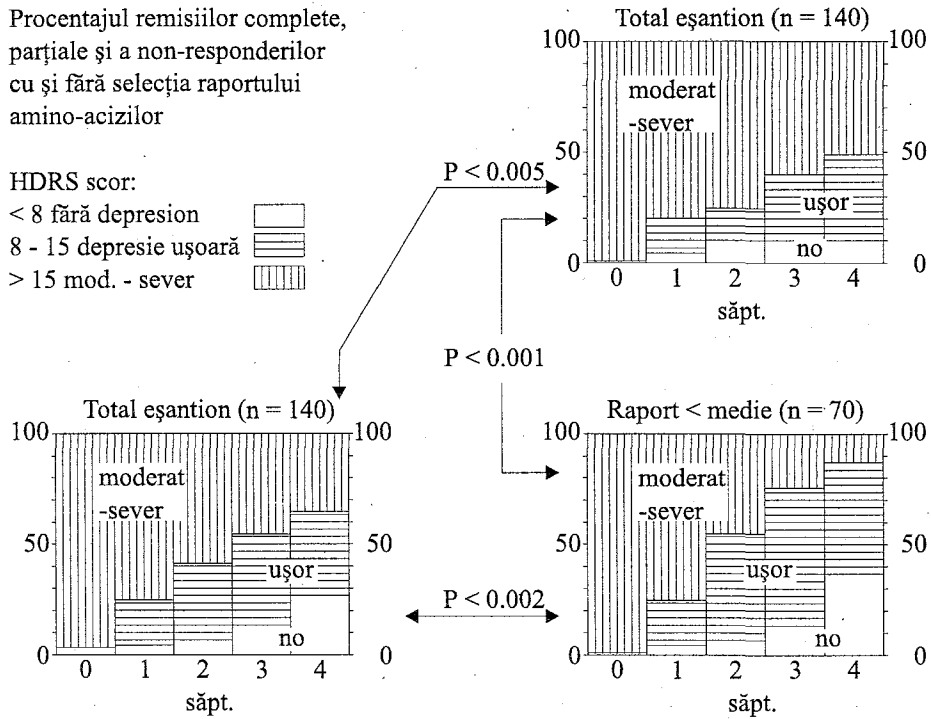


Fig. 17.6. Ameliorarea clinică ca o funcție a duratei tratamentului la 140 pacienți depresivi ce au fost tratați cu antidepressive triciclice sau inhibitori ai recaptării serotoninei (la stânga și jos). Jumătate din grup, de 70 pacienți depresivi cu raportul amino-acizilor plasmatici mai jos de media întregului lot (dreapta și jos) arată o ameliorare clinică, semnificativ mai importantă, pe când cealaltă jumătate de pacienți (dreapta, sus) prezintă o ameliorare mai puțin importantă decât totalul lotului. (după Moller 1990b, cu permisiunea Elsevier Science Publisher Co. Inc. Copyright 1989).

Din cauză că subgrupele de pacienți cu răspuns clinic inferior la tratamentul menționat mai sus nu sunt congruente în ceea ce privește ratele plasmatiche de amino-acizi, 30% din populația pacienților poate fi considerată ca fiind refractară la oricare dintre aceste medicamente (figura 17.7).

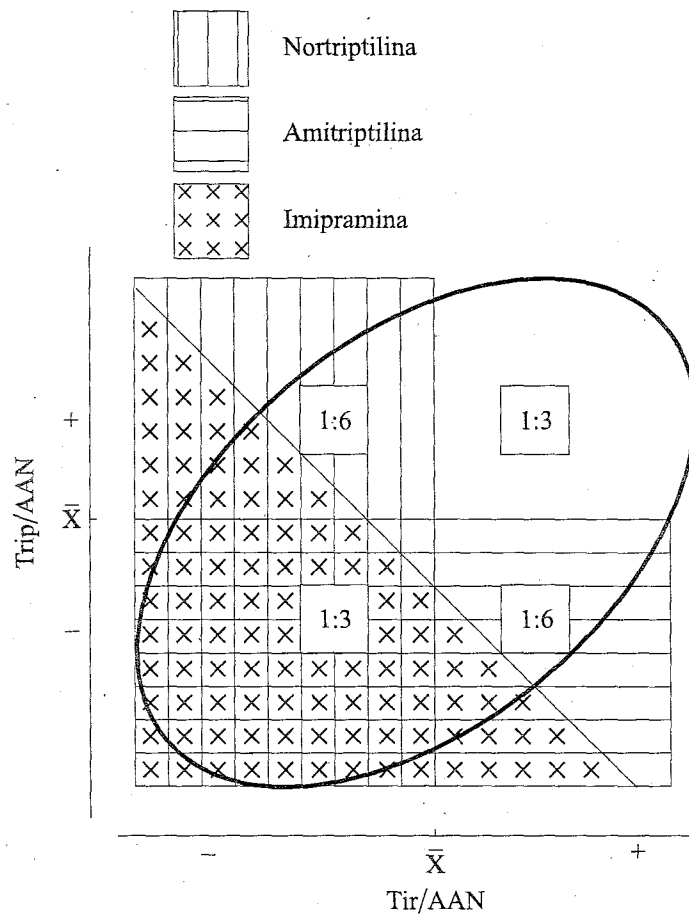


Fig. 17.7. Relația dintre triptofanul plasmatic pretratament/AAN și tirozina plasmatică pretratament/AAN la pacienții depresivi și răspunsul la nortriptilina, amitriptilina și imipramina. Aria ovală include majoritatea pacienților depresivi. Ariile hașurate indică subgrupele biochimice de pacienți depresivi ce au prezentat răspuns clinic semnificativ mai bun decât grupurile complementare cu medii comparabile de nivele sanguine de medicament (după Moller și Kirk 1987, cu permisiunea Elsevier Science Publishing Co., Inc. Copyright 1987).

TRANSPORTUL ERITROCITAR AL AMINO-ACIZILOR

Transportul triptofanului și tirozinei prin membrana eritrocitară are anumite similități cu transportul prin membrana hemo-encefalică. Spre deosebire de transportul de la nivelul membranei hemo-encefalice, aici nu există competitivitate între amino-acizii indivi-

duali neutrii și amino-acizii plasmatici pentru transportul ce mediază transportul în eritrocite, membrana eritocitară putând fi un instrument pentru predicția răspunsului la tratament.

Într-un studiu prospectiv, incluzând 130 pacienți depresivi, a existat o ameliorare mult mai mare la pacienții care au fost tratați cu antidepresive, care au fost selecționați potrivit cu alterarea transportului amino-acizilor prin membrană, decât la pacienții care au avut medicație prescrisă după aprecierea medicului (Azorin și colab. 1990).

MONOAMINOXIDAZA PLACHETARĂ

O varietate de amine biogene sunt dezaminate oxidativ de către enzima monoamin-oxidaza (MAO) care există în două forme funcționale. MAO-A este subtipul care deaminează preferențial serotonina și noradrenalina, în timp ce MAO-B preferă feniletilamina și benzilamina ca și substrat. Tiramina și dopamina sunt un substrat mixt pentru MAO-A și MAO-B. Deși MAO plachetara este predominant din tipul B și majoritatea MAO din creier este de tipul A, activitatea plachetară a MAO poate fi un predictor pentru răspunsul terapeutic.

Un studiu a arătat că depresivi unipolari respondenți la imipramină au avut o activitate scăzută a MAO, în timp ce bipolarii respondenți la litiu au avut o activitate plachetară MAO crescută (Goodwin și colab. 1978). Un alt studiu a raportat că pacienții cu o activitate MAO crescută, mai curând decât scăzută, au avut un răspuns mai bun la tratamentul cu nortriptilină sau cu inhibitorul MAO phenelzina (Georgotas și colab. 1987). Alte studii au raportat că activitatea MAO plachetară înaintea începerii tratamentului nu are valoare predictivă pentru evoluția sub clomipramina, sau maprotilină (Fahndrich 1983), sau imipramină sau phenelzina (Stewart și colab. 1988). Rosen și colab. (1982) au arătat că nivelele MAO plachetare înainte de tratament pot prezice un anumit răspuns comportamental (de ex. interacțiunea socială) la tratamentul antidepresiv.

În ceea ce privește alți markeri, din cauză că sunt disponibile doar câteva studii cu diferite metodologii și rezultate contradictorii, datele nu susțin utilitatea clinică a activității MAO plachetare în predicția răspunsului la tratament.

EXCREȚIA TIRAMIN-SULFATULUI

Excreția tiramin-sulfatului s-a dovedit a fi mai scăzută la pacienții cu depresie endogenă sau depresie majoră cu melancolie, față de subiecții de control sănătoși.

Aproape o treime din depresivii non-melancolici au, de asemenea, excreții anormale ale tiraminei. Excreția scăzută a tiraminei ar putea reflecta o activitate MAO crescută. În general, o activitate MAO crescută ar putea rezulta în nivele mai scăzute ale serotoninei și noradrenalinei cerebrale.

Testul cu tiramină s-a efectuat după cum urmează: după 24 ore de la o dietă fără tiramină, pacientul elimină conținutul vezicii urinare complet; la ora 9:00 ia doza de 125 mg de tiramină-hidroclorid (echivalentul a 100 mg tiramina). Urina se colectează pe parcursul următoarelor trei ore pentru a fi analizată. Într-un studiu, excreția tiramin sulfatului a eșuat

să diferențieze răspunsul de nonrăspunsul la placebo. Prin contrast, responderii la phenelzină au excretat o cantitate mai mică de tiramin-sulfat decât au făcut-o nonresponderii, în timp ce o tendință de același fel a fost observată și pentru pacienții tratați cu imipramina. Activitatea MAO plachetara bazală nu a arătat corelații cu excreția tiramin-sulfatului (Stewart și colab., 1988). Un alt studiu a arătat că excreția tiraminei are o valoare predictivă pentru răspunsul la antidepresivele triciclice; o excreție scăzută a tiraminei s-a asociat cu o evoluție favorabilă a tratamentului (Hale și colab. 1989).

CONCLUZII

S-a presupus că responsabilă pentru existența depresiei ar fi deficiența neurotransmisi-ei mediată de serotonină și noradrenalină. Au fost dezvoltate o varietate de teste și markeri biologici pentru a testa aceste ipoteze in vivo și pentru a prezice rezultatul tratamentului antidepresiv. În ciuda unui număr mare de studii efectuate în ultimele trei decade în acest domeniu, validitatea predictivă a acestor teste este scăzută. Deși anumite teste biologice pot fi asociate cu răspunsul la antidepresive, pentru loturi de pacienți depresivi, o predicție validă a răspunsului antidepresiv la pacienții individuali nu este disponibil în prezent.

Depresia apare mai degrabă ca o heterogenitate diagnostică și biochimică decât ca o entitate omogenă. Există indicații că pacienții depresivi care răspund slab la tratamentul antidepresiv diferă biologic de cei ce răspund adecvat. Rămâne de dovedit dacă diferențele în funcția neurotransmițătorilor sunt cantitative sau calitative (Leonard, 1980). Pare că o combinație a variabilelor clinice și biologice va fi mai utilă în domeniul predicției tratamentului decât fiecare dintre variabile luate singură. Sperăm că viitorul ne va aduce predictorii de încredere ai tratamentului. Bazându-ne pe starea actuală a cunoștințelor de psihobiologie a depresiei și pe disponibilitatea unei varietăți de tratamente eficiente și cu diferite profile de acțiune, faptul că depresia nu este mai bine tratată pare nesatisfăcător.

Bibliografie

- Åberg-Wistedt A, Jostell K-G, Ross S.B. et al.** Effects of zimelidine and desipramine on serotonin and noradrenaline uptake mechanisms in relation to plasma concentrations and to therapeutic effects during treatment of depression. *Psychopharmacology* 1981; 74: 297 - 305.
- Albala AA, Greden JF, Tarika J et al.** Changes in serial dexamethasone suppression tests among unipolar depressives receiving electroconvulsive treatment. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 551 - 560.
- APA Task Force.** Tricyclic antidepressants - blood level measurements and clinical outcome: an APA Task Force report. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 155 - 162.
- APA Task Force.** The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1253 - 1262.
- Åberg M, Bertilsson L, Tuck D et al.** Indoleamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 277 - 286.

- Azorin JM, Bovier P, Widmer J et al.** L-tyrosine and L-tryptophan membrane transport in erythrocytes and antidepressant drug choice. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 723 - 734.
- Balon R.** Biological predictors of antidepressant treatment outcome. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 195 - 214.
- Banki CM, Molnár G.** Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid as an index of central serotonergic processes. *Psychiatry Res* 1981; 5: 23 - 32.
- Beckmann H, Goodwin FK.** Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 17 - 21.
- Bertilsson L, Åsberg M, Mellström B et al.** Factors determining drug effects in depressed patients - studies of nortriptyline and chlorimipramine. In: Garattini S (ed) *Depressive disorders*. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1978, pp. 281 - 292.
- Bertilsson L, Tybring G, Braithwaite R et al.** Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid - no relation to the level in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 190 - 198.
- Bielski RJ, Friedel RO.** Prediction of tricyclic antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1479 - 1489.
- Blombery PA, Kopin IJ, Gordon EK et al.** Conversion of MHPG to vanillylmandelic acid: implications for the importance of urinary MHPG. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1095 - 1098.
- Bunney Jr. WE, Davis JM.** Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483 - 494.
- Cobbin DM, Requin-Blow B, Williams LR et al.** Urinary MHPG levels and tricyclic antidepressant drug selection. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1111-1115.
- Colmenares JL, Wurtman RJ.** The relation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid levels and the ratio of tryptophan to other large neutral amino acids placed in the stomach. *Metabolism* 1979; 28: 820 - 827.
- Coppen A.** The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237 - 1264.
- Coppen A, Rao VAR, Ruthven CRJ et al.** Urinary 4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol is not a predictor for clinical response to amitriptyline in depressive illness. *Psychopharmacology* 1979; 64: 95 - 97.
- Curzon G, Kantamaneni BD, van Boxel Pet al.** Substances related to 5-hydroxytryptamine in plasma and in human and ventricular fluids of psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61 (suppl, 280): 3 - 19.
- Dahl L-E, Lundin L, le Fèvre Honoré P et al.** Antidepressant effect of femoxetine and desipramine and relationship to the concentration of amine metabolites in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 9 - 17.
- Fähndrich E.** Clinical and biological parameters as predictors for antidepressant drug responses in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 1983; 16: 179 - 185.
- Fernstrom JD, Faller DV.** Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1978; 30: 1531 - 1538.
- Georgotas A, McCue RE, Friedman E et al.** Prediction of response to nortriptyline and phenelzine by platelet MAO activity. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 338 - 340.

- Gjerris A.** Baseline studies on transmitter substances in cerebrospinal fluid in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78 (suppl. 346): 1 - 35.
- Glassman AH, Perel JM, Shostak M et al.** Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 197 - 204.
- Goodwin FK, Cowdry RW, Webster MH.** Predictors of drug response in the affective disorders: toward an integrated approach. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam FK (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven Press, New York, 1978, pp. 1 277 - 1 288.
- Gram LF.** Pharmacokinetics of tricyclic antidepressants. In: Burrows GD, Norman TR (eds) *Psychotropic drugs: plasma concentration and clinical response*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1981, pp. 139-168.
- Hale AS, Sandler M, Hannah P et al.** Tyramine conjugation test for prediction of treatment response in depressed patients. *Lancet* 1989; I: 234 - 236.
- Hollister LE, Davis KL, Berger PA.** Subtypes of depression based on excretion of MHPG and response to nortriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1 107 - 1 110.
- Janicak PG, Davis JM, Chan C et al.** Failure of urinary MHPG levels to predict treatment response in patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1 398 - 1 402.
- Kane JM, Lieberman J.** The efficacy of amoxapine, maprotiline, and trazodone in comparison to imipramine and amitriptyline: a review of the literature. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 240 - 249.
- Kirkegaard C, Nørlem N, Lauridsen UB et al.** Prognostic value of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52: 170 - 177.
- Kopin IJ, Jimerson DC, Markey SP et al.** Disposition and metabolism of MHPG in humans: application to studies in depression. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 3 - 8.
- Kragh-Sørensen P, Hansen CE, Baastrup PC et al.** Self-inhibiting action of nortriptylin's antidepressive effect at high plasma levels. *Psychopharmacologia* 1976; 45: 305 - 312.
- Krog-Meyer I, Kirkegaard C, Kijne B et al.** Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 945 - 948.
- Kupfer DJ, Spiker DG.** Refractory depression: prediction of nonresponse by clinical indicators. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 307 - 312.
- Larsen JK, Bjørum N, Kirkegaard C et al.** Dexamethasone suppression test, TRH test and Newcastle II depression rating in the diagnosis of depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 499 - 505.
- Leonard BE.** Biochemical aspects of therapy-resistant depression. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 453 - 459.
- Mass JW, Dekirmenjian H, Garver D et al.** Excretion of catecholamine metabolites following intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in the *Macaca Speciosa*. *Eur J Pharmacol* 1973; 23: 121 - 130.

- Maas JW, Hattox SE, Greene NM et al. 3-Methoxy-4-hydroxy-phenethyleneglycol production by human brain in vivo. *Science* 1979; 205: 1 025 - 1 027.
- Mass JW, Kocsis JH, Bowden CL et al. Pre-treatment neurotransmitter metabolites and response to imipramine or amitriptyline treatment. *Psychol Med* 1982; 12: 37 - 43.
- Maes M, De Ruyter M, Hobin P et al. Repeated dexamethasone suppression test in depressed patients. *J Affective Disord* 1986; 11: 165 - 172.
- Mendels J. Clinical experience with serotonin reuptake inhibiting antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (suppl): 26 - 30.
- Mendlewicz J, Pinder RM, Stulemeijer SM et al. Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed patients during treatment with mianserin or amitriptyline. *J Affective Disord* 1982; 4: 219 - 226.
- Møller SE. Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72 (suppl 325): 1 - 31.
- Møller SE. Plasma neutral amino acids associated with the efficacy of antidepressant treatment. A summary. In: Richardson MA (ed) *Amino acids in psychiatric disease*. American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, 1990, pp. 99 - 129.
- Møller SE. **Depression:** treatment response associates with plasma amino acids. In: Stefanis CN, Soldatos CR, Rabavilas AD (eds) *Psychiatry: A world perspective*, vol. 2, Elsevier, Amsterdam, 1990, pp. 334 - 338.
- Møller SE, Kirk L, Honoré P. Relationship between plasma ratio of tryptophan to competing amino acids and the response to L-tryptophan treatment in endogenously depressed patients. *J Affective Disord* 1980; 2: 47 - 59.
- Møller SE, Honoré P, Larsen OB. Tryptophan and tyrosine ratios to neutral amino acids in endogenous depression: Relation to antidepressant response to amitriptyline and lithium + L-tryptophan. *J Affective Disord* 1983; 5: 67 - 79.
- Møller SE, Ødum K, Kirk L et al. Plasma tyrosine/neutral amino acid ratio correlated with clinical response to nortriptyline in endogenously depressed patients. *J Affective Disord* 1985a; 9: 223 - 229.
- Møller SE, Reisby N, Elley J et al. Biochemical and diagnostic classification and serum drug levels: relation to antidepressive effect of imipramine. *Neuropsychobiology* 1985b; 13: 160 - 166.
- Møller SE, de Beurs P, Timmerman L et al. Plasma tryptophan and tyrosine ratios to competing amino acids in relation to antidepressant response to citalopram and maprotiline. A preliminary study. *Psychopharmacology* 1986; 88: 96 - 100.
- Møller SE, Kirk L. Nutrients, neurotransmitters, and behavior. Commentary. *Integr Psychiatry* 1987; 5: 249 - 254.
- Møller SE, Fogh M. **Clinical response to ECT:** relation to plasma ratios of tryptophan and tyrosine to other large neutral amino acids. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 63.
- Møller SE, Bech P, Bjerrum H et al. Plasma ratio tryptophan/neutral amino acids in relation to clinical response to paroxetine and clomipramine in patients with major depression. *J Affective Disord* 1990; 18: 59 - 66.

- Nielsen OA, Morsing I, Petersen JS et al.** Paroxetine and imipramine treatment of depressive patients in a controlled multicentre study with plasma amino acid measurements. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 233 - 241.
- Potter WZ, Scheinin M, Golden RN et al.** Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. Lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1 171 - 1 177.
- Van Praag HM.** New evidence of serotonin-deficient depressions. *Neuropsychobiology* 1977; 3: 56 - 63.
- Van Praag HM, de Haan S.** Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Res* 1980; 3: 75 - 83.
- Prien RF, Blaine JD.** Summary and conclusions. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 295 - 302.
- Puzynski S, Rode A, Bidzinski A et al.** Failure to correlate urinary MHPG with clinical response to amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 117 - 120.
- Reisby N, Gram LF, Bech P et al.** Imipramine: clinical effects and pharmacokinetic variability. *Psychopharmacology* 1977; 54: 263 - 272.
- Rosen AJ, Wirtshafter D, Pandey GN et al.** Platelet monoamine oxidase activity and behavioral response to pharmacotherapy in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1982; 6: 49 - 59.
- Ross CA.** Biological tests for mental illness: their use and misuse. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 431 - 435.
- Schatzberg AF, Orsulak PJ, Rosenbaum AH et al.** Toward a biochemical classification of depressive disorders. IV, Pretreatment urinary MHPG levels as predictors of antidepressant response to imipramine. *Comm Psychopharmacol* 1980; 4: 441 - 445.
- Scheinin M, Karhuvaara S, Ojala-Karlsson P et al.** Plasma 3,4 - dihydroxyphenylglycol (DHPG) and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) are insensitive indicators of α_2 -adrenoceptor mediated regulation of norepinephrine release in healthy human volunteers. *Life Sci* 1991; 49: 75 - 84.
- Schildkraut JJ.** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509 - 522.
- Schweitzer I, Maguire KP, Gee AH et al.** Prediction of outcome in depressed patients by weekly monitoring with the dexamethasone suppression test. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 780 - 784.
- Sharma IJ, Venkatasubramanian TA, Agnihotri BR.** 3-MHPG as a non-predictor of antidepressant response to imipramine and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 252 - 254.
- Spiker DG, Edwards D, Hanin I et al.** Urinary MHPG and clinical response to amitriptyline in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1 183 - 1 187.
- Stern SL, Rush AJ, Mendels J.** Toward a rational pharmacotherapy of depression. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 545 - 552.
- Stewart JW, Harrison W, Cooper TB et al.** Tyramine sulfate excretion may be a better predictor of antidepressant response than monoamine oxidase activity. *Psychiatry Res* 1988; 25: 195 - 201.

- Timmerman L, de Beurs P, Tan BK et al.** A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 239 - 253.
- Wechsler H, Grosser GH, Greenblatt M.** Research evaluating antidepressant medications on hospitalized mental patients: A survey of published reports during a five-year period. *J Nerv Ment Dis* 1965; 141: 231 - 239.
- Yokogoshi H, Roberts CH, Caballero B et al.** Effects of aspartame and glucose administration on brain and plasma levels of large neutral amino acids and brain 5-hydroxyindoles. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1 - 7.