

Gyorsan ható antidepresszánsok hatása az alvás-ébrenlétre

Doktori tézisek

Koncz Szabolcs

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bagdy György, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Hernádi István, PhD, egyetemi tanár
Dr. Bódizs Róbert, PhD, tudományos főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Zelkó Romána, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Miklya Ildikó, PhD, egyetemi docens

Dr. Tóth Attila, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2024

1. Bevezetés

A jelenleg forgalomban levő orális antidepresszánsok jellemzője, hogy bár neurokémiai hatásukat percek-en-órákon belül kifejtik, a terápiás hatások megjelenése a kezelés megkezdését követően hetekkel később alakul ki. Az öngyilkossági rizikóval rendelkező betegek kezelése során ez a lassan kialakuló terápiás hatás különösen problémát jelent. Másfelől a mellékhatások már a kezelés kezdetén is jelen vannak, ezek akár súlyosbítják a depresszió tüneteit, így növelve akár az öngyilkossági rizikót.

A kizárólag monoaminerg hatáskomponenssel rendelkező antidepresszánsok több évtizedes fejlesztése során sikereket csak a mellékhatások mérséklésében sikerült elérni, a terápiás hatások szempontjából nem történt valódi előre lépés.

Az antidepresszáns gyógyszerfejlesztésben egy teljesen új irányzat kialakulását jelentette, amikor igazolódott, hogy olyan vegyületek is léteznek, amelyek a depresszió tüneteit órákon belül képesek enyhíteni. Ezeket a szereket nevezzük gyorsan ható antidepresszánsoknak, amelyek a terápiás hatásukat 1-2 órán belül kifejtik. A gyorsan ható antidepresszánsok első képviselője az alacsony, szubanesztetikus dózisban alkalmazott N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonistá ketamin.

Jelenleg gyorsan ható antidepresszánsként forgalomban a ketamin (S)-enantiomere, az (S)-ketamin van, amelyet a terápia rezisztens depresszió adjuváns kezeléseként engedélyeztek a gyógyszerhatóságok. A ketamin másik enantiomere, az (R)-ketamin esetében is felmerült a potenciálisan gyorsan kialakuló antidepresszáns hatás egy kedvezőbb mellékhatásprofil mellett.

Jelenleg is intenzív kutatások zajlanak a ketaminhoz hasonló vegyületek fejlesztése céljából. A gyorsan kialakuló antidepresszáns hatásokért felelős mechanizmusok összetettségét mutatja, hogy nem csak kizárólag a glutamáterg rendszeren ható szerek, de az antikolinerg tulajdonsággal rendelkező szkopolamin, a 5-HT_{2C} receptor antagonistá hatással rendelkező kísérleti vegyületek, valamint a széles körben alkalmazott opioid fájdalomcsillapító tramadol esetében is felmerült a potenciálisan gyorsan kialakuló antidepresszáns hatás.

A gyorsan ható antidepresszánsok akut és tartós terápiás hatásait a szinaptikus plaszticitásra kifejtett gyors és jelentős mértékű hatásainak tulajdonítják. A szinaptikus plaszticitás a központi idegrendszer egyik legalapvetőbb és legfontosabb funkciója, amely magába foglalja az összetett információk érzékelésének, értékelésének és tárolásának képességét, valamint a későbbi

kapcsolódó ingerekre adott megfelelő, adaptív válaszokat. A szinaptikus plaszticitásban fellépő zavarok kulcsszerepet játszanak számos betegség, köztük a depresszió patofiziológiájában is. Rágcsálókban végzett kísérletek pedig megerősítették, hogy a krónikus stressz a prefrontális kéreg (prefrontal cortex, PFC) és hippokampusz neuronjainak és gliasejtjeinek az atrófiáját és számának csökkenését okozza. A krónikus *restraint* stressznek kitett rágcsálók mediális PFC-ében levő piramis sejtek apikális dendritjeinek a száma és hossza is lecsökken. A depresszió kezelésében kiemelkedő jelentőséggel bírnak azok a vegyületek, amelyek fokozzák a neuroplaszticitást és az új szinaptikus kapcsolatok kialakulását.

Egyetlen szubanesztetikus ketamin dózis akut neurokémiai hatása perctől-órákig tart, míg az antidepresszáns hatásának csúcspontja az adagolást követő 24 órában tetőzik és 7 napig is tarthat. Ez alapján felmerült, hogy a ketamin antidepresszáns hatása kapcsolatba hozható az alvásra és az alvás szabályozásra kifejtett hatásaival is.

Az alvás nélkülözhetetlen szerepet tölt be az idegi plaszticitásban, a tanulási és memória folyamatokban. Sokáig passzív tevékenységként tartották számon, mivel az ébrenléti állapottól eltérően, a külső ingerekre adott válaszreakció az alvó

egyénnél jelentősen csökkent. Az elektroencefalográfia (EEG) felfedezését követően azonban kimutathatóvá vált, hogy bizonyos agyi aktivitás az alvás közben is jelen van.

A depresszió és alvás közötti komplex kapcsolat természete a rendelkezésre álló számos szakirodalmi adat fényében sem kellőképpen tisztázott. A kapcsolatot bonyolítja, hogy a két jelenség egymásra visszaható, illetve két irányú folyamat is lehet. A depressziós betegek 90%-a alvászavarokban szenved, az alvás zavarok hosszú távú fennállása pedig növeli a depresszió rizikóját, sőt az alvászavarok súlyossága a depressziós betegek öngyilkossági hajlamát is fokozhatja. Az sem elhanyagolható, hogy külső környezeti tényezők például a súlyos stressz alvászavart és depressziót is kiválthat.

A depressziós betegek alvására jellegzetes eltérések jellemzők, többek között, lerövidül a gyors szemmozgással járó (REM) alvás latencia, megnövekedik a REM alvásban töltött idő mennyisége, emellett lecsökken a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvás alatti delta EEG teljesítmény. Ezekre a paraméterekre a forgalomban levő klasszikus antidepresszáns szerek többsége jellegzetes hatásokat mutat. A monoamin visszavétel gátló szerek elsősorban a REM alvás paramétereit befolyásolják, nevezetesen megnövelik a REM latenciát és

csökkentik a REM alvás mennyiségét. A 5-HT₂ receptor antagonistá hatásokkal rendelkező antidepresszánsok krónikus adagolása pedig fokozza a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményt. A gyorsan ható és a potenciálisan gyorsan ható antidepresszánsok alvás-ébrenlétre gyakorolt hatásairól kevés adat áll rendelkezésre, különösen az (S)- és (R)-ketamin, valamint a tramadol esetében.

2. Célkitűzések

Az antidepresszánsok jellegzetes hatásokat gyakorolnak az alvás-ébrenlét paramétereire, ezek egy része pedig a klinikai terápiás hatás markereiként is szolgálhatnak. A hagyományos antidepresszívumokat az alvás-ébrenlétre kifejtett hatásaik alapján különböző kategóriákba sorolhatjuk, alapvetően elkülönítjük az aktiváló vagy szedatív hatásokkal rendelkező szereket, de csoportosíthatjuk az alapján is, hogy a REM alvás paramétereit vagy a NREM alvás minőségét befolyásolják. Kérdéses, hogy az új típusú, gyorsan ható antidepresszánsok mely típusba sorolhatók, vagy esetleg e tekintetben egy új csoportot képeznek-e.

A bizonyítottan gyors antidepresszív hatással rendelkező alacsony dózisu racém ketamin alvás-ébrenlét paramétereire

kifejtett hatásait humán és patkány vizsgálatokban is leírták, viszont az alacsony dózisu ketamin enantiomerek hatásairól nincs megfelelő mennyiségű adat. A tramadol esetében, annak ellenére, hogy széleskörben alkalmazott fájdalomcsillapító, szintén hiányos a tudásunk e tekintetben.

Ebből adódóan a következő célkitűzéseink voltak:

1. Milyen hatással rendelkezik a 15 mg/kg-os dózisban alkalmazott (S)-ketamin vagy (R)-ketamin kezelés a krónikus *restraint* stressz depresszió modellel kiváltott depresszió-szerű magatartásokra a patkány kényszerített úszás teszten?
2. Milyen hatással rendelkezik a 15 mg/kg-os dózisban alkalmazott (S)-ketamin vagy (R)-ketamin kezelés az alvás-ébrenléti paraméterekre?
3. Milyen hatással rendelkezik a 15 mg/kg-os dózisban alkalmazott (S)-ketamin vagy (R)-ketamin kezelés az ébrenléti és a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményre?
4. Mutat-e dózis-hatás összefüggést a tramadol kezelés az alvás-ébrenléti paraméterekre?

5. Mutat-e dózis-hatás összefüggést a tramadol kezelés az ébrenléti és a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményre?

A fenti kérdések megválaszolásához EEG és viselkedési vizsgálatokat végeztünk. A viselkedési vizsgálatokban krónikus stressznek kitett állatokat alkalmaztunk. Az EEG vizsgálatokat zavartalan alvás-ébrenléti ciklussal rendelkező, EEG és elektromiográf (EMG) elektródokkal ellátott patkányokon végeztük.

3. Módszerek

A kísérleteket az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács jóváhagyásával a PE/EA/292-7/2021 (a ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek) és a PE/EA/850-2/2016 (a tramadollal végzett kísérletek) iktatószámú engedélyek alapján végeztük.

3.1. Csoportok és kezelések

A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek során az állatok 15 mg/kg i.p. (S)-ketamin vagy 15 mg/kg i.p. (R)-ketamin vagy 1 mL/kg i.p. vivőanyag (sóoldat) kezelésben részesültek. Az EEG vizsgálatok során az állatok a kezelést pontosan a passzív

fázis kezdetén kapták, míg a magatartásos vizsgálatok esetén 1 órával viselkedési tesztek előtt. A tramadollal végzett kísérletek esetén az állatok 5 vagy 15 vagy 45 mg/kg i.p. tramadol vagy 1 mL/kg i.p. vivőanyag (sóoldat) kezelésben részesültek a passzív fázis kezdetén.

3.2. Viselkedési vizsgálatok

A depresszió-szerű magatartások kiváltásához krónikus *restraint* (mozgáskorlátozós) stresszt alkalmaztunk hím Wistar patkányokon. A stressz protokoll ideje alatt a stresszelt csoportba (n=27) tartozó állatokat 10 napon keresztül, naponta 2 órára egy, az állat megfelelő légzését és hőcseréjét biztosító, de a mozgásukat korlátozó *restrainer* palackba helyeztük. A nem stresszelt (*homecage*) kontroll csoportba (n=9) tartozó állatok ez idő alatt napi 2 perc *handling* idejére kerültek ki a ketrecből.

A ketamin enantiomerek hatását a krónikus stressz által kiváltott depresszió-szerű magatartásokra kényszerített úszás teszttel (forced swimming test, FST) vizsgáltuk. Az 5 perces úszás tesztekéről videófelvételt készítettünk, amelyet két, a kezeléseket nem ismerő személy értékelt ki az EthoVision XT 15 viselkedéselemző szoftver segítségével. Az értékelés során az immobilitással, az úszással és a mászásszerű mozgásokkal eltöltött időt regisztráltuk.

3.3. EEG vizsgálatok

A hím Wistar patkányokat inhalációs anesztézia (2%-os izoflurán) során krónikus EEG és EMG elektródokkal láttuk el. A regenerációt követően az állatokat hozzászoktattuk a mérési körülményekhez.

Az EEG felvételek értékelést SleepSign for Animal szoftver segítségével az állatok passzív fázisának az első 10 órájában, 4 másodperces szakaszonként végeztük. A vizsgált alvás-ébredési stádiumokat az EEG, az EMG és a motoros aktivitás (MOT) jelek alapján különítettünk el, az alábbiak szerint:

Ébredés: magas frekvenciájú, alacsony amplitúdójú alfa (10-13 Hz) és béta (14-29) tartományba eső EEG hullámok és fokozott EMG aktivitás, valamint intenzív vagy minimális motoros aktivitás jellemzi.

NREM alvás: alacsony frekvenciájú, nagy amplitúdójú delta (0,5-4 Hz) EEG hullámok és csökkent EMG aktivitás, valamint minimális vagy hiányzó motoros aktivitás jellemzi.

REM alvás: egyenletes amplitúdójú theta (5-9 Hz) EEG hullámok és hiányzó EMG aktivitás (az időnként előforduló izomrángások kivételével), valamint hiányzó MOT aktivitás jellemzi.

Az ébrenlét és a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményt az úgynevezett gyors Fourier transzformáció segítségével határoztuk meg.

3.4. Az adatok statisztikai elemzése

A ketamin enantiomerek viselkedési paraméterekre kifejtett hatásának statisztikai elemzésére egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk. A ketamin enantiomerek ébrenlétben, NREM és REM alvásban töltött időre gyakorolt hatásának statisztikai értékeléséhez kétszempontos (két változó: kezelés és idő) ismételt varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. Az alvás-ébrenlét stádiumokban töltött teljes időre, valamint a NREM és a REM alvási latenciákra gyakorolt hatások elemzéséhez egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk. A kvantitatív EEG adatok elemzéséhez kevert lineáris modellt (két változó: kezelés és idő) alkalmaztunk.

A tramadol különböző dózisainak az ébrenlétben, a NREM alvásban és a REM alvásban töltött időre gyakorolt hatásának értékeléséhez két szempontos kettős ismételt méréses (ismételt változók: kezelés és idő) alkalmaztunk. A tramadol REM alvás mennyiségére és a REM alvás latenciájára gyakorolt hatásának elemzéséhez ismételt egyszempontos varianciaanalízist

(ANOVA) használtunk. A kvantitatív EEG adatok elemzéséhez kevert lineáris modellt alkalmaztunk (ismételt változók: kezelés és idő). A kísérletek statisztikai értékelése során a többszörös összehasonlításokhoz Bonferroni korrekciót alkalmaztunk.

4. Eredmények

A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek eredményei

Az enantiomerek antidepresszáns hatásait a 10 napos krónikus *restraint* stresszen átesett állatokon vizsgáltuk. A két enantiomer közül csak az (S)-ketamin (15 mg/kg i.p.) volt képes befolyásolni a depresszió-szerű viselkedésformákat. Az (S)-ketamin a kényszerített úszás teszt előtt 1 órával adagolva, jelentősen csökkentette az immobilitással eltöltött időt, míg növelte az úszással és mászással eltöltött időt az (R)-ketamin (15 mg/kg i.p.) és a sóoldat kezeléshez képest. Az (R)-ketamin kezelés nem volt hatással a stresszelt állatok úszás paramétereire, ez a csoport a sóoldatos kezelésben részesülő stresszelt állatokkal egyenértékű depresszió-szerű magatartásokat mutatott.

A passzív fázis kezdetén adagolva, a két enantiomer közül, csak az (S)-ketamin (15 mg/kg i.p.) befolyásolta a patkányok alvás-ébrenlét paramétereit. Nevezetesen, az akut (S)-ketamin kezelés

ébredés-fokozó hatással rendelkezett az adagolást követő első 2 órában. Az ébredés-fokozó hatásokkal párhuzamosan, az (S)-ketamin kezelés csökkentette a NREM alvásban töltött időt az első 2 órában. Ez utóbbi hatás a NREM alvás latencia idejét is megnövelte, emellett a NREM alvásban töltött teljes idő mennyiségét csökkentette. Mindezek mellett az (S)-ketamin kezelés jelentős REM deprimáló hatással rendelkezett, amely az adagolást követő első 3 órában volt tapasztalható. Továbbá, az (S)-ketamin növelte a REM alvás latencia idejét és csökkentette a REM alvásban eltöltött teljes idő mennyiségét a passzív fázis során vizsgált 10 órában. Az (R)-ketamin kezelés nem befolyásolta a vizsgált alvás-ébredés paraméterek egyikét sem, hatása ez esetben is a sóoldatos kezeléssel volt egyenértékű.

A ketamin enantiomerek alvás-ébredés stádium-függő és enantiomer specifikus hatást mutattak a kvantitatív delta EEG teljesítményre. Nevezetesen, egyik enantiomer sem befolyásolta az ébredés alatti delta teljesítményt. Az (S)-ketamin hatására a NREM alvás alatti delta teljesítmény az első órában csökkent, amelyet egy maradandó delta-visszacsapás követett a 3-ik órában, ez utóbbi delta-növekedés megfigyelhető volt a tendencia szintjén a NREM alvás 4-7 óráiban is.

A tramadollal végzett kísérletek eredményei

A passzív fázis kezdetén adagolva a tramadol kezelés dózisfüggő módon befolyásolta a patkányok ébrenlétben töltött idejét. Az alacsony (5 mg/kg i.p.) és a közepes (15 mg/kg i.p.) dózisú tramadol kezelés 2-3 óra, illetve 2-4 óra között fokozta az ébrenlétben eltöltött idő mennyiségét a sóoldat kezeléshez viszonyítva. A nagy dózisú (45 mg/kg i.p.) tramadol kezelés ébrenlét fokozó hatása csak a 3-5 óra között jelentkezett, mivel az első órában ellentétes, ébrenlét-csökkentő hatása volt.

Az ébrenlét fokozó hatásokkal párhuzamosan a tramadol dózisfüggő módon befolyásolta a NREM alvásban eltöltött időt. Az alacsony (5 mg/kg) és közepes (15 mg/kg) dózisú tramadol kezelés 2-3 óra, illetve 2-4 óra között csökkentette a NREM alvásban töltött idő mennyiségét. A nagy dózisú (45 mg/kg) tramadol kezelés az első órában fokozta, míg 3-5 óra között csökkentette a NREM alvásban töltött idő mennyiségét.

A REM alvásban töltött idő mennyiségét a tramadol egy irányban és dózisfüggő módon befolyásolta. Nevezetesen, a tramadol alacsony dózisban (5 mg/kg) 2-3 óra között, közepes dózisban (15 mg/kg) 2-4 óra között, míg nagy dózisban (45 mg/kg) 2-6 óra között csökkentette a REM alvásban töltött idő mennyiségét a kontroll állatokhoz képest. Emellett, a tramadol kezelés dózisfüggő módon növelte a REM alvás latenciát és csökkentette a REM alvás epizódok számát.

Az ébrenlét alatti delta teljesítményre a közepes és nagy dózis mutatott növelő hatásokat, a 3-4, illetve a 3-6 óra közötti időtartományban. A NREM alvás alatti delta EEG teljesítményt jelentős mértékben növelte a két nagyobb dózis (15 és 45 mg/kg) az adagolást követő 5-ik órától. Azonban, a közepes dózisú tramadol (15 mg/kg) az ébrenlét-fokozó hatásával párhuzamosan először csökkentette a delta teljesítményt 1-2 óra között.

4. Következtetések

Az (R)- és (S)-ketamin kezeléssel végzett magatartásos vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk, hogy az alkalmazott dózisban a krónikus stressz indukálta depresszív magatartásokat a két enantiomer közül csak az (S)-ketamin képes visszafordítani, hatása pedig az adagolást követő egy órában kimutatható. Eredményeink megerősítik azt az elképzelést, hogy a jelenleg adjuváns kezelésként alkalmazott (S)-ketamin valójában monoterápiában is képes kifejteni a gyorsan kialakuló antidepresszáns hatását.

Az (R)-ketamin esetében az EEG vizsgálatunk eredménye párhuzamba állítható a magatartás vizsgálatunk eredményeivel, miszerint az (R)-ketamin nem rendelkezett az antidepresszáns

szerekre jellemző alvás és magatartás hatásokkal. Mindezek alapján az (R)-ketamin antidepresszáns szerként való fejlesztése ugyanabban a dózistartományban, amelyben az (S)-ketamin antidepresszívumként alkalmazzák nem indokolt.

Az EEG vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy az (S)-ketamin és a tramadol kezelések a depresszió patofiziológiájában szerepet játszó alvás paraméterekre is hatással vannak. Mindkét vegyület a visszavétel gátló antidepresszánsokra jellemző REM alvás latencia fokozó és REM alvás deprimáló tulajdonsággal rendelkezik. Emellett, az (S)-ketamin és a tramadol kezelés már akut adagolást követően fokozza a NREM alvás alatti delta teljesítményt, amely hatást az eddigiekben a 5-HT₂ receptor antagonistá tulajdonsággal rendelkező antidepresszánsok krónikus adagolása során írtak le.

Összességében megállapítható, hogy a klasszikus antidepresszánsok esetében leírt jellegzetes REM deprimáló és NREM delta fokozó hatások a gyorsan ható antidepresszánsokra is jellemzők. Továbbá, a tramadol EEG és alvás paraméterekre kifejtett akut hatásai alapján a potenciális antidepresszáns hatása is valószínűsíthető.

5. Saját publikációk jegyzéke

5.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Konc S, Papp N, Pothorszki D, Bagdy G. (S)-Ketamine but Not (R)-Ketamine Shows Acute Effects on Depression-Like Behavior and Sleep-Wake Architecture in Rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(9):618-26.

IF: 4,8 (2022)

Konc S, Papp N, Menczelesz N, Pothorszki D, Bagdy G. EEG and Sleep Effects of Tramadol Suggest Potential Antidepressant Effects with Different Mechanisms of Action. *Pharmaceuticals.* 2021;14(5):431.

IF: 5,215 (2021)

5.2. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Pothorszki D, **Konc S**, Török D, Papp N, Bagdy G. Unique Effects of (R)-Ketamine Compared to (S)-Ketamine on EEG Theta Power in Rats. *Pharmaceuticals.* 2024;17(2):194.

IF: 4,6 (2022)

Papp N, **Konc S**, Kostyalik D, Kitka T, Petschner P, Vas S, Bagdy G. Acute 5-HT_{2C} Receptor Antagonist SB-242084

Treatment Affects EEG Gamma Band Activity Similarly to Chronic Escitalopram. *Front Pharmacol.* 2020;10:1636.

IF: 5,811 (2020)

Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Sutori S, Gal Z, **Koncz S**, et al. Effects of Different Stressors Are Modulated by Different Neurobiological Systems: The Role of GABA-A Versus CB1 Receptor Gene Variants in Anxiety and Depression. *Front Cell Neurosci.* 2019;13.

IF: 3,921 (2019)