

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3127.

KONCZ SZABOLCS

**Experimentális és klinikai farmakológia
című program**

Programvezető: Dr. Szökő Éva, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Bagdy György, egyetemi tanár

Gyorsan ható antidepresszánsok hatása az alvás-ébrenlétre

Doktori értekezés

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

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	7
1.1. A gyorsan ható antidepresszánsok történetének áttekintése	9
1.2. A ketamin és enantiomereinek farmakológiája.....	12
1.2.1. A ketamin enantiomerek hatása a glutamáterg rendszerre	13
1.2.2. A ketamin enantiomerek hatása az opioid rendszerre	13
1.2.3. A ketamin enantiomerek hatása a monoaminerg rendszerre	14
1.2.4. A ketamin enantiomerek hatása a kolinerg rendszerre	15
1.2.5. Az (R)-ketamin és (S)-ketamin antidepresszáns hatása	15
1.3. A tramadol farmakológiája	17
1.3.1. A tramadol hatása az opioid rendszerre.....	17
1.3.2. A tramadol hatása a monoaminerg rendszerre	18
1.3.3. A tramadol hatása a kolinerg rendszerre	18
1.3.4. A tramadol hatása a glutamáterg rendszerre.....	19
1.3.5. A tramadol antidepresszáns hatása	19
1.4. Az alvás-ébrenlét szabályozása.....	21
1.4.1. Az ébrenlét neurokémiai szabályozása.....	23
1.4.2. A NREM alvás neurokémiai szabályozása.....	24
1.4.3. A REM alvás neurokémiai szabályozása.....	24
1.5. Alvás és depresszió kapcsolata	25
1.6. Antidepresszánsok hatása az alvás-ébrenlét paraméterekre	27
2. Célkitűzések	29
3. Módszerek	31
3.1. Állatok és tartásuk.....	31
3.2. Csoportok és kezelések	31
3.3. Viselkedési vizsgálatok.....	32
3.3.1. Krónikus <i>restraint</i> stressz.....	32
3.3.2. Kényszerített úszás teszt.....	32
3.3.3. Nyílt tér teszt	33
3.4. EEG vizsgálatok.....	33
3.4.1. Műtéti eljárás	33

3.5.	Elektrofiziológiai felvételek készítése	34
3.6.	Az EEG felvételek feldolgozása	34
3.7.	Az adatok statisztikai elemzése	35
4.	Eredmények.....	37
4.1.	A ketamin enantiomerek hatása a depresszió-szerű magatartásokra a patkány kényszerített úszás teszten vizsgálva	37
4.2.	A ketamin enantiomerek hatása a lokomotoros aktivitásra a nyílt tér teszten vizsgálva	39
4.3.	A ketamin enantiomerek hatása az alvás-ébrenlét paraméterekre	40
4.3.1.	Ébrenlétre kifejtett hatások.....	40
4.3.2.	A NREM alvásra kifejtett hatások.....	42
4.3.3.	A REM alvásra kifejtett hatások.....	45
4.4.	A ketamin enantiomerek hatása delta EEG teljesítményre ébrenlét és NREM alvás során.....	48
4.5.	A tramadol dóziszfüggő hatásai az alvás-ébrenlét paraméterekre.....	51
4.5.1.	Ébrenlétre kifejtett hatások.....	51
4.5.2.	A NREM alvásra kifejtett hatások.....	52
4.5.3.	A REM alvásra kifejtett hatások.....	53
4.6.	A tramadol alvás-ébrenlét és dóziszfüggő hatásai a delta teljesítményre.....	54
5.	Megbeszélés	56
5.1.	A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek	56
5.1.1.	A ketamin enantiomerek REM alvás paraméterei kifejtett hatásai	56
5.1.2.	A ketamin enantiomerek ébrenlétre és NREM alvásra kifejtett hatásai.....	59
5.1.3.	A ketamin enantiomerek hatása az EEG delta teljesítményre	60
5.1.4.	Ketamin enantiomerek antidepresszáns-szerű hatásai.....	61
5.2.	A tramadollal végzett kísérletek	62
5.2.1.	A tramadol REM alvás paraméterei kifejtett hatásai.....	63
5.2.2.	A tramadol ébrenlétre és NREM alvásra kifejtett hatásai	65
5.2.3.	A tramadol hatása az EEG delta teljesítményre	65
5.3.	A ketamin enantiomerek és a tramadol közös a hagyományos antidepresszánsokra is jellemző EEG hatásai	67
6.	Következtetések	71
7.	Összefoglalás.....	73

8.	Summary	74
9.	Irodalomjegyzék.....	75
10.	Saját publikációk jegyzéke	93
10.1.	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	93
10.2.	Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények.....	93
11.	Köszönetnyilvánítás.....	96

Rövidítések jegyzéke

5-HT	szerootonin
BDNF	brain derived neutrophic factor, agyi-eredetű neutrofikus faktor
DA	dopamin
DAT	dopamin transzporter
DHMK	dehidronorketamin
eEFK2	eukaryotic elongation factor 2 kinase
EEG	elektroenkefalográf/gram
EMA	European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség
EMG	elektromiográf/gram
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FDA	Food and Drug Administration, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala
FFT	fast Fourier-transzformáció
FST	forced swimming test, kényszerített úszás teszt
GABA	gamma-amino butyric acid, γ -amino-vajsav
HCN	hiperpolarizáció-aktivált, ciklikus nukleotid kapuzott
HNK	hidroxinorketamin
MAO	monoamin-oxidáz enzim
MDD	major depressive disorder, major depressziós zavar
MnPO	mediális preoptikus mag
MOT	motilitás
mTORC1	mammalian target of rapamycin complex 1
NA	noradrenalin
NaSSA	noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, noradrenerg és specifikus szerotonerg antidepresszáns
NDRI	norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, noradrenalin és dopamin visszavétel gátló
NET	noradrenalin transzporter
NMDA	N-metil-D-aszpartát
NREM-alvás	non-rapid eye movement sleep, gyors szemmozgással nem járó alvás
NRI	norepinephrine reuptake inhibitor, noradrenalin visszavétel gátló

O-DMT	O-dezmetil-tramadol
OFT	open field test, nyílt tér teszt
PFC	prefrontal cortex, prefrontális kéreg
RAA	rapid-acting antidepressants, gyorsan ható antidepresszánsok
REM-alvás	rapid eye movement sleep, gyors szemmozgással járó alvás
SAA	slow-acting antidepressants, lassan ható antidepresszánsok
SARI	serotonin antagonist and reuptake inhibitor, szerotonin receptor antagonista és visszavétel gátló
SERT	serotonin transzporter
SNRI	serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor, szelektív szerotonin visszavétel gátló
TCA	triciklusos antidepresszánsok
TrkB	tropomiozin receptor kináz B
VLPO	ventrolaterális preoptikus mag

1. Bevezetés

A major depressziós zavar (MDD) a leggyakoribb pszichiátriai kórképek közé tartozik, főbb tünetei a hangulati nyomottság, az érdeklődés elvesztése, az örömképesség hiánya, az alvászavarok és az öngyilkossági gondolatok, súlyos esetben akár öngyilkossági kísérletek (1). Az Egészségügyi Világszervezet jelenlegi adatai alapján az MDD megközelítőleg 280 millió embert érint világszerte (2). A depressziós betegek 90%-a szenved alvászavarban, amely kapcsolatba hozható az öngyilkossági hajlam súlyosbodásával (3, 4).

A közép- és súlyos depresszió kezelésére a szakmai irányelvek a pszichoterápia és farmakoterápia együttes alkalmazását javasolják (5). A farmakoterápia során alkalmazott antidepresszáns gyógyszerek többsége a monoaminerg rendszereken fejti ki hatásait. Jelentős részük a szerotonin (5-HT), a noradrenalin (NA), esetenként a dopamin (DA) szintjét fokozzák a szinaptikus részből való visszavételük, vagy a metabolizmusuk gátlása révén. Ide tartoznak a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI), a szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló (SNRI), a noradrenalin visszavétel gátló (NRI), a noradrenalin és dopamin visszavétel gátló (NDRI), a triciklusos (TCA) és a monoamin-oxidáz enzim (MAO) gátló antidepresszánsok. Egy másik részük az egyéb hatáskomponensek mellett a szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok gátlása révén hatnak a monoaminerg struktúrákra, ide tartoznak a kettős hatással bíró noradrenerg és specifikus szerotonerg antidepresszánsok (NaSSA-k), mint a mirtazapin és mianszerin, az 5-HT₂ receptor antagonistá és visszavétel gátló (SARI) trazodon, valamint a melatonin agonista és 5-HT_{2C} receptor antagonistá tulajdonságokkal rendelkező agomelatin (6).

A jelenleg forgalomban levő orális antidepresszánsok jellemzője, hogy bár neurokémiai hatásukat percek-órák alatt kifejti, a terápiás hatás megjelenése a kezelés megkezdését követően hetekkel később alakul ki (7). Általánosan az első terápiás válasz 2-4 hét után, míg a maximális terápiás válasz a 8-ik héten várható (8, 9). 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 az öngyilkossági rizikót, valamint általánosan csökkentve a beteg együttműködését (10, 11). További

problémát jelent, hogy terápiás hatásuk nem minden betegen jelentkezik, a depresszióban szenvedők jelentős része rezisztens ezekre a klasszikus antidepresszáns szerekre (12, 13). A kizárólag monoaminerg hatáskomponenssel rendelkező antidepresszánsok több évtizedes fejlesztése során sikereket csak a mellékhatások mérséklésében sikerült elérni, a terápiás hatások szempontjából nem történt valódi előrelépés. A szelektív monoamin visszavétel gátló szerek kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkeznek a nem csak a visszavételre ható triciklusos antidepresszánsokhoz (TCA) képest, de a terápiás hatásuk olykor még alulmarad azokhoz képest (14). A depressziós tünetek enyhülését és a remisszió kialakulását a krónikus kezelést követő monoaminerg struktúrákon végbemenő adaptív változásoknak tulajdonítják. Az adaptív változások kialakulása – például a szomatodendritikus 5-HT_{1A} receptorok funkciójának csökkenése – a klasszikus monoaminerg antidepresszánsok hetekig tartó alkalmazása során valósul meg (6, 15). 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 (Rapid-acting antidepressant, RAA), amelyek a terápiás hatásukat 1-2 órán belül kifejtik (16). A RAA első képviselője az alacsony, szubanesztetikus dózisban alkalmazott N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonistá ketamin (17). Jelenleg RAA-ként forgalomban a ketamin (S)-enantiomere, az (S)-ketamin van, amelyet a terápiarezisztens depresszió adjuváns kezeléseként engedélyeztek a gyógyszerhatóságok (18). Szélesebb körű felhasználását korlátozza, hogy az egyes mellékhatások és a feltételezett abúzuspotenciál okán csak klinikai körülmények között alkalmazható (19). Jelenleg is intenzív kutatások zajlanak kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező RAA-k fejlesztése céljából (20). Eddig számos a preklinikai vizsgálat során jól teljesítő glutamaterg rendszeren ható vegyület nem hozta a várt terápiás hatást a klinikai vizsgálatok során (21). A gyorsan kialakuló antidepresszáns hatásokért felelős mechanizmusok összetettségét mutatja, hogy nem csak kizárólag a glutamaterg rendszeren ható szerek, de az antikolinerg tulajdonsággal rendelkező szkopolamin, az 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 (22-25).

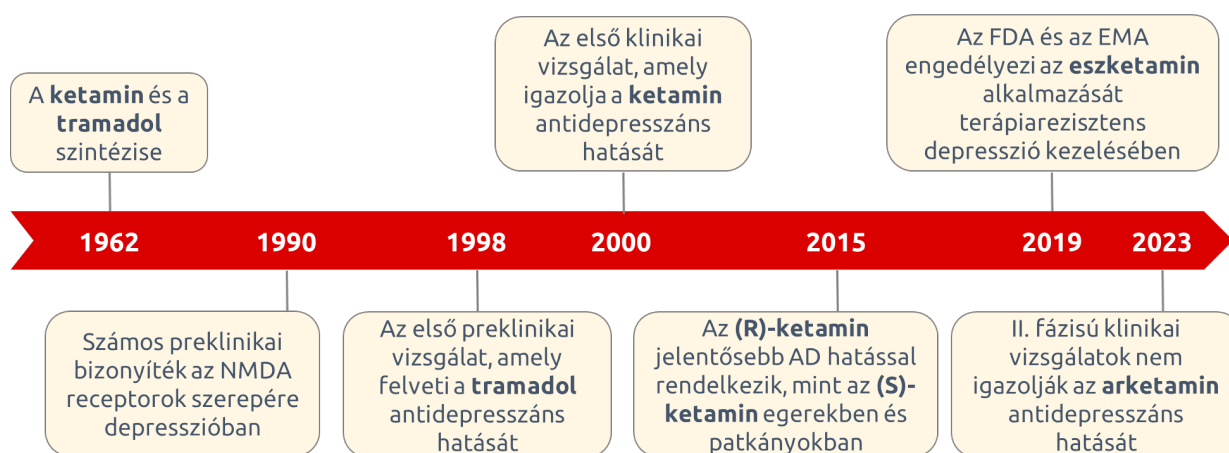
1.1. A gyorsan ható antidepresszánsok történetének áttekintése

A ketamint 1962-ben szintetizálták először, azzal céllal, hogy a fenciklidinhez hasonló, de rövidebb hatástartammal és kevesebb mellékhatással rendelkező anesztetikumot állítsanak elő (26) (1. ábra). Két évvel később megtörténik az első humán vizsgálat, majd 1970-ben az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezi felhasználását mint általános érzéstelenítő. Biztonságosságának köszönhetően a mai napig használatban van ebben az indikációban, elsősorban a sürgősségi ellátásban és az állatgyógyászatban. A ketamin, a többi általános érzéstelenítőtől eltérően, úgynevezett „disszociatív anesztézia” kialakítására képes. A kifejezés használatát érdekes módon a ketamint tanulmányozó farmakológus felesége javasolja először, mivel a ketamin nagy dózisban olyan disszociatív állapotot idéz elő, amely során az alanyok ébernek tűnnek, megtartott légzési reflexekkel, de nem reagálnak a külső, fájdalmas ingerekre (27). Lényegében a ketamin hatása alatt levő alanyok elszakadnak a környezetüktől. Már a korai vizsgálatok során megfigyelték, hogy a ketamin pszichoaktív hatásai nagymértékben dózisfüggőek. Kisebb dózisban a ketamint fogyasztó alanyok megtartják az éberségüket, de érzéki csalódásokat, vizuális-, auditív- és szomatoszenzoros- hallucinációkat, derealizációt, deperszonalizációt, valamint az idő- és térérzékelés torzulását élhetik át (28). A ketamin ezen szkizofrénia-szerű tüneteket kiváltó hatása alapján felhasználást nyer a szkizofrénia tanulmányozásában is, számos preklinikai szkizofrénia modell alapvegyülete lesz a fenciklidin és egyéb NMDA-antagonisták mellett (29-31). A 70-es és 80-as évek során a ketamin önmagában vagy egyéb szerekkel kombinálva rekreációs szerként is teret hódított. Egyes csoportok pszichedelikus és vallási élmények átélése céljából, míg mások az alacsony dózissnál jelentkező stimuláns hatásából adódóan partidrogként kezdték el használni (27). A ketamin orvosi célú felhasználását a mai napig korlátozza az e tekintetben való visszaélés rizikója és abúzuspotenciálja. Mindenesetre a rekreációs felhasználásából származó beszámolók és tapasztalatok közvetve hozzájárulhattak, hogy a későbbiekben felmerüljön a ketamin kedélyállapotra gyakorolt hatásainak részletesebb vizsgálata (32). Továbbá a 90-es évek során számos preklinikai adat felvetette az NMDA receptor antagonisták szerepét potenciális antidepresszáns hatását, így előtérbe helyezve a glutamaterg rendszer szerepét a depresszióban (33). Berman és mtsai. végezték az első klinikai vizsgálatot 2000-ben, amely során kimutatták, hogy a racém

ketamin gyorsan kialakuló és hosszú ideig fennálló antidepresszáns hatással rendelkezik (17). Majd 2006-ban végzik el az első randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatot, amely során kimutatják, hogy a szubanesztetikus ketamin infúzió 2 óra alatt kiváltja az antidepresszáns hatását, ami már egyszeri adagolást követően is egy hétig fennáll (34). Ezt követően intenzív kutatás zajlott a ketamin és a ketaminhoz hasonló vegyületek antidepresszáns gyógyszerként való fejlesztése terén. Ennek eredményeként 2019-ben az FDA és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is engedélyezi az (S)-ketamin (eszketamin orrspray) felhasználását a terápiarezisztens depresszió adjuváns kezeléseként (18). Az FDA 2020-ban az eszketamin felhasználását kibővítette az öngyilkossági hajlammal rendelkező depressziósok kezelésére is (35). A ketamin (R)-enantiomerének a potenciális antidepresszáns hatását egy japán kutatócsoport kezdte el feltérképezni. Jelenleg a kutatócsoport vezetője, Kenji Hashimoto birtokolja az (R)-ketamin antidepresszánsként való felhasználásának a szabadalmát (36). Hashimoto és mtsai. vizsgálatai alapján az (R)-ketamin jelentősebb és hosszabban tartó antidepresszáns hatással rendelkezik, mint az (S)-ketamin, mindemellett a pszichotomimetikus (természetes pszichózishoz hasonló tüneteket kiváltó) mellékhatásoktól is mentes (20, 37, 38). Ezek alapján az (R)-ketamint (arketamin) egy szélesebb körben is felhasználható antidepresszáns szer ígéretével kezdték el fejleszteni. Azonban 2023-ban a II. fázisú klinikai vizsgálatok eredményei nem igazolták az (R)-ketamin antidepresszáns hatását a placeboval szemben (39, 40). Jelenleg az (R)-ketamin potenciális terápiás hatásait a depresszió kívüli indikációkban is igyekeznek feltérképezni (41).

A tramadol, a ketaminhoz hasonlóan, 1962-ben szintetizálták először, azonban csak a 70-es évek végén került forgalomba mint fájdalomcsillapító gyógyszer (42). A tramadol fájdalomcsillapító hatása 10-szer kisebb, mint a morfiné, mindemellett a légzési depressziót és függőséget okozó mellékhatások sem jellemzők rá (43, 44). Ebből kifolyólag világszerte széles körben elterjedt fájdalomcsillapító (45). A tramadol fájdalomcsillapító tulajdonságában az opioid receptor kötődésén túl, a szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló hatása is kiemelt fontossággal bír. Ez utóbbi – az SNRI antidepresszánsokra is jellemző – hatáskomponenséből adódóan kezdték el tanulmányozni a potenciális antidepresszáns hatását (46). A 90-es évek végén közlik az első preklinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek alapján a tramadol antidepresszáns-

szerű hatásokat mutatott (47). Majd 2000-ben egy esetjelentés számol be az intramuszkuláris tramadol kezelés során kialakuló gyors antidepresszáns-szerű hatásról (48). Ezt követően számos esettanulmány, preklinikai és klinikai vizsgálat számol be a tramadol kedvező hatásairól (49-51). Egy 2020-ban végzett adatelemzés, amely a tramadol kezelés alatt álló betegek beszámolójából és értékeléséből készült, ugyancsak felveti a tramadol potenciális gyorsan kialakuló antidepresszáns tulajdonságát (23).



1. ábra: A ketamin enantiomerek és a tramadol rövid történeti áttekintése az antidepresszáns hatások tekintetében.

1.2. A ketamin és enantiomereinek farmakológiája

A ketamin egy racém elegy, amely 50-50%-ban tartalmazza az (R)- és az (S)-ketamin enantiomereket (18). Jelenleg gyógyszerként a racém- és az (S)-ketamin van forgalomban. Víz- és lipidoldékonyságuknak köszönhetően számos gyógyszerformában alkalmazhatóak, azonban a 93-100%-os biohasznosulás csak az intravénás, illetve az intramuszkuláris adagolási móddal érhető el. Az intranazális ketamin gyógyszerkészítményekkel megközelítőleg 45%-os biohasznosulás érhető el, de ez a fajta adagolási mód esetén kifejezetten jellemzőek az egyének közötti eltérések (52). A ketamin orális alkalmazása az extenzív *first-pass* metabolizmusból adódóan jelentősen limitált, így ebben a formában nincs alkalmazásban a klinikumban (27).

A ketamin magas lipidoldékonysággal rendelkezik, így a vér-agy-gáton keresztül gyorsan bejut a központi idegrendszerbe, hatása az adagolási módtól függően percekben belül kialakul. Emberekben intravénás alkalmazását követően a racém ketamin felezési ideje 2-3 óra (53). Hím Sprague-Dawley patkányokban szubkután, intramuszkuláris és intravénás adagolást követően az (R)- és (S)-enantiomer felezési ideje is átlagosan 1,4 óra volt (54). A ketamin metabolizmusa során számos aktív és inaktív metabolit keletkezik. A ketamin közel 80%-a demetilálás útján norketaminná alakul. Ez utóbbi folyamatért feltehetőleg a CYP2B6 és CYP3A4 májenzimek a felelősek. Ezt követően a norketaminból dehidronorketamin (DHNK) és hidroxinorketamin (HNK) keletkezik. Emberekben a ketamin infúziót követően számos HNK keletkezik, ezek közül a (2R,6R;2S,6S)-HNK és a (2S,6R;2R,6S)-HNK mutatható ki a legnagyobb mennyiségben. Egyes aktív metabolitoknak a ketamin antidepresszáns hatásában is felmerült a szerepük, nevezetesen az (R)-enantiomerből keletkező (2R,6R)-hidroxinorketamin antidepresszáns potenciálját számos preklinikai vizsgálat kimutatta (55-57). A ketamin farmakokinetikája nemek között eltéréseket mutat, például nőknél 20%-kal magasabb kiürülési ráta jellemző, mint a férfiaknál. Ezenkívül a ketamin enantiomerek egyéni farmakokinetikai paraméterekkel rendelkeznek, együtt alkalmazva pedig egymás kinetikai paramétereit is befolyásolják. A demetilálási folyamatok az (S)-ketamin esetében kifejezettebbek, ami hozzávetőlegesen 22%-kal gyorsabb kiürülési sebességet eredményez az (R)-ketaminhoz és a racém ketaminhoz képest. A racém ketamin esetében, amikor mindkét enantiomer jelen van, az (R)-ketamin feltételezetten gátló hatással rendelkezik az (S)-ketamin kiürülésére (39, 58).

A ketamin anesztéziát kiváltó hatása az NMDA receptorok blokkolásához köthető. Ez alapján elsősorban NMDA receptor antagonistaként jellemzik, ennek ellenére számos más farmakológiai célponttal is rendelkezik, többek között hatása van a szerotonin, dopamin, opioid és kolinerg receptorokon, illetve a hiperpolarizáció-aktivált, ciklikus nukleotid kapuzott (HCN) ioncsatornákon is. A ketamin enantiomerek eltérő affinitással kötődnek ezekhez a receptorokhoz, így eltérő mértékű hatásokat is mediálnak ezeken keresztül (59).

1.2.1. A ketamin enantiomerek hatása a glutamáterg rendszerre

A ketamin jelentős affinitást mutat az NMDA receptorok iránt, az allosztérikus kötőhelyen kapcsolódva nem kompetitív módon képes gátolni azok működését. Az NMDA receptorok gátlása felelős a ketamin anesztéziát és analgéziát kiváltó hatásaiért, de szerepe lehet az antidepresszáns és pszichotomimetikus hatásokban is. Az (S)-ketamin NMDA receptor affinitása ($K_i = 0,495 \pm 0,195 \mu\text{M}$) az (R)-ketaminhoz képest 4-szer ($K_i = 1,985 \pm 0,585 \mu\text{M}$), a racém ketaminhoz képest 2-szer nagyobb mértékű (55, 58, 60). Ennek megfelelően egy korai humán elektroencefalográfiai (EEG) vizsgálat is megállapította, hogy az (S)-enantiomer potensebb anesztetikus hatásokkal rendelkezik, mint az (R)-enantiomer (61). Az NMDA receptorok gátlása az antidepresszáns hatások szempontjából is jelentőséggel bír. Szubanesztetikus dózisban a ketamin elsősorban a GABAerg interneuronokon található NMDA receptorokat gátolja, amely révén végső soron nagy mennyiségű glutamát felszabadulását váltja ki a prefrontális kéregben (PFC), ezzel fokozva a plaszticitási folyamatokat a depressziós egyéneknél (lásd: 1.2.5. *Az (R)-ketamin és (S)-ketamin antidepresszáns hatása*). Mindemellett a pszichotomimetikus mellékhatások egy részét is az NMDA receptor blokkoló hatásoknak tulajdonítják. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálat kimutatta, hogy a két enantiomert ugyanabban a szubanesztetikus dózisban adagolva, csak az (S)-ketamin vált ki hallucinációkat és percepció zavarokat az alanyokban. Az (R)-ketamin ekvimoláris dózisa nem okozott pszichotomimetikus tüneteket, az alanyok jó közérzetről és nyugodt állapotról számoltak be (62).

1.2.2. A ketamin enantiomerek hatása az opioid rendszerre

A ketamin enantiomerek glutamáterg rendszerre kifejtett hatásai mellett kimutatták, hogy az endogén opioid rendszert is jelentősen befolyásolják. Az opioid receptorokon

kifejtett hatásokat összefüggésbe hozták a fájdalomcsillapító és az antidepresszáns hatásokkal, de az abúzzsal kapcsolatos mellékhatásokkal is (63, 64). Egy klinikai vizsgálat eredménye alapján az opioid receptor antagonistá naltrexon gátolta a ketamin antidepresszáns hatását terápia rezisztens depresszióban szenvedő betegekben (65). Egy *in vivo* kísérlet megállapítása alapján a β -endorphin jelenléte és az opioid receptorok aktivációja szükséges a patkányok mediális PFC-ében a ketamin antidepresszáns-szerű hatásának a kiváltásához (66). A ketamin enantiomerek opioid receptorok iránti affinitásában is eltérés mutatkozik. *In vitro* kísérletek szerint az (S)-ketamin a μ -opioid receptoron parciális agonista, míg a κ -opioid receptoron teljes agonista hatásokat mutatott, míg az (R)-enantiomer mind a két receptorra parciális agonistaként hatott (59). Egyes adatok alapján az (S)-ketamin μ -opioid és κ -opioid affinitása megközelítőleg 2-3-szor nagyobb, mint az (R)-ketamin affinitása (67).

1.2.3. A ketamin enantiomerek hatása a monoaminerg rendszerre

A konvencionális antidepresszáns kezelés terápiás hatása lassan, csak a krónikus adagolást követő adaptív változások kialakulását követően jelentkezik. Ezen adaptív változások végsősoron hozzájárulnak, hogy a PFC-ben magasabb monoamin szint alakuljon ki, mint a farmakoterápiás beavatkozás előtt (6). Bár sok elmélet a ketamin antidepresszáns hatását nem a monoaminerg rendszeren kifejtett közvetlen hatásoknak tulajdonítja, de a ketamin és a ketamin enantiomerek jelentős hatással bírnak ezekre a rendszerekre, így nem elhanyagolhatóak a farmakológiai tulajdonságok tárgyalása során. A ketamin enantiomerek monoaminok szintjére kifejtett hatásait egy egerekben végzett *in vivo* mikrodialízis vizsgálatban térképezték fel. A tanulmány alapján mindkét enantiomer dózisfüggő módon fokozta a 5-HT felszabadulását az egerek PFC-ben, azonban az (R)-ketamin kezelés jelentősebb mértékű hatásokkal rendelkezett e tekintetben. Ezzel ellenben, a dopamin felszabadulásra az (S)-ketamin hatása volt jelentősebb (68). Feltehetőleg különböző útvonalak játszanak szerepet a két enantiomer ezen hatásaiban, mivel egy vizsgálatban az AMPA-antagonista NBQX képes volt gátolni az (S)-ketamin indukálta 5-HT és DA növekedést, míg az (R)-ketamin esetében csak a DA növekedést gátolta, a 5-HT szint fokozódást nem. Érdekes módon a 5-HT depléción nem függesztette fel az (R)-ketamin antidepresszáns-szerű hatását, arra utalva, hogy a szerotonerg rendszer nem játszik fontos szerepet ebben a hatásában (69, 70).

1.2.4. A ketamin enantiomerek hatása a kolinerg rendszerre

Egyes preklinikai adatok alapján a ketamin jelentős antikolinerg hatásokkal rendelkezik. *In vitro* kísérletek során kimutatták, hogy antagonistaként kötődik az M₁-, M₂- és M₃-muszkarin receptorokhoz, valamint az $\alpha 7$ -alegységgel rendelkező nikotinos receptorokhoz. A muszkarin receptor kötődés tekintetében is különbség mutatkozik az enantiomerek között, nevezetesen az (S)-ketamin az (R)-ketaminhoz képest 2-szer nagyobb affinitással rendelkezik a receptorok iránt. Egyes feltételezések szerint az antikolinerg hatások is hozzájárulhatnak a ketamin antidepresszáns tulajdonságához (58). Ezt a feltételezést erősíti, hogy az antikolinerg hatásokkal rendelkező szkopolamin esetében is kimutatták a gyorsan jelentkező antidepresszáns hatásokat klinikai és preklinikai vizsgálatok során is (71, 72). Az antidepresszáns hatások tekintetében az M₁-muszkarin receptor gátlásának tulajdonítanak kiemelkedő szerepet (73).

1.2.5. Az (R)-ketamin és (S)-ketamin antidepresszáns hatása

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 (74). *Post mortem* vizsgálatok kimutatták, hogy a depresszióban szenvedők PFC-ében alacsonyabb a szinapszisok száma (75, 76). Rágcsálókban végzett kísérletek pedig megerősítették, hogy a krónikus stressz a PFC és hippocampusz neuronjainak és gliasejtjeinek az atrofiját és számának csökkenését okozza (77, 78). A krónikus *restraint* stressznek kitett rágcsálók mediális PFC-ében levő piramissejtek apikális dendritjeinek a száma és hossza is lecsökken (79). A depresszió kezelésében kiemelkedő jelentőséggel bírnak azok a vegyületek, amelyek fokozzák a neuroplaszticitást és az új szinaptikus kapcsolatok kialakulását.

Élettani körülmények között a preszinaptikus glutamáterg neuronok stimulációja során glutamát szabadul fel, amely a posztzinaptikus AMPA receptorokat aktiválva különböző sejten belüli jelátviteli folyamatokat indukál. Ezek közül a legfontosabbak a

BDNF-TrkB (agyi-eredetű neutrofikus faktor - tropomiozin receptor kináz B) és mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) jelátviteli útvonalak, amelyek esszenciálisak a szinaptikus plaszticitás szabályozásában és alapvetőek az adaptív tanulásban. A preszinaptikus glutamaterg idegsejtek azonban GABAerg interneuronok szabályozása alatt állnak, amelyek úgymond körülveszik a glutamaterg sejteket és gátló hatásokat mediálnak a glutamát felszabadulására. A szubanesztetikus dózisban alkalmazott ketamin a GABAerg interneuronokon található NMDA receptorokhoz kötődik, ezeket blokkolva pedig felfüggeszti az interneuronok által kifejtett gátló hatásokat a preszinaptikus glutamaterg idegsejteken. A gátlás gátlása (diszinhibíció) révén a glutamát felszabadulás fokozódik, így a posztzinaptikus glutamát receptorok aktivációja is megvalósul (80). Mind az (S)- és (R)-enantiomer növeli a glutamát felszabadulás valószínűségét a szinaptikus részbe, ezáltal fokozva az AMPA receptor mediálta jelátviteli folyamatokat, így növelve a szinaptikus proteinek transzlációját, hozzájárulva a szinaptogenezishez és dendritogenezishez. Az (S)-ketamin az antidepresszív dózistartományban preferenciát mutat a GABAerg interneuronokon található NMDA receptorok irányába, ezeket gátolva pedig indirekt módon fokozza a kortikális izgató neuronok depolarizációját. Ez a depolarizáció felelős a glutamát és az egyes neurotrópikus faktorok felszabadulásáért, mint a BDNF, amely hatását a TrkB receptoron keresztül fejt ki. Ez utóbbi felelős az mTORC1 jelátviteli útvonal révén megvalósuló szinaptogeneziséért és dendritogeneziséért. Emellett az (S)-ketamin más útvonalon is képes fokozni az mTORC1 jelátvitelt, mégpedig az extraszinaptikus NMDA receptorokhoz kötődve csökkenti az eEFK2 (eukaryotic elongation factor 2 kinase) aktivitását, ezáltal megszüntetve az utóbbi gátló hatását az mTORC1 jelátvitelre. Ezzel szemben az (R)-ketamin úgy tűnik, hogy elsősorban immunmodulációs hatásokat facilitál és a mikroglia jelátviteli folyamatok befolyásolása révén fokozza a BDNF felszabadulását. A BDNF a TrkB-hoz kötődve aktiválja az ERK (extracellular signal-regulated kinase) jelátvitelt és ezáltal fokozza a szinaptogenezist és dendritogenezist (39, 81, 82). Mindezek mellett a két enantiomer szerotonin és dopamin felszabadulást fokozó és opioid receptor aktiváló hatása is fontos szerepet tölthet be a kedélyállapotra gyakorolt kedvező hatásokban (63) (1. táblázat).

1.3. A tramadol farmakológiája

A tramadol egy monoaminerg tulajdonságokkal rendelkező szintetikus opioid, amelyet elsősorban közepesen súlyos, illetve súlyos fájdalom csillapítására alkalmaznak. Fájdalomcsillapító tulajdonságában a μ -opioid receptor kötődésén kívül, a szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló hatása is kiemelt fontossággal bír (83, 84). A tramadol racém elegy, a klinikumban forgalomban levő gyógyszerkészítmények 50-50%-ban tartalmazzák a (+)-tramadol és a (-)-tramadol enantiomereket (42). A tramadol enantiomerek részben különböző vagy eltérő mértékű farmakológiai hatásokat mediálnak. A (+)-tramadol enantiomer elsősorban a μ -opioid és a 5-HT visszavétel gátló hatásokért felel, míg a (-)-tramadol a NA visszavételét gátolja. A tramadol orális adagolás során közel teljes mértékben felszívódik, megközelítőleg 70-90%-os biohasznosulással rendelkezik. Emberekben orális alkalmazását követően az átlagos felezési ideje 6 óra. Hím patkányokban a per os adagolt 30 mg/kg (+)-tramadol felezési ideje 3 óra, míg a (-)-tramadol felezési ideje megközelíti a 6 órát (5,8 óra). Bár a (-)-tramadol felezési ideje kétszer hosszabb, az általa elérhető maximális vérkoncentráció kevesebb mint fele volt a (+)-tramadol maximális vérkoncentrációjához képest (85).

A tramadol CYP2D6 enzimén keresztül történő metabolizmusa során keletkezik az elsődleges aktív metabolitja, az O-dezmetil-tramadol (O-DMT, M1). A CYP2D6 enzim jelentősen kitett a polimorfizmusnak, feltehetőleg ez lehet az oka, hogy a tramadol meglehetősen változatos hatékonyságot mutat egyes betegekben. Egyéb enzimek (CYP2B6 és CYP3A4) felelősek az inaktív metabolit, a N-dezmetil-tramadol (M2) előállításáért. Ez utóbbiból további inaktív metabolitok keletkeznek, nevezetesen az N-didezmetil-ltramadol (M3), az N,N,O-tridezmetil-tramadol (M4) és az N,O-didezmetil-tramadol. Végül konjugátum kapcsolódását követően a tramadol metabolitok a vesén keresztül ürülnek (83). Egy farmakokinetikai vizsgálat szerint alacsony dózis alkalmazása során az aktív metabolit felezési ideje nem haladja meg jelentősen az anyavegyület felezési idejét, azonban ez nagyobb dózisoknál vagy egyes enzimpolimorfizmusok esetén jelentősen változhat (86).

1.3.1. A tramadol hatása az opioid rendszerre

In vitro kísérletek alapján a tramadol közepes μ -opioid receptor és gyenge δ - és κ -opioid receptor affinitást mutat, amely alapján 10-szer, illetve 6000-szer gyengébb affinitással

rendelkezik, mint a kodein, illetve morfin. A legjelentősebb opioid hatásért nem a fő vegyület felelős, hanem a tramadol elsődleges, hepatikus úton létrejövő aktív metabolitja az O-DMT, amely körülbelül 200-szor nagyobb affinitást mutat a μ -opioid receptor irányába, mint az anyavegyület. Azonban az O-DMT opioid receptorok iránti affinitása így is jelentősen elmarad a morfinéhoz képest (87). Ezek alapján nem meglepő, hogy a tramadollal végzett vizsgálatok felderítették, hogy a tramadol esetén nem, vagy csak igen kismértékben jelentkeznek a klasszikus opioidokra jellemző mellékhatások, mint a konstipáció, légzésdepresszió és szedáció (43).

1.3.2. A tramadol hatása a monoaminerg rendszerre

A tramadol fájdalomcsillapító és potenciális antidepresszáns hatásában is fontos szerepet tölt be a monoaminerg rendszerre kifejtett hatásai. A tramadol a 5-HT és NA szinaptikus részből történő visszavételét képes megakadályozni a monoamin transzporterek gátlása révén, a (+)-tramadol enantiomer elsősorban szerotonin transzportert (SERT), míg a (-)-tramadol a noradrenalin transzportert (NET) gátolja. Egy mikrodialízis vizsgálatban kimutatták, hogy a tramadol dóziszfüggő (3,16; 10; 31,6 mg/kg intraperitoneális adagolás, i.p.) módon növeli a 5-HT és NA szintet a patkányok ventrális hippokampuszában (88). Egerekben a tramadol fájdalomcsillapító hatását a nem szelektív 5-HT₂ receptor antagonistá, ketanserin adagolása gátolta, míg az opioid antagonistá naloxon nem befolyásolta (89). *In vitro* kísérletek eredményei alapján a tramadol és az O-DMT specifikusan 5-HT_{2C} receptor antagonistá hatásokkal rendelkezik (90, 91).

1.3.3. A tramadol hatása a kolinerg rendszerre

Egyes *in vitro* vizsgálatok felvetették a tramadol kolinerg receptorokra kifejtett hatását is, ezek alapján a tramadol antikolinerg tulajdonságokat mutatott az M₁- és M₃-muszkarin receptorokon, míg az O-DMT csak az M₁-muszkarin receptor funkcióját gátolta (92-94). Emellett az $\alpha 7$ egységgel rendelkező nikotin receptorokra is antagonistá hatásokat fejtett ki (95). A tramadol kolinerg rendszerre gyakorolt hatása még kevésbé feltérképezett terület, de az antikolinerg tulajdonsága szereppel bírhat egyes hatások és mellékhatások megjelenésében. A kolinerg rendszer kulcsfontosságú szereppel bír a gyors szemmozgással járó (REM) alvás létrejöttében, mindez alapján a tramadol

antikolinerg hatása megnyilvánulhat a REM alvás egyes paramétereinek a befolyásolásában is (96).

1.3.4. A tramadol hatása a glutamáterg rendszerre

A glutamát rendszerre kifejtett hatások tekintetében ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre. Egy *in vitro* kísérlet alapján a tramadol NMDA receptor antagonistá hatást mutatott (97). Más vizsgálatok szerint sem a tramadol, sem az O-DMT nem rendelkezik NMDA receptor affinitással (94). Érdekes módon a tramadol és az NMDA receptor antagonistá ketamin kombinációja potenciózták egymás antidepresszív hatását a kényszerített úszás teszten, amikor mindkét vegyület az antidepresszív hatás alatti dózisban volt alkalmazva. A tramadol NMDA receptoron mediált hatásait igazolja, hogy az NMDA receptor agonisták gátolni tudták a tramadol antidepresszáns hatását. Ezek alapján a glutamáterg rendszeren kifejtett hatásoknak szerepe lehet a tramadol antidepresszáns hatásában is (98).

1.3.5. A tramadol antidepresszáns hatása

A tramadol számos szerkezeti és hatásbeli hasonlóságot mutat a monoamin visszavétel gátló antidepresszánsokkal, így viszonylag korán felmerült, hogy a potenciális antidepresszáns tulajdonsága is vizsgálat tárgya legyen (46, 99). A szakirodalomban elsősorban preklinikai kísérletek, esetbeszámolók és kevés mennyiségű klinikai vizsgálat eredményei lelhetők fel (100). Patkányokban a 10, 20 és 40 mg/kg p.o. tramadol kezelés csökkentette az immobilitással eltöltött időt a kényszerített úszás teszten, míg az 5 mg/kg p.o. tramadol hatástalannak bizonyult (101). A tanult tehetetlenség depresszió modellben a 10 és 20 mg/kg i.p. tramadol kezelés ugyancsak antidepresszív hatással bírt patkányokban (102). Egyes esettanulmányok alapján a tramadol gyorsan kialakuló antidepresszív hatással rendelkezik terápiarezisztens depressziós egyénekben (48, 50). Ez utóbbit erősíti és egészíti ki egy tramadol kezelés alatt álló betegek értékeléséből készült adatelemzés, amely alapján az alacsony dózisú tramadol potenciálisan gyorsan kialakuló antidepresszáns hatással rendelkezik (23). A tramadol potenciális antidepresszáns hatása mögött álló mechanizmusok nem ismertek, de szerepe lehet benne a monoaminok visszavételére gyakorolt gátló hatásainak, az opioid receptorok aktivációjának, de akár az NMDA- és 5-HT_{2C} receptor gátló hatásainak is (103) (1. táblázat).

1. **táblázat:** A ketamin enantiomerek és a tramadol közös farmakológiai támadáspontjai, amelyek szerepet játszhatnak az antidepresszáns-szerű hatásokban.

Célpont	(R)-ketamin*	(S)-ketamin**	Tramadol [#]	Klinikai hatás
Glutamáterg rendszer				
NMDA receptor	antagonista	antagonista	antagonista	disszociatív anesztézia ^{*,**} , analgészia, antidepresszáns hatás
Opioid rendszer				
μ-opioid receptor	parciális agonista	parciális agonista	agonista	analgészia, antidepresszáns hatás
Kolinerg rendszer				
α7 nAChR	antagonista	antagonista	antagonista	antidepresszáns hatás
M ₁ mAChR	antagonista	antagonista	antagonista	antidepresszáns hatás
Monoaminerg rendszer				
Szerotonin transzporter	gátlás	gátlás	gátlás	analgészia [#] , antidepresszáns hatás
Noradrenalin transzporter	gátlás	gátlás	gátlás	analgészia [#] , antidepresszáns hatás
Dopamin transzporter	enyhe gátlás	gátlás	enyhe gátlás	antidepresszáns hatás

1.4. Az alvás-ébrenlét szabályozása

Az állatok esetében az ébrenlétet a nyitott szem, a viselkedési-, mozgásos tevékenységek végzése, valamint a környezeti ingerekre való gyors reakció jellemzik. Az alvás során azonban a szemek becsukódnak, a viselkedési tevékenységek leállnak és a környezeti ingerekre való reakció is jelentősen lecsökken (104). Az alvás vagy az alvás valamely formája megfigyelhető közel az összes állatfajnál, még azoknál is, amelyek nem rendelkeznek elkülönített központi idegrendszerrel (105). Az alvás nélkülözhetetlen szerepet tölt be az idegi plaszticitásban, a tanulási és memória folyamatokban (106). Sokáig passzív tevékenységként tartották számon, mivel az ébrenléti állapottól eltérően, a külső ingerekre adott válaszreakció az alvó egyénél jelentősen csökkent. Az EEG felfedezését követően azonban kimutathatóvá vált, hogy bizonyos agyi aktivitás az alvás közben is jelen van. Gyakorlatilag, ez utóbbi különbözteti meg a fiziológiás alvást a kómától, ahol hiányoznak ezek az aktív folyamatok (107, 108).

Az alvás-ébrenlét szabályozás és az alvás-funkciók tanulmányozása kiemelt jelentőséggel bír, mivel ezek nem megfelelő működése negatív élettani és egészségi következményekkel jár. A nem megfelelő mennyiségű és minőségű alvás a kardiometabolikus megbetegedések rizikójának fokozódása mellett a mentális és pszichiátriai zavarok előfordulását is növeli (109, 110). Az alvás teljes és hosszútávú megvonása pedig leépüléshez és halálhoz vezet. Ez alapján az alvás homeosztázis fenntartása kiemelt jelentőségű és komplex szabályozás alatt álló folyamat minden állatnál. Az alvásszabályozást Alexander Borbély két-folyamat modellje írja le, amely szerint az alvásnyomást két egymástól térben és funkcióban elkülöníthető folyamat kombinációja és interakciója határozza meg. A modell homeosztatikus folyamata (S) írja le az ébrenlét alatt kialakuló alvásnyomást, amely elsősorban az alvás mélységét határozza meg. Ez a folyamat az ébrenlétben töltött idő függvényében fokozza, míg az alvással töltött idő függvényében csökkenti az alvásnyomást. A cirkadián pacemaker folyamata (C) az alvás időzítésében játszik szerepet és a naponta ismétlődő cirkadián ritmus függvényében gyakorol hatást az alvásnyomásra (111). Ezen folyamatok alapján az állatok egy huzamosabb ideig fennálló ébrenléti állapotát egy alvással töltött idő követi.

Az emlősökben két alapvető alvástádiumot különböztetünk meg: a gyors szemmozgással nem járó (NREM) és a gyors szemmozgással járó (REM) alvást. Az alvásidő jelentősebb részét a NREM alvás teszi ki, a NREM:REM alvás arány embereknél 3:1, patkányoknál 4:1, míg egereknél 7:1 arányban oszlik el. A NREM alvás az EEG-jelek kvantitatív mérése alapján további részekre bontható, így emberekben legalább három (I-III., régebben négy I-IV.) NREM stádium különíthető el, amelyek a felszínes alvás és a mély alvás közötti progressziót írják le. A „legmélyebb” a III. NREM alvástádium, amelyet talamo-kortikális eredetű alacsony frekvenciájú, magas amplitúdójú delta (1-4 Hz) hullámok jellemeznek, ebből adódóan lassú hullámú alvásnak (slow-wave sleep, SWS) is neveznek. A rágcsálók NREM alvását főként ezek a delta hullámok jellemzik, így a szakirodalom lassú hullámú alvásként (SWS) hivatkozik a teljes stádiumra. Ez esetben is a fokozott delta EEG teljesítmény (nagyfeszültségű delta hullámok megjelenése) az alvás intenzitását („mélységét”) meghatározó paraméter (112).

Embereknél a lefekvést követően, míg állatkísérletek esetén a gyógyszer beadását vagy fényváltást követően megjelenő NREM alvás bekövetkeztéig eltelt időt NREM alvás latenciának nevezzük. Az alvásciklus során a felszínes NREM alvás progresszíven mélyül, az EEG háttértevékenység lassul, a delta tartományba tolódik el, majd változó lassú hullámú alvást követően ismét felszínesebbé válik, és megjelenik a NREM alvást követő REM alvástádium. Az első NREM alvástádium és az első REM alvástádium között eltelt időt nevezzük REM alvás latenciának (113). A REM alvást gyors szemmozgás és izomatónia kíséri, emellett embereknél alacsony amplitúdójú, de változó frekvenciájú EEG-jelek tapasztalhatók, míg a patkányok esetében a hippocampális théta (5-9 Hz) EEG hullámok dominálnak. Ránézésre a REM alvás alatt látható EEG kép sokkal inkább az ébrenléthez, mint sem a NREM alváshoz hasonlít. Embereknél a REM alvás végét egy következő alvásciklus kezdete, azaz egy felszínes NREM alvástádium megjelenése követi. Egy ilyen alvásciklus hozzávetőlegesen 90 percig tart, és éjszakánként 4-5-ször is lezajlik, míg ébredéssel zárul. Ezzel szemben a rágcsálók REM alvását gyakran ébredés követi, az alvásciklusuk csak néhány percig tart és többször lezajlik a nap folyamán. Az alvás-ébrenlét ciklus jellemezhető még a napszaki aktivitás szerint (a diurnális állatok nappal aktívak, a nokturnális állatok éjszaka aktívak), valamint a napszakon belüli ciklusok folytonossága (monofázikus)

vagy töredezettsége (polifázikus) szerint. A felnőtt emberek alvás-ébrenlét ciklusa jellemzően diurnális és monofázikus: az éberséget igénylő, aktív tevékenység végzése nappal (a világos fázisban) valósul meg, ezt a folyamatos nappali ébrenlétet pedig egy folyamatos éjszakai alvás szakítja meg. A rágcsálók ezzel szemben nokturnális és polifázikus állatok: aktív tevékenységüket jellemzően a sötét fázisban végzik, míg a világos fázis domináns viselkedésformája az alvás. Gyakorlatban mindkét fázisra jellemző a fázison belüli alvás-ébrenlét periódusok váltakozása, ugyanakkor az alvásstádiumok száma a passzív fázisban sokkal magasabb. Az egyes alvásstádiumok rágcsálókban jól elkülöníthetőek, NREM alvás során a talamo-kortikális eredetű delta hullámok, a REM alvás során pedig a hippokampális theta hullámok dominálnak (112, 114). Ezekről a különbségektől eltekintve az emberek és rágcsálók alvásszabályozása alapvetően hasonló folyamatok és neurokémiai szabályozás szerint működik. Nem meglepő, hogy a viselkedési és alvás-EEG vizsgálatok során a leggyakrabban alkalmazott fajok közé sorolható a laboratóriumi patkány. A rágcsálók viszonylag magas transzlációs értékkel rendelkeznek, így a központi idegrendszerre ható (gyógy)szerek fejlesztésének és tanulmányozásának jelenleg nélkülözhetetlen elemei (115).

1.4.1. Az ébrenlét neurokémiai szabályozása

A bazális előagy kitüntetett szerepet tölt be az éberség fenntartásában. Ez a terület olyan kolinerg, glutamaterg és GABAerg idegsejteket foglal magába, amelyek közvetlen beidegzik az agykérget. Az ébrenlét és kérgi aktiváció fokozásban mindhárom idegsejt típus szerepet játszik, de a fő hajtóerőt a GABAerg idegsejtek egy specifikus alcsoportjának, a parvalbumin-pozitív interneuronoknak tulajdonítják. Ezt alátámasztja, hogy az ébrenlét során ezek az idegsejtek kifejezett aktivitást mutatnak (116). A GABAerg idegsejtek egy más csoportja azonban az éberséget csökkentő hatásokban vesz részt, és kifejezetten a NREM alvás során mutat kiemelkedő aktivitást (117). A kolinerg és monoaminerg idegsejtek elsősorban szabályozó funkciót töltenek be az éberségért felelős rendszer tekintetében, így szerepük van az éberségi szint szabályozásában és egyes éberséggel kapcsolatos viselkedések kivitelezésében vagy fenntartásában, mint a figyelem, a motiváció, a tanulás és a kedélyállapot (118, 119). A kolinerg rendszer acetil-kolint tartalmazó idegsejtekből áll, amelyek a pedunculopontin tegmentum és laterodorzális tegmentum területein, valamint a bazális előagyban

találhatók. Ezek a kolinerg idegsejtek ébrenlét és REM alvás során a legaktívabbak. A monoaminerg rendszer a központi idegrendszerben magába foglalja a szerotonerg, noradrenerg, hisztaminerg és dopaminerg idegsejteket, amelyek ugyancsak az ébrenlét során mutatják a legnagyobb aktivitásukat. A hipokretin/orexin neuronok a laterális hipotalamuszban találhatók és számos ébrenléti szabályozó agyterülettel létesítenek kapcsolatot. A szerepük elsősorban az ébrenléti állapotok fenntartásában van (120).

1.4.2. A NREM alvás neurokémiai szabályozása

Az alvás kezdeményezésében és fenntartásában a hipotalamuszban található ventrolaterális preoptikus mag (VLPO) és mediális preoptikus mag (MnPO) bír fontos szereppel. Ezek főként GABAerg és galaninerg idegsejteket magába foglaló területek, amelyek az ébrenléti szabályozó struktúrák (laterális hipotalamusz, locus coeruleus és dorzális raphe magok) gátlása révén fokozzák az alvást (121). Az alvás-ébrenlét megfelelő dinamikájának a fenntartása érdekében az alvást-fokozó struktúrák és az ébrenléti fokozó struktúrák között kölcsönös gátló hatás áll fenn. Így az ébrenléti szabályozó egyes struktúrák gátló hatást fejtenek ki a VLPO-n, ezáltal ébrenléti indukálva. Továbbá a parafaciális zonában levő GABAerg idegsejtek és a bazális előagyban levő szomatosztatint expresszáló GABAerg idegsejtek aktivációja ugyancsak alvást serkentő hatásokat közvetít (105). Élettani körülmények között a NREM alvás során a monoaminerg idegsejtek aktivitása jelentős mértékben lecsökken. Ennek megfelelően az akut 5-HT_{2A/2C} receptor agonisták adagolása csökkenti az alvás intenzitásának (mélységének) legfontosabb mutatóját, a delta EEG teljesítményt. Ezzel ellentétben, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonisták markáns delta-fokozó hatásokkal rendelkeznek (119, 122).

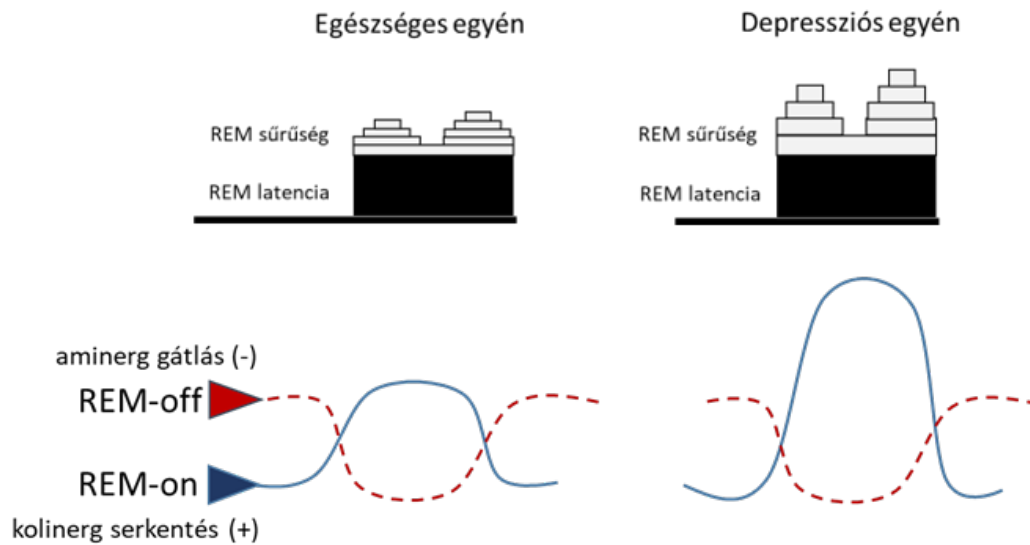
1.4.3. A REM alvás neurokémiai szabályozása

A REM alvás kezdeményezésben a szublaterodorzális mag játszik szerepet, ami GABAerg gátló beidegzést kap a ventrális periaqueductalis szürkeállományból és a laterális pontin tegmentumból. A REM alvásszabályozásban a kolinerg és monoaminerg rendszerek szerepe is kiemelkedő (123). A kolinerg (REM-on) magok jelentős aktivitást mutatnak a REM alvás során (120). A korai farmakológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a kolinerg rendszer aktiváló vegyületeti REM alvást fokozó hatásokkal bírnak, míg az antikolinerg szerek markáns REM deprimáló hatásokat mutatnak (124, 125). A

szero-toninerg és noradrenerg neurotranszmisszió elsősorban a dorzális raphe és a locus coeruleus monoaminerg neuronjain keresztül aktiválják a REM-off idegpályákat és elnyomják a REM alvást. Ez alapján a 5-HT és NA szintjét fokozó szerek markáns REM alvás depresszió hatásokat mutatnak (105, 119).

1.5. Alvás és depresszió kapcsolata

Az előzőekben láthattuk, hogy az alvás-ébrenlét szabályozásában fontos moduláló szerepet töltenek be a különböző monoaminok. Nem meglepő, hogy egy olyan betegség esetében, amelyet régebben kizárólag a monoaminerg rendszer nem megfelelő működésével magyaráztak, az alvás-ébrenlétben is megtalálhatók bizonyos eltérések. De ahogyan a depresszió esetében is igazolódott, hogy a betegség kialakulása és lefolyása a monoaminerg rendszeren túlmutat, úgy az alvás-ébrenlét tünetek sem jellemezhetők pusztán a monoaminerg struktúrák nem megfelelő működésével. 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 alvászavarok hosszú távú fennállása pedig növeli a depresszió rizikóját, sőt az alvászavarok súlyossága a depressziós betegek öngyilkossági hajlamát is fokozhatja (126). Az sem elhanyagolható, hogy külső környezeti tényezők például a súlyos stressz alvászavart és depressziót is kiválthatnak. A depressziós egyének alvása több tényezőben is eltér az egészséges alanyok alvásától, többek között zavart szenved az alvás folytonossága és fenntartása, emellett minőségi és mennyiségi szempontból is romlik a NREM alvás, valamint lecsökken a REM latencia és növekedik a REM alvás mennyisége (3). A REM alvás latencia csökkenés és depresszió kapcsolatát már a korai EEG vizsgálatok leírták. Így a REM latencia változását sokáig a depresszió biomarkereként tartották számon át. Azonban a későbbi megfigyelések nem támasztották alá a paraméter diagnosztikai értékét, ugyanis kimutatták, hogy a REM latencia csökkenés egy életkortól is függő paraméter és nem kizárólag a depressziós tünetek megjelenését jellemzi. Ugyanakkor kimutatták, hogy a REM alvás mennyiségi fokozódása az életkortól független és a depresszióra specifikusabb marker (123). Az alvásparaméterbeli változások többsége a depresszió modelljeként használt krónikus stresszen átesett patkányok, valamint szintén depresszió modellként alkalmazott Wistar-Kyoto patkányok esetében is megfigyelhetők (127).



2. ábra: egészséges és depressziós egyénekre jellemző gyors szemmozgással járó (REM) alvás paraméterek.

A Borbély két-folyamat modelljére épülő S-deficiencia elmélet alapján a homeosztatikus folyamat (S) szenved károsodást a depressziós betegeknél (128). A homeosztatikus folyamat (S) az ébrenlét alatt kialakuló alvásnyomást jelenti, amely elsősorban az alvás mélységét határozza meg, így jellemző mutatója a NREM alvás alatti lassú hullámú aktivitás (111, 129). Az elmélet szerint a depressziós egyéneknél nem megfelelő mértékben fokozódik az alvásnyomás az ébrenlét során, azaz a homeosztatikus folyamat elégtelensége áll fent, amely hozzájárul az esetükben megfigyelt alvászavarokhoz is (128). Az elméletet alátámasztja az a megfigyelés is, amely szerint a depressziós betegeknél és a krónikusan stresszelt állatoknál is kimutatható a NREM alvás alatti delta aktivitás csökkenése (130, 131). Preklinikai adatok alapján az alvás alatti lassú hullámú aktivitás direkt módon hozzájárulhat a szinaptikus kapcsolatok megerősítéséhez, így a depressziós betegeknél megfigyelt alacsony delta aktivitás kapcsolatba állítható a (esetükben direkt módon nem mérhető, de feltételezett) csökkent szinaptikus plaszticitással (132-136). Következésképpen az S-folyamat akut fokozása terápiás jelentőséggel bírhat, amelyet az alvásmegvonás gyors, de átmeneti antidepresszáns hatása is alátámaszt.

A homeosztatikus alvásnyomás elégtelensége elalvási nehézséget és a NREM alvás minőségi és mennyiségi romlását idézi elő. Ez utóbbi még hozzájárulhat a REM alvás mennyiségi fokozódásához a depressziós egyéneknél, bár más elméletek szerint a depresszióban létrejövő

neurobiológiai változásoknak (kolinerg túlműködés, illetve monoaminerg alulműködés) van jelentős szerepe ebben (123).

1.6. Antidepresszánsok hatása az alvás-ébrenlét paraméterekre

Az antidepresszánsok többsége jellegzetes hatással rendelkezik az alvás-ébrenlét szabályozásban résztvevő endogén transzmitterek, mediátorok szintjére, valamint ezek receptorainak a működésére, így számos alvás-ébrenléttel kapcsolatos terápiás- és mellékhatásokat képesek közvetíteni. A noradrenerg és a dopaminerg neurotranszmissziót fokozó, valamint a 5-HT₂ receptort aktiváló antidepresszánsok elsősorban aktiváló hatással rendelkeznek, ide tartoznak a MAO gátló, az SSRI, az SNRI, az NRI, az NDRI és egyes triciklusos antidepresszánsok. Ezeknek a szereknek az alkalmazása elalvási nehézségeket okozhat, így körültekintést igényel az insomniában is szenvedő betegeknél, adagolásuk pedig a reggeli órákban javasolt. Egyes TCA-k, mint az amitriptilin, doxepin, trimipramin, valamint a NaSSA-k, mint a mirtazapin és mianszerin, valamint a 5-HT₂ receptor antagonistá és visszavétel gátló (SARI) trazodon szedatív és alvást fokozó hatásokkal rendelkeznek. Ezek a hatások elsősorban két receptorhoz köthetők: a hisztamin-1 (H₁) receptorhoz és a 5-HT₂ receptorhoz. A H₁ receptor gátló tulajdonsággal és hosszú felezési idővel rendelkező szerek jellemző mellékhatásai a napközbeni álmoság, az étvágyfokozás és a testsúlynövekedés. A napközbeni álmoság és csökkent fizikai aktivitás hiánya csökkenti a homeosztatikus alvásnyomást, ez pedig kedvezőtlen a depressziós betegek alvására. Az 5-HT₂ receptor gátlás viszont nagyobb részt az előnyös és terápiás hatásokhoz járul hozzá, szerepe van az alvás folytonosságának fenntartásában, valamint a NREM alvás alatti delta EEG teljesítmény fokozásában is. Érdekes módon a melatonin receptor (MTr) agonista és 5-HT_{2C} receptor antagonistá agomelatin a cirkadián ritmus újraszinkronizálása révén kedvező egyes depresszióban szenvedő betegek alvására, de nem okoz napközbeni álmoságot és nem rendelkezik szedatív hatásokkal (137). A 5-HT₂ receptor antagonistá vegyületekről is kimutatták, hogy fokozzák a NREM alatti delta teljesítményt (122).

A depressziós betegek és a krónikus stressznek kitett rácsálók alvására is jellemző a csökkent REM alvás latencia, a megnövekedett REM alvás idő és mennyiség (4). Az antidepresszívumok karakterisztikus hatásokkal rendelkeznek ezekre az alvás-EEG paraméterekre, de érdekes módon ezek a hatások nem csak a depressziós betegeken, de

egészséges alanyokon és kontroll állatokon is kimutathatóak (138, 139). Elsősorban a 5-HT és/vagy noradrenalin visszavétel gátló SSRI, SNRI és TCA, valamint a monoaminok metabolizmusát gátló MAO-gátló antidepresszánsokra jellemző a REM alvás jelentős mértékű elnyomása, mely hatás már az akut adagolást követően is tapasztalható (113).

A RAA alvásra kifejtett hatásairól jelenleg még kevés adat áll rendelkezésre. Preklinikai adatok alapján a szubanesztetikus dózisban adagolt racém ketamin ébrenlét fokozó és REM deprimáló hatásokkal rendelkezik a passzív fázis elején adagolva (140, 141). Klinikai adatok felvetik a racém ketamin antidepresszáns hatása és a NREM alvás alatti delta teljesítményre kifejtett hatása közötti kapcsolatot (134, 142). Az enantiomerspecifikus alvás-ébrenlét hatásokról azonban keveset tudunk. A tramadol alvás hatásai tekintetében egy 8 egészséges önkéntest magába foglaló klinikai vizsgálat eredménye érhető el. Az alanyok egyszeri 50 vagy 100 mg tramadol kezelésben részesültek a poliszomnográfias vizsgálatok előtt. Mindkét tramadol dózis befolyásolta az alanyok alvását, de REM alvást csökkentő hatásokat, csak a 100 mg-os dózis esetén mutattak ki (143). Az eredmények alapján feltételezhető egy dóziszfüggő hatás jelenléte, de magasabb klinikailag releváns dózisokat nem vizsgáltak.

2. Célkitűzések

Az előzőekben ismertetettek alapján látható, hogy az antidepresszánsok jellegzetes hatásokat gyakorolnak az alvás-ébrenlét paraméterekre, ezek egy része pedig a klinikai terápiás hatás markereiként is szolgálhat. 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 dózisú racém ketamin alvás-ébrenlét paraméterekre kifejtett hatásait humán és patkány vizsgálatokban is leírták, viszont az alacsony dózisú ketamin enantiomerek hatásairól nincs elegendő adat. A tramadol esetében, annak ellenére, hogy széles körben alkalmazott fájdalomcsillapító, szintén hiányos a tudásunk e tekintetben.

Ebből adódóan a következő célkitűzéseink voltak:

1. Milyen hatással rendelkezik a 15 mg/kg 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 dózisban alkalmazott (S)-ketamin vagy (R)-ketamin kezelés az alvás-ébrenléti paraméterekre?
3. Milyen hatással rendelkezik a 15 mg/kg 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/EMG elektródokkal ellátott patkányokon végeztük.

A következőkben „A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek” alcímmel utalok az 1., 2. és 3. kérdések megválaszolása érdekében végzett kísérletekre, illetve „A tramadollal végzett kísérletek” alcímmel a 4. és 5. kérdések megválaszolása érdekében végzett kísérletekre.

3. Módszerek

Az állatkísérleteket a nemzetközi irányelveknek, az állatkísérletek végzéséről szóló magyar kormányrendeletnek és az Európai Parlament és a Tanács 2010/63/EU irányelvének megfelelően végeztük. 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. Állatok és tartásuk

A vizsgálatokat hím Wistar patkányokon (Han:WIST, Toxi-Coop, Budapest, Magyarország) végeztük. Az állattartó helyiségeket állandó hőmérsékleten ($21\pm1^{\circ}\text{C}$) tartottuk. A helyiségek megvilágítása 12/12 órás világos/sötét periódus szerint váltakozott, a világos fázis kezdete 10:00 órakor volt. Az állatok a kísérletek teljes ideje alatt a szabványos tápot és a vizet szabadon (*ad libitum*) fogyaszthatták. Az állatok számára környezetgazdagítást és társas tartást (ketrecenként 3 állat) biztosítottunk, ez alól az EEG műtéten átesett állatok voltak mentesítve, ugyanis a műtéten átesett állatok egyéni tartása biztosította az állatok megfelelő regenerálódását, valamint az alvásvizsgálatok zavartalan kivitelezését.

3.2. Csoportok és kezelések

A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek során az állatok 15 mg/kg i.p. (S)-ketamin (Ketanest S, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Németország) vagy 15 mg/kg i.p. (R)-ketamin (Toronto Research Chemicals, Toronto, Kanada) 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 magatartásvizsgálatok esetén 1 órával a viselkedési tesztek előtt. A tramadollal végzett kísérletek esetén az állatok 5 vagy 15 vagy 45 mg/kg i.p. tramadol (Sigma-Aldrich, Németország) vagy 1 mL/kg i.p. vivőanyag (sóoldat) kezelésben részesültek a passzív fázis kezdetén. A tramadollal végzett kísérletek esetén a felhasznált állatszámok csökkentése érdekében *cross-over* elrendezést alkalmaztunk: mindegyik állat mindegyik kezelésben részesült véletlenszerű sorrendben. A kezelések között 5 napos kimosódási periódust alkalmaztunk, így

elkerülve az esetleges utóhatásokat (a tramadol felezési ideje kevesebb mint egy nap (84)).

Az intraperitoneális kezelés okozta stressz elkerülése érdekében az állatokat legalább 7 napon keresztül szoktattuk az injekciók adagolásához: először 2 napig az intraperitoneális adagolás során alkalmazott lefogást, majd 5 napon keresztül sóoldat kezelést alkalmaztunk rajtuk az EEG, illetve a viselkedési tesztek előtt.

3.3. Viselkedési vizsgálatok

3.3.1. Krónikus *restraint* stressz

A depresszió-szerű magatartások kiváltásához krónikus *restraint* (mozgáskorlátozósos) stresszt alkalmaztunk. (144). A stressz protokoll ideje alatt a stresszelt csoportba ($n=27$) tartozó állatokat 10 napon keresztül, naponta 2 órára (12:00 és 14:00 óra között) 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 krónikus stresszt követően az állatokat ketrecenként véletlenszerűen kezelési csoportokba soroltuk, így az egy ketrecben tartózkodó állatok azonos kezelésben részesültek.

3.3.2. Kényszerített úszás teszt

A krónikus stressz által kiváltott depresszió-szerű magatartások értékelésére a módosított Porsolt-féle kényszerített úszás tesztet (forced swimming test, FST) alkalmaztuk (145). A teszt alapja, hogy az állatot egy vízzel töltött üveghengerbe (átmérő: 30 cm, magasság: 60 cm, vízszint: 30 cm, vízhőmérséklet: $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, gyártó: MazeEngineers, Skokie, USA) helyezve, az állat először aktív menekülési viselkedésformákat végez, amit kivezető út hiányában rövid időn belül felad és a víz felszínén lebegve ún. immobilis testtartást vesz fel. Ez utóbbi paramétert tekintjük depresszió-szerű magatartásnak. Egy antidepresszáns szer alkalmazása során az állatok nem adják fel a kivezető út keresését, idejük jelentős részét úszással és mászás-szerű mozgásokkal töltik (146). A módosított Porsolt protokoll alapján az eredetileg 15 cm vízmagasságot 30 cm-re módosították, ami lehetővé tette az úszás és mászás-szerű mozgások könnyebb és pontosabb elkülönítését. Patkányok esetén általában az 5

perces úszás tesztet 24 órával egy 15 perces elő-teszt előzi meg. Kísérletünkben az elő-teszt során az állatok kezelési csoporttól függetlenül sóoldatos kezelésben, míg a teszt során a kezelési csoportok szerinti kezelésben részesültek 1 órával az úszás előtt. Az úszás teszt az állatok világos (passzív) fázis ideje alatt valósult meg (13:00-17:00 óra között). Párhuzamosan 4 üveghengert használtunk, így mindegyik kezelési csoportból került állat a tesztre, véletlenszerű sorrendben. Az 5 perces úszás tesztekéről videófelvételt készítettünk, amelyet két, a kezeléseket nem ismerő személy értékelt ki az EthoVision XT 15 (Noldus Information Technology, Wageningen, Hollandia) viselkedéselemző szoftver segítségével. Az értékelés során az immobilitással, az úszással és a mászásszerű mozgásokkal eltöltött időt regisztráltuk. A protokoll elkülönít egy negyedik viselkedésformát, a bűvárkodással töltött időt, ez a tevékenység azonban nem volt jellemző az állatokra, így ezt nem tüntettük fel az eredményeknél.

3.3.3. Nyílt tér teszt

A ketamin enantiomerek lokomotoros aktivitásra kifejtett hatását nyílt tér teszt (open field test, OFT) segítségével vizsgáltuk. A teszt célja kizárni a kezelések esetleges lokomotoros aktivitást fokozó hatását, ugyanis a stimuláns-jellegű hatásokkal rendelkező vegyületek fals-pozitív eredményeket mutatnak a kényszerített úszás teszt során. Az állatszámok csökkentése érdekében a kényszerített úszás teszten átesett állatokon végeztük a nyílt tér tesztet, 2 héttel az úszást követően. Az állatokat a kezelési csoportnak megfelelő kezelést követően 1 órával később az OFT apparátusba (hosszúság: 60 cm, szélesség: 60 cm, falmagasság: 40 cm, szín: fekete) helyeztük és 5 perc időtartamig regisztráltuk az explorációs tevékenységüket. Az állatok által megtett távot EthoVision XT 15 automata viselkedéselemző szoftver segítségével állapítottuk meg.

3.4. EEG vizsgálatok

3.4.1. Műtéti eljárás

A patkányokat (310 ± 20 g) inhalációs anesztézia (2% izoflurán) során krónikus EEG és elektromiográf (EMG) elektródokkal láttuk el. A rozsdamentes acél csavarelektrodokat sztereotaxikus készülék segítségével epidurálisan a bal frontális kéreg (a bregmához viszonyított L: 1,5 mm és A: 2,0 mm) és a bal parietális kéreg (a lambdához viszonyított

L: 1,5 mm és A: 2,0 mm) fölé helyeztük el. A föld elektród pedig a kisagy fölé került elhelyezésre. A rozsdamentes acélból készült szilikon-gumi bevonatú EMG elektródokat (Plastics One Inc., Roanoke, USA) a hátsó nyaki izomba varrtuk. Az elektródok szabad végéit egy csatlakozóba vezettük, amelyet speciális cement segítségével a koponyacsontozhoz rögzítettünk. A műtétet követően az állatok megfelelő antibiotikum (ciprofloxacín) és fájdalomcsillapító (meloxicam) kezelésben részesültek, majd alommal ellátott, üvegfalú ketrecekbe (35x35x40 cm) kerültek egyéni elhelyezésre.

3.5. Elektrofiziológiai felvételek készítése

A 7-10 napos regenerációs időszakot követően, az állatokat az EEG és EMG jeleket elvezető kábel segítségével egy forgócsatlakozón keresztül a jelerősítő rendszerhez csatlakoztattuk. A forgócsatlakozó és a megfelelő hosszúságú jelátviteli kábel segítette az állatok szabad mozgását. Az állatok motoros tevékenységéről (motilitás, MOT) információt a jelátviteli kábelre szerelt mágnes elmozdulása szolgáltatotta az azt körülvevő elektromos tekercsben. Differenciál erősítő (Coulburn Lablinc System, Holliston, USA) segítségével az EEG jelek esetében 10000-szeres, míg az EMG esetében 5000-szeres erősítést alkalmaztunk. A 0,5 Hz alatti és 100 Hz feletti jeleket kiszűrtük. Az analóg jeleket 256 Hz-es mintavételezéssel digitalizáltuk. A kezeléseket követően az állatok EEG, EMG és MOT jeleit VitalRecorder (Kissei Comtec America Inc., Fort Lee, USA) szoftver segítségével 10 órán keresztül regisztráltuk.

3.6. Az EEG felvételek feldolgozása

Az alvás-ébrenléti stádiumok elkülönítését SleepSign for Animal (Kissei Comtec America Inc., Fort Lee, USA) szoftver segítségével végeztük, a korábban leírt kritériumrendszer segítségével (147). Először a szoftver automata kiértékelést végzett, amelyet vizuálisan felülvizsgált két, a kezeléseket nem ismerő személy. Három alvás-ébrenléti stádiumot különítettünk el: ébrenlét, NREM alvás és REM alvás. A felvételek 4 másodperces szakaszai az alábbiak szerint kerültek besorolásra:

Ébrenlét: magas frekvenciájú, alacsony amplitúdójú alfa (10-13 Hz) és béta (14-29) tartományba eső EEG hullámok és fokozott EMG aktivitás, valamint intenzív vagy legalább 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 théta (5-9 Hz) EEG hullámok és hiányzó EMG aktivitás (az időnként előforduló izomrángások kivételével), valamint hiányzó MOT aktivitás jellemzi.

Az alvás-ébrenlét stádiumok elkülönítését követően kiértékeljük a kezelések hatásait az ébrenlét, a NREM és a REM alvásban töltött idő mennyiségére (óránkénti bontásban és a teljes 10 órás időtartamra vonatkozólag). Továbbá vizsgáltuk a NREM alvás latenciára (eltelt idő a kezelések alkalmazása és az első NREM alvásstádium megjelenéséig), valamint a REM alvás latenciára (eltelt idő az első NREM alvást követő REM alvásstádium megjelenéséig) gyakorolt hatásokat. A delta EEG teljesítménysűrűség elemzésére az úgynevezett gyors Fourier transzformációt (FFT; Hanning ablak, 0,25 Hz) használtuk a delta (1-4 Hz) frekvenciatartományban. Ennek során az egymást követő 0,25 Hz-es értékeket összevontuk a delta 1-4 Hz-ig terjedő EEG frekvencia tartományra vonatkozóan, majd a különböző stádiumok értékeit óránként átlagoltuk. A kezelések hatásait az ébrenlét és a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményre vonatkozólag vizsgáltuk.

3.7. 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 ébrenlétben, a NREM és a REM alvásban 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 mérések

(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).

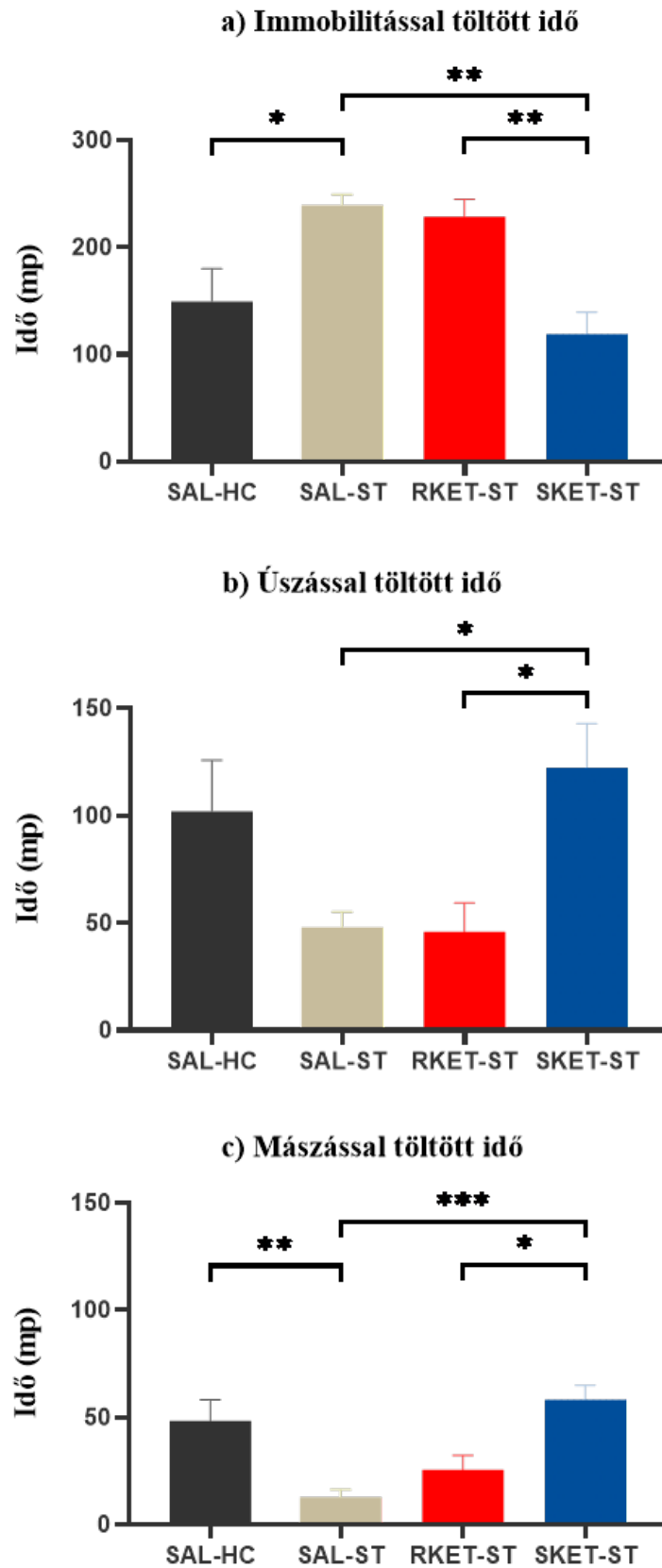
A kísérletek statisztikai értékelése során a többszörös összehasonlításokhoz Bonferroni korrekciót alkalmaztunk. A 14c. ábrát a Matlab 9.13.0.2049777 (Mathworks, Natick, USA) segítségével, a statisztikai elemzéseket a Prism 8 (GraphPad, San Diego, Kalifornia, USA) segítségével végeztük.

4. Eredmények

A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek eredményei

4.1. A ketamin enantiomerek hatása a depresszió-szerű magatartásokra a patkány kényszerített úszás teszten vizsgálva

A 10 napos krónikus *restraint* stressz depresszió-szerű viselkedésformákat indukáló hatását kényszerített úszás teszt segítségével igazoltuk, mégpedig összehasonlítva a nem stresszelt (*homecage*) és a krónikus stressznek kitett, sóoldattal kezelt állatok úszás paramétereit. A krónikus stressz depresszió-szerű viselkedésformákat váltott ki, nevezetesen, a sóoldattal kezelt stresszelt állatok jelentősen több időt töltöttek immobilitással a kényszerített úszás teszten, mint a nem stresszelt kontroll állatok ($p < 0,05$; 3a. ábra). Az enantiomerek antidepresszáns hatásait a 10 napos krónikus *restraint* stresszen átesett állatokon vizsgáltuk. A két enantiomer közül csak az (S)-ketamin volt képes befolyásolni a depresszió-szerű viselkedésformákat. Az (S)-ketamin a kényszerített úszás teszt előtt 1 órával adagolva, jelentősen csökkentette az immobilitással eltöltött időt az (R)-ketamin és sóoldat kezeléshez képest is ($p < 0,005$; 3a. ábra). Emellett az (S)-ketamin kezelés növelte az úszással ($p < 0,05$; 3b. ábra) és mászással ($p < 0,05$; 3c. ábra) eltöltött időt az (R)-ketamin 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 (3. ábra).

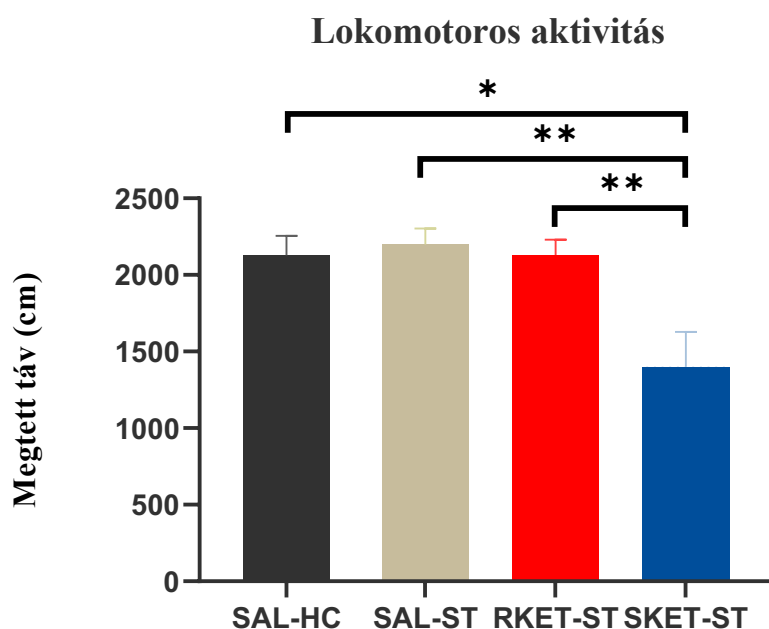


3. ábra: A sóoldat (SAL-ST), az (R)-ketamin (15 mg/kg i.p., RKET-ST) és az (S)-ketamin (15 mg/kg i.p., SKET-ST) kezelés hatása az (a) immobilitással, (b) úszással és

(c) mászással töltött időre a krónikusan stresszelt patkányokban összehasonlítva a nem stresszelt kontroll állatokkal (SAL-HC) a kényszerített úszás teszten. A csoportok közötti szignifikáns különbségek a Bonferroni korrekciót követően * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,005$), *** ($p < 0,001$) szimbólumokkal jelöltek. Az adatok csoportonként 9 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).

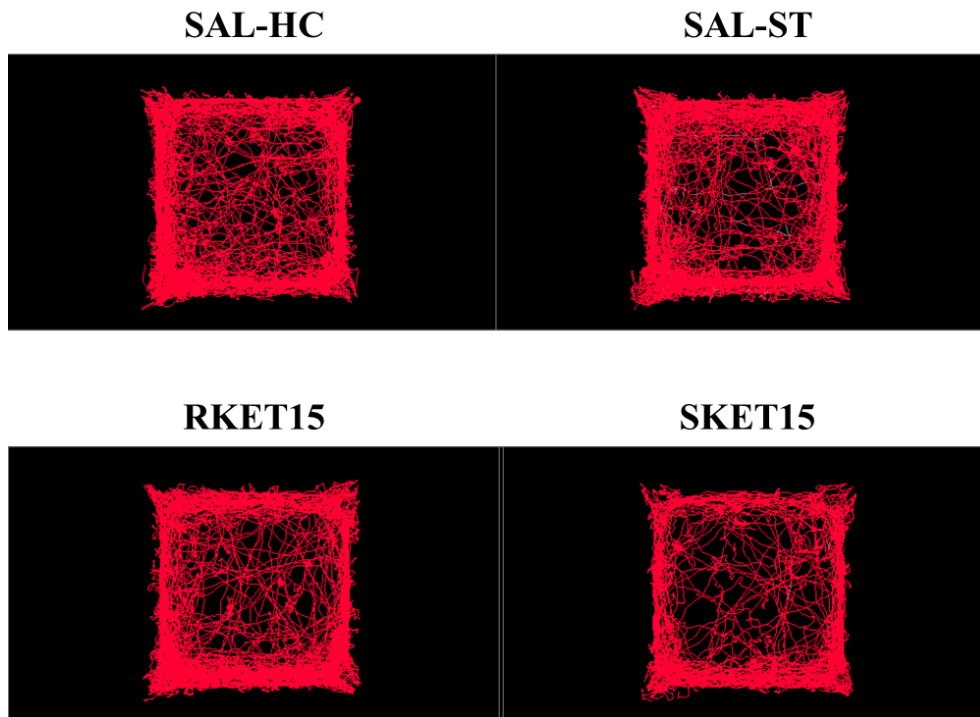
4.2. A ketamin enantiomerek hatása a lokomotoros aktivitásra a nyílt tér teszten vizsgálva

A ketamin enantiomerek lokomotoros aktivitásra kifejtett hatását a nyílt tér teszt segítségével vizsgáltuk. A teszt célja volt, hogy kizárjuk a vizsgált hatóanyagok lokomotoros aktivitásra kifejtett stimuláló hatásait, amelyek a kényszerített úszás teszt eredményeit befolyásolnák. A ketamin enantiomerek közül egyik sem rendelkezett lokomotoros aktivitást fokozó hatással, azaz egyik enantiomer sem növelte a megtett távot a nyílt tér teszt során. Ezzel szemben az (S)-ketamin kezelés jelentős mértékben csökkentette a megtett távot az (R)-ketamin kezelt és a sóoldattal kezelt csoportokhoz képest is ($p < 0,005$; 4. és 5. ábra).



4. ábra: A sóoldat (SAL-ST), az (R)-ketamin (15 mg/kg i.p., RKET-ST) és az (S)-ketamin (15 mg/kg i.p., SKET-ST) kezelés hatása a megtett távra a krónikusan stresszelt

patkányokban összehasonlítva a nem stresszelt kontroll állatokkal (SAL-HC) a nyílt tér teszten. A csoportok közötti szignifikáns különbségek a Bonferroni korrekciót követően * ($p < 0,05$) és ** ($p < 0,005$) szimbólumokkal jelöltek. Az adatok csoportonként 9 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



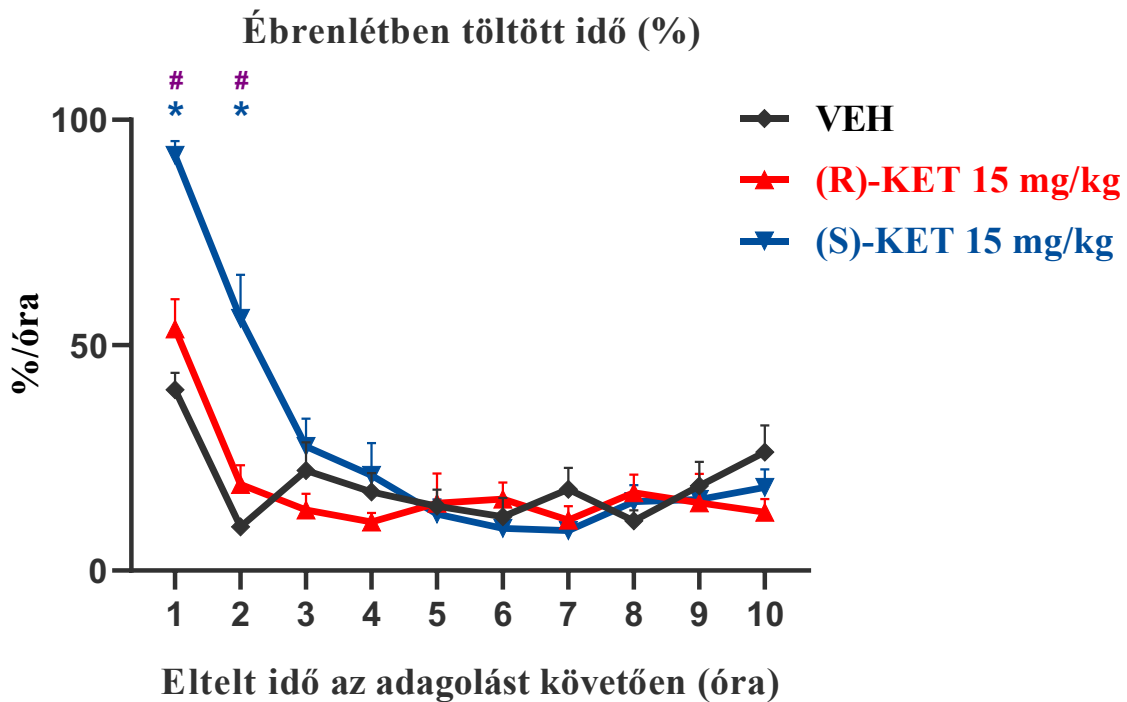
5. ábra: A sóoldat (SAL-ST), az (R)-ketamin (15 mg/kg i.p., RKET15) és az (S)-ketamin (15 mg/kg i.p., SKET15) kezelés hatása a megtett útvonalra a krónikusan stresszelt patkányokban összehasonlítva a nem stresszelt kontroll állatokkal (SAL-HC) a nyílt tér teszten. A piros jelölés mutatja az adott csoporton belül az összes állat 5 perces időtartam alatt megtett útvonalát a nyílt tér teszten, 1 órával a kezeléseket követően. Az ábra az EthoVision XT 15 viselkedéselemző szoftver segítségével készült.

4.3. A ketamin enantiomerek hatása az alvás-ébrenlét paraméterekre

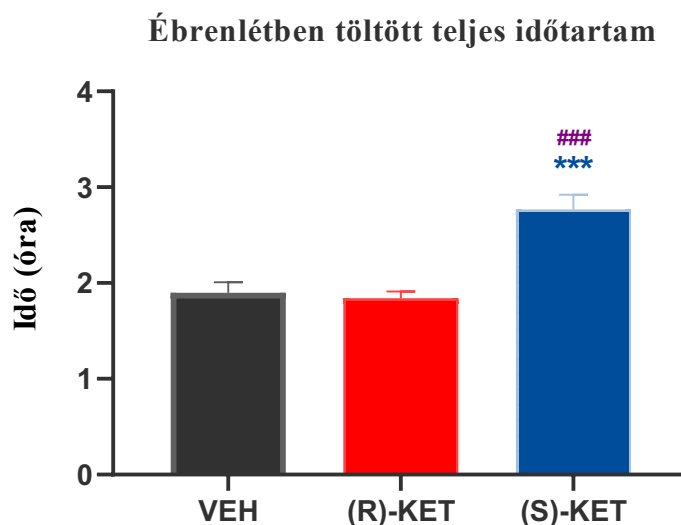
4.3.1. Ébrenlétre kifejtett hatások

A passzív fázis kezdetén adagolva, a két enantiomer közül csak az (S)-ketamin befolyásolta a patkányok ébrenlétben töltött idejét. Nevezetesen, az akut (S)-ketamin kezelés ébrenlét-fokozó hatással rendelkezett az adagolást követő első 2 órában (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 20,14$; $p < 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés

interakció: $F_{18;189} = 5,947$; $p < 0,0001$; 6. ábra) az (R)-ketamin és sóoldatos kezeléshez viszonyítva. Ez utóbbi hatás az ébrenlétben töltött idő általános növekedését eredményezte a passzív fázis során regisztrált 10 órában (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 20,15$; $p < 0,0001$; 7. ábra). Az (R)-ketamin kezelés ezekre a paraméterekre nem mutatott hatást.



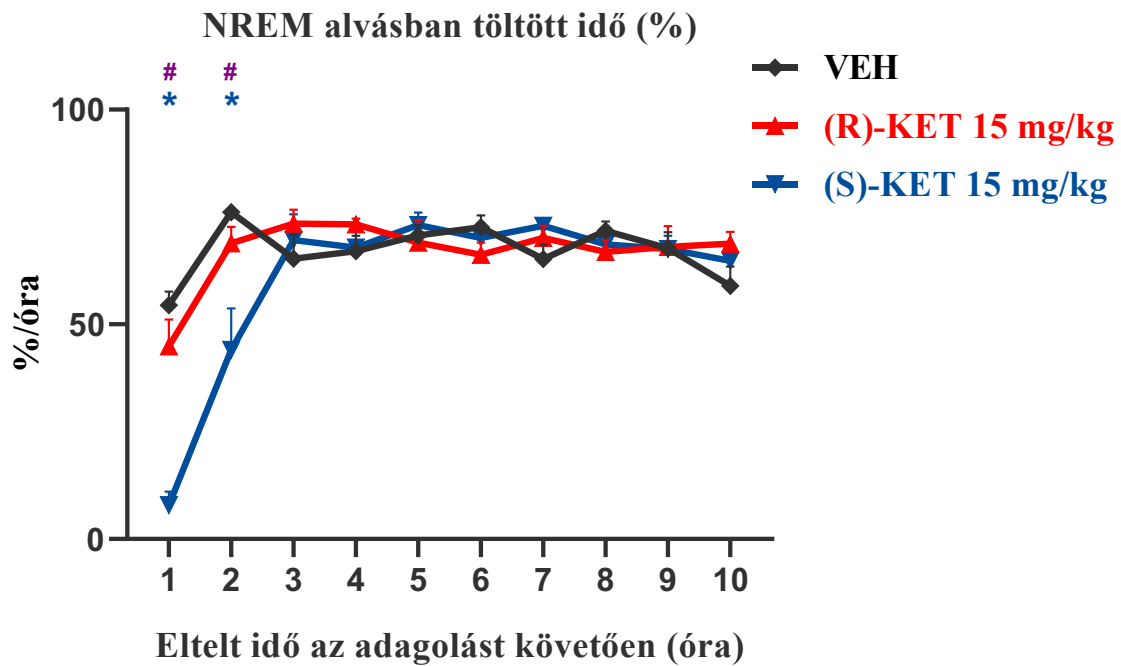
6. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása az ébrenlétben töltött időre a kezelést követő 10 órában, százalékban kifejezve. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a # szimbólummal került feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



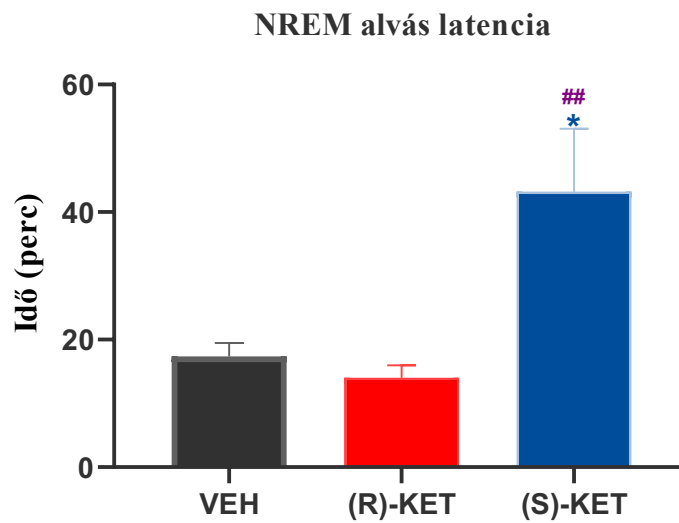
7. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása az ébrenlétben töltött teljes időre a kezelést követő 10 órában. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,001$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólumokkal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,001$) a # szimbólumokkal kerültek feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).

4.3.2. A NREM alvásra kifejtett hatások

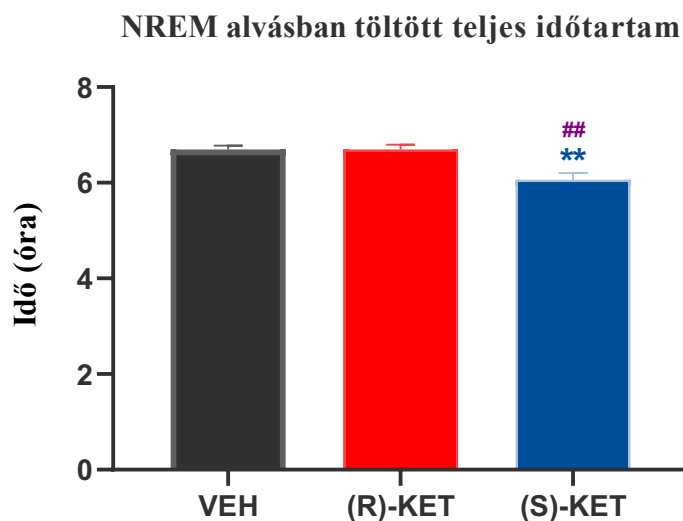
Az ébrenlét-fokozó hatásokkal párhuzamosan, az (S)-ketamin kezelés csökkentette a NREM alvásban töltött időt az első 2 órában (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 11,13$; $p = 0,0005$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{18;189} = 5,596$; $p < 0,0001$; 8. ábra) az (R)-ketamin és a sóoldat kezelt állatokhoz viszonyítva. Ez utóbbi hatás a NREM alvás latencia idejét is megnövelte (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 7,242$; $p = 0,0041$; 9. ábra), emellett a NREM alvásban töltött teljes idő mennyiségét csökkentette (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 11,13$; $p = 0,0005$; 10. ábra). Az (R)-ketamin kezelés nem befolyásolta a NREM alvás egyik vizsgált paraméterét sem.



8. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvásban töltött időre a kezelést követő 10 órában, százalékban kifejezve. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a # szimbólummal került feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



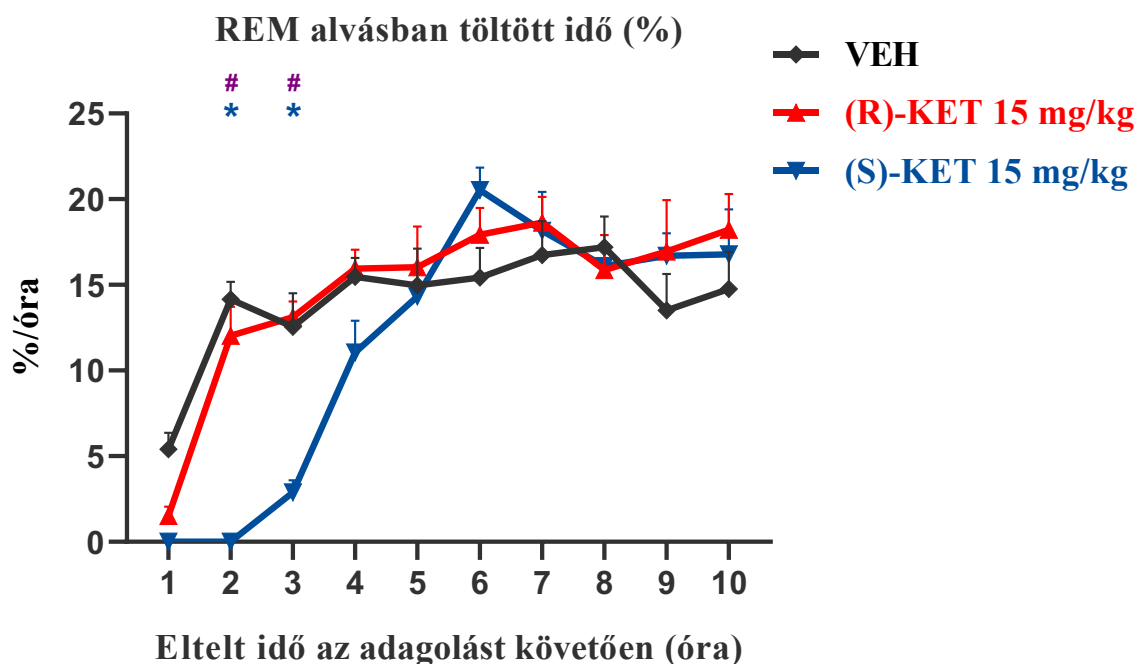
9. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvás latencia időre, percben kifejezve. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,01$) a # szimbólumokkal kerültek feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



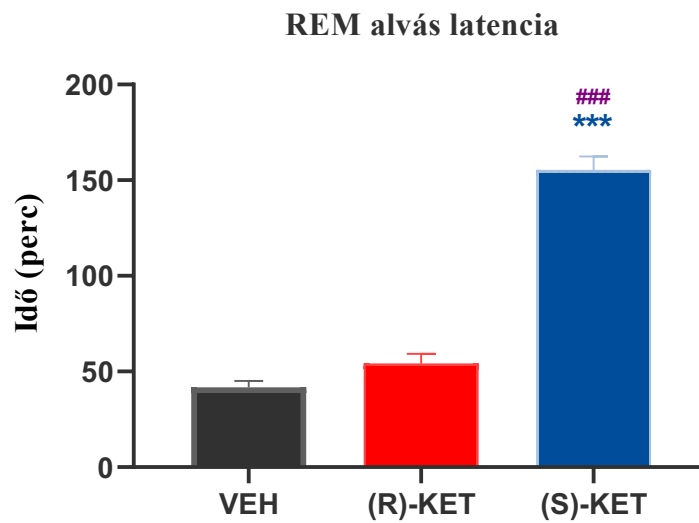
10. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvásban töltött teljes időre a kezelést követő 10 órában. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,01$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólumokkal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,01$) a # szimbólumokkal kerültek feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).

4.3.3. A REM alvásra kifejtett hatások

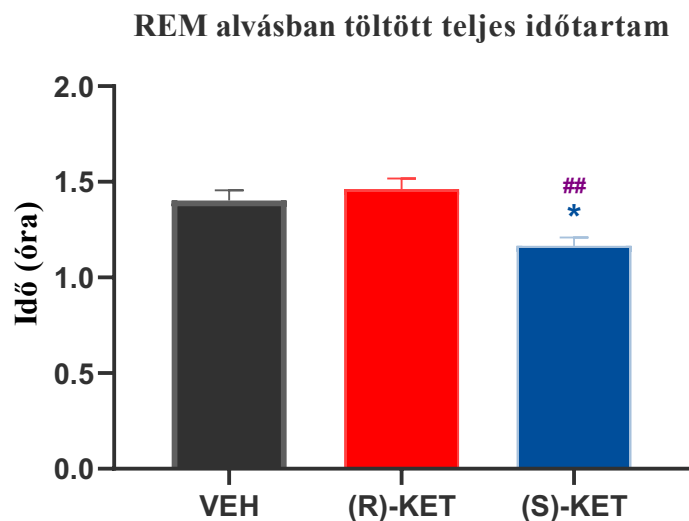
A két enantiomer közül, csak az (S)-ketamin befolyásolta jelentősen a REM alvás paramétereit. Az (S)-ketamin kezelés jelentős REM deprimáló hatással rendelkezett, amely az adagolást követő első 3 órában volt tapasztalható (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 9,513$; $p = 0,0011$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{18;189} = 3,648$; $p < 0,0001$; 11. ábra). Emellett az (S)-ketamin növelte a REM alvás latencia idejét (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 59,48$; $p < 0,0001$; 12. ábra), míg csökkentette a REM alvásban eltöltött teljes idő mennyiségét (szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 9,521$; $p = 0,0011$; 13. ábra) a passzív fázis során vizsgált 10 órában. Az (R)-ketamin kezelés nem befolyásolta a vizsgált REM paraméterek egyikét sem.



11. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással járó (REM) alvásban töltött időre a kezelést követő 10 órában, százalékban kifejezve. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a # szimbólummal került feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



12. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással járó (REM) alvás latencia időre, percben kifejezve. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,001$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólumokkal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,001$) a # szimbólumokkal kerültek feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).



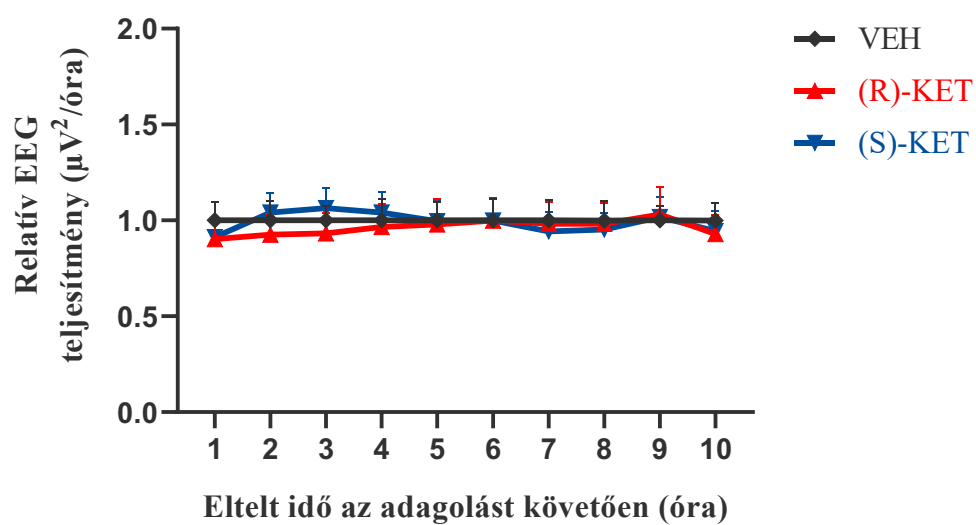
13. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vagy vivőanyag (1 mL/kg i.p., VEH) hatása a gyors szemmozgással járó (REM)

alvásban töltött teljes időre a kezelést követő 10 órában. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,01$) a # szimbólumokkal kerültek feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (148).

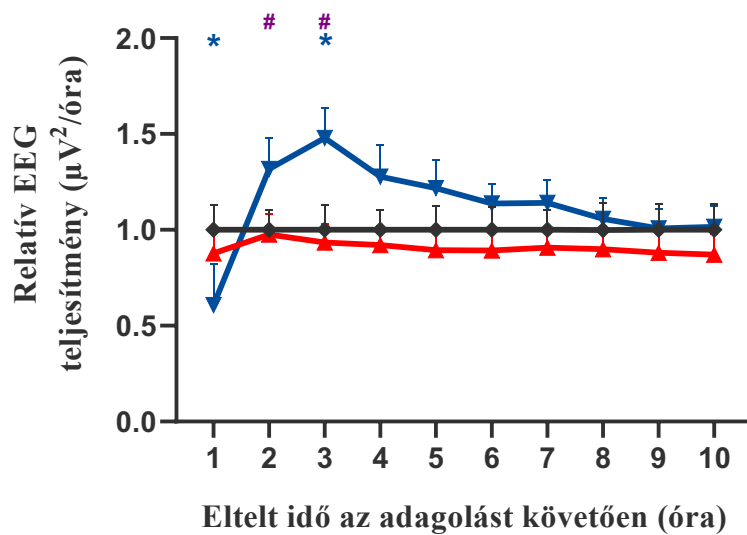
4.4. A ketamin enantiomerek hatása delta EEG teljesítményre ébrenlét és NREM alvás során

A ketamin enantiomerek alvás-ébrenlét stádium-függő és enantiomer specifikus hatást mutattak a kvantitatív delta EEG teljesítményre. Nevezetesen, egyik enantiomer sem befolyásolta az ébrenlét alatti delta teljesítményt (nem szignifikáns kezelés hatás: $F_{2;21} = 0,04186$; $p = 0,9591$; nem szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{18;189} = 1,155$; $p = 0,3031$; 14a. ábra). Az (S)-ketamin hatására a NREM alvás alatti delta teljesítmény az első órában csökkent, amelyet egy maradandó delta-visszacsapás követett a 3-ik órában (szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{18;186} = 5,126$; $p < 0,0001$; 14b. ábra), ez utóbbi delta-növekedés megfigyelhető volt a tendencia szintjén a NREM alvás 4-7 óráiban is (14b. és 14c. ábra).

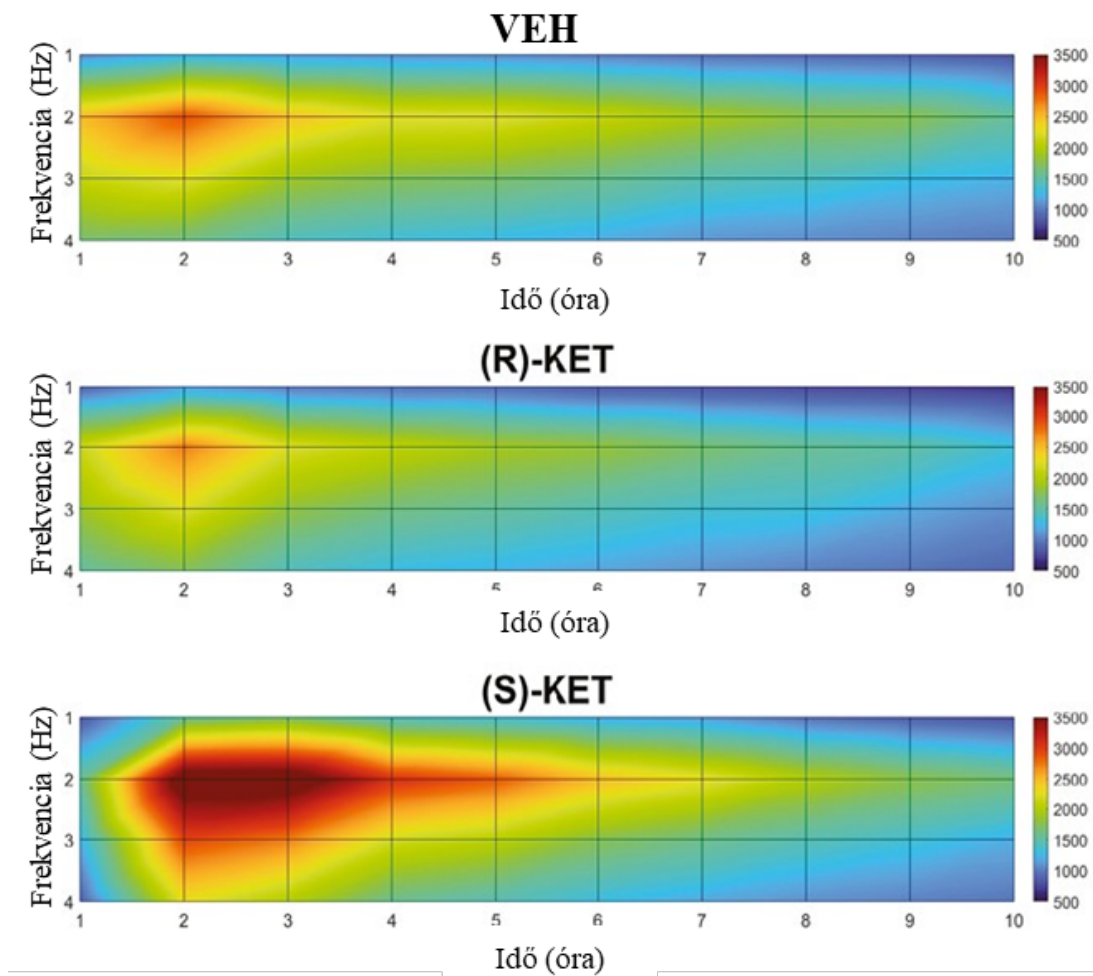
a) Ébrenlét alatti delta EEG teljesítmény



b) NREM alvás alatti delta EEG teljesítmény



c) NREM alvás alatti delta teljesítmény hőtérképe



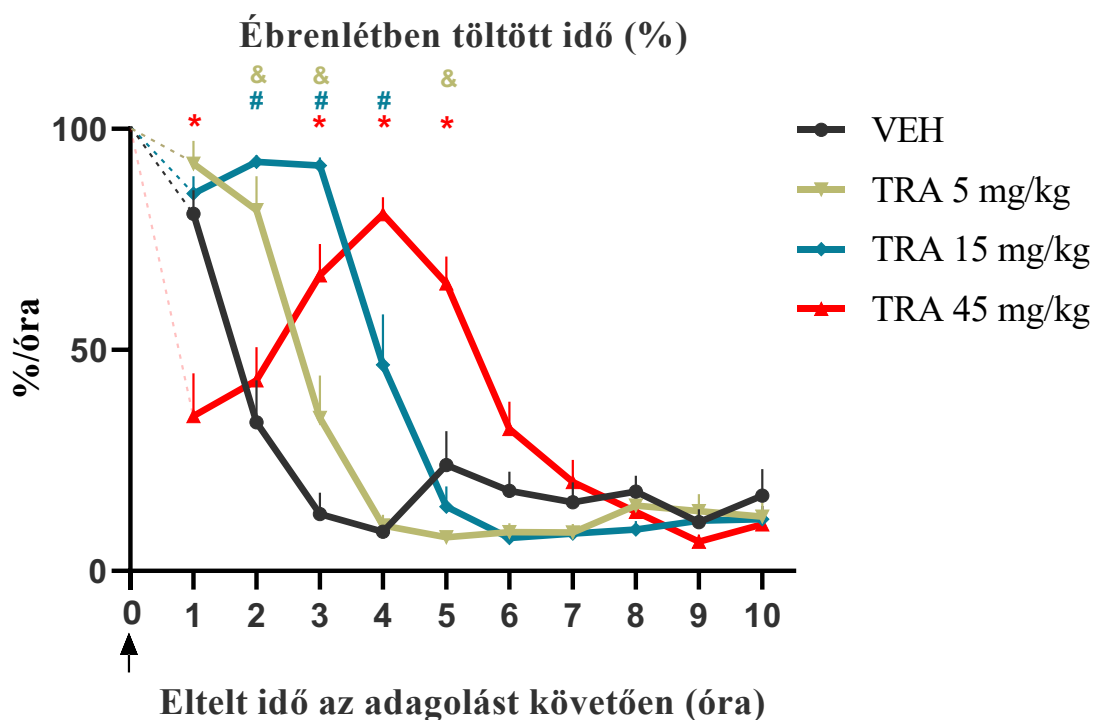
14. ábra: Az (R)-ketamin [15 mg/kg i.p., (R)-KET], (S)-ketamin [15 mg/kg i.p., (S)-KET] vivőanyaghoz (1 mL/kg i.p., VEH) viszonyított hatása az (a) ébrenlét alatti és a (b) gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvás alatti delta EEG teljesítményre. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A vivőanyaghoz viszonyított szignifikáns eltérés ($P < 0,05$) a kezelési csoportnak megfelelő színű * szimbólummal, míg az enantiomerek közötti szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a # szimbólummal került feltüntetésre a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik. A vivőanyag, az (R)-ketamin és az (S)-ketamin kezelés (c) NREM alvás alatti delta EEG teljesítményének a hőtérképe, az idő és frekvencia függvényében (148).

A tramadollal végzett kísérletek eredményei

4.5. A tramadol dózisfüggő hatásai az alvás-ébrenlét paraméterekre

4.5.1. Ébrenlétre kifejtett hatások

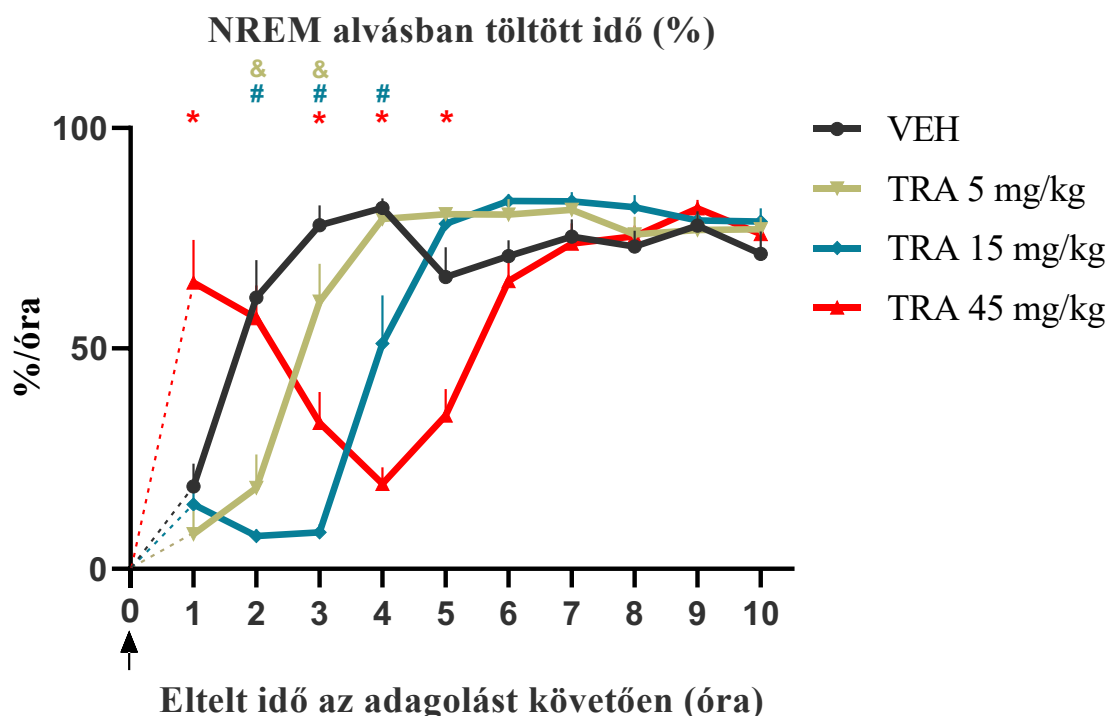
A passzív fázis kezdetén adagolva a tramadol kezelés dózisfüggő módon befolyásolta a patkányok ébrenlétben töltött idejét (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 21,95$; $p < 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{27;189} = 22,36$; $p < 0,0001$; 15. ábra). Az alacsony (5 mg/kg i.p.) és 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 kezeléséhez viszonyítva. A nagy dózisú (45 mg/kg i.p.) tramadol kezelés ébrenlét fokozó hatása csak a 3-5 óra között jelentkezett, mivel az 1. órában ellentétes, ébrenlét-csökkentő hatása volt.



15. ábra: Az akut tramadol (TRA 5, 15 és 45 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag kezelések hatása az ébrenlétben töltött időre az adagolást követő 10 órában, százalékban kifejezve. A nyilak az adagolás idejét jelölik a passzív fázis kezdetén. Az &, # és * szimbólumok az 5, 15 és 45 mg/kg tramadol és vivőanyag közötti szignifikáns ($p < 0,05$) post hoc különbségeket jelölik a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (149).

4.5.2. A NREM alvásra kifejtett hatások

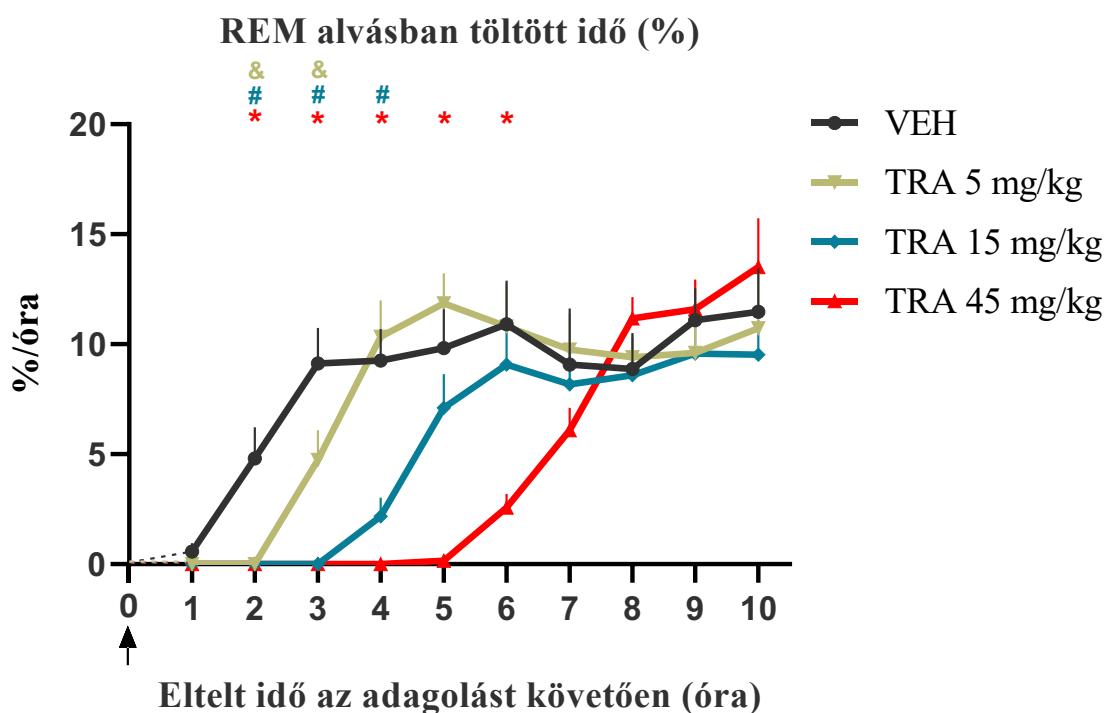
Az ébrenlét fokozó hatásokkal párhuzamosan a tramadol dózisfüggő módon befolyásolta a NREM alvásban eltöltött időt (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 11,03$; $p = 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{27;189} = 21,73$; $p < 0,0001$; 16. ábra). Az alacsony (5 mg/kg) és közepes (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 1. órában fokozta, míg 3-5 óra között csökkentette a NREM alvásban töltött idő mennyiségét.



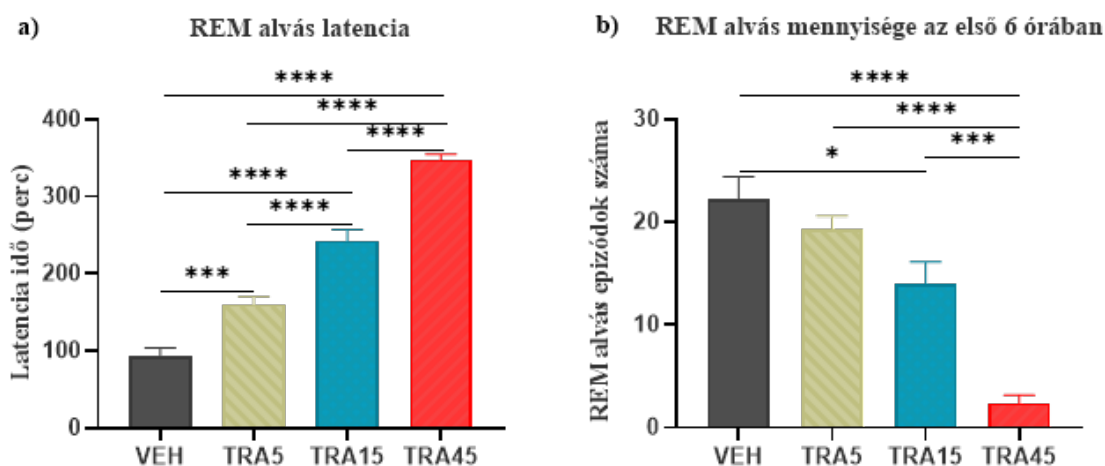
16. ábra: Az akut tramadol (TRA 5, 15 és 45 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag kezelések hatása a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvásban töltött időre az adagolást követő 10 órában, százalékban kifejezve. A nyilak az adagolás idejét jelölik a passzív fázis kezdetén. Az &, # és * szimbólumok az 5, 15 és 45 mg/kg tramadol és vivőanyag közötti szignifikáns ($p < 0,05$) post hoc különbségeket jelölik a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (149).

4.5.3. A REM alvásra kifejtett hatások

A REM alvásban töltött idő mennyiségét a tramadol egy irányban és dózisfüggő módon befolyásolta (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 14,31$; $p < 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{27;189} = 5,613$; $p < 0,0001$; 17. ábra). Nevezetesen, a tramadol alacsony dózisban (5 mg/kg) 2-3 óra között, közepes dózisban (15 mg/kg) 2-4 óra között, míg nagy dózisban 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 (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 112,1$; $p < 0,0001$; 18a. ábra) és csökkentette a REM alvás epizódok számát (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 24,47$; $p < 0,0001$; 18b. ábra).



17. ábra: Az akut tramadol (TRA 5, 15 és 45 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag kezelések hatása a gyors szemmozgással járó (REM) alvásban töltött időre az adagolást követő 10 órában, százalékban kifejezve. A nyilak az adagolás idejét jelölik a passzív fázis kezdetén. Az &, # és * szimbólumok az 5, 15 és 45 mg/kg tramadol és vivőanyag közötti szignifikáns ($p < 0,05$) post hoc különbségeket jelölik a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (149).

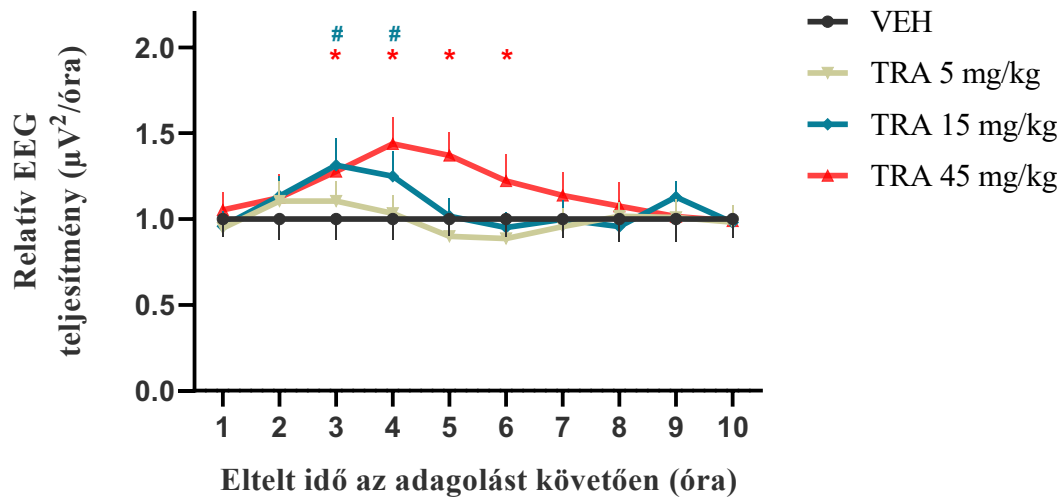


18. ábra: Az akut tramadol (TRA 5, 15 és 45 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag kezelések hatása a (a) gyors szemmozgással járó (REM) alvás latencia időre és a (b) REM alvás epizódok mennyiségére az adagolást követő 6 órában. A szignifikáns különbségek a Bonferroni korrekciót követően a * ($p < 0,05$), *** ($p < 0,001$), **** ($p < 0,0001$) szimbólumokkal jelöltek. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (149).

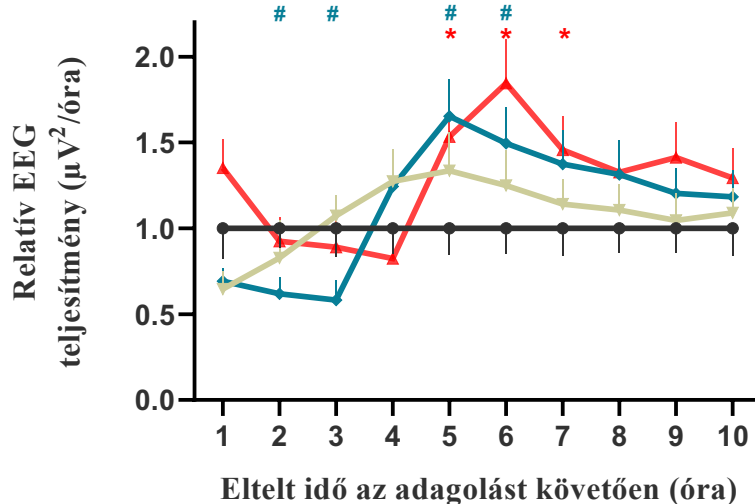
4.6. A tramadol alvás-ébrenlét és dóziszfüggő hatásai a delta teljesítményre

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 (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 11,28$; $p = 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{27;184} = 5,570$; $p < 0,0001$; 19b. ábra). Azonban, a közepes dózisú tramadol (15 mg/kg) az ébrenlét-fokozó hatásával párhuzamosan először csökkentette a delta teljesítményt 1-2 óra között. Az ébrenlét alatti delta teljesítményre ugyancsak dóziszfüggő módon a közepes és nagy dózis mutatott növelő hatásokat, a 3-4, illetve a 3-6 óra közötti időtartományban (szignifikáns kezelés hatás: $F_{3;21} = 16,51$; $p < 0,0001$; szignifikáns idő $\times$ kezelés interakció: $F_{27;189} = 4,913$; $p < 0,0001$; 19a ábra).

a) Ébrenlét alatti delta EEG teljesítmény



b) NREM alvás alatti delta EEG teljesítmény



19. ábra: Az akut tramadol (TRA 5, 15 és 45 mg/kg i.p.) kezelések vivőanyaghoz viszonyított hatása az (a) ébrenlét alatti és a (b) gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvás alatti delta EEG (1-4 Hz) teljesítményre. Az akut kezelés éber patkányokon a passzív fázis kezdetén történt. A # vagy * szimbólumok a 15 vagy 45 mg/kg tramadol kezelés és vivőanyag közötti szignifikáns ($p < 0,05$) post hoc különbségeket jelölik a Bonferroni korrekciót követően. Az adatok csoportonként 8 állat átlag $\pm$ SEM értékét jelölik (149).

5. Megbeszélés

5.1. A ketamin enantiomerekkel végzett kísérletek

Az EEG vizsgálatainkban a bizonyítottan gyorsan kialakuló antidepresszáns (S)-ketamin és az e tekintetben még vizsgálat alatt álló (R)-ketamin hatásait vizsgáltuk az alvás-ébrenlét paraméterekre patkányokban. Emellett, az előbbi két enantiomer antidepresszáns-szerű tulajdonságait is összehasonlítottuk egy krónikus stressz modell alkalmazásával. Ezen kísérleteink főbb eredményei, hogy az alkalmazott dózisban az (S)-ketamin kezelés jelentősen befolyásolta a patkányok alvás-ébrenlét struktúráját, emellett alvás-ébrenlét stádium-függő módon befolyásolta az EEG delta teljesítményt és antidepresszáns-szerű hatást fejtett ki. Az (R)-ketamin kezelés egyáltalán nem befolyásolta ezeket a paramétereket, hatása a sóoldatos kezeléssel volt egyenértékű. Érdekes módon az (S)-ketamin által kiváltott hatások megegyeznek a szakirodalomban a racém ketaminról leírt alvás-ébrenlét struktúrát befolyásoló hatásokkal. A viselkedéstani vizsgálataink az EEG vizsgálataink eredményeivel mutattak párhuzamot, miszerint az (S)-ketamin képes volt csökkenteni a krónikus stressz által kiváltott depresszió-szerű tüneteket, az (R)-ketamin e tekintetben is hatástalannak bizonyult. Ezen eredményeink a legfrissebb klinikai vizsgálatok eredményeivel összhangban állnak.

5.1.1. A ketamin enantiomerek REM alvás paraméterei kifejtett hatásai

Eredményeink alapján az akut 15 mg/kg i.p. (S)-ketamin kezelés jelentős REM alvást elnyomó hatásokkal rendelkezett, míg ugyanebben a dózisban az (R)-ketamin nem befolyásolta a REM alvás egyik vizsgált paraméterét sem. A legtöbb klasszikus, lassan ható antidepresszáns (pl. SSRI-k és TCA-k többsége) növeli a REM alvás latencia idejét és csökkenti a REM alvás mennyiségét. Ezek a REM alvás deprimáló hatások feltételezhetően a terápiás hatások szempontjából is kiemelt jelentőséggel bírnak (123). Valójában ezek a hatások depresszióban szenvedő egyéneknél, egészséges alanyoknál, valamint depressziós állatmodellekben és kontroll állatokban is megfigyelhetők (138, 139, 150). A klasszikus antidepresszánsok terápiás hatásának megjelenéséhez legalább 2-4 hetes kezelésre van szükség, ennek ellenére a REM deprimáló hatásuk már akut adagolás során is tapasztalható. Az (S)-ketamin terápiás hatása az akut kezelést követő 1-2 órán belül kimutatható, ezt tapasztaltuk a saját vizsgálatunk során is, azonban a

REM deprimáló hatásáról eddig keveset tudtunk. A racém ketamin, amely 50-50%-ban tartalmazza az (S)- és az (R)-ketamint, patkányokban akut kezelést követően (2,5; 5; 10 mg/kg s.c.) növelte a REM latencia időt és csökkentette a REM alvásban töltött időt az adagolást követő első 2 órában (140). Ezek a hatások magasabb (30 mg/kg i.p.) dózis alkalmazása esetén hosszabb ideig kimutathatók voltak, nevezetesen a racém ketamin csökkentette a REM alvás mennyiségét az első 4 óra összesítésében vizsgálva (141). Ezekben a kísérletekben a 10 mg/kg s.c. kezelés hozzávetőlegesen 2 órára, míg a 30 mg/kg i.p. kezelés 3 órára növelte a REM alvás latenciát. Saját kísérleteinkben a 15 mg/kg i.p. (S)-ketamin kezelés, a 30 mg/kg i.p. racém ketamin kezeléshez hasonlóan 3 órára növelte a REM alvás latencia idejét, míg az (R)-ketamin nem rendelkezett REM alvást befolyásoló hatásokkal. Ebből adódóan feltételezhetően ennél a dózissal elsősorban az (S)-ketamin felelős a racém ketamin REM deprimáló hatásaiért.

Az (R)- vagy az (S)-ketamin szubanesztetikus dózisban való adagolása során mindkét enantiomer esetén hasonló agyszöveti koncentráció volt kimutatható rácsálókban (38, 55). Így a hatáskülönbség nem magyarázható a farmakokinetikai tulajdonságok különbségével. Feltételezhetően a két enantiomer közötti hatáskülönbségért a REM alvás szabályozásában szerepet játszó idegpályákra gyakorolt eltérő vagy eltérő mértékű hatások lehetnek a felelősek. A racém ketamin a REM alvásszabályozásban kiemelt szerepet játszó kolinerg és monoaminerg rendszerekre is hatással rendelkezik. A retikuláris aktiváló rendszer kolinerg idegsejtjei kifejezett aktivitást mutatnak a REM alvás alatt (125). Farmakológiai vizsgálatok során igazolták, hogy a szisztémásan adagolt kolinerg szerek REM alvást indukálnak (151), ellenben a kolinerg receptor antagonisták (pl. atropin és szkopolamin) REM deprimáló hatásokkal bírnak állatokban (96). A racém ketamin REM alvást gátló hatása összefüggésbe hozható az antikolinerg tulajdonságával is, mivel antagonistaként kötődik mind a muszkarin-, mind a nikotinos acetilkolin-receptorokhoz (58). Vizsgálatunkban az alkalmazott dózisban az (R)-ketamin nem, míg az (S)-ketamin jelentős REM deprimáló hatást mutatott. Ez utóbbi különbség magyarázható az enantiomerek kolinerg receptorok iránti eltérő affinitásával, mivel az (S)-ketamin kétszer nagyobb affinitást mutat a muszkarin receptorok irányába, mint az (R)-ketamin (37, 58). Mindezek mellett, az antikolinerg hatások nem csak a REM alvás befolyásolásában, de akár a gyorsan kialakuló antidepresszáns hatásokban is fontos szerepet tölthetnek be, ezt igazolja, hogy az antimuszkarin szkopolamin

adagolását követően is gyorsan kialakuló antidepresszáns hatásról számoltak be depressziós betegekben (25, 152).

A szerotonerg és a noradrenerg neurotranszmisszió szintén fontos szerepet tölt be a REM alvás szabályozásában, nevezetesen a monoaminerg neuronok főként a REM-alvást gátló idegpályák kisülését fokozzák, ezáltal elnyomják a REM alvást (118, 124, 153). Farmakológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a 5-HT szint fokozása kifejezett REM alvás deprimációval jár rágcsálókban (118, 119). Akut adagolást követően mindkét ketamin enantiomer (10 és 20 mg/kg i.p.) fokozta a szerotonin felszabadulást az egerek prefrontális kérgében, e tekintetben pedig az (R)-ketamin hatása nagyobb volt, mint az (S)-ketaminé (68). Érdekes módon a mi vizsgálatunkban az akut (R)-ketamin (15 mg/kg i.p.) adagolása nem befolyásolta a REM alvás paramétereit. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a ketamin enantiomerek szerotonerg hatásai ebben a dózisban nem kulcsfontosságú tényezők a REM-szuppresszív hatásokban, esetleg patkányokban más mértékűek, mint amit az egerekben leírtak. Továbbá lehetséges, hogy a REM alvás szabályozásában résztvevő agyterületeken az enantiomerek eltérő mértékben befolyásolják a 5-HT szintet. Általános nézet szerint az agytörzsben és hipotalamuszban levő szubkortikális régióknak van kiemelkedő szerepe a REM alvás szabályozásban, míg a prefrontális kéreg szerepéről e tekintetben még keveset tudunk (154).

A REM alvás paraméterekre gyakorolt hatások tekintetében nem elhanyagolható, hogy a ketamin enantiomerek az aminerg- és kolinerg rendszerek mellett a glutamáterg rendszerre is jelentős hatásokat gyakorolnak (59). Az újabb megállapítások szerint az alvásciklusok szabályozásában kitüntetett szereppel felruházott aminerg-kolinerg egyensúly valójában egy a GABAerg-glutamaterg egyensúlynak alárendelt rendszer része (155). Ezek alapján azok a szerek, amelyek befolyásolják a GABAerg és/vagy glutamáterg idegsejtek működését, mint az NMDA antagonisták jelentős része, ugyancsak hatással lehetnek az alvásszerkezetre, ezen belül pedig a REM alvás paramétereire (156).

A ketaminhoz hasonló nem kompetitív NMDA receptor antagonista tulajdonsággal rendelkező vegyületek REM alvásra gyakorolt hatásait illetően kevés adat áll rendelkezésre. Egy alacsony NMDA receptor affinitással rendelkező antagonista vegyület klinikai vizsgálata során REM deprimáló hatásokat írtak le (157). Egy korábbi,

Sprague-Dawley patkányokon végzett kísérlet esetén az alkalmazott kompetitív NMDA receptor antagonist (NPC-12626) dózis-függő módon csökkentette a NREM és a REM alvásban töltött időt, a REM alvás paramétereit befolyásoló hatások pedig már az alacsonyabb dózisok alkalmazása esetén is megfigyelhetők voltak (158). Érdekes módon egy másik kompetitív NMDA receptor antagonist (CPPene) ezzel ellentétes NREM és REM alvást fokozó hatásokat mutatott Sprague-Dawley patkányokban (159). Ennek ellenére az adatok többsége amellett szól, hogy az NMDA receptorok gátlása REM deprimáló hatásokat közvetít. Azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján még nem egyértelmű, hogy az NMDA receptorok iránti affinitás milyen mértékben határozza meg a REM alvásra gyakorolt hatásokat. Egy, a ketaminhoz képest (hózzávetőlegesen 250-szer) nagyobb NMDA receptor affinitással rendelkező nem kompetitív antagonist (MK-801) adagolása kétszeresére növelte a patkányok REM alvás latencia idejét a ketamin kezeléshez viszonyítva (32, 160). Összeségében a kísérletünk során az alkalmazott dózisban csak a jelentősebb NMDA receptor affinitással rendelkező (S)-enantiomer mutatott REM deprimáló hatásokat, amely ugyancsak felveti az NMDA receptorok jelentőségét a REM alvásra kifejtett hatások tekintetében.

5.1.2. A ketamin enantiomerek ébrenlétre és NREM alvásra kifejtett hatásai

Kísérleteinkben az (S)-ketamin kezelés jelentős ébrenlét-fokozó és alvás latencia időt elnyújtó hatásokat mutatott a passzív fázis kezdetén alkalmazva. Korábban kimutatták, hogy a racém ketamin szubanesztetikus dózisban szintén jelentős ébrenlét növelő hatásokkal rendelkezik patkányokban (140, 141). Az eredményeink arra utalnak, hogy feltehetőleg az (S)-enantiomer felelős ezekért a hatásokért. Ezutóbbi feltételezést erősíti egy korábbi patkány kísérlet, amelyben az (S)-ketamin (10 és 30 mg/kg i.p.) ébrenlét-fokozó hatást mutatott, miközben teljesen elnyomta NREM alvást a vizsgált egy órás intervallumban (161). Nem teljesen ismert, hogy mely központi idegrendszeri területek és mely neurotranszmitterek játszanak fontos szerepet ezekben a hatásokban, de ismert, hogy az NMDA receptorok gátlása a PFC-ben megnöveli az egyes ébrenlét-fokozó neurotranszmitterek (pl. dopamin és noradrenalin) szintjét (162). Korábban kimutatták, hogy az (S)-ketamin négyszer nagyobb mértékű affinitással rendelkezik az NMDA receptorokon, mint az (R)-ketamin (37, 58). Ezzel összhangban egy *in vivo*

mikrodialízis vizsgálat kimutatta, hogy az (S)-ketamin jelentős mértékű dopamin felszabadítást okoz az egerek prefrontális kérgében, amely hatás elenyésző volt az (R)-ketamin esetében. Érdekes módon mindkét enantiomer jelentősen és hasonló mértékben fokozta a noradrenalin (NA) szintjét (68). Ez utóbbi hatás úgy tűnik, hogy a vizsgált dózis szintjén nem játszik fontos szerepet a racém ketamin ébrenlét-fokozó hatásában, mivel az (R)-ketamin kezelés nem volt hatással az ébrenlétre a vizsgálatunkban.

5.1.3. A ketamin enantiomerek hatása az EEG delta teljesítményre

A ketamin enantiomerek alvás-ébrenlét stádium-függő és enantiomer-specifikus hatásokat mutattak az EEG delta teljesítményre vonatkozólag. Ébrenlét során egyik enantiomer sem, míg NREM alvás során csak az (S)-enantiomer befolyásolta az EEG delta teljesítményt. Az első órában az (S)-enantiomer, párhuzamosan a NREM alvást elnyomó hatásával, csökkentette a delta teljesítményt. Ezt követte egy jelentős delta-visszacsapás a 3. órában, amely a passzív fázis további részében is megfigyelhető volt a trend szintjén. Korábbi vizsgálatok arról számoltak be, hogy a passzív fázis során alkalmazott szubanesztetikus dózisú (10 mg/kg i.p.) racém ketamin növelte a delta EEG teljesítményt egerekben (163). Patkányokban, az alvás-ébrenlét stádiumokat elkülönítve, kimutatták, hogy a racém ketamin különböző dózisokban (15, 25 és 50 mg/kg) növeli az EEG delta teljesítményt a NREM alvás alatt (164, 165). Ezen megfigyelések összhangban állnak az (S)-ketaminnal kapcsolatos eredményeinkkel. A NREM alvás alatti delta-fokozó hatás klinikai jelentőséggel is bír, mivel megfigyelték, hogy azok a depressziós betegek reagáltak jelentősen a ketamin kezelésre, akik a kezelés előtt alacsony NREM alvás alatti delta EEG teljesítménnyel rendelkeztek (134). Ez utóbbi paraméter alapján előre jelezhető volt a ketamin antidepresszáns hatása az egyes betegeknél. Továbbá, a klasszikus antidepresszánsokkal, mint a mirtazapin, trazodon és agomelatin történő krónikus kezelést követően is delta teljesítmény fokozó hatást figyeltek meg a NREM alvás alatt (166, 167). A depresszió neuroplaszticitás teóriája alapján a major depresszió alapvetően csökkent szinaptikus plaszticitással jellemezhető (168). Felmerült, hogy a NREM alvás alatti lassú hullámú aktivitás (EEG delta intenzitás) a szinaptikus plaszticitás markereként szolgálhat (133, 135, 142). Ezzel összhangban áll, hogy mind depressziós betegeknél és mind krónikus stressznek kitett patkányoknál csökkent alvás alatti EEG delta teljesítményt írtak le (3, 130). Vizsgálataink alapján az (S)-ketamin 15 mg/kg dózisa a viselkedési teszteken kimutatott

antidepresszáns-szerű hatások mellett, a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményt is képes fokozni. A racém és az (S)-ketamin esetében humán és rágcsáló vizsgálatok is igazolták, hogy már egyszeri adagolás során is gyors (24 órán belüli) és tartós neuroplaszticitást fokozó hatásokkal rendelkeznek (169-171). Összességében, az akut (S)-ketamin NREM alvás alatti delta teljesítmény fokozó tulajdonsága szerepet játszhat a gyorsan kialakuló és tartósan fennmaradó antidepresszáns hatásában, de ezen kapcsolat részletes feltérképezése érdekében további vizsgálatokra van szükség a depresszió állatmodelljeiben, illetve depressziós betegekben.

5.1.4. Ketamin enantiomerek antidepresszáns-szerű hatásai

Magatartás vizsgálatunkban a krónikus stressznek kitett állatokban a 15 mg/kg (S)-ketamin kezelés antidepresszáns-szerű hatásokkal rendelkezett a kényszerített úszás teszten (FST), míg ugyanebben a dózisban az (R)-ketamin hatástalannak bizonyult. A korábbi preklinikai vizsgálatok a kísérleteinkben is használt 15 mg/kg dózist mindkét enantiomer esetében az antidepresszáns dózis tartományba sorolták. A 15 mg/kg i.p. (S)-ketamin kezelés akut (1 órával az adagolást követően) és tartós (48 órával az adagolást követően) antidepresszáns-szerű hatásokat mutatott a kényszerített úszás tesztnek alávetett patkányokban (172). Az (S)-ketamin ugyanebben a dózisban még 14 nappal az adagolást követően is képes volt csökkenteni az anhedóniával kapcsolatos viselkedésmintázatot a korai-életszakasz stresszét modellező maternális deprivációnak kitett patkányokban (173). Érdekes módon, egyes kutatócsoportok eredményei alapján az (R)-ketamin az (S)-ketaminhoz képest jelentősebb antidepresszáns-szerű hatásokat mutat egér és patkány modellekben vizsgálva. Patkányokban az egyszeri 10 mg/kg i.p. adagolt (R)-ketamin csökkentette az ismételt kortikoszteron kezelés indukálta depresszió-szerű magatartásformákat (38). Egerekben az (R)-enantiomer, az (S)-enantiomerhez képest már kisebb dózisban is antidepresszáns-szerű hatásokat mutatott az FST-n és az új környezet indukálta hipofágia (novelty suppressed feeding, NSF) teszten (55). Összességében a fenti preklinikai adatok azt mutatják, hogy a 15 mg/kg i.p. kezelés mindkét enantiomer esetében antidepresszáns-szerű hatásokkal rendelkezik. Ennek ellenére a viselkedéstani kísérleteink csak az (S)-ketamin antidepresszáns hatását igazolták, miszerint a krónikus restraint stressznek kitett patkányokban, csak az (S)-ketamin kezelés volt képes visszafordítani a krónikus stressz okozta magatartásokat, míg az (R)-ketamin e tekintetben hatástalan volt. Eredményeink, bár ellentmondanak

egyes preklinikai vizsgálatok eredményeivel, összhangban állnak az újonnan nyilvánosságra hozott klinikai vizsgálatok eredményeivel. Egy 10 fős randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, keresztezett elrendezésű vizsgálat során nem volt szignifikáns különbség az arketamin és a placebo kezelés között (40). Egy 102 fős II. fázisú randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat sem teljesítette a kitűzött elsődleges végpontot, azaz nem volt szignifikáns különbség a placebo és az arketamin kezelés között a depressziós tünetek csökkentésében (39). Fontos megemlíteni, hogy mindkét vizsgálatot terápiarezisztens depresszióban szenvedő egyéneken végezték, s bár az arketaminnak nem volt jelentősebb hatása a placebohoz képest, maga a placebo hatás is kiemelkedően magas volt ezekben a betegekben.

Az (S)-ketamin antidepresszáns hatása mögött álló mechanizmusok még nem teljesen ismertek (lásd bevezető), de feltehetően ebben a monoaminerg rendszernek is szerepe van. Detke és mtsai. megfigyelték, hogy a kényszerített úszás teszt során a szelektív noradrenalin visszavétel-gátlók, mint a desipramin és a maprotilin szelektíven a mászást fokozták, míg a szerotonin visszavétel-gátlók, mint a fluoxetin, a szertralin és a paroxetin szelektíven az úszást fokozták, így e hatások tekintetében a szerotonerg és noradrenerg szerek elkülöníthetőek egymástól (174). Érdekes módon a vizsgálatunkban az (S)-ketamin kezelés fokozta mind az úszást és mind a mászás-szerű mozgásformákat a krónikus stressznek kitett állatokon, így ebből a szempontból mind a két gyógyszercsoport kedvező hatásával rendelkezik.

Továbbá fontos megemlíteni, hogy az (S)-ketamin kezelés nem növelte a patkányok lokomotoros aktivitását a nyílt tér teszten, ez alapján feltételezhető, hogy az FST során tapasztalt aktív menekülő viselkedésformák fokozása nem egy stimuláns jellegből adódik, hanem valós antidepresszáns-szerű hatások kiváltásából ered. Az (R)-ketamin kezelésnek nem volt hatása a lokomotoros aktivitásra, így a depresszív magatartásokra kifejtett hatások hiánya sem magyarázható egy esetleges motoros aktivitást deprimáló hatással.

5.2. A tramadollal végzett kísérletek

A második vizsgálatunk során a potenciálisan gyorsan kialakuló antidepresszáns hatással rendelkező tramadol kezelés dóziszfüggő EEG hatásait vizsgáltuk, kiemelt figyelmet fordítva azokra az alvás-ébrenlét paraméterekre, amelyek a depresszió patofiziológiájában is jelentős szerepet játszanak. Az akut tramadol kezelés dóziszfüggő

módon befolyásolta az alvás-ébrenlét szerkezetet. Ezen belül, a tramadol a legmarkánsabb hatását a REM alvásra fejtette ki. A tramadol ugyanis dózisfüggően csökkentette a REM-alvás időtartamát, emellett növelte a REM-alvás latenciát. A tramadol ezen hatásai összhangban vannak a korábbi klinikai adatokkal, valamint a REM alvást elnyomó hatású reuptake-gátló antidepresszánsok és a gyorsan ható antidepresszáns (S)-ketamin hatásaival is.

5.2.1. A tramadol REM alvás paraméterei kifejtett hatásai

Az alvás-ébrenlét stádiumokra kifejtett befolyások közül a tramadol kezelés a REM alvás paramétereit befolyásolta a legkifejezettebben. Nevezetesen, a tramadol dózisfüggő módon csökkentette a REM alvás idejét és a REM epizódok számát, emellett növelte a REM alvás latencia idejét. A tramadol REM alvásra kifejtett hatásai a potenciális antidepresszáns hatásával is összefüggésben állhatnak. A REM alvás paramétereiben fellépő zavarok, mint a lerövidült REM alvás latencia idő és a megnövekedett REM alvásban eltöltött idő jellemzőek a depressziós egyének többségére. Közel az összes visszavétel-gátló antidepresszáns jelentős szuppressziót gyakorol a REM alvásra, amely akár a terápiás hatásuk fontos komponenseként is szolgálhat (123, 150, 175, 176). Ahogyan az előző fejezetekben már tárgyalásra került, a szerotonerg és noradrenerg neurotranszmisszió fontos szerepet játszik a REM-alvás szabályozásában, elsősorban a dorzális raphe és a locus coeruleus monoaminerg neuronjai aktiválják a REM-off idegpályákat és elnyomják a REM-alvást (118, 124, 153). Korábbi *in vitro* vizsgálatok kimutatták a tramadol gátló hatását az 5-HT és NA visszavételére a dorzális raphe magban, illetve a locus coeruleusban (177, 178). Egy szabadon mozgó patkányokon végzett *in vivo* mikrodialízis kísérlet során kimutatták, hogy a tramadol (3,16; 10 és 31,6 mg/kg i.p.) kezelés dózisfüggő módon növelte az extracelluláris 5-HT és NA szinteket a ventrális hippokampuszban. A tramadol mindhárom dózisban jelentős, de kisebb mértékű monoamin-szint fokozó hatással rendelkezett a kettős visszavétel gátló antidepresszánsokhoz viszonyítva, mint a duloxetin, a venlafaxin és a klomipramin. Csak a nagy dózisú tramadol (31,6 mg/kg) kezelésnél írtak le a duloxetin (3,16 és 10 mg/kg) és a venlafaxin (10 és 31,6 mg/kg) kezeléshez mérhető és hosszú ideig fennálló 5-HT és NA szint fokozó hatásokat (88). Korábbi patkány EEG vizsgálatok a duloxetin (7,7 mg/kg i.p.) és venlafaxin (20 és 40 mg/kg i.p.) kezelést követően 5 órán át tartó REM alvás deprimáló hatásokat írtak

le(179), ennek megfelelően a kísérletünkben a 45 mg/kg tramadol kezelés esetén markáns 6 órán keresztül tartó REM alvás csökkenést tapasztaltunk. Mindezek alapján a tramadol REM-alvásra gyakorolt szuppresszív hatását feltehetőleg a 5-HT és NA visszavételére gyakorolt gátló hatásai közvetítik, de egyéb mechanizmusok is szerepet játszhatnak ebben.

A tramadol és az aktív metabolitja, az O-DMT klinikailag jelentős μ -opioid receptor affinitással rendelkezik, amely ugyancsak felelős lehet a kísérleteink során tapasztalt markáns és hosszú ideig fennálló REM deprimáló hatásokért. Egy korábbi humán vizsgálat kimutatta, hogy a tramadolhoz képest (6000-szer) nagyobb opioid receptor affinitással rendelkező morfin intramuszkuláris adagolása is befolyásolta a REM alvás paramétereit, mégpedig az alvás első felében REM deprimáló hatásokat közvetített, amelyet később egy REM alvás rebound követett (87, 180). További, szintén egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során az intravénásan adagolt morfin mérsékelt REM deprimáló hatással rendelkezett, míg a lefekvés előtt alkalmazott per os morfin nem mutatott REM alvást befolyásoló hatásokat (181, 182). Ezek alapján az opioid receptorok irányába nagy szelektivitást mutató morfin REM alvásra gyakorolt hatásai nagy mértékben függenek az alkalmazott dózistól, valamint az alkalmazás módjától. Macskákban egy szelektív μ -opioid receptor agonista intrakraniális mikroinjekciója megközelítőleg hasonló ébrenlét fokozó és REM alvást elnyomó hatásokkal rendelkezett, mint a morfin kezelés (183). Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a morfin REM alvásra gyakorolt hatásaiért részben az μ -opioid receptor aktiválása felelős. Ennek a megállapításnak azonban ellentmond egy másik macskákon végzett kísérlet eredménye, amely alapján az opioid receptor antagonistá naloxon előkezelés felfüggesztette a morfin egyéb alvás paraméterekre gyakorolt hatásait, azonban a REM deprimáló hatásokat nem gátolta (184). Mindezek alapján felmerül, hogy a tramadol REM deprimáló hatása sem köthető kizárólagosan az opioid receptorokon kifejtett hatásokhoz.

Az opioid receptor agonista és monoamin visszavétel-gátló hatása mellett, a tramadol antagonistá hatást mutat a muszkarin-, az NMDA- és az 5-HT₂-receptorokon (103). Érdekes módon az antikolinerg szkopolamin, az NMDA-antagonista ketamin és az 5-HT_{2C} receptor antagonistá SB-242084 mindegyike gyorsan ható antidepresszáns tulajdonságokkal rendelkezik, emellett mindegyik jelentősen elnyomja a REM alvást is

(22, 24, 140, 185). Mindez felveti annak a lehetőségét, hogy a tramadol muszkarin-, NMDA- és 5-HT₂-receptorokra gyakorolt hatása kulcsfontosságú lehet az antidepresszáns és az alvásra gyakorolt hatásaiban is. A tramadol farmakológiai profilja átfedést mutat az eddig leírt gyorsan ható antidepresszánsok farmakológiai profiljával, ezek alapján felmerül, hogy akár RAA tulajdonságokkal is bír. Ez utóbbit alátámasztja egy a betegek által írt beszámolókból végzett adatbányászat eredménye is, amely alapján a betegek gyorsan jelentkező kedélyállapot javító hatásokról számolnak be (23).

5.2.2. A tramadol ébrenlétre és NREM alvásra kifejtett hatásai

A tramadol dóziszfüggően befolyásolta az ébrenlétben és az NREM alvásban töltött időt. Ennek megfelelően a tramadol kis és közepes dózisban növelte az ébrenlétet, elnyomva a NREM alvást a passzív fázis elején. A legmagasabb dózis ébrenlét fokozó hatását, először egy NREM alvás fokozódása előzte meg. Az ébrenlét és figyelem fenntartásában kiemelt jelentőséggel bírnak a dopaminerg és noradrenerg pályák (186). Korábbi kísérletek kimutatták, hogy a tramadol elenyésző dopamin visszavétel gátló hatással rendelkezik, így nem meglepő, hogy a dopamin szint fokozó hatását csak igen nagy dózis (75 mg/kg i.p.) adagolása során írtak le patkányokban (187, 188). Ezek alapján nem valószínűsíthető, hogy a tramadol ébrenlétre gyakorolt hatását közvetlenül a dopamin mediálná. E tekintetben a tramadol noradrenalin szintre gyakorolt hatása fontosabb lehet, ugyanis a tramadol klinikailag jelentős noradrenalin visszavétel gátló hatással rendelkezik. Egy patkány *in vivo* mikrodialízis vizsgálatban a tramadol kezelés a duloxetin és a klomipramin kezeléshez képest kisebb, de a venlafaxin kezeléshez hasonló mértékű NA szint fokozó hatással bírt (88). Továbbá a tramadolhoz hasonló ébrenlét fokozó hatásokat írtak le a venlafaxin kezelés során is (179, 189). A vizsgálatunkban tapasztalt ébrenlét fokozó hatása a tramadolnak összhangban van egy feltáró kvalitatív vizsgálat eredményeivel is, ahol a résztvevők hatékony szerként jellemezték a tramadolt a fáradtság és a stressz enyhítésére (190). Ez utóbbi is rávilágít, hogy az álmatlanságban szenvedő betegeknél a tramadol alkalmazása körültekintést igényel.

5.2.3. A tramadol hatása az EEG delta teljesítményre

A közepes és a nagy dózisú tramadol kezelés jelentős hatással bírt a delta EEG teljesítményre a NREM alvás és az ébrenlét alatt is. Érdekes módon a delta-fokozó

hatások a passzív fázis későbbi szakaszában jelentkeztek mindkét stádium esetén (3-7 órában, illetve 5-7 órában). A közepes dózis az ébrenlét-fokozó hatásával párhuzamosan a NREM alvás első 2-3 órájában először delta csökkenést mediált. A delta aktivitás jellemzően az NREM alvási állapotokhoz kapcsolódik (ezenbelül is legfőképp a mélyalvás során dominál), de ébrenlét alatti jelenlétét összefüggésbe hozták a kognitív folyamatokkal és a motivációval (191). Krónikus stresszhatásoknak kitett patkányok esetén a NREM alvás alatti delta teljesítmény csökkenését figyelték meg (130). Ezzel összhangban alvásvizsgálatok a depresszióban szenvedő betegek esetén is csökkent EEG delta teljesítményt mutattak ki (3). Ami klasszikus antidepresszánsok delta EEG teljesítményre gyakorolt hatását illeti, korábban kimutatták, hogy az akut escitalopram (SSRI) kezelés növelte a delta teljesítményt aktív ébrenlét alatt patkányokban (192). Emellett az 5-HT₂ receptor antagonistá tulajdonságú antidepresszánsok (pl. mirtazapin, mianszerin és trazodon) elsősorban a lassú hullámú alvást és az alvás hatékonyságát növelik, anélkül, hogy jelentős hatást gyakorolnának a REM alvásra (113, 193). Ezt a lassú hullámú alvást fokozó hatást az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorok közvetíthetik, mivel korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy egy nem szelektív 5-HT₂ receptor antagonistá, a ritanserin szintén növeli a delta aktivitást és a lassú hullámú alvást (122). Ogata és mtsai. kimutatták, hogy a tramadol kompetitíven gátolja a szerotonin hatását a 5-HT_{2C} receptorokon, vagyis 5-HT_{2C} receptor antagonistá hatásokat mutat (90). Továbbá a tramadol elsődleges aktív metabolitja, az O-dezmetil-tramadol is gátló hatással rendelkezik a 5-HT_{2C} receptorokon (91). A fentiek alapján a NREM alvás alatti delta teljesítményre gyakorolt hatások magyarázhatók a tramadol 5-HT_{2C} receptor antagonistá tulajdonságával, míg a hosszútávú hatások az aktív metabolit, az O-dezmetil-tramadol jelentőségét is felvetik. Mindezek mellett a tramadol 5-HT_{2A} receptorokra gyakorolt antagonistá hatásainak szerepe is valószínűsíthető.

A tramadol klinikailag releváns dózisokban képes gátolni az NMDA receptorokat (97). Emellett, a tramadol NMDA receptor antagonistá tulajdonságát összefüggésbe hozták az antidepresszáns-szerű hatásával (194, 195). A tramadol előkezelés növelte a ketamin antidepresszáns hatását a patkány kényszerített úszás teszten, továbbá, az antidepresszáns dózis alatti tramadol és ketamin kombinációja antidepresszáns hatást eredményezett az egér kényszerített úszás teszten (98, 195). Ezek alapján a tramadol NMDA receptor antagonistá hatása is hozzájárulhat a NREM alvás alatti delta

fokozódáshoz. Az előzőekben már ismertetésre került, hogy az NMDA receptor antagonistá racém ketamin és (S)-ketamin akut adagolása ugyancsak növeli a patkányok NREM alvás alatti delta teljesítményét (148, 164).

Összességében a tramadol delta teljesítményt befolyásoló hatásáért az 5-HT_{2C} és/vagy az NMDA receptorok gátlása is felelős lehet. A tramadol delta aktivitásra kifejtett hatása kedvező lehet olyan depressziós betegekben, akiknél a NREM alvás alatti delta-aktivitás alacsony.

5.3. A ketamin enantiomerek és a tramadol közös a hagyományos antidepresszánsokra is jellemző EEG hatásai

A vigilancia és alvás szabályozásában résztvevő ingerületátvivő anyagok és egyes idegi pályák átfedést mutatnak a depresszió patofiziológiájában szerepet játszó vegyületekkel és agyterületekkel. Nem meglepő, hogy az antidepresszánsok, amelyek befolyásolják ezen endogén vegyületek szintjét és idegi pályák működését, hatással lesznek az éberségre és az alvás különböző paramétereire is. Alapvetően az antidepresszánsok egy része aktiváló, míg más része szedatív hatásokkal bír, és csak nagyon kis része nem befolyásolja számottevően a vigilanciát. A szerotonin és/vagy noradrenalin visszavételét vagy metabolizmusát gátló vegyületek, mint az SSRI-k, SNRI-k, MAO gátlók és egyes TCA-k jellemzően befolyásolják az alvás folytonosságát, kezdetben rontják azt, így egyes betegeknél elalvási nehézségek és inszomnia-szerű tünetek jelentkeznek (4, 113). Ehhez hasonlóan, a kísérleteinkben az 15 mg/kg dózisú (S)-ketamin és az 5 mg/kg, illetve 15 mg/kg dózisú tramadol is fokozta az ébrenlétben eltöltött időt a patkányok passzív fázisa elején. Az (R)-ketamin e tekintetben is eltér a klasszikus és a gyors hatású antidepresszánsoktól, mivel annak ellenére, hogy 5-HT és noradrenalin fokozó hatásokkal bír, az alkalmazott dózisban még sem befolyásolta az alvás-ébrenléti paramétereket. A tramadol alacsony és közepes dózistartományban dózisfüggő módon fokozta az ébrenlétben töltött időt és ez a hatás mindkét dózisonál hosszabb időtartamig kimutatható volt az (S)-ketaminhoz képest. Érdekes módon a nagy dózisú 45 mg/kg tramadol esetében az ébrenlétfokozó hatást egy NREM alvást fokozó hatás előzte meg. A nagy dózisú tramadol vigilanciára kifejtett hosszútávú és kettős hatása nagymértékben ronthatja a tolerálhatóságát depressziós betegekben. Eredményeink arra utalnak, hogy a tramadol alkalmazása során a megfelelő dózis beállítása kiemelt jelentőséggel bírhat mellékhatások mérséklésében. Továbbá, az (S)-ketaminhoz képest a

tramadol alkalmazása nagyobb mértékű körütekintést igényel, olyan depressziós betegek esetében, akik elalvási nehézségekkel küzdenek.

A depressziós betegek és a krónikus stressznek kitett patkányok alvására is jellemző a REM alvás paramétereinek a megváltozása, nevezetesen csökken a REM alvás latencia, fokozódik a REM alvás ideje és mennyisége. Az antidepresszívumok karakterisztikus hatásokkal rendelkeznek ezekre a alvás-EEG paraméterekre már akut adagolást követően is. Kísérletünkben az 5 mg/kg tramadol kezelés közel egyenértékű REM depresszáns hatással rendelkezett, mint a 15 mg/kg (S)-ketamin. Mindkét kezelés növelte a REM latenciát és 2 órás REM depresszánsot idézett elő a kontroll állatokhoz viszonyítva. Patkányokban hasonló REM alvás depresszáns hatásokat mutatkoznak a szelektív szerotonin visszavétel gátló antidepresszánsok, mint a citalopram (10 és 40 mg/kg), escitalopram (2 és 10 mg/kg), fluoxetin (10 mg/kg), paroxetin (5 mg/kg) és a triciklikus antidepresszáns, mint az imipramin (7 mg/kg) adagolása során (127, 175, 196). Azonban az (S)-ketamin és a tramadol farmakológiai profilja alapján felmerül, annak a lehetősége, hogy két vegyület alkalmazása esetén tapasztalt REM alvást gátló hatások nem kizárólag a szerotonerg és noradrenerg tónus fokozásán keresztül valósulnak meg. A két vegyület antikolinerg, NMDA receptor antagonist és 5-HT_{2C} receptor antagonist hatáskomponensei is szerepet játszhatnak ezekben a hatásokban. Mindazonáltal az (S)-ketamin és a tramadol is a visszavétel gátló antidepresszánsokhoz hasonlóan, a REM alvás gátló tulajdonságokkal rendelkező antidepresszánsokhoz is sorolhatóak.

A krónikus stressz és a depresszió is jelentős mértékű NREM alvás alatti delta teljesítmény csökkenést vált ki (3, 130). Egyes antidepresszánsok azonban ez ellen hatnak, nevezetesen a 5-HT₂ receptor antagonist hatással rendelkező mirtazapin, trazodon és agomelatin krónikus adagolását követően NREM alvás alatti delta teljesítmény fokozódást mutattak ki (167, 197, 198). Korábban leírták, hogy a racém ketamin akut, szubanesztetikus dózisban adagolva fokozatos delta EEG növekedést vált ki patkányokban (164). Úgy gondolják, hogy ezek a delta oszcillációk homeosztatikus válaszként jellennek meg, az azt megelőző kerge aktivációra vonatkozólag, amely a szubanesztetikus ketamin esetében a gátló interneuronokon elhelyezkedő NMDA-receptorok preferenciális gátlásából és a piramis sejtek ezt követő gátlás alóli felszabadulásából ered (163). A NREM alatti delta teljesítményre kifejtett hatások

mindkét ((S)-ketamin, tramadol) esetben kompenzációs mechanizmusokra utalnak, amely a kezdeti delta elnyomást hivatott ellensúlyozni. A ketamin esetében ezt egy ébrenlét során tapasztalható magas frekvenciájú gamma EEG fokozódás előzi meg, ami a piramissejtek fokozott kisülésére utal (163, 199-201). Érdekes módon a tramadol esetében a gamma EEG teljesítmény növekedés csak a NREM alvás alatt volt kimutatható, míg ébrenlét során csökkenés volt tapasztalható ebben a paraméterben (149). Így a tramadol kezelés során fellépő delta fokozódást a ketaminhoz viszonyítva részben más folyamatok előzik meg, így e tekintetben eltérés van a két vegyület között. Másfelől a tramadol akut hatásai nagy hasonlóságot mutatnak a krónikus antidepresszáns kezelés által kiváltott hatásokkal, nevezetesen a krónikus 5-HT visszavétel gátló escitalopram kezelés esetében hasonlóan a NREM alvás alatti gamma teljesítmény fokozódását írták le, valamint az 5-HT₂ receptor antagonisták szerek krónikus adagolása esetében ugyancsak delta teljesítmény fokozódás volt kimutatható (167, 192, 202). Bár még nem tisztázott, hogy milyen folyamatok állnak e hatások mögött, a lassú hullámú oszcillációk fokozása kitüntetett szereppel bír az idegi plaszticitási folyamatokban, ez alapján pedig az antidepresszáns hatásban is. Mind az (S)-ketamin, mind a tramadol kezelés képes már akut adagolást követően is fokozni a NREM alvás alatti delta teljesítményt, amely hatást az eddigiekben az 5-HT₂-receptor antagonisták tulajdonsággal rendelkező antidepresszánsok krónikus adagolása során írtak le (197, 198, 202).

		REM latencia	REM alvásidő	NREM/delta	
	depresszió	↓	↑	↓	
Klasszikus antidepresszánsok	SSRI és SNRI	↑	↓	∅	SSRI és SNRI antidepresszánsok: fluoxetin, escitalopram, paroxetin, szertralin, venlafaxin, duloxetin
	TCA	↑	↓	∅	Triciklikus antidepresszánsok: imipramin, amitriptilin, klomipramin, doxepin
	5-HT ₂ antagonisták	∅	∅	↑	5-HT ₂ antagonisták antidepresszánsok: mirtazapin, trazodon, agomelatin
Gyorsan ható és potenciálisan gyorsan ható antidepresszánsok	ketamin	↑	↓	↑	
	(R)-ketamin	∅	∅	∅	
	(S)-ketamin	↑	↓	↑	
	tramadol	↑	↓	↑	
		REM latencia	REM alvásidő	NREM/delta	

20. ábra: A klasszikus és a gyorsan ható antidepresszánsok hatásai a gyors szemmozgással járó (REM) alvás latenciára, a REM alvás időre és a gyors szemmozgással nem járó (NREM) alvás alatti delta teljesítményre vonatkozólag. Jelmagyarázat: ↑ – fokozó hatás, ↓ – csökkentő hatás, ∅ – nincs hatás.

6. Következtetések

Az (R)- és (S)-ketamin kezeléssel végzett magatartás vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk, hogy az alkalmazott dózisban a krónikus stressz indukálta depresszív magatartásokat, a két enantiomer közül csak az (S)-ketamin képes visszafordítani. Az (S)-ketamin gyorsan kialakuló antidepresszáns-szerű hatása 1 órával a kezelést követően kimutatható és mind az SSRI szerekre jellemző úszással kapcsolatos, mind az SNRI szerekre jellemző mászással kapcsolatos menekülő mozgásformákat fokozza. 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 az alkalmazott dózisban nem rendelkezett antidepresszáns-szerű tulajdonságokkal, hatása a sóoldatos kezeléssel volt egyenértékű. Ezen tapasztalatainkat az új klinikai vizsgálatok igazolják, amelyek kimutatták, hogy az (R)-ketamin antidepresszáns hatása a placeboval azonos. Mindezek alapján az (R)-ketamin antidepresszáns szerként való fejlesztése ugyanabban a dózistartományban, amelyben az (S)-ketamin antidepresszívumként alkalmazzák nem indokolt.

Az (R)-ketamin esetében az EEG vizsgálatunk eredménye párhuzamba állítható a magatartásvizsgálatunk eredményeivel, miszerint az (R)-ketamin nem rendelkezett az antidepresszáns szerekre jellemző alvás és magatartás hatásokkal. Az alkalmazott dózisban az (R)-ketamin nem befolyásolta az ébrenlét paramétereit sem, ezen eredményünk megerősíti a klinikai és preklinikai vizsgálatok során leírt kedvező mellékhatásprofil. Kijelenthető, hogy ebben a dózisban, de más indikációban történő esetleges fejlesztése esetén, az (R)-ketamin az (S)-ketaminhoz képest kedvezőbb mellékhatásprofillal rendelkezik.

Az (S)-ketamin és a tramadol kezelés is fokozza az ébrenlétben eltöltött idő mennyiségét a passzív fázis elején, ezek alapján az esetleges esti alkalmazásuk körültekintést igényel, olyan depressziós betegek esetében, akik elalvási nehézségekkel küzdenek. A tramadol dózisfüggő hatásaiból adódóan, bármely indikációban történő felhasználása során, a megfelelő dózis beállítása kiemelt jelentőséggel bír a vigilanciára gyakorolt mellékhatások mérséklésében.

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 az 5-HT₂ receptor antagonistá tulajdonsággal rendelkező antidepresszánsok krónikus adagolása során írtak le. Az (S)-ketamin gyorsan kialakuló antidepresszáns hatásában kiemelkedően fontos komponens lehet a neuroplaszticitás markereként számontartott NREM alvás alatti delta teljesítmény fokozódás.

Összességében megállapítható, hogy a hagyományos antidepresszánsokra széles körben jellemző azonnali REM alvás latencia fokozó és REM alvást csökkentő hatás a gyors hatású antidepresszánsokra is jellemző. Az alvás paraméterekre kifejtett hatásai alapján a tramadol potenciális antidepresszáns hatása valószínűsíthető.

7. Összefoglalás

A major depresszió egy világszerte sokakat érintő pszichiátriai kórkép, amelyhez gyakran alvászavar is társul. A depressziós betegek alvására jellegzetes eltérések jellemzők, többek között lerövidül a REM alvás latencia, megnövekedik a REM alvásban töltött idő mennyisége, emellett lecsökken a NREM alvás alatti delta teljesítmény. Ezekre a paraméterekre a forgalomban levő klasszikus antidepresszánsok szereke többsége jellegzetes hatásokat mutat. A monoamin visszavétel gátló szereke elsősorban a REM alvás paramétereit befolyásolják, nevezetesen megnövelik a REM latenciát és csökkentik a REM alvás mennyiségét. A szerotonin-2 (5-HT₂) receptor antagonistá hatásokkal rendelkező antidepresszánsok krónikus adagolása pedig fokozza a NREM alvás alatti delta EEG teljesítményt. A nemrég felismert, a betegek számára sokkal kedvezőbb ún. 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.

Viselkedési vizsgálataink során a 15 mg/kg i.p. dózisú (R)- és (S)-ketamin enantiomerek krónikus restraint stressz által kiváltott depresszió-szerű magatartásokra gyakorolt hatásait vizsgáltuk a patkány kényszerített úszás teszten. Az EEG kísérleteink során a 15 mg/kg i.p. dózisú ketamin enantiomerek és az 5, 15 és 45 mg/kg i.p. dózisú tramadol kezelések alvás-ébrenléti paraméterekre kifejtett hatásait tártuk fel.

Eredményeink alapján a krónikus stressz indukálta depresszió-szerű magatartásokat a két enantiomer közül csak az (S)-ketamin volt képes visszafordítani. Az (S)-ketamin és a tramadol kezelések a visszavétel gátló antidepresszánsokra jellemző REM deprimáló tulajdonsággal rendelkeztek, emellett mindkét vegyület fokozta a NREM alvás alatti delta teljesítményt is, amely hatás elsősorban a 5-HT₂ receptor antagonistá tulajdonsággal rendelkező antidepresszánsokra jellemző.

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.

8. Summary

Major depressive disorder is a debilitating psychiatric disorder affecting many people worldwide and is often associated with sleep disturbance. Patients with depression show characteristic alterations in sleep, including shortened REM sleep latency, increased time spent in REM sleep, and decreased delta power during NREM sleep. Most conventional antidepressants demonstrate specific effects on these parameters. The vast majority of reuptake inhibitor antidepressants influence REM sleep parameters, namely prolong REM sleep latency and reduce REM sleep duration. Chronic administration of antidepressants with serotonin-2 (5-HT₂) receptor antagonist properties increase delta EEG power during NREM sleep. Limited data are available on the effects of rapid acting or potentially rapid acting antidepressants on sleep-wakefulness, particularly in the cases of (S)- and (R)-ketamine, as well as tramadol. This new group of antidepressants have favourable therapeutic effects compared to classic antidepressants due to their fast clinical actions.

In our behavioural study, we investigated the effects of 15 mg/kg i.p. (R)- and (S)-ketamine enantiomers on depression-like behaviours induced by chronic restraint stress. The antidepressant-like effects of each enantiomer were evaluated in the rat forced swimming test. In our EEG experiments we investigated the effects of 15 mg/kg i.p. doses of ketamine enantiomers and 5, 15, and 45 mg/kg i.p. doses of tramadol treatments on sleep-wake parameters.

We showed that (S)-ketamine but not (R)-ketamine reversed the depression-like behaviours induced by chronic stress. Both (S)-ketamine and tramadol treatments exhibited REM-suppressing and REM latency increasing properties similar to those of reuptake inhibitor antidepressants, and both compounds increased NREM sleep EEG delta power, an effect that is primarily characteristic of antidepressants with 5-HT₂ receptor antagonist properties.

Taken together, it can be concluded that the characteristic REM suppression and NREM delta power increasing effects described for conventional antidepressants are also characteristic of rapid acting antidepressants. Furthermore, the acute effects of tramadol on EEG and sleep parameters suggest a potential antidepressant effect.

9. Irodalomjegyzék

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*: Nature Publishing Group; 2016.
2. WHO. World Health Organization: Depressive disorder (depression) 2023 [updated 2023.05.31. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
3. Steiger A, Pawlowski M. Depression and sleep. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):1-14.
4. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacol*. 2020;45(1):74-89.
5. Lee Y, Brietzke E, Cao B, Chen Y, Linnaranta O, Mansur RB, et al. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2020;98(10):683.
6. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*: Cambridge university press; 2021.
7. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta neuropsychiatrica*. 2018;30(6):307-22.
8. Whyte EM, Dew MA, Gildengers A, Lenze EJ, Bharucha A, Mulsant BH, et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications. *Drugs Aging*. 2004;21:531-54.
9. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. 2019;380(6):559-68.
10. Möller H-J. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:476-96.
11. Campos AI, Mulcahy A, Thorp JG, Wray NR, Byrne EM, Lind PA, et al. Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications. *Communications Medicine*. 2021;1(1):45.
12. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020;37(2):134-45.
13. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020:221-34.

14. Anderson I. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*. 1998;7(S1):11-7.
15. Smith AL, Harmer CJ, Cowen PJ, Murphy SE. The serotonin 1A (5-HT_{1A}) receptor as a pharmacological target in depression. *CNS drugs*. 2023;37(7):571-85.
16. Gonda X, Dome P, Neill JC, Tarazi FI. Novel antidepressant drugs: Beyond monoamine targets. *CNS spectrums*. 2023;28(1):6-15.
17. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
18. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: a tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol*. 2021;35(2):109-23.
19. Kasper S, Cubała WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2021;22(6):468-82.
20. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, et al. R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry*. 2015;5(July):1-8.
21. Wang Y-T, Zhang N-N, Liu L-J, Jiang H, Hu D, Wang Z-Z, et al. Glutamatergic receptor and neuroplasticity in depression: Implications for ketamine and rapastinel as the rapid-acting antidepressants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;594:46-56.
22. Ramaker M, Dulawa S. Identifying fast-onset antidepressants using rodent models. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):656-65.
23. Bumpus JA. Low-Dose Tramadol as an Off-Label Antidepressant: A Data Mining Analysis from the Patients' Perspective. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2020;3(6):1293-303.
24. Opal M, Klenotich S, Morais M, Bessa J, Winkle J, Doukas D, et al. Serotonin 2C receptor antagonists induce fast-onset antidepressant effects. *Mol Psychiatry*. 2014;19(10):1106-14.
25. Jaffe RJ, Novakovic V, Peselow ED. Scopolamine as an antidepressant: a systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(1):24-6.

26. Domino EF, Warner DS. Taming the ketamine tiger. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010;113(3):678-84.
27. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:612.
28. Wolff K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse. *CNS drugs*. 2006;20:199-218.
29. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(1):9-19.
30. Kocsis B, Brown RE, McCarley RW, Hajos M. Impact of ketamine on neuronal network dynamics: translational modeling of schizophrenia-relevant deficits. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):437-47.
31. Adell A, Jiménez-Sánchez L, López-Gil X, Romón T. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2012;38(1):9-14.
32. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(10):613-27.
33. Skolnick P, Layer R, Popik P, Nowak G, Paul I, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(01):23-6.
34. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
35. Liu H, Lan X, Wang C, Zhang F, Fu L, Li W, et al. The efficacy and safety of esketamine in the treatment of major depressive disorder with suicidal ideation: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):744-.
36. Hashimoto K. Ketamine: anesthetic, psychotomimetic, antidepressant, or anthelmintic? *Mol Psychiatry*. 2022;27(8):3116-8.
37. Scotton E, Antqueviezc B, Vasconcelos MFd, Dalpiaz G, Paul Géa L, Ferraz Goularte J, et al. Is (R)-ketamine a potential therapeutic agent for treatment-resistant depression with less detrimental side effects? A review of molecular mechanisms underlying ketamine and its enantiomers. *Biochem Pharmacol*. 2022;198(February).

38. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi J-i, Hashimoto K, et al. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;361(1):9-16.
39. Johnston JN, Henter ID, Zarate Jr CA. The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Ther*. 2023;108431.
40. Leal GC, Souza-Marques B, Mello RP, Bandeira ID, Caliman-Fontes AT, Carneiro BA, et al. Arketamine as adjunctive therapy for treatment-resistant depression: A placebo-controlled pilot study. *J Affect Disord*. 2023;330:7-15.
41. Wang X, Yang J, Hashimoto K. (R)-ketamine as prophylactic and therapeutic drug for neurological disorders: Beyond depression. *Neurosci Biobehav Rev: NLM (Medline)*; 2022. p. 104762-.
42. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Mayur Y. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443-51.
43. Nakhaee S, Hoyte C, Dart RC, Askari M, Lamarine RJ, Mehrpour O. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicology*. 2021;39:293-310.
44. El-Ashmawy NE, Lashin A-HA, Okasha KM, Kamer AMA, Mostafa TM, El-Aasr M, et al. The plausible mechanisms of tramadol for treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2021;146:110468.
45. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguet V. Tapentadol versus tramadol: A narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients. *Drugs*. 2021;81(11):1257-72.
46. Markowitz J, Patrick K. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses*. 1998;51(2):167-8.
47. Rojas-Corrales M, Gibert-Rahola J, Micó JA. Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci*. 1998;63(12):PL175-PL80.
48. Spencer C. The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(6):1032-3.
49. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19(2):123.

50. Rougemont-Bücking A, Gamma F, Panksepp J. Use of tramadol in psychiatric care: a comprehensive review and report of two cases. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(1920):w14428-w.
51. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Ozaki T. Efficacy of tramadol–acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *J Orthop Sci.* 2015;20(2):281-6.
52. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(1):37-43.
53. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE, et al. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36(5):645-53.
54. Le Nedelec M, Glue P, Winter H, Goulton C, Medlicott NJ. The effect of route of administration on the enantioselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine in rats. *Journal of Psychopharmacology.* 2018;32(10):1127-32.
55. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016;533(7604):481-6.
56. Zanos P, Highland JN, Stewart BW, Georgiou P, Jenne CE, Lovett J, et al. (2R, 6R)-hydroxynorketamine exerts mGlu2 receptor-dependent antidepressant actions. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019;116(13):6441-50.
57. Lumsden EW, Troppoli TA, Myers SJ, Zanos P, Aracava Y, Kehr J, et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2 R, 6 R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019;116(11):5160-9.
58. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-60.
59. Bonaventura J, Lam S, Carlton M, Boehm MA, Gomez JL, Solís O, et al. Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6704-22.

60. Moaddel R, Abdrakhmanova G, Kozak J, Jozwiak K, Toll L, Jimenez L, et al. Sub-anesthetic concentrations of (R, S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2013;698(1-3):228-34.
61. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, et al. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1987;15(3):241-53.
62. Vollenweider F, Leenders K, Øye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)-and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7(1):25-38.
63. Kim J-W, Suzuki K, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine: mechanisms and relevance to treatment of depression. *Annu Rev Med.* 2023;75.
64. Levinstein MR, Carlton ML, Di Ianni T, Ventriglia EN, Rizzo A, Gomez JL, et al. Mu opioid receptor activation mediates (S)-ketamine reinforcement in rats: implications for abuse liability. *Biol Psychiatry.* 2023;93(12):1118-26.
65. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry.* 2018;175(12):1205-15.
66. Jiang C, DiLeone RJ, Pittenger C, Duman RS. The endogenous opioid system in the medial prefrontal cortex mediates ketamine's antidepressant-like actions. *Translational Psychiatry.* 2024;14(1):90.
67. Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant $[\mu]$, $[\kappa]$, and $[\delta]$ opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1999;90(1):174-82.
68. Ago Y, Tanabe W, Higuchi M, Tsukada S, Tanaka T, Yamaguchi T, et al. (R)-Ketamine Induces a Greater Increase in Prefrontal 5-HT Release Than (S)-Ketamine and Ketamine Metabolites via an AMPA Receptor-Independent Mechanism. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):665-74.

69. Yang C, Yang J, Luo A, Hashimoto K. Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites. *Translational psychiatry*. 2019;9(1):280.
70. Zhang K, Dong C, Fujita Y, Fujita A, Hashimoto K. 5-Hydroxytryptamine-independent antidepressant actions of (R)-ketamine in a chronic social defeat stress model. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(2):157-63.
71. El Yacoubi M, Vaugeois JM, Jamain S. Antidepressant-like effect of low dose of scopolamine in the H/Rouen genetic mouse model of depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(4):645-9.
72. Jaffe RJ, Novakovic V, Peselow ED. Scopolamine as an antidepressant: A systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2013. p. 24-6.
73. Johnson CR, Kangas BD, Jutkiewicz EM, Bergman J, Coop A. Drug design targeting the muscarinic receptors and the implications in central nervous system disorders. *Biomedicines*. 2022;10(2):398.
74. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238-49.
75. Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, et al. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1774-9.
76. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):70-5.
77. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):3-12.
78. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68-72.
79. Radley J, Sisti H, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof P, et al. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2004;125(1):1-6.

80. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther.* 2018;190:148-58.
81. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine : A tale of two enantiomers. 2021.
82. Zanos P, Gould T. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):801-11.
83. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51.
84. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:879-923.
85. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan T, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett.* 1998;95(1):63-71.
86. Meyer MR, Rosenborg S, Stenberg M, Beck O. First report on the pharmacokinetics of tramadol and O-desmethyltramadol in exhaled breath compared to plasma and oral fluid after a single oral dose. *Biochem Pharmacol.* 2015;98(3):502-10.
87. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(10):1437-49.
88. Bloms-Funke P, Dremencov E, Cremers T, Tzschentke T. Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by in vivo microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats. *Neurosci Lett.* 2011;490(3):191-5.
89. Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, et al. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol.* 2002;445(3):179-85.
90. Ogata J, Minami K, Uezono Y, Okamoto T, Shiraishi M, Shigematsu A, et al. The inhibitory effects of tramadol on 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg.* 2004;98(5):1401-6.
91. Horishita T, Minami K, Uezono Y, Shiraishi M, Ogata J, Okamoto T, et al. The tramadol metabolite, O-desmethyl tramadol, inhibits 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Pharmacology.* 2006;77(2):93-9.
92. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A. Inhibition by Tramadol of Muscarinic Receptor-Induced Responses in Cultured Adrenal Medullary

Cells and in *Xenopus laevis* Oocytes Expressing Cloned M1 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(1):255-60.

93. Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, Uezono Y, Murasaki O, Kaibara M, et al. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M3 receptors. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1269-73.

94. Frink MC, Hennies H, Englberger W, Haurand M, Wilffert B. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(11):1029-36.

95. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A, Shibuya I. Inhibitory effects of tramadol on nicotinic acetylcholine receptors in adrenal chromaffin cells and in *Xenopus* oocytes expressing $\alpha 7$ receptors. *Br J Pharmacol*. 2002;136(2):207.

96. Grace KP, Horner RL. Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation. *Front Neurol*. 2015;6:190.

97. Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, γ -aminobutyric AcidA, and N-methyl-d-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1400-5.

98. Ostadhadi S, Norouzi-Javidan A, Chamanara M, Akbarian R, Imran-Khan M, Ghasemi M, et al. Involvement of NMDA receptors in the antidepressant-like effect of tramadol in the mouse forced swimming test. *Brain Res Bull*. 2017;134:136-41.

99. Berrocoso E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J, Mico JA. Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1612-22.

100. Saxena PP, Bodkin JA. Opioidergic agents as antidepressants: rationale and promise. *CNS drugs*. 2019;33(1):9-16.

101. Jesse CR, Bortolatto CF, Savegnago L, Rocha JB, Nogueira CW. Involvement of l-arginine–nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of tramadol in the rat forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1838-43.

102. Rojas-Corrales M, Berrocoso E, Gibert-Rahola J, Mico J. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sci*. 2002;72(2):143-52.

103. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert opinion on drug discovery*. 2017;12(12):1281-91.
104. Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, Nir Y, Cirelli C, Tononi G. Local sleep in awake rats. *Nature*. 2011;472(7344):443-7.
105. Liu D, Dan Y. A motor theory of sleep-wake control: arousal-action circuit. *Annu Rev Neurosci*. 2019;42:27-46.
106. Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science*. 2021;374(6567):560-4.
107. Frank MG, Heller HC. The function (s) of sleep. *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*. 2019:3-34.
108. Simon KC, Nadel L, Payne JD. The functions of sleep: A cognitive neuroscience perspective. *National Acad Sciences*; 2022. p. e2201795119.
109. Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities. *Sleep Med*. 2016;18:19-35.
110. Hertenstein E, Benz F, Schneider CL, Baglioni C. Insomnia—A risk factor for mental disorders. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e13930.
111. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-43.
112. Franken P, Dijk D-J. Sleep and circadian rhythmicity as entangled processes serving homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023:1-17.
113. Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Current psychiatry reports*. 2017;19(9):1-7.
114. Rayan A, Agarwal A, Samanta A, Severijnen E, Van Der Meij J, Genzel L. Sleep scoring in rodents: Criteria, automatic approaches and outstanding issues. *Eur J Neurosci*. 2022.
115. Drinkenburg WH, Ruigt GS, Ahnaou A. Pharmacology-EEG studies in animals: an overview of contemporary translational applications. *Neuropsychobiology*. 2016;72(3-4):151-64.
116. Li Y-D, Luo Y-J, Xu W, Ge J, Cherasse Y, Wang Y-Q, et al. Ventral pallidal GABAergic neurons control wakefulness associated with motivation through the ventral tegmental pathway. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):2912-28.

117. Saper CB, Fuller PM. Wake–sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:186-92.
118. Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev.* 2002;6(1):55-67.
119. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev.* 2011;15(4):269-81.
120. Lynall ME, Jones, P. B., & Stahl, S. M. *Cambridge Textbook of Neuroscience for Psychiatrists*: Cambridge University Press.; 2023.
121. Arrigoni E, Fuller PM. The Sleep-Promoting Ventrolateral Preoptic Nucleus: What Have We Learned over the Past 25 Years? *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):2905.
122. Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Acute and long-term effects of the 5-HT₂ receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light–dark phase shift. *Brain Res.* 2002;943(1):105-11.
123. Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Med Rev.* 2013;17(5):377-90.
124. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature.* 2006;441(7093):589-94.
125. Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):499-504.
126. Bernert RA, Joiner TE. Sleep disturbances and suicide risk: a review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(6):735-43.
127. Ivarsson M, Paterson LM, Hutson PH. Antidepressants and REM sleep in Wistar–Kyoto and Sprague–Dawley rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;522(1-3):63-71.
128. Borbély A. The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry.* 1987;20(01):23-9.
129. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195-204.
130. Mrdalj J, Pallesen S, Milde AM, Jellestad FK, Murison R, Ursin R, et al. Early and Later Life Stress Alter Brain Activity and Sleep in Rats. *PLoS One.* 2013;8(7):1-10.
131. Steiger A, Pawlowski M. Depression and sleep. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):607.
132. Wolf E, Kuhn M, Normann C, Mainberger F, Maier JG, Maywald S, et al. Synaptic plasticity model of therapeutic sleep deprivation in major depression. *Sleep Med Rev.* 2016;30:53-62.

133. Esser SK, Hill SL, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*. 2007;30(12):1617-30.
134. Duncan WC, Selter J, Brutsche N, Sarasso S, Zarate CA. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013;145(1):115-9.
135. Dudysová D, Janků K, Šmotek M, Saifutdinova E, Kopřivová J, Bušková J, et al. The effects of daytime psilocybin administration on sleep: implications for antidepressant action. *Front Pharmacol*. 2020;11:602590.
136. Kuhn M, Wolf E, Maier JG, Mainberger F, Feige B, Schmid H, et al. Sleep recalibrates homeostatic and associative synaptic plasticity in the human cortex. *Nature communications*. 2016;7(1):12455.
137. Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectrums*. 2014;19(3):207-12.
138. Dumont G, De Visser S, Cohen A, Van Gerven J. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(5):495-510.
139. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(4):242-52.
140. Ahnaou A, Huysmans H, Biermans R, Manyakov NV, Drinkenburg WHIM. Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain. *Transl Psychiatry*. 2017;7(9):e1237-e.
141. Banerjee P, Donello JE, Hare B, Duman RS. Rapastinel, an NMDAR positive modulator, produces distinct behavioral, sleep, and EEG profiles compared with ketamine. *Behav Brain Res*. 2020;391.
142. Duncan WC, Zarate CA. Ketamine, sleep, and depression: Current status and new questions. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(9).
143. Walder B, Tramer M, Blois R. The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(1):36-42.

144. Ampuero E, Luarte A, Santibañez M, Varas-Godoy M, Toledo J, Diaz-Veliz G, et al. Two chronic stress models based on movement restriction in rats respond selectively to antidepressant drugs: aldolase C as a potential biomarker. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(10):pyv038.
145. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc.* 2012;7(6):1009-14.
146. Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci.* 2001;14(1):8.10 A. 1-8. A. .
147. Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G. Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT 2B receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505. *Br J Pharmacol.* 2004;142(8):1332-42.
148. Koncz 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.
149. Koncz 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.
150. Vas S, Kátai Z, Kostyalik D, Pap D, Molnár E, Petschner P, et al. Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm.* 2013;120(1):169-76.
151. Yamada RG, Ueda HR. Molecular mechanisms of REM sleep. *Front Neurosci.* 2020;13:1402.
152. Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1121-9.
153. Bacqué-cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, Delbecque JP, Bouguiyou N, Di Giovanni G, et al. Serotonin in animal cognition and behavior. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1-23.
154. Hong J, Lozano DE, Beier KT, Chung S, Weber F. Prefrontal cortical regulation of REM sleep. *Nat Neurosci.* 2023;26(10):1820-32.

155. Luppi P-H, Gervasoni D, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic–cholinergic to a GABAergic–glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology-Paris*. 2006;100(5-6):271-83.
156. Luppi P-H, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev*. 2017;32:85-94.
157. Torvaldsson S, Grote L, Peker Y, Basun H, Hedner J. A randomized placebo-controlled trial of an NMDA receptor antagonist in sleep-disordered breathing. *J Sleep Res*. 2005;14(2):149-55.
158. Stone WS, Walker DL, Gold PE. Sleep deficits in rats after NMDA receptor blockade. *Physiol Behav*. 1992;52(3):609-12.
159. Campbell IG, Gustafson LM, Feinberg I. The competitive NMDA receptor antagonist CPPene stimulates NREM sleep and eating in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(3):348-57.
160. Kocsis B. State-dependent increase of cortical gamma activity during REM sleep after selective blockade of NR2B subunit containing NMDA receptors. *Sleep*. 2012;35(7):1011-6.
161. Raith H, Schuelert N, Duveau V, Roucard C, Plano A, Dorner-Ciossek C, et al. Differential effects of traxoprodil and S-ketamine on quantitative EEG and auditory event-related potentials as translational biomarkers in preclinical trials in rats and mice. *Neuropharmacol*. 2020;171:108072.
162. Del Arco A, Segovia G, Mora F. Blockade of NMDA receptors in the prefrontal cortex increases dopamine and acetylcholine release in the nucleus accumbens and motor activity. *Psychopharmacol*. 2008;201(3):325-38.
163. Kohtala S, Theilmann W, Rosenholm M, Penna L, Karabulut G, Uusitalo S, et al. Cortical excitability and activation of TrkB signaling during rebound slow oscillations are critical for rapid antidepressant responses. *Mol Neurobiol*. 2019;56:4163-74.
164. Feinberg I, Campbell IG. Ketamine administration during waking increases delta EEG intensity in rat sleep. *Neuropsychopharmacol*. 1993;9(1):41-8.

165. Wang Y, Melgers M, Meijer JH, Deboer T. Comparison of sleep deprivation and a low dose of ketamine on sleep and the electroencephalogram in Brown Norway rats. *J Sleep Res.* 2023:e13863.
166. Jindal RD, Friedman ES, Berman SR, Fasiczka AL, Howland RH, Thase ME. Effects of Sertraline on Sleep Architecture in Patients with Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(6):540-8.
167. Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K, et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31(4):832-44.
168. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: evolvement of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:305.
169. Aleksandrova LR, Phillips AG. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(11):929-42.
170. Höflich A, Kraus C, Pfeiffer RM, Seiger R, Rujescu D, Zarate Jr CA, et al. Translating the immediate effects of S-Ketamine using hippocampal subfield analysis in healthy subjects-results of a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry.* 2021;11(1):200.
171. Kopelman J, Keller TA, Panny B, Griffio A, Degutis M, Spotts C, et al. Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry.* 2023;13(1):1-9.
172. du Jardin KG, Liebenberg N, Müller HK, Elfving B, Sanchez C, Wegener G. Differential interaction with the serotonin system by S-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression. *Psychopharmacol.* 2016;233(14):2813-25.
173. Réus GZ, Carlessi AS, Titus SE, Abelaira HM, Ignácio ZM, da Luz JR, et al. A single dose of S-ketamine induces long-term antidepressant effects and decreases oxidative stress in adulthood rats following maternal deprivation. *Dev Neurobiol.* 2015;75(11):1268-81.

174. Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;121:66-72.
175. Kátai Z, Ádori C, Kitka T, Vas S, Kalmár L, Kostyalik D, et al. Acute escitalopram treatment inhibits REM sleep rebound and activation of MCH-expressing neurons in the lateral hypothalamus after long term selective REM sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(3):439-49.
176. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):237-45.
177. Bamigbade T, Davidson C, Langford R, Stamford J. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth*. 1997;79(3):352-6.
178. Halfpenny D, Callado L, Hopwood S, Bamigbade T, Langford R, Stamford J. LABORATORY INVESTIGATIONS-Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. *Br J Anaesth*. 1999;83(6):909-15.
179. Sánchez C, Brennum LT, í Stórustovu S, Kreilgård M, Mørk A. Depression and poor sleep: the effect of monoaminergic antidepressants in a pre-clinical model in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;86(3):468-76.
180. Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR. Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacologia*. 1969;14:404-16.
181. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choinière M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005;28(6):677-82.
182. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin 1 D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(01):33-6.
183. Cronin A, Keifer J, Baghdoyan H, Lydic R. Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1995;74(2):188-92.
184. King C, Joseph MM, Codd E, William LB. Effects of β -endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behavior of cats. *Sleep*. 1981;4(3):259-62.

185. Bogáthy E, Papp N, Tóthfalusi L, Vas S, Bagdy G. Additive effect of 5-HT_{2C} and CB₁ receptor blockade on the regulation of sleep–wake cycle. *BMC Neurosci.* 2019;20(1):1-8.
186. Jones BE. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):6-20.
187. Sprague JE, Leifheit M, Selken J, Milks MM, Kinder DH, Nichols DE. In vivo microdialysis and conditioned place preference studies in rats are consistent with abuse potential of tramadol. *Synapse.* 2002;43(2):118-21.
188. Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol.* 1993;108(3):806.
189. Coutens B, Yrondi A, Rampon C, Guiard BP. Psychopharmacological properties and therapeutic profile of the antidepressant venlafaxine. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(9):2735-52.
190. Peprah P, Agyemang-Duah W, Appiah-Brempong E, Akwasi AG, Morgan AK. “With tramadol, I ride like a Jaguar”: a qualitative study of motivations for non-medical purpose tramadol use among commercial vehicle operators in Kumasi, Ghana. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2020;15(1):1-15.
191. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):677-95.
192. Papp N, Vas S, Bogáthy E, Kátai Z, Kostyalik D, Bagdy G. Acute and chronic escitalopram alter EEG gamma oscillations differently: relevance to therapeutic effects. *Eur J Pharm Sci.* 2018;121:347-55.
193. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):632-45.
194. Minami K, Ogata J, Uezono Y. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* 2015;388:999-1007.
195. Yang C, Li W-Y, Yu H-Y, Gao Z-Q, Liu X-L, Zhou Z-Q, et al. Tramadol pretreatment enhances ketamine-induced antidepressant effects and increases mammalian target of rapamycin in rat hippocampus and prefrontal cortex. *BioMed Research International.* 2012;2012.

196. McCarthy A, Wafford K, Shanks E, Ligocki M, Edgar DM, Dijk D-J. REM sleep homeostasis in the absence of REM sleep: Effects of antidepressants. *Neuropharmacology*. 2016;108:415-25.
197. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep–wake cycles in depressed patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2010;25(3):222-9.
198. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Fang J, Puzino K, Bixler EO. Effect of trazodone versus cognitive-behavioural treatment on high-and slow-frequency activity during non-rapid eye movement sleep in chronic insomnia: A pilot, randomized clinical trial. *J Sleep Res*. 2021;30(5):e13324.
199. Hong LE, Summerfelt A, Buchanan RW, O'donnell P, Thaker GK, Weiler MA, et al. Gamma and delta neural oscillations and association with clinical symptoms under subanesthetic ketamine. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):632-40.
200. Nugent AC, Ballard ED, Gould TD, Park LT, Moaddel R, Brutsche NE, et al. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):1040-52.
201. Gilbert JR, Zarate Jr CA. Electrophysiological biomarkers of antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression: Gamma power and long-term potentiation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2020;189:172856.
202. Salva M-AQ, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):691-6.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Koncz 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)

Koncz 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)

10.2. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Pothorszki D, **Koncz 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, **Koncz 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)

10.3. Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia közlemények

Koncz S, Pothorszki D, Török D, Pál D G, Papp N, Bagdy G. Effects of Ketamine Enantiomers on Depression-Like Behaviours in Rats. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVII. and EUFEPS Annual Meeting, 2024. május 23-25., Debrecen, Poszter prezentáció

Koncz S, Pothorszki D, Papp N, Bagdy G. Effects of Ketamine Enantiomers on Sleep-Wake Parameters in Rats. PhD Scientific Days 2023, 2023. június 22-23., Budapest, Előadás

Pothorszki D, **Koncz S**, Papp N, Bagdy G. The effects of tramadol on sleep structure of rats for a consecutive passive and active phase. PhD Scientific Days 2023, 2023. június 22-23., Budapest, Előadás

Koncz S, Papp N, Pothorszki D, Bagdy G. Az (S)-ketamin és a tramadol kezelés alvás-ébrenlét EEG hatásai patkányokban. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszerkutatási Szakosztálya, „Fiatal Kutatók Fóruma”, 2022. november 25., Budapest, Előadás

Koncz S, Papp N, Bagdy G. Sleep-Wake Stage-Dependent qEEG Effects of Acute Tramadol Suggest a Potential Antidepressant Effect. PhD Scientific Days 2022, 2022. július 6-7., Budapest, Előadás

Koncz S, Pothorszki D, Papp N, Bagdy G. Gyorsan ható antidepresszánsok qEEG hatásai. Annual Congress of Pharmacology Research and Innovation - Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology, - Új, hatékony gyógyszerek kifejlesztését megalapozó hazai eredmények, 2022. június 7-9., Mátrafüred, Előadás

Pothorszki D, **Koncz S**, Papp N, Bagdy G. A tramadol hatásai a REM alvásra az aktív és a passzív fázisban. Annual Congress of Pharmacology Research and Innovation - Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology, - Új, hatékony gyógyszerek kifejlesztését megalapozó hazai eredmények, 2022. június 7-9., Mátrafüred, Előadás

Koncz S, Papp N, Bagdy G. Tramadol Shows Beneficial Quantitative EEG Effects During Non-REM Sleep Compared to Pregabalin and Tolperisone. PhD Scientific Days 2021, 2021. július 7-8., Budapest, Poszter prezentáció

Koncz S, Papp N, Pothorszki D, Cseh D, Bagdy G. Effects of acute (S)-ketamine treatment on EEG power spectra. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 90, Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI., 2020. szeptember 10–12., Debrecen (online), Rövid előadás

Koncz S, Papp N, Petschner P, Bagdy G. A ketamin és rapastinel antidepresszáns hatásának kapcsolata az alvással. Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság, Magyar Anatómus Társaság, Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság, Magyar Élettani Társaság közös Vándorgyűlése - FAMÉ 2019, 2019. június 5-8., Budapest, Poszter prezentáció

Koncz S, Kolcsár M, Gáll Z. A tramadol és enantiomerjei hatásának ethofarmakológiai vizsgálata. *Orvostudományi Értesítő* 91, XXVIII. Tudományos Ülésszak, 2018. április 19-21., Marosvásárhely, Előadás

11. Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom mindennek előtt páromnak, Dr. Deák Beátának, aki tudományos munkám során mindvégig önzetlenül támogatott, motivált és végtelen türelmével végigkísért az utamon.

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Prof. Dr. Bagdy Györgynek, hogy lehetőséget adott arra, hogy a kutatócsoportjában dolgozzam, és a hasznos tanácsaival segítette a munkámat a kora reggeli és a késő esti órákban is.

Hálával tartozom az EEG laboratórium és a Gyógyszerhatástani Intézet minden korábbi és jelenlegi tagjának. Külön köszönet illeti Dr. Papp Noémit a szakmai és baráti támogatásáért. Szeretném megköszönni társszerzőimnek és kollégáimnak, akik segítettek a tudományos munkámat: Pothorszki Dórának, Menczelesz Noéminek, Dr. Vas Szilviának, Dr. Gonda Xéniának, Dr. Petschner Péternek, Dr. Eszlári Nórának és Török Dórának.

Köszönöm Prof. Dr. Tóthfalusi Lászlónak és Dr. Tábi Tamásnak a szakmai tanácsaikat és útmutatásaikat. Hálával tartozom Dr. Kolcsár Melindának és Dr. Gáll Zsoltnak, akik kutatóként tett első lépéseimet támogatták.

Köszönöm mindazoknak, akik önzetlenül kivették a részüket a nyílt tudományért folytatott paradigmaváltásban és ezáltal lehetővé tették, hogy kutatómunkám során minden releváns publikációhoz szabadon hozzáférhettem.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak a kutatómunkám hosszú éveit alatt adott támogatásukért. Testvéremnek, aki nélkül nem lettem volna gyógyszerész, unokaöcsémnek, akik a távolság ellenére is velem voltak és motiváltak: Gergő, Karsa, Zente, Magor.

Köszönöm a kutatómunkámhoz nyújtott támogatásokat: Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-22-4-I-SE-26), Semmelweis 250+ Kiválósági PhD Ösztöndíj (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009), Tématerületi Kiválósági Program (2020-4.1.1.-TKP2020), Magyar Tudományos Akadémia (MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport), Nemzeti Agykutatási

Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), Nemzeti Agykutatósi Program 3.0 (NAP2022-I-4/2022).