

**Akuutse trüptofaani depletsiooni mõju koletsüstokiniini (CCK-4)
reaktsioonile selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSTI)
tsitalopraamiga ravitud paanikahäirega haigetel**

Innar Tõru

Magistritöö biomeditsiinis

Juhendajad: prof. V. Vasar

vanemteadur J. Shlik

Tartu 2007

Sisukord

Töös kasutatud lühendid	3
Sissejuhatus	4
Eesmärgid	5
Materjalid ja metoodika	5
Uuritavad	5
Kasutatud materjalid	6
Ravi	7
Hindamine	7
Protseduurid	9
Statistilised meetodid	10
Tulemused	
Plasma trüptofaanitase	10
Provokatsioonieelsed efektid	11
Provokatsioonijärgsed efektid	11
Diskussioon	12
Järeldused	15
Kokkuvõte	16
Ingliskeelne kokkuvõte (<i>Abstract</i>)	17
Tabelid ja joonised	18
Viidatud kirjandus	20
Tänuavaldused	25
Väitekirja teemal avaldatud publikatsioonid:	26
(Toru, I.; Shlik, J.; Maron, E.; Vasar, V.; Nutt, D. (2006). Tryptophan depletion does not modify response to CCK-4 challenge in patients with panic disorder after treatment with citalopram. Psychopharmacology, 186, 107–112)	

Lühendid

AKTH	adrenokortikotroopne hormoon
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CCK	koletsüstokiniin
CCK-2R	koletsüstokiniini 2. (aju-)alatüübi retseptor
CCK-4	koletsüstokiniini tetrapeptiid
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CO ₂	süsinikdioksiid
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, version IV</i>
HAS	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
LNAA	<i>Large Neutral Aminoacids</i>
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
M.I.N.I. 5.0.0.	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview version 5.0.0.</i>
PDSS	<i>Panic Disorder Severity Scale</i>
PH	paanikahäire
PS	pulsisagedus
PSS	<i>Panic Symptom Scale</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SSTI	selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor
TD	trüptofaani depletsioon
TRP	trüptofaan
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VR	vererõhk
5-HT	serotoniin, 5-hüdroksütrüptamiin

Sissejuhatus

Serotoniinil (5-hüdroksütrüptamiin, 5-HT) ja serotoniinisüsteemil näib paanikahäire neurobioloogias olevat oluline roll (Bell, Nutt 1998; Maron, Shlik 2006). Vastavalt Deakini ja Graeffi teooriale on serotoniinil paanikasümptomeid pärssiv toime. (Deakin, Graeff 1991). Viimasel aastakümnel on paanikahäire serotoniinihüpoteesi kontrollimiseks rakendatud muuhulgas trüptofaani depletsiooni (TD) – protseduuri, mille mõjul aju 5-HT-tase ajutiselt kiiresti ja märgatavalt alaneb. Kuigi TD ravimata PH-haigetele otsest panikogeenset toimet ei avalda (Goddard et al. 1994), suureneb PH-haigetel TD mõjul hingamise intensiivsus (Kent et al. 1996). TD võimendab ka mitme panikogeeni, näiteks adrenergilise stimulandi johimbiini (Goddard et al. 1995) või CO₂ (Miller et al. 2000; Schruers et al. 2000) mõju. Bensodiasepiini retseptori antagonist flumaseniili kasutamisel nõrgendas TD eelnevalt SSTI paroksetiiniga ravitud PH-haigetel märgatavalt eelneva ravi paanikavastast toimet (Bell et al. 2002). Eeltoodu annab alust arvata, et 5-HT närviülekanne nõrgenemine soodustab paanikahoogude avaldumist ning et SSTI-de paanikavastane toime sõltub 5-HT kättesaadavusest ajus.

Pikka aega on oletatud, et ka koletsüstokiniin (CCK), ajus rohkelt esinev transmitterpeptiid, mängib ärevuse kujunemisel olulist rolli (Harro et al. 1993). Koletsüstokiniini tetrapeptiid (CCK-4), CCK retseptorite aju alatüübi (CCK-2R) agonist, on end aastate jooksul tõestanud efektiivse panikogeenina (Bradwejn et al. 1991). On näidatud, et efektiivne paanikavastane ravi mitteselektiivse monoamiinide tagasihaarde pärssija imipramiiniga (Bradwejn, Koszycki 1994a) või SSTI-ga (Shlik et al. 1997, van Megen et al. 1997) vähendab PH-ga haigetel CCK-4 põhjustatud paanikahooge. Siiani ei olnud teada, kas SSTI-de selline toime sõltub peaaesjalikult nende ravimite toime aluseks

oletatud sünaptilise 5-HT-taseme tõusust, ega ka see, kas 5-HT-taseme alandamine, näiteks TD abil, võiks selle paanikavastase toime neutraliseerida. Neile küsimustele vastamiseks uurisime TD mõju CCK-4-st tingitud sümptomitele PH-ga haigetel, kes olid eelnevalt soodsalt reageerinud ravile tsitalopraamiga (prototüüp SSTI), mis on end näidanud efektiivse ja turvalise PH ravimina (Wade et al. 1997).

Püstitasime hüpoteesi, et ravile reageerinud PH-haigetel tsitalopraami paanikavastane toime TD mõjul nõrgeneb, mis avaldub vastusena CCK-4 manustamisele tekkivate paanikahoogude suuremas sageduses ja intensiivsuses võrreldes kontrolltingimustega.

Eesmärgid

Uurida aju 5-HT-taseme akuutse alandamise mõju SSTI paanikavastasele toimele ehk konkreetselt: hinnata TD mõju CCK-4 tingitud sümptomitele (paanikahoogude sagedus, paanikasümptomite intensiivsus, kardiovaskulaarsed näitajad) eelnevalt tsitalopraamikuurile soodsalt reageerinud PH-ga haigetel.

Meetodid

Uuritavad

Uuritavad paanikahäirega haiged värvati SA TÜK Psühhiaatriakliiniku ambulatoorsete haigete ning ajalehekuulutusele vastanute hulgast. Kõik uuritavad allkirjastasid pärast uuringu eesmärkide, selle läbiviimise tingimuste ning kasutatavate ainete võimalike mõjude tutvustamist informeeritud nõusoleku lehe. Uuringuprotokolli ning informeeritud nõusoleku lehe vormi kiitis eelnevalt heaks Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika Komitee.

Uuringu ravifaasi kaasamiseks pidi uuritava seisund vastama käesoleva paanikahäire diagnostilistele kriteeriumitele (vastavalt DSM IV diagnostilistele tunnustele). Muude psüühikahäirete ning kehaliste haiguste samaaegne esinemine välistas uuringus osalemise. Ravile reageerimise kriteeriumideks olid 10. ravinädalaks saavutatud ning kogu eksperimentaalse perioodi vältel püsinud paanikahoogude puudumine vähemalt kahe eelnenud nädala jooksul ning seisundi muutus kliinilise üldhinnangu skaala (*Clinical Global Impression* – CGI) paranemise alaskaalal võrreldes ravieelse seisundiga kui „palju” või „väga palju paranenud”. Eksperimentaalsesse faasi lülitati kokku 18 eelnevale tsitalopraamikuurile nõuetekohaselt reageerinud haiget, neist 6 meest ning 12 naist. Uuritavate vanus kõikus vahemikus 19–47 aastat, keskmine vanus oli $34,5 \pm 9,3$ aastat. Kaasuva agorafobiaga oli uuringusse lülitatud haigetest 72%, 44%-l oli varem esinenud depressiivne episood. Provokatsioonifaasi lülitatud haigete põhilised kliinilised karakteristikud on esitatud tabelis 1 (lk. 18).

Kasutatud materjalid

Uuringus kasutati tsitalopraami originaalravimit Cipramil® (H. Lundbeck A/S, Taani) 20 mg tablettidena. Kasutatud CCK-4 (Trp-Met-Asp-Phe-NH₂) oli toodetud Clinalfa's (Merck Biosciences AG, Šveits), algsel kujul ampullides, igas 57 µg. Ampulli sisu lahustati enne provokatsiooni 2 ml steriilses füsioloogilises lahuses, millest provokatsiooniks kasutati 0,7 ml (20 µg CCK-4). CCK manustati kiire veenisüstena läbi eelnevalt paigaldatud kanüüli. Trüptofaani depletsioonil kasutatud aminohapped olid toodetud firmas SHS International Ltd. (Suurbritannia). Aminohapped kaaluti ja segati depletsiooniprotseduurile eelnenud päeval Raja apteegis vastavalt varem kirjeldatud

meetodile (Young et al. 1985). Aminohapete segu lahustati 150 ml kraanivees, millele maitse parandamiseks lisati 50 ml apelsinisiirupit.

Ravi

Haigeid raviti tsitalopraamiga 10 nädala vältel individuaalselt kohandatud annusega. Esimese nädala vältel oli tsitalopraami annus kõigil haigetel 10 mg päevas, edasi kohandati annust vastavalt ravimi individuaalsele talutavusele ning ilmnenud raviefektile. Tsitalopraami keskmine annus oli $18,9 \pm 4,4$ mg/p (vahemik 10–30 mg/p). 3 haiget kasutasid lisaks esimese 2–4 nädala vältel seoses ravi alustamisega kaasnenud kõrgeenenud ärevusega väikeses annuses alprasolaami (0,25–0,5 mg/p). Ravile nõutud määral reageerinud haiged lülitati uuringu eksperimentaalsesse faasi, mille vältel ravi tsitalopraamiga jätkus.

Hindamine

Diagnostilisel hindamisel kasutati DSM-IV-põhist struktureeritud diagnostilist instrumenti M.I.N.I. 5.0.0. (*Mini International Neuropsychiatric Interview* – M.I.N.I. 5.0.0.; Sheehan et al. 1998). Seisundi ning ravivastuse hindamiseks kasutati kliinilise üldhinnangu skaalat (CGI; Guy 1976) ning paanikahäire raskuse skaalat (*Panic Disorder Severity Scale* – PDSS; Shear et al. 1997). Meeleolu ning üldistunud ärevuse sümptomite hindamiseks kasutati Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamise skaalat (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* – MADRS; Montgomery and Åsberg 1979), Becki depressiooniskaalat (*Beck Depression Inventory* – BDI; Beck et al. 1961) ning Hamiltoni ärevuse hindamise skaalat (*Hamilton Anxiety Rating Scale* – HAS; Hamilton 1969).

TD ning CCK-4 provokatsioonist tingitud subjektiivsete elamuste hindamiseks

kasutati Bondi ja Laderi skaaladel põhinevaid visuaal-analoog skaalasid (*Visual Analogue Scales* – VAS; Bond, Lader 1974), mis põhinesid ärevuse (VAS-A, *anxiety*), üldise ebamugavustunde (VAS-D, *dyscomfort*) ning provokatsioonikogemuse ning spontaansete paanikahoogude sarnasuse (VAS-S, *similarity*) dimensionaalsel hindamisel 100 mm joonel. CCK-4 indutseeritud sümptomeid hinnati lisaks paanikasümptomite skaalal (*Panic Symptom Scale* – PSS; Bradwejn et al. 1991), mis hindab 18 DSM-IV-põhise paanikahoo sümptomi intensiivsust 5-pallisel skaalal (0 – ei esine, kuni 4 – väga tugev), samuti hinnati skaala koguskoori. Paanikahoo esinemiseks pidid olema täidetud kõik järgnevad kriteeriumid: a) vähemalt nelja äkki tekkinud, vähemalt mõõduka intensiivsusega paanikasümptomi olemasolu, b) PSS ärevuse/hirmu/kartuse skoor vähemalt 2 (mõõdukas), c) vähemalt mõõduka tugevusega ärevus (> 35 %) VAS-A skaalal ning d) vähemalt mõõdukas sarnasus eksperimentaalse ning spontaanse paanikahoo vahel (>35 % VAS-S skaalal).

Arteriaalse vererõhu (VR) ja pulsisageduse (PS) mõõtmiseks kasutati automaatset sfügmomanomeetrit (Dinamap Pro 100, Criticon, Tampa, FL, USA).

Plasma vaba trüptofaani ja trüptofaani üldsisalduse määramiseks kasutati isokraatilist vedelikkromatograafiat (lõpp-punkti määramine UV-detektoriga), mille katsesisesed ning katsetevahelised varieeruvuskoeffitsiendid trüptofaani üldsisalduse ja vaba trüptofaani jaoks olid vastavalt 9% ning 5,2% (n=9) ja 13,5% ning 6,9% (n=5). Pika ahelaga aminohapete (*large chain amino acids* (LNAA)) määramiseks kasutati vedelikkromatograafiat UV-detektoriga (gradienteluatsioon ja lõpp-punkti määramine fluorestsentsiga). Valiidsusanalüüs näitas, et kõigi uuritud aminohapete jaoks olid varieeruvuskoeffitsiendid kogu aminohapete standardkõvera ulatuses alla 14%. Analüüsid

teostati Oxfordi Ülikoolis Suurbritannias.

Protseduurid

TD/CCK-4 provokatsioonid viidi läbi topeltpimedal, platseebokontrolliga, tasakaalustatud ristmeetodil, mille kohaselt iga uuritav osales kahel sarnase korraldusega katsepäeval. Katsed toimusid umbes nädalase vahega (5–20 päeva, keskmiselt 9 päeva), esimene ligikaudu 11. nädalal (74.–105. uuringupäeval) ning teine ligikaudu 12. nädalal (81.–112. uuringupäeval). Depletsioonipäeval said uuritavad trüptofaanivaba aminohapete segu, kontrollpäeval sisaldas muus osas sama segu ka trüptofaani. Jookide järjekord määrati juhuslikult, järjekord jäi pimendatuks uuringu lõpuni. TD viidi läbi vastavalt standardprotokollile (Young et al. 1985). Uuringule eelnenud 24 tunni jooksul järgisid uuritavad vähese trüptofaanisisaldusega standarddieeti, uuringupäeval hoidusid toidust alates keskööst. Uuringupäeval saabusid uuritavad uuringukeskusesse kella 8-ks, jäid kogu uuringupäevaks samasse ruumi, kus nad lamasid või istusid, lubatud oli juua vett. Umbes kell 8.20, pärast esialgset seisundi hindamist, mõõdeti VR, PS ning VAS-A baastasemed ning võeti vereanalüüs TRP ning LNAA baastasemete määramiseks. Umbes kell 8.30 jõid uuritavad aminohapete segust valmistatud joogi. Kahetunniste intervallidega mõõdeti VR, PS ning VAS-A. Kell 13.00 paigaldati küünarvarre veeni kanüül, mille avatuna hoidmiseks manustati uuritavale aeglaselt füsioloogilist lahust. Pärast provokatsioonieelset hindamist, umbes kell 13.20 võeti läbi kanüüli vereanalüüs TRP ning LNAA määramiseks. Umbes kell 13.30, pärast VR, PS ning VAS-A mõõtmist, süstiti läbi kanüüli CCK-4 (20 µg). Järgneva 2 minuti jooksul mõõdeti 30-sekundiliste intervallidega VR, PS, VAS-A, mõõtmisi korrati ka 5. ning 15. minutil. Pärast CCK-4 indutseeritud sümptomite vaibumist hinnati sümptomite maksimaalset intensiivsust PSS,

VAS-A, VAS-D ning VAS-S abil. Pärast viimaseid mõõtmisi eemaldati kanüül ning rahuldavas seisundis uuritaval lubati lahkuda. Järgneva 24 tunni jooksul võimaldati uuritavale vajadusel telefonikontakt.

Statistika

Andmete analüüsimiseks kasutati tarkvarapaketti STATISTICA 5.1 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA). Mitteparameetriliste andmete analüüsimiseks kasutati Wilcoxon'i sobitatud paaride testi ja Mann-Whitney U-testi. Proportsioonide võrdlemiseks kasutati Pearsoni χ^2 testi. TD-grupi ning kontrollgrupi CCK-4 mõjul ilmnunud kardiovaskulaarste reaktsioonide võrdlemiseks kasutati ühesuunalist dispersioonanalüüsi (ANOVA). Andmed on esitatud keskmiste väärtustena koos standardhälvetega (SD). 18-liikmeline uuritavate grupp andis paanikahoogude sageduse 50%-lise muutuse avastamiseks 90% statistilise jõu (olulisuse tase 5%).

Tulemused

Plasma trüptofaanitase

Plasma TRP-baastasemed TD ning kontrollpäeval oluliselt ei erinenud (tabel 2, lk. 18). Viis tundi pärast depletsioonisegu joomist olid plasma kogu-TRP ning vaba-TRP tasemed alanenud baastasemega võrreldes vastavalt 73% ning 69%. Sama kaua pärast kontrolljoogi joomist olid vaba- ning kogutrüptofaani keskmised tasemed tõusnud vastavalt 369% ning 138%. Keskmise TRP/LNAA suhe vähenes TD päeval 92% ning kontrollpäeval 46%. Toodud andmed näitavad, et teostatud TD vähendas aju TRP-kättesaadavust efektiivselt.

Provokatsioonieelsed efektid

Depletsioonipäeval ning kontrollpäeval vahetult keskusesse saabumise järgselt tehtud psühholoogilise ning kardiovaskulaarse hindamise näitude osas kahe päeva vahel erinevusi ei ilmnenu. TD ise olulisi psühholoogilisi või kardiovaskulaarseid muutusi ei põhjustanud (andmeid ei ole esitatud). Vastavate muutujate provokatsioonieelsed baasnäitajad olid sarnased (tabel 3, lk. 19).

Provokatsioonijärgsed efektid

TD mõju provokatsioonijärgsetele psühholoogilistele ja kardiovaskulaarsetele näitajatele on esitatud tabelis 4 (lk. 19). CCK-4 põhjustas paanikahoo umbes kolmandikul uuritavatest nii TD kui ka kontrollpäeval (vastavalt $n=5$, 27.8% ja $n=6$, 33.3%; $\chi^2=0.13$, $df=1$, $p=0.72$). TD ei mõjutanud oluliselt ei PSS koguskoori ega ka PSS kognitiivsete või somaatiliste sümptomite alaskoore (joonis 1, lk. 20). CCK-4 suurendas subjektiivset ärevus- ning ebamugavustunnet, mis peegeldus vastavalt VAS-A ning VAS-D skooride olulises tõus. Kahe provokatsioonipäeva VAS-A ning VAS-D maksimumide keskmised omavahel oluliselt ei erinenud. Ka kahe provokatsioonipäeva VR- ning PS-muutustes olulist erinevust ei ilmnenu. Meeste ning naiste grupi andmete eraldi analüüs ei toonud esile paanikahoogude esinemissageduse olulist erinevust TD ning kontrollpäeval. Ka andmete analüüs ravivastuse rangema määratluse valguses (paanikahoogude puudumine vähemalt 2 nädala vältel ning PDSS skoori vähemalt 50%-line langus, mis püsis kogu eksperimentaalse faasi kestel; $n=14$) või vaid täieliku remissiooni saavutanute alagrupi andmete analüüs (paanikahoogude puudumine ning PDSS-skoor ≤ 3 , kusjuures ühegi üksiksümptomi väärtus ei tõuse üle 1; $n=8$) psühholoogiliste ega kardiovaskulaarsete näitajate osas TD ning kontrollpäeva vahel

olulist erinevust esile ei toonud (andmeid ei ole eraldi välja toodud).

Diskussioon

Saadud tulemused näitavad, et aju 5-HT-taseme ajutine alandamine TD meetodil eelnevalt 10-nädalasele SSTI tsitalopraamikuurile reageerinud paanikahäirega haigetel ei mõjuta CCK-4-st tingitud psühholoogilisi ning kardiovaskulaarseid sümptomeid. Siinses uuringus vastusena CCK-4 manustamisele ilmnenud paanikahoogude esinemise sagedus, *ca* 30% uuritavatest (mis on oluliselt vähem kui ravimata paanikahäirega haigetel täheldatav 75–100%), on võrreldav varasemates uuringutes saadud tulemustega (van Megen et al. 1997, Shlik et al. 1997). Seega võib järeldada, et CCK-4 panikogeenne toime vähenes tsitalopraami mõjul oluliselt. TD märgatava mõju puudumine tsitalopraami paanikavastasele toimele räägib esmapilgul vastu Bell'i ja kolleegide tulemustele, mille kohaselt TD kõrvaldas teise SSTI, nimelt paroksetiini paanikavastase toime paanikahoogude provotseerimisel bensodiasepiinireseptorite antagonisti flumaseeniiliga (Bell et al. 2002). Siinsete andmete valguses näib olevat võimalik, et SSTI mõjul kujunev alanenud CCK-4-tundlikkus on seotud muude mehhanismidega kui aju 5-HT suurenenud kättesaadavus ning et 5-HT moduleeriv toime CCK-4 ning flumaseeniili panikogeensele toimele võib olla erinev.

5-HT paanikavastase toime hüpoteesi kohaselt (Deakin, Graeff 1991) tundus ootuspärane, et aju 5-HT-taseme alandamine tingib suurenenud CCK-4-tundlikkuse. Näib siiski, et seosed võivad olla komplitseeritumad. Ühes varasemas uuringus tervete vabatahtlike meestega näitasid Koszycki ning kolleegid (1996), et kuigi TD võimendas CCK-4 indutseeritud adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), kortisooli ning prolaktiini

seerumitaseme tõusu, ei mõjutanud see CCK-4 panikogeenset toimet. Need tulemused viitavad võimalusele, et 5-HT-süsteem mõjutab küll CCK-4 neuroendokriinset, kuid mitte psühholoogilist toimet. Hiljem näitasid Depot ja kolleegid (1999), et selektiivse 5-HT₃-retseptori antagonisti ondansetrooni akuutsel manustamisel vähenes oluliselt nii CCK-4 panikogeenne kui ka endokriinne (kortisooli, kasvuhormooni ning prolaktiini taseme tõus) toime. Seega, vähemalt 5-HT₃ ülekande osas, ei leevenda CCK-4-st tingitud paanikasümptomeid 5-HT-süsteemi mõju tõus, vaid selle vähenemine. Tähelepanu väärib ka asjaolu, et kroonilisel manustamisel ondansetroni nimetatud mõju kadus. See osutab ilmselt adaptatiivsetele muutustele, mille mõjul ondansetrooni esialgne paanikavastane toime kaob.

Üks võimalus meie tulemuste seletamiseks on oletada, et SSTI mõjul toimuvad vahetud muutused ka CCK ülekandesüsteemis. Bradwejn ja Koszycki on oletanud, et PH üheks põhjuseks võib olla CCK-2 retseptorite kõrgeenenud tundlikkus PH-haigetel (Bradwejn, Koszycki 1994b) – hüpotees, mis aitaks seletada ka paljudes uuringutes leitud PH-haigete ning tervete kontrollisikute erinevat tundlikkust CCK-4 manustamisele (Bradwejn et al. 1991). Võiks arvata, et SSTI kroonilisel manustamisel toimub oletatud hüpersensitiivsete CCK-2 retseptorite desensitiseerumine. Varasematest uuringutest on andmeid, et 5-HT-taseme tõus mõnes ajupiirkonnas võib põhjustada CCK suurenenud vabanemist (Raiteri et al. 1993; Rosen et al. 1995), mis omakorda võib aja jooksul viia CCK retseptorite tundlikkuse alanemisele. Seega võiks oletada, et SSTI-de mõjul (üle 5-HT-taseme tõusu) CCK tase mõnes ajupiirkonnas esialgu tõuseb, seletades vahest ka osaliselt nende ravimite kasutamisel ravi alguses tihti täheldatavat ärevuse tõusu. Aja jooksul kujunev CCK-2 retseptorite desensitisatsioon aga 5-HT tasemest sünapspilus

enam otseselt ei sõltu. Selline seletus sobib ka prekliiniliste andmetega, mille kohaselt SSTI mõjul toimub esialgu CCK ülekande ning CCK retseptorite hulga suurnemine (Rosen et al. 1995; Kõks et al. 1999). Kroonilise raviga näivad need muutused taanduvat. Nii leidsid Harro ja kolleegid (1997), et pikaajaline ravi erinevate antidepressantidega, sealhulgas SSTI-dega, ei mõjutanud CCK retseptorite tihedust ega ka CCK-taoliste peptiidide sisaldust. Kui reaktsiooni CCK-4-le määrab pigem CCK-2 retseptorite tundlikkus kui sünaptilise 5-HT hulk, on mõistetav, miks TD ei mõjuta CCK-4 tundlikkust ei tervetel vabatahtlikel ega ka PH-haigetel sellisel määral, nagu ta näib seda tegevat mõne teise panikogeeni korral olgu siis tervetel vabatahtlikel (Goddard et al. 1995; Klaassen et al. 1998; Miller et al. 2000) või veelgi tugevamalt PH-haigetel (Kent et al. 1996; Miller et al. 2000; Schruers et al. 2000), sealhulgas neil, kes on raviga saavutanud remissiooni (Bell et al. 2002). See hüpotees sobib ka Koszycki ning kolleegide (1996) eelnimetatud uuringu tulemustega, mille kohaselt TD ei mõjutanud CCK-4 panikogeenset toimet tervetel vabatahtlikel. Kuna nimetatud uuringus TD stresshormoonide vabanemist siiski võimendas ning CCK-4 tingitud AKTH plasmataseme märgatavat tõusu on seostatud paanikahoogude patofüsioloogiaga (Koszycki et al. 1998; Strohle et al. 2000), oleks olnud huvitav hinnata ravitud PH-haigete hormonaalset reaktsiooni CCK-4 manustamisele, mida aga siinne uuring ei käsitlenud.

Käesoleva uuringu tulemuste hindamisel tuleb arvestada rea kitsendustega. Esiteks, TD põhjustas keskmise vaba TRP-taseme languse umbes 70% ulatuses. Seda peetakse aju serotoniinitaseme märgatava muutuse saavutamisel piisavaks, kuigi ei saa välistada, et TRP-taseme ulatuslikum muutus oleks võinud käitumuslikke muutusi esile

tuua. Teiseks oli siinsel uuringul piisavalt statistilist jõudu vaid paanikahoogude suure – 50% muutuse avastamiseks, väiksema efekti märkamiseks oleksime vajanud suuremat uuritavate gruppi.

Järeldused

Siinne uuring näitas, et tsentraalse 5-HT-taseme lühiajaline langus ei kõrvalda SSTI-ravi paanikavastast mõju CCK-4 indutseeritud paanikahoogudele. Saadud tulemus, mis erineb teise panikogeeni, flumaseeni kasutamisel saadud andmetest, osutab võimalusele, et 5-HT moduleeriv toime CCK-4 ning flumaseeni panikogeensele toimele võib olla erinev, viidates ehk üldisemalt 5-HT erinevale modulatoorsele rollile erinevate panikogeenide korral. Siinsete andmete valguses näib, et SSTI mõjul kujunev vähenenud CCK-4-tundlikkus on seotud lisaks ravi mõjul tekkivale aju sünaptilise 5-HT taseme tõusule ka muude mehhanismidega. Üheks võimaluseks on oletada, et SSTI mõjul toimuvad muutused CCK ülekandesüsteemis eneses, näiteks aja jooksul kujunev CCK-2 retseptorite desensitisatsioon, mis 5-HT-tasemest sünapilil enam otseselt ei sõltu.

Kokkuvõte

Uurimistöö põhjendus: Belli ja kolleegide tööst (2002) nähtub, et aju serotoniinitaseme (5-HT) alanemine soodustab paanikahoogude avaldumist ning et selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibeerijate (SSTI) paanikavastane toime sõltub aju 5-HT-tasemest.

Eesmärgid: Meie eesmärgiks oli hinnata akuutse trüptofaani depletsiooni (TD) mõju koletsüstokiniini tetrapeptiidist (CCK-4) tingitud sümptomitele 10-nädalase tsitalopraamikuuri mõjul oluliselt paranenud paanikahäirega (PH) haigetel.

Meetodid: Uuringus osales 18 haiget (6 meest ja 12 naist, keskmine vanus 34,5 aastat). Uuring viidi läbi topeltpimedal, platseebokontrolliga, taskaalustatud ristmeetodil. Uuritavatele tehti nädalase intervalliga kaks CCK-4 provokatsiooni (korraga 20 µg), millele eelnevalt manustasid uuritavad vastavalt trüptofaanivabast aminohapete segust valmistatud joogi või kontrolljoogi.

Tulemused: TD ning kontrolltingimustel, vastusena CCK-4 manustamisele avaldunud reaktsioonides olulisi erinevusi ei ilmnunud. Paanikahoog avaldus depletsioonitingimustel 27,8% haigetest ning peale kontrolljoogi manustamist 33,3% haigetest ($\chi^2=0.13$, $p=0.72$). TD ei mõjutanud oluliselt paanikasümptomite intensiivsust, subjektiivse ärevustunde tugevust ega mõõdetud kardiovaskulaarseid näitajaid.

Järeldused: Siinne uuring näitas, et aju serotoniinisisalduse akuutne alandamine TD abil eelneva tsitalopraamikuuri mõjul märgatavalt paranenud PH haigete reaktsiooni CCK-4 manustamisele oluliselt ei mõjuta. Seega võib varasemates uuringutes ilmnunud PH-ga haigetel SSTI ravi mõjul avaldunud CCK-4-tundlikkuse langus olla lisaks aju 5-HT-taseme muutusele seotud veel muude mehhanismidega. Ühe võimaliku mehhanismina tuleb kõne alla aju koletsüstokiniinireseptorite tundlikkuse vähenemine.

Abstract

Rationale: Data by Bell et al. (2002) suggest that a decrease in the serotonin (5-HT) neurotransmission predisposes to panic attacks and that the antipanic effect of SSRI-s depends upon the availability of 5-HT in the brain.

Objectives: Our aim was to assess the effect of acute tryptophan depletion (TD) on cholecystinin-tetrapeptide (CCK-4)-induced symptoms in patients with panic disorder (PD) who had responded to a 10-week treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) citalopram.

Methods: A total of 18 patients (6 males and 12 females, mean age 34.5 years) received a tryptophan-free amino acid drink and a control drink, followed by a CCK-4 challenge (20 µg), one week apart in a double-blind crossover design,.

Results: The results showed no significant differences in response to the CCK-4 challenge between the TD and the control conditions. Panic rate after CCK-4 challenge was 27.8 % after depletion and 33.3 % after control drink ($\chi^2=0.13$, $p=0.72$). No significant effects of TD were observed in panic intensity scores, subjective anxiety, or cardiovascular indices.

Conclusions: This study demonstrates that an acute lowering of brain 5-HT availability with TD does not affect response to a CCK-4 challenge in PD patients successfully treated with citalopram. Thus, the reduction of CCK-4 sensitivity following SSRI-treatment in patients with PD may additionally be related to mechanisms other than 5-HT availability in the brain, possibly to a reduction in brain cholecystinin receptor sensitivity.

Tabel 1. Patsientide kliinilised ja demograafilised karakteristikud

Karakteristik	Keskmine $\pm$ SD (vahemik)
Vanus PH alguses (aastad)	26.8 $\pm$ SD (15–42)
PH kestus enne uuringusse lülitamist (kuud)	93.7 $\pm$ SD (3–300)
PDSS baastase / 10. nädalal	12.1 $\pm$ 3.6 (6–20) / 2.4 $\pm$ 2.8 (0–9)
HAS baastase / 10. nädalal	19.3 $\pm$ 7.0 (3–33) / 5.5 $\pm$ 3.4 (0–14)
MADRS baastase / 10. nädalal	8.0 $\pm$ 4.1 (0–14) / 2.3 $\pm$ 1.9 (0–7)
BDI baastase / 10. nädalal	13.4 $\pm$ 7.5 (0–32) / 2.8 $\pm$ 3.4 (0–12)

Lühendid: SD – standardhälve, PH – paanikahäire, PDSS – paanikahäire raskuse skaala, HAS – Hamilton'i ärevuseskaala, MADRS – Montgomery-Åsberg'i depressiooniskaala, BDI – Beck'i depressioon'i skaala.

Tabel 2. TD ja kontrolljoogi mõju plasma TRP tasemele ja TRP/LNAA suhtele

	Vaba TRP		Kogu TRP		TRP/LNAA	
	Baastase	300 min	Baastase	300 min	Baastase	300 min
TD	2.5 $\pm$ 1.7	0.6 $\pm$ 0.4	49.9 $\pm$ 13.9	12.1 $\pm$ 6.1	0.109 $\pm$ 0.05	0.008 $\pm$ 0.01
Kontroll	1.8 $\pm$ 1.6	6.0 $\pm$ 4.0	53.2 $\pm$ 18.3	110.1 $\pm$ 23.2	0.114 $\pm$ 0.05	0.061 $\pm$ 0.02

Keskmised $\pm$ SD nmol/ml.

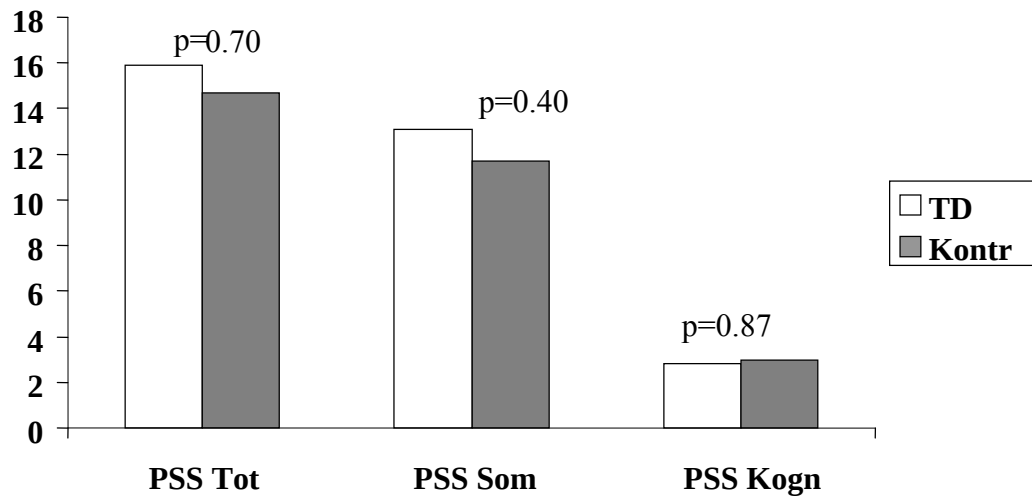
**Tabel 3. Psühholoogiliste ja kardiovaskulaarsete näitajate baasväärtused
(keskmine $\pm$ SD)**

Skaala	TD	Kontroll
MADRS	1.9 $\pm$ 1,9	2.2 $\pm$ 2.1
BDI	2.6 $\pm$ 3,0	3,0 $\pm$ 3,3
HARS	3.2 $\pm$ 2.9	4,0 $\pm$ 3,5
VAS-A	9.5 $\pm$ 11.7	5.9 $\pm$ 8.9
SVR (mmHg)	115.3 $\pm$ 11.0	112.1 $\pm$ 10.2
DVR (mmHg)	68.5 $\pm$ 7.8	68.1 $\pm$ 6.4
PS (lööki minutis)	68.6 $\pm$ 11.1	67.2 $\pm$ 9.1

Tabel 4. TD mõju CCK-4 provokatsioonijärgsetele keskmistele psühholoogilistele ja kardiovaskulaarsetele näitajatele (keskmine $\pm$ SD)

	TD - päev	Kontrollpäev	Mann-Whitney U-test	p
Psühholoogilised näitajad				
VAS ärevus	47.2 $\pm$ 27.3	47.3 $\pm$ 32.0	161.0	0.99
VAS ebamugavus	61. $\pm$ 31.8	56.8 $\pm$ 33.4	141.0	0.90
VAS sarnasus	30.6 $\pm$ 28.1	33.7 $\pm$ 28.0	147.0	0.64
Kardiovaskulaarsed näitajad				
SVR max	121.2 $\pm$ 9.3	120.7 $\pm$ 14.2	152.0	0.76
DVR max	72.1 $\pm$ 8.7	72.2 $\pm$ 6.9	158.0	0.90
PS max	84.2 $\pm$ 11.1	80.8 $\pm$ 12.6	135.0	0.39

Joonis 1. Paanikasümptomite intensiivsus PSS (keskmised)



Lühendid: PSS – paanikasümptomite skaala; Tot – koguskoor; Som – somaatiliste sümptomite alaskoor; Kogn – kognitiivsete sümptomite alaskoor; TD – depletsioonipäev; Kontr – kontrollpäev.

Kasutatud kirjandus

1. Beck AT, Ward CH, Mendelson M (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561-567.
2. Bell CJ, Nutt DJ (1998) Serotonin and panic. Br J Psychiatry 172:465 - 471.
3. Bell C, Forshall S, Adrover M, Nash J, Hood S, Argyropoulos S, Rich A, Nutt DJ (2002) Does 5-HT restrain panic? A tryptophan depletion study in panic disorder patients recovered on paroxetine. J Psychopharmacology 16:5-14.
4. Bond AJ, Lader MH (1974) The use of analogue scales in rating subjective feelings. Br J Psychology 47:211-218.
5. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C (1991) Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioural findings. Arch Gen Psychiatry 48:603-607.
6. Bradwejn J, Koszycki D (1994a) Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. A J Psychiatry 151:261-263.
7. Bradwejn J, Koszycki D (1994b) The cholecystokinin hypothesis of anxiety and panic disorder. Ann NY Acad Sci 1994 713:273-282.
8. Deakin JFW, Graeff FG (1991) 5-HT and mechanisms of defence. J Psychopharmacol 5:305-315.
9. Depot M, Caille G, Mukherjee J, Katzman MA, Cadieux A, Bradwejn J (1999) Acute and chronic role of 5-HT₃ neuronal system on behavioral and neuroendocrine changes induced by intravenous cholecystokinin tetrapeptide

- administration in humans. *Neuropsychopharmacology* 20:177-187.
10. Goddard AW, Shlomskas DE, Walton KE, Augeri FM, Charney DS, Heninger GR, Goodman WK, Price LH (1994) Effects of tryptophan depletion in panic disorder. *Biol Psychiatry* 36:775-777.
 11. Goddard AW, Charney DS, Germaine M, Woods SW, Heninger GR, Krystal JH, Goodman WK, Price LH (1995) Effects of tryptophan depletion on responses to yohimbine in healthy human subjects. *Biol Psychiatry* 38:74-85.
 12. Guy W (1976) *NCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. 3rd ed. Rockville, MD: National Institute for Mental Health.
 13. Hamilton M (1969) Diagnosis and rating of anxiety. *Br J Psychiatry (Special publication)*: 76-79.
 14. Harro J, Vasar E, Bradwejn J (1993) CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 14:244-249.
 15. Harro J, Löfberg C, Pähkla R, Matto V, Rägo L, Orelund L, Allikmets L (1997) Different molecular forms of cholecystokinin and CCKB receptor binding in the rat brain after chronic antidepressant treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 355:57-63.
 16. Kent JM, Coplan JD, Martinez J, Karmally W, Papp LA, Gorman JM (1996) Ventilatory effects of tryptophan depletion in panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res* 64:83-90.
 17. Klaassen T, Klumperbeek J, Deutz NEP, van Praag HM, Griez E (1998) Effects of tryptophan depletion on anxiety and on panic provoked by carbon dioxide challenge. *Psychiatry Res* 77:167-174.

18. Koks S, Bourin M, Voikar V, Soosaar A, Vasar E (1999) Role of CCK in anti-exploratory action of paroxetine, 5-HT reuptake inhibitor. *Int J Neuropsychopharmacol* 2: 9-16.
19. Koszycki D, Zacharko RM, Le Melledo JM, Young SN, Bradwejn J (1996) Effect of acute tryptophan depletion on behavioral, cardiovascular, and hormonal sensitivity to cholecystokinin-tetrapeptide challenge in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 40: 648-655.
20. Koszycki D, Zacharko RM, Le Melledo JM, Bradwejn J (1998) Behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine profiles following CCK-4 challenge in healthy volunteers: a comparison of panickers and nonpanickers. *Depress Anxiety* 8:1-7.
21. Maron E, Shlik J (2006) Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 31:1-11.
22. Miller HE, Deakin JF, Anderson IM (2000) Effect of acute tryptophan depletion on CO₂-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. *Br J Psychiatry* 176:182-188.
23. Montgomery SA, Åsberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389.
24. Raiteri M, Paudice P, Vallebuona F (1993) Release of cholecystokinin in the central nervous system. *Neurochem Int.* 22:519-527.
25. Rosen A, Franck J, Brodin E (1995) Effects of acute systemic treatment with the 5-HT-uptake blocker alaproclate on tissue levels and release of substance P in rat periaqueductal grey. *Neuropeptides* 28:317-324.
26. Schruers K, Klaassen T, Pols H, Overbeek T, Deutz NEP, Griez E (2000) Effects of

tryptophan depletion on carbon dioxide provoked panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 93:179-187.

27. Shear KM, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, Gorman JM, Papp LA (1997) Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 154:1571-1575.
28. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59:22-33.
29. Shlik, J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Bradwejn J (1997) Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular, and neuroendocrine responses to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 22:332-340.
30. Strohle A, Holsboer F, Rupprecht R (2000) Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide- induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 22:251-256.
31. Van Megen HJGM, Westenberg HGM, den Boer JA, Slaap B, Scheepmakers A (1997) Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. *Psychopharmacology* 129:357-364.
32. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997) The effect of Citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 170:549-553.
33. Young SN, Smith SE, Phil RO, Ervin FR (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87:173-177.

Tänuavaldused

Tänan kõiki uuringus osalenud patsiente. Sügav tänu kolleegidele, kelle pühendunud kaasabil siinne töö valmis: eeskätt juhendajatele prof. Veiko Vasarale, dr. Jakov Shlikile, samuti prof. David J. Nuttile Bristol Ülikoolist ning dr. Eduard Maronile. Tänu hr. M. Franklinile Oxfordi Ülikoolist plasma aminohapete sisalduse määramise eest, hr. A. Scottile SHS Internationalit, kes korraldas aminohapete saatmise, Raja Apteegi proviisoritele aminohapete kaalumise eest, uuringuõdedele Katri Söötile, Merle Taevikule ja Birgit Aumestele nende abi eest protseduuride ning mõõtmiste korraldamisel ning dotsent Külli Habichtile TÜ eesti ja üldkeeleteaduse instituudist siinse töö keelelise kohendamise eest.

Uuringu läbiviimine sai teoks tänu Wellcome Trusti Uurimistöö grandile (Collaborative Research Initiative Grant from the Wellcome Trust) dr. J. Shlikile Tartu Ülikoolist Eestis ning dr. D. Nuttile Bristol Ülikoolist Inglismaal.

Väitekirja teemal avaldatud publikatsioonid:

Toru, I.; Shlik, J.; Maron, E.; Vasar, V.; Nutt, D. (2006). Tryptophan depletion does not modify response to CCK-4 challenge in patients with panic disorder after treatment with citalopram. *Psychopharmacology*, 186, 107–112.