

Szerotonin visszavétel szelektív gátlásának hatása a vigilanciára és a kvantitatív EEG-re

Doktori értekezés

Kátai Zita

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bagdy György egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Király Kornél egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Dr. Román Viktor osztályvezető, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Fonyó Attila ny. egyetemi tanár, D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Bódizs Róbert tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Dr. Wittner Lucia tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Budapest
2013

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
1 Rövidítések jegyzéke	4
2 Bevezetés	6
2.1 Az alvás-ébrenlét szabályozása.....	6
2.1.1 Az ébrenlét neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései	7
2.1.2 A lassú hullámú alvás neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései.....	9
2.1.3 A REM-alvás neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései.....	9
2.1.4 Az átmeneti stádium neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései.....	10
2.2 Alvás és depresszió	11
2.2.1 Alvászavarok depresszióban.....	11
2.2.2 Alvásmegvonás hatása a depresszióra	11
2.2.3 Alvásmegvonás kísérleti állatokon	12
2.3 Szerotonerg rendszer.....	14
2.3.1 A szerotonerg rendszer anatómiája.....	14
2.3.2 Szerotonin.....	15
2.3.3 Szerotonin körforgalma	15
2.3.4 A szerotonin és a depresszió kapcsolata.....	16
2.3.5 Szerotonin transzporter (SERT)	17
2.3.6 Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI-k).....	17
2.3.7 Alvásváltozások depresszióban – antidepresszánsok alváshatásai.....	19
2.3.8 Citalopram – escitalopram.....	20
3 Célkitűzések	23
4 Módszerek	24
4.1 Kísérleti állatok és tartásuk.....	24
4.2 A vizsgálat összefoglalása	24
4.3 Műtéti eljárás	24
4.4 REM-alvás megvonás	25
4.5 Csoportok és kezelések.....	26
4.6 Elektrofiziológiai felvételek készítése	27
4.7 Az EEG felvételek feldolgozása	28
4.8 Vizsgált paraméterek	29

4.9	Az adatok statisztikai elemzése	30
5	Eredmények	31
5.1	Két dózisos kísérlet	31
5.1.1	Alvás-ébrenléti paraméterek	31
5.1.2	Kvantitatív EEG	38
5.2	Alvásmegvonással kombinált kísérlet	56
5.2.1	Alvás-ébrenléti paraméterek	56
6	Megbeszélés.....	65
6.1	A szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopram hatása az alvás-ébrenléti fázisaira.....	65
6.1.1	Vigilancia eredmények	65
6.1.2	Kvantitatív EEG eredmények	70
6.2	A szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopram hatása 72 órás alvásmegvonást követően az alvás-ébrenléti fázisaira	71
7	Következtetések.....	75
8	Összefoglalás	76
9	Summary.....	78
10	Irodalomjegyzék	79
11	Saját publikációk jegyzéke	90
11.1	Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:.....	90
11.2	Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:....	90
12	Köszönetnyilvánítás	91

1 Rövidítések jegyzéke

5-HIAA 5-hidroxiindolecetsav

5-HT 5-hidroxi-triptamin, szerotonin

5-HTP 5-hidroxi-triptofán

ANOVA variancia-analízis (Analysis Of Variance)

ARAS felszálló ébresztő rendszer (Ascending Reticular Arousal System)

EEG elektroencefalográf/gram

EMG elektromiográf/gram

FFT Fast Fourier-transzformáció/transzformált

GABA Gamma-AminoButyric Acid, γ -amino-vajsav

HC Home Cage, saját ketrec

i.p. intraperitoneális

LC locus coeruleus

LDT laterodorzális tegmentum

LH laterális hipotalamusz

LPT laterális pontin tegmentum

MAO monoamin-oxidáz

MnPO medián preoptikus mag

MOT motilitás

mPFR medial pontin formatio reticularis, hídi középső formatio reticularis

NAT noradrenalin transzporter

NMDA N-metil-D-aszpartát

PAG periaqueductalis szürkeállomány

PET pozitronemissziós tomográfia

PPT pedunculo pontin tegmentum

REM-alvás gyors szemmozgásos alvás (rapid eye movement sleep)

RD REM sleep deprivation, REM-alvásmegvonás

SE standard hiba (Standard Error)

SERT szerotonin transzporter

SLD sublaterodorzális mag

SNc substantia nigra pars compacta

SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, szelektív szerotonin-visszavétel gátló

TCA triciklusos antidepresszáns

TMN tuberomamilláris nukleusz

Veh vehiculum, vivóanyag

VLPO ventrolaterális preoptikus area

vPAG ventrális periaqueductalis szürkeállomány

VTA ventral tegmental area

2 Bevezetés

A depressziót a napi tevékenységek iránti érdeklődés elvesztése, az önértékelés alacsony szintje, alvászavar, csökkent koncentráció, testtömeg változás, fáradtság és halállal kapcsolatos gondolatok jellemzik. Ez az általában fiatal korban kezdődő, gyakran visszatérő tünet-együttes a vezető oka a cselekvőképtelenségnek. A WHO adatai szerint 350 millió embert érint, felmérésük szerint átlagosan 20 emberből egynek volt depressziós epizódja az előző évben (Marcus és mtsai, 2012).

A depresszió tünetei között mindig fellelhető az alvás zavara, sőt egyes vizsgálatok eredménye szerint a primer alvászavar megjelenése nagymértékben növeli a depresszió kialakulásának esélyét is (Bodizs és mtsai, 2010; Ohayon, 2007; Taylor és mtsai, 2007). A depresszióval együtt járó alvás-rendellenességek háttérében álló agyterületek, neurotranszmitter rendszerek vizsgálatával közelebb juthatunk a depresszió megfelelő kezeléséhez is. Bár már több generációja jelent meg az antidepresszánsoknak, de az egyre fejlődő kezelések ellenére, a betegpopuláció fele nem reagál az antidepresszánsokra (Rush és mtsai, 2006).

Ezért is fontos, hogy a terápiában alkalmazott antidepresszánsok hatásait tovább vizsgáljuk állatkísérletekben is, így jutva részletesebb információkhoz a hatásmechanizmus tekintetében. Különösen igaz ez az alvás esetében, hiszen a rágcsálók alvásarchitektúrája jól modellezi az emberi alvásmintázatot (Cipolla-Neto és mtsai, 1988). Vizsgálatainkkal elősegíthetjük olyan hatóanyagok fejlesztését, amik az említett, kezelésre nem reagáló depressziós populáció reményét is jelenthetik.

A dolgozatban a jelenleg elérhető legszelektívebb, hatásosságában és tolerálhatóságában kiemelkedő, így a terápiában is közkedvelt antidepresszáns, az escitalopram alvás-ébrenlétre gyakorolt hatásait vizsgáltuk patkányokon.

2.1 Az alvás-ébrenlét szabályozása

Az alvás komplex folyamatának kialakításában az agy számos területe részt vesz, az alvás-ébrenléti fázisok váltakozását egymással reciprok gátló kapcsolatban álló rendszerek hozzák létre. Az elalvást követően a lassú hullámú alvás jelenik meg, melyet rágcsálókban felszínes lassú hullámú alvásra és mély lassú hullámú alvásra különítenek az elektroencefalogram (EEG) karakterisztikája alapján. Az alvás előrehaladtával a

lassú hullámú szakasz után REM-alvás (rapid eye movement sleep) lép fel, majd az alvás folyamán lassú hullámú és REM-alvás fázisok váltakoznak az ébredésig.

2.1.1 Az ébrenlét neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései

Ébrenlét során folyamatos az információ áramlás a belső és a külső környezet változásairól az agykéreg felé. Az 1950-es években Moruzzi és Magoun által leírt meghatározó útvonal az ún. felszálló ébresztő rendszer (ascending reticular arousal system, ARAS) (Stenberg, 2007). Az ARAS kiindulópontját jelentő formatio reticularis neuronjainak felszálló projekciói két útvonalon érik el az előagyat. A dorzális ág a nem specifikus talamusz magvakon keresztül az előagyba vezet, míg a ventrális ág a hipotalamuszon át a bazális előagyba, majd onnan az agykéregbe és a hippocampusba fut.

A szerotonerg (dorzális és a mediális raphe), a noradrenerg (locus coeruleus, LC) és a hisztaminerg (tuberomammillary mag, TMN) neuronok a talamuszhoz, agykéreghez és a bazális előagyhoz küldenek ágakat. A dopaminerg neuronok (ventral tegmental area, VTA; substantia nigra pars compacta, SNc és ventrális periaqueductalis szürkeállomány, vPAG) a bazális ganglionokhoz (caudate és putamen, külső és belső globus pallidus, szubtalamikus mag) és a frontális kéreghez vetítenek. A kolinerg neuronok (pedunculopontin tegmentum; PPT és laterodorzális tegmentum; LDT) a talamuszhoz (ventromediális, intralamináris, és középvonali magok) és a bazális előagyon keresztül az agykéreghez és a hippocampuszhoz adnak kiterjedt ágakat. Az orexint tartalmazó idegsejtek (poszterior laterális hipotalamusz, LH) az egész előagyat és az agytörzs ébresztő rendszerét behálózzák. A glutamáterg sejtek a medial pontin formatio reticularis (mPFR) és az agykéreg felé küldenek információt (Saper és mtsai, 2010).

A kérgi aktivációban szerepet játszó PPT és LDT magok területén található kolinerg neuronok tüzelési mintázata ébrenlét és REM-alvás alatt mutatja a legnagyobb frekvenciát, míg lassú hullámú alvás során ez lecsökken (Steriade és mtsai, 1993). Az LDT kolinerg neuronjai kifejezetten a kérgi lassú hullámok felgyorsulása előtt növelik meg tüzelési frekvenciájukat (Boucetta és Jones, 2009). Ezek a magok a talamusz relé magjai mellett az intralaminális és retikuláris talamusz magvakat, a laterális

hipotalamuszt, a bazális előagyat és a prefrontális kérget is beidegzik (Saper és mtsai, 2010).

Szintén az ébrenlét alatt a legnagyobb, majd csökkenő a tüzelési frekvenciájuk lassú hullámú alvás során a monoaminerg sejtcsoportokat tartalmazó magoknak, de az előzőekkel ellentétben REM-alvás alatt ezek a sejtek teljesen elhallgatnak (Kocsis és mtsai, 2006; Takahashi és mtsai, 2006). Ebbe a csoportba tartoznak a noradrenerg LC, a főként szerotonerg sejtekből felépülő dorzális és medialis raphe magvak (Kocsis és mtsai, 2006), a dopaminerg neuronok a dorzális raphe környezetében (Lu és mtsai, 2006), valamint a hisztaminerg TMN (Steininger és mtsai, 1999).

A fentiek fő projekciós területe a laterális hipotalamusz, a bazális előagy és a prefrontális kéreg, de mindezek mellett fontos célterületük a talamusz intralamináris és retikuláris magvai (Kocsis és mtsai, 2006; Takahashi és mtsai, 2006).

A kolinerg innervációhoz hasonló aktivitással – ébrenlétben és REM-alvás során tüzelő sejtekkel – találkozunk a glutamáterg neuronok esetében (Lu és mtsai, 2006), melyek a rostralis híd felől a parabrachialis mag és a precoeruleus területéről küldenek axonokat a laterális hipotalamusz, a bazális előagy és a kéreg felé (Hur és Zaborszky, 2005; Saper és Loewy, 1980).

Mindezek mellett ki kell emelni az orexinerg sejteket a laterális hipotalamuszban, amik szintén főleg ébrenlétben tüzelnek, különösen explorációs tevékenységek során (Lee és mtsai, 2005; Mileykovskiy és mtsai, 2005) és REM-alvást gátló és ébrenlétet fenntartó hatásúak. Beidegzik az egész agykérget, a bazális előagyat, az agytörzset, a talamusz intralamináris magvaihoz és az anteroventrális talamusz maghoz is küldenek pályákat, de leginkább a TMN és az LC számára nyújtanak információt (Peyron és mtsai, 1998).

A bazális előagy kolinerg, GABA-erg és glutamáterg sejtjei változatos módon játszanak szerepet az agykéreg aktivitásának befolyásolásában. Legtöbbjük ébrenlétben mutat ritmikus aktivitást. A kérgi piramis sejtek kolinerg beidegzése az EEG deszinkronizációjában vehet részt (Jones, 2004), a bazális előagyból induló GABA-erg rostok pedig a kérgi GABA-erg interneuronok és a mélyebb rétegek piramis sejtjein, és így a kérgi hálózatokon fejtik ki gátlásukat (Henny és Jones, 2008; Saper és mtsai, 2010).

2.1.2 A lassú hullámú alvás neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései

Az alvás fenntartásáért, a számos ébrenlétben szerepet játszó struktúra (ARAS, LC, raphe magvak, PAG, parabrachiális mag, LH, LDT/PPT) gátlásáért felelős terület, a többféle neuronból álló, de főként GABA-erg és galaninergerg sejteket magába foglaló ventrolaterális preoptikus area (VLPO) (Sherin és mtsai, 1996). A VLPO kulcsszerepe a reciprok kapcsolatban rejlik, több, ébrenlétet szabályozó területtel, pl. a TMN-nel, a dorzális rapheval, vPAG-gal, parabrachiális maggal és LC-vel (Chou és mtsai, 2002; Lu és mtsai, 2006). Azaz a VLPO-n az acetilkolin, a noradrenalin, a dopamin, a szerotonin, illetve a hisztaminerg TMN sejtekben található endomorfint fejt ki gátló hatást (Greco és mtsai, 2008). A területén található sejtek egy része ébrenlét során 1-2 Hz-es frekvenciával tüzel, majd lassú hullámú alvás során fokozódik aktivitásuk (Modirrousta és mtsai, 2004), más részük viszont REM-alvás során tüzel gyorsabban. Ugyanakkor ébrenlét alatt aktívabb sejteket is találhatunk a VLPO sejtjei között (Modirrousta és mtsai, 2004).

A szomszédos medián preopticus mag (MnPO) fő vetítési területe a VLPO, de beidegzi az LH-t, a dorzális raphe-t, a LC-t és a PAG-ot, kivéve a PPT/LDT magokat és a TMN-t (Uschakov és mtsai, 2007). A VLPO-hoz hasonlóan GABA-erg, főként alvás - lassú hullámú és REM-alvás - alatt egyaránt aktív sejtekből áll (Gong és mtsai, 2004; Suntsova és mtsai, 2002), ám gyakran már az alvás kezdete előtt tüzelni kezd. A sejtek aktiválódása alvás megvonás során is kimutatható, ami az alvásnyomás kialakulásához köti a terület szerepét (Gvilia és mtsai, 2006; Saper és mtsai, 2010).

2.1.3 A REM-alvás neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései

A REM-alvás kiváltásában a sublaterodorzális mag (SLD) játszik kiemelkedő szerepet, ami GABA-erg gátló beidegézést kap a vPAG-ból és a laterális pontine tegmentumból (LPT) (Boissard és mtsai, 2002; Lu és mtsai, 2006). Alvás során a VLPO szintén GABA-erg rostjai a vPAG-LPT rendszeren fejtenek ki gátló hatást, felszabadítva ezzel az SLD-t, és elősegítve a REM-alvást. Emellett a laterális hipotalamusz – ébrenlét során aktív – orexinerg neuronjaiból származó, a vPAG-LPT rendszerre ható serkentő bemenete biztosítja a REM-alvás gátlását (Lu és mtsai, 2006). Az SLD felől a vPAG-LPT-be futó gátló kapcsolatokról arra lehet következtetni, hogy

a köztük fennálló kölcsönös gátló kapcsolatrendszer vezényelheti a REM-alvás ki- és bekapcsolását (Saper és mtsai, 2010).

A REM-alvásra jellemző jelenségeket a REM-ON területen, a GABA-erg sejtek között elszórta található, hosszú projekciókat adó glutamáterg neuronok biztosítják. Így jön létre az SLD-ből az agytörzs felé, illetve a gerincvelői gátló rendszer felé futó beidegzésnek köszönhetően, a motoneuronok hiperpolarizálásán keresztül megvalósuló izomatonia (Luppi és mtsai, 2004; Saper és mtsai, 2010). Ehhez hasonlóan a REM-OFF GABA-erg sejtek között is találni a gerincvelőbe vetítő glutamáterg sejteket, amik a NREM alvás alatti motoros tónusért lehetnek felelősek (Burgess és mtsai, 2008). A másik REM-ON glutamáterg rendszer a parabrachialis magból és a PC-ből vetít az előagyba, biztosítva a REM-alvásra jellemző hullámokat az EEG-n (Lu és mtsai, 2006).

A kolinerg PPT/LDT magoknak a REM-alvás szabályzásában van inkább szerepe. Már a REM-alvás fázisába lépés előtt megjelennek az úgy nevezett PGO (pons, lateral geniculate és occipitális kéreg) hullámok, ezek a nagy feszültségű, a - hullám nevét is adó - agyterületeken átívelő EEG hullámok, amik a PPT/LDT magok területén végbemenő börszökben tüzelő sejtek aktiválódásához időbeli kapcsoltságot mutatnak (el Mansari és mtsai, 1989; Saper és mtsai, 2010).

A REM-alvás szabályzásához hozzátartozik, hogy bizonyos területek, mint a LC, a raphe mag és a TMN aktivitása minimálisra csökken a REM-alvás során (Saper és mtsai, 2010), azaz a kolinerg és a monoaminerg rendszer felváltva létrejövő aktivációjára van szükség. A REM-alvás további finom szabályzásában fontos szerepet kap a laterális hipotalamuszban található MCH-erg sejtpopuláció, ami különösen REM-alvás során mutat aktiválódást (Hassani és mtsai, 2009; Verret és mtsai, 2003). Ezek a sokszor GABA-t tartalmazó gátló sejtek azonos területekre vetítenek, mint az ébrenlét során aktív orexinerg neuronok (Elias és mtsai, 2001; Saper és mtsai, 2010).

2.1.4 Az átmeneti stádium neurokémiai és neuroanatómiai összefüggései

Az átmeneti stádiumot először a REM-alvás során „időnként megjelenő, az EEG jelre települő orsókként” írták le, majd nagy amplitúdójú szabálytalan, gyorsuló hullámai miatt a lassú hullámú alvás részének tekintették, mivel előfordulása a lassú hullámú és a REM-alvás között a leggyakoribb (Gottesmann, 1996; Roldan és mtsai, 1963). Jellegzetessége, hogy az EEG képét adó nagy amplitúdójú kérgi orsók a dorsális

hippokampusz alacsony frekvenciás theta aktivitásához asszociálódnak, melynek során az agytörzsi és az előgyi struktúrák funkcionális disszociációja játszódik le (User és Gottesmann, 1982). Az 5-HT₂ receptor specifikus antagonistá ritanserin alkalmazásával kimutatták, hogy bár a szer növeli a mély lassú hullámú alvás mennyiségét, és csökkenti a REM-alvásban töltött időt, de nincs hatása az átmeneti stádiumra. Azaz ilyen tekintetben funkcionális eltérés található az átmeneti stádium és a REM-alvás között, ami megerősíti, hogy az előbbit külön stádiumként érdemes kezelni. Bár a legtöbb alvásvizsgálatban nem elemzik az átmeneti stádium változásait, de jelenlétét a rágcsálók illetve macska alvásmintázata mellett emberben is igazolták (Gottesmann és mtsai, 1998).

2.2 Alvás és depresszió

2.2.1 Alvászavarok depresszióban

A depresszió tünetei között vezetőek az alvászavarok, a depressziós betegek mintegy 90%-ánál fennállnak; gyakran ennek a tünetnek köszönhető, hogy orvoshoz fordulnak segítségért a betegek (Wilson és Argyropoulos, 2005). Az alvászavarok közül az insomniá – amit a nehéz elalvás, a gyakori ébredések jellemeznek – valamint a megnövekedett REM-alvásnyomás a jelentős, melynek jele az első REM-alvás periódusig eltelt idő megrövidülése (REM-alvás látencia csökkenés). A fenti tünetek kialakulásuk kezdetén azonban megfeleltethetőek a szervezet valami féle „öngyógyító” mechanizmusának, amivel a kezdődő depresszió kapcsán felmerülő szerotonerg deficitre próbál reagálni. Amíg ez a deficit mérsékelt, addig az insomniá, azaz a megnyújtott ébrenlét, ami növeli a szerotonerg neurotranszmissziót, valamint kedélyjavító hatású, hatékony adaptív mechanizmus a depresszív hangulat kivédésére. Amikor ez a kompenzációs szint már nem elég, és a szerotonerg tónus tovább csökken, akkor ennek következtében a REM-alvás mennyisége is megnő és a depresszió mértéke is kilép a szubklinikus fázisból (Adrien, 2002; Nestler és mtsai, 2002).

2.2.2 Alvásmegvonás hatása a depresszióra

Számos vizsgálat elemezte már a különböző időtartamú és időzítésű alvásmegvonás jótékony, hangulatjavító hatását depressziós egyéneknél (Wirz-Justice

és Van den Hoofdakker, 1999; Wu és Bunney, 1990). Egy-alkalmas alvásmegvonás hatékonynak bizonyult az esetek 60%-ában, illetve a rövid időszakon belül ismételt alvásmegvonás már az alanyok 90%-ában javított a depressziós állapoton, de sajnos ezek a hatások általában csak átmenetiek, és az első teljes alvásperiódus után visszaesés következik be (Southmayd és mtsai, 1990). A szelektív REM-alvás megvonás tartósabb eredményt hozott a betegek felében, azonban a kivitelezés nehézségei miatt nem lett elterjedt módszer, pedig az antidepresszáns kezelésre nem reagáló betegeknek alternatívát jelenthet (Adrien, 2002; Vogel és mtsai, 1980). Egyes adatok szerint az alvásmegvonás hatékonysága a szelektivitáson múlik (REM-alvás megvonás), míg más megközelítés szerint az alanyok kronotípusa (reggeli vagy esti – pacsirta vagy bagoly) határozza meg a hangulatmódosító hatást (Bodizs és mtsai, 2010; Selvi és mtsai, 2007; Svestka, 2008). Kiegészítő antidepresszáns terápiával együtt alkalmazva azonban hosszabb távú sikerekre lehet remény (Adrien, 2002).

2.2.3 Alvásmegvonás kísérleti állatokon

A REM-alvásmegvonás antidepresszáns-szerű hatását állatkísérletekben is kimutatták (Adrien, 2002).

Az alvásmegvonás állatkísérletes vizsgálatára alkalmazott számos módszer közül az ún. „*inverted flower pot*” („megfordított virágcserep”, röviden *flower pot*) módszert először macskákra írták le, majd patkányokra is optimalizálták (Jouvet és mtsai, 1964). A módszer specialitása, hogy segítségével viszonylag szelektíven lehet a REM-alvás megvonásának következtében kialakuló biológiai változásokat vizsgálni a megvonást követő ún. *rebound* azaz „alvás-visszacsapás” időszaka során.

A „*flower pot*”-os alvásmegvonás során a kísérleti állatot, egy megfelelően mély vízréteget tartalmazó edény közepén, a víz felszíne fölé emelkedő, kisméretű, kerek porondra helyezik. Így az egyetlen alvásra alkalmas hely a porond felszíne, aminek mérete úgy van megválasztva, hogy az állat elférjen rajta állva, de lefeküdni, összegömbölyödni ne tudjon. Ennek következtében, a mérések szerint a lassú hullámú alvás csökkent mértékben, de fel tud lépni, viszont a REM-alvásra jellemző izomatónia kialakulása miatt REM-alvás fázisba már nem tud átlépni az állat, hiszen akkor valamely végtagja belelóg a vízbe (Machado és mtsai, 2004). A módszer jellegéből fakadó környezeti stressz csökkentésére, illetve kontrollálására számos megoldást

alkalmaztak már (Suchecki és mtsai, 1998). Ugyan az állatok a porondot körülvevő vízben tudnak közlekedni, de a mozgásuk korlátozottságát hivatott csökkenteni az ún. *multiple platform* (többszörös porond) technika, melynél több, azonos méretű porond áll az állatok rendelkezésére (van Hulzen és Coenen, 1981). A vizsgálat során fellépő izolációs stressz csökkentésére az ún. módosított többszörös-porond technika szolgál, melyben egyszerre több, korábban együtt tartott állatot helyeznek a több porondot tartalmazó tartályba (Suchecki és Tufik, 2000). Mindezek mellett megjegyzendő, hogy a porond állathoz viszonyított mérete összefüggést mutat a vizsgálat során kialakuló alvásmintázattal, ami felhívja a figyelmet a megfelelő állatméret alkalmazására ezekben a kísérletekben (Hicks és mtsai, 1977).

A módszer, illetve azon belül a kisméretű porond nem csak alvásmegvonást tesz lehetővé, de erős stresszt is okoz. Ennek kontrollálására nagyobb átmérőjű porondot lehet alkalmazni kontrollcsoport esetében, melynél a vizsgált állat a kisebbik porondra helyezett állattal azonos stressz hatású körülmények között, azonos mennyiségű időt tölt, azzal a különbséggel, hogy a nagyobb porondon lehetősége van összegömbölyödni, és így megvalósulhat a REM-alvás. Az alvásmegvonás közben kialakuló alvásmintázat elemzéséből kiderül, hogy a lassúhullámú alvásban azonos mennyiségű időt töltenek az állatok a kétféle méretű porondon. Ugyanakkor, szemben a nagyobbik poronddal, a kisméretű porond teljesen eltünteti a REM-alvást (Machado és mtsai, 2004). Bár itt is megjelennek REM-alvásba történő átlépésre való próbálkozások az EEG-n, de ezek maximum 10 másodperces szakaszokban jelentkeznek, és az állat megébredése követi őket (Maudhuit és mtsai, 1996).

A kis- illetve nagy-porondon történő alvásmegvonást követő alvásvisszacsapást összehasonlítva laborunk egy korábbi munkában kimutatta, hogy a kis porondon tartott állatok esetében megnő a REM-alvásban töltött idő mennyisége és a REM-alvás szakaszok átlagos hossza a nagyporondon tartott állatok eredményeihez képest (Kitka és mtsai, 2009). A kis-porondos csoport eredményeit a saját ketrecben tartott állatokéval összehasonlítva a REM-alvás mennyisége mellett mind a REM-alvás szakaszok átlagos hossza, mind pedig a REM-alvás szakaszok átlagos darabszáma nőtt. Ez arra enged következtetni, hogy a REM-alvás-szakaszok átlagos hosszának növekedése a szelektív REM-alvásmegvonás következménye. A REM-alvás szakaszok átlagos darabszámának növekedése pedig a módszer jellegéből fakadó egyéb hatások, stressztényezők

eredménye (Kitka és mtsai, 2009). Összességében elmondható, hogy a nagy-porond megfelelő a stressz tényezők kontrollálására, amit az alváseredményeken túl a plazma ACTH és a kortikoszteron szintek is alátámasztanak (Suchecki és mtsai, 1998).

2.3 Szerotonerg rendszer

A szerotonerg rendszer az alvás-ébredlét szabályzásában játszott kiemelkedő szerepe mellett részt vesz a kogníció, hangulatszabályzás, szexuális funkciók, hőszabályozás, táplálkozási szokások kialakításában, valamint a depresszív állapottal is összefüggést mutat (Monti, 2011).

2.3.1 A szerotonerg rendszer anatómiája

A legtöbb szerotonerg neuron a középagyi raphe magvakban található, közülük is kiemelkedik a dorzális raphe. Ezen sejtek ébredlétben a legaktívabbak, lassú hullámú alvásban csökken a tüzelési aktivitásuk, majd REM-alvás során teljesen elhallgatnak (Jacobs és Fornal, 1999). A dorzális raphe projekciókat küld a laterális hipotalamusz, a talamusz, az amygdala, a striátum, a szeptum, a hippokampusz és a kéreg számos területe felé (Vertes és Kocsis, 1994). Ugyanakkor a dorzális raphe a szerotonerg neuronok mellett, ha csak kisebb számban is, de más típusú, többek közt dopaminerg, GABA-erg és glutamaterg neuronokat is tartalmaz, melyeknek valószínűleg a szerotonerg sejtek vigilanciafüggő aktivitásának szabályzásában van szerepe lokális szabályzó körök kialakításával. A lokális körök mellett a szabályzásban részt vesz a glutamaterg előagyi, prefrontális kérgi területekről származó afferens pálya, valamint a noradrenerg hídi kapcsolatok (Adell és mtsai, 2002; Monti, 2010). Az agytörzsi rendszert alkotó szerotonerg neuronok egy része a gerincvelő felé vezetve szenzoros, motoros és az autonóm idegrendszer funkcióihoz kapcsolódó feladatokat lát el, másik részük a dorzális és középső raphe magvakhoz vetít. A másik fő szerotonerg útvonal a kisagyból a cerebelláris kéreghez és magvakhoz vezető útvonal, de emellett a szerotonin nyomára bukkanhatunk többek közt a híd, a talamusz, a hipotalamusz, a substantia nigra és a locus coeruleus területén is (Sghendo és Mifsud, 2012).

2.3.2 Szerotonin

A monoaminok családjába tartozó szerotonint (5-hidroxitriptamin, 5-HT) 1946-ban izolálták a gasztrointesztinális mukóza enterokromaffin sejtjeiből, majd 1948-ban megtörtént kémiai jellemzése, ám jelenléte a központi idegrendszerben ekkor még nem volt ismert (Owens és Nemeroff, 1994). Az 1950-es évek módszertani fejlődése kellett ahhoz, hogy felismerjék, az emlős agy bizonyos területei szerotoninban igencsak gazdagok.

2.3.3 Szerotonin körforgalma

A szerotonin szintézise a vérből az idegsejtek citoplazmájába jutó aminosavból, a triptofánból indul ki; hidroxilációt követően 5-hidroxi-triptofán (5-HTP) keletkezik, végül dekarboxilálással szerotonin alakul ki. Az így létrejövő 5-HT molekula szinaptikus vezikulákban tárolódik, ahonnan depolarizáció esetén, a sejt tüzelési frekvenciájával arányos mennyiségben, Ca^{2+} függő exocitózissal távozik a szinaptikus résbe, vagy varikozitásokba. Az így felszabadult szerotonin a szerotonin transzporter (SERT) segítségével, Na^+ -gradiens terhére eliminálódik a szinapszisból, és jut vissza a szerotonerg neuron citoplazmájába, ahol vagy ismét vezikulákba szállítódik, vagy monoamin-oxigenáz (főként MAO-B) enzim hatására lebomlik. Más neuronok, glia sejtek (asztrociták) is képesek felvenni a szinaptikus résbe került szerotonint, ezekben azonban MAO-A enzim segítségével történik a lebontás, melynek során 5-hidroxi-indolacetaldehid köztes termékén keresztül 5-hidroxiindolecetsav (5-HIAA) alakul ki (Barnes és Sharp, 1999).

A szerotonerg sejtek citoplazmájából felszabaduló szerotonin fiziológias hatását jelen tudásunk szerint 14 féle szerotonin-receptor közvetítheti, melyeket molekulaszervezetük, farmakológiai tulajdonság alapján hét receptorosztályba sorolnak. A szerotonin receptorok G-fehérjével kapcsolt, metabotróp receptorok, kivéve az 5-HT₃-as típust, ami transzmittervezérelt ioncsatorna (ionotrop receptor). Emellett az 5-HT₁ receptorok gátló G-fehérjéhez kötnek, az 5-HT₂, -4, -6 és -7 receptorok pedig serkentő G-fehérjéhez. (Butler és Meegan, 2008).

A szerotonin receptorok számos fiziológiai funkció ellátásában vesznek részt, úgymint vaszkuláris és nem vaszkuláris simaizom kontrakció, vérlemezke aggregáció,

érzékelés, táplálkozási viselkedés, hangulatszabályozás és szorongás (Roth és mtsai, 1998).

2.3.4 A szerotonin és a depresszió kapcsolata

A különféle megbetegedések kezelése során szerzett tapasztalatok arra engedtek következtetni, hogy a szerotonerg rendszer befolyásolása hatással van a hangulat szabályozására (Owens és Nemeroff, 1994). Később, célzottabb megfigyelések alapján egyértelmű kapcsolatot találtak a szerotonin körforgásában beállt rendellenességek és a depressziós állapot kialakulása között, ahogy az alábbi példákban is látszik.

A szerotonin szintézisének alapjául szolgáló triptofán mennyiségét mérő vizsgálatok felében azt találták, hogy depressziós betegekben csökkent vérszintet mutat a szabadon elérhető triptofán (Owens és Nemeroff, 1994). Szintén a triptofán szerepének fontosságát mutatja az a vizsgálat, melyben a sikeresen kezelt depressziósoknál a triptofán-szegény és neutrális aminosavakban gazdag diéta fogyasztását követően nagyon hamar visszaesés lépett fel, amit a szerotonerg rendszerre ható antidepresszáns kezelés azonnal visszafordított (Delgado és mtsai, 1990).

Az általános szerotonin szint csökkenést mutatja, hogy az 5-HIAA, azaz a szerotonin fő metabolitjának csökkent koncentrációját mérték kezeletlen depressziós betegek agy-gerincvelői folyadékában (Asberg és mtsai, 1976; Roy és mtsai, 1989). A fentieket megerősítő eredményeket kaptak depressziósok és/vagy öngyilkosságot elkövetett betegek agyszövetének pozitronemissziós tomográfia (PET) segítségével történő vagy postmortem vizsgálatokor is, úgy mint csökkent szerotonin-, 5-HIAA-koncentráció és csökkent számú SERT kötőhely. Az eltolódott egyensúlyra mutat rá a megnövekedett 5-HT₂ receptorok száma is a fenti betegcsoportban (Adrien, 2002; Stanley és Mann, 1983).

A fenti változások és a depresszió kapcsolata mellett szól, hogy a legtöbb, klinikumban hatékonyan talált antidepresszáns erősíti az 5-HT neurotranszmissziót krónikus kezelést követően, illetve az 5-HT visszavétel gátlók mind hatékony antidepresszánsként működnek (Wilson és Argyropoulos, 2005).

2.3.5 Szerotonin transzporter (SERT)

Az SLC6 családba tartozó SERT plazmamembránba ágyazott, 12 transzmembrán régióval rendelkező fehérje, mely konformáció változással képes a szinaptikus résből az idegsejt citoplazmájába szállítani az 5-HT-t. A folyamat ún. szimport, a neurotranszmitter mellett Na^+ és Cl^- ionok is szállítódnak 1:1:1 sztöchiometrikus arányban, koncentrációgrádiensüknek megfelelően a citoplazma felé (Nelson és Rudnick, 1979; Rudnick, 2006). A disszociációt követően egy intracelluláris K^+ ion kötése és az extracelluláris tér felé való szállítása után válik ismét képessé a transzporter a befelé irányuló szimportra (Rudnick, 2006; Rudnick és Nelson, 1978).

A szinaptikus résbe ürült szerotonin diffúziónál gyorsabb visszavételével, a szerotonin hatásának időbeli és térbeli szabályozása valósul meg, így a SERT kedvelt célpontja lett a szerotonin szint szabályzásán keresztül megvalósuló antidepresszáns terápiáknak (Butler és Meegan, 2008; Langer és mtsai, 1981; Lesch, 2007; Sghendo és Mifsud, 2012). A SERT gátlásával lassabban távozik a szinaptikus résből a szerotonin, így nagyobb koncentrációt érhet el, ezzel időben és térben növelve a hatást, emelve a szerotonerg tónust.

2.3.6 Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI-k)

A szelektív szerotonin visszavétel gátlók változatos szerkezettel rendelkeznek, s ahogy nevük is mutatja, közös tulajdonságuk, hogy szelektíven és közvetlenül a SERT fehérjén fejtik ki gátló hatásukat. Kötődésükhöz típusuktól függő mértékben, de szükség van az extracelluláris Na^+ ionok jelenlétére. Az kérdéses még, hogy ugyanahhoz a doménhez kötnek-e, mint maga a szerotonin, hiszen hasonló szerkezettel rendelkeznek, vagy indirektebb módon érvényesül hatásuk (Ravna és mtsai, 2006; Sghendo és Mifsud, 2012). Mivel kifejezetten a SERT-en hatnak az SSRI-k, a kezdeti, ám igen jelentős szerotoninszint emelkedés a sejttest és a dendritek környezetében jelenik meg, és nem az axonvégződéseknél (Brambilla és mtsai, 2005), azaz e hatás erősebb a raphe magvak területén, mint az előagyban (Adell és Artigas, 1991; Bel és Artigas, 1992; Celada és mtsai, 2004).

Ennek megfelelően, a szomatodendritikus 5-HT_{1A} autoreceptorok aktiválódnak, ami a K^+ csatornák nyitásán keresztül hiperpolarizálja a szerotonerg sejteket, ezzel gátolva a sejt tüzelését, ami a szerotonin felszabadulás csökkenéséhez vezet (Blier és de

Montigny, 1987; Riad és mtsai, 2004; Sghendo és Mifsud, 2012). Ugyanez történik a terminálisok szintjén, ahol a megemelkedett 5-HT szint aktiválja a preszinaptikus gátló 5-HT-1B autoreceptorokat, melyek így gátolják az 5-HT felszabadulást (Mork és mtsai, 2003). Tehát az SSRI-k kezdeti hatása a szerotonerg neurotranszmisszió csökkenése (Adrien, 2002). Hosszabb távon (2-3 hét) azonban, a folyamatos szerotonin jelenlét downregulálja az 5-HT_{1A} autoreceptorokat, és az axonterminálisokon elmúlik a szerotonin felszabadulás gátlása (diszinhíció) (Fabre és mtsai, 2000; Riad és mtsai, 2004).

A megnövekedett szerotonin szint deszenzitizáló hatására azonban csak a dorzális raphe mag sejttestjein és denritjein található autoreceptorként funkcionáló 5-HT_{1A} receptorok internalizálódnak, a hippokampuszban és egyéb projekciós területeken, főleg a kérgi-limbikus területeken található, heteroreceptorként működő posztszinaptikus 5-HT_{1A} receptorok nem (Beer és mtsai, 1990; Riad és mtsai, 2001). A két féle 5-HT_{1A} receptor működésének eltéréseit nem csak eltérő farmakológiai profiljuk támasztja alá (Millan és mtsai, 1994; Newman-Tancredi és mtsai, 1997), hanem az is, hogy különböző G-fehérje altípussal asszociáltak. Előfordulásukat tekintve is eltérést találunk, hiszen a legtöbb 5-HT_{1A} autoreceptor a dorzális raphe magban extraszinaptikus elhelyezkedésűnek bizonyult (Riad és mtsai, 2000; Riad és mtsai, 2004). Ugyanakkor hosszabb távú SSRI kezelés során az 5-HT_{1B/D} autoreceptorok deszenzitizálódását is leírták (El Mansari és mtsai, 2005).

Összességében tehát az akut SSRI kezelés nem képes olyan szintre növelni a szerotonin szintet az előagyban, ami az antidepresszáns hatás kialakulásához szükséges, ami magyarázhatja a terápiás hatás kialakulásának eltolódását (Mork és mtsai, 2003). Ugyanakkor a krónikus SSRI kezelés hatására a szerotonerg neuronok tónusos tüzelése és a terminálisok szintjén a szerotonin tónusos felszabadulása valósul meg (Adrien, 2002). Ez a késleltetett szerotonin szint növekedés magyarázhatja az SSRI-k terápiás hatásának kialakulásában tapasztalt eltolódást a kezelés megkezdését követően (Pineyro és Blier, 1999), habár más modellek szerint az extracelluláris szerotonin szint változásaira a szerotonerg rendszer gyors reakciót kell mutasson, azaz alacsony extracelluláris szint esetén a szerotonin szintézise és a vezikulákból való felszabadulása könnyebben megy végbe (Best és mtsai, 2010).

Depresszió kezelésére az 1980-as évektől használják az SSRI-okat (Butler és Meegan, 2008), de alkalmazásuk szorongásos, obszesszív-kompulzív zavar, poszt-traumás stressz rendellenesség és pre-menstruális diszfórikus rendellenesség kezelésében is alapvető (Spinks és Spinks, 2002). Általánosan felírt SSRI-k a citalopram, fluoxetin, sertralin, paroxetin valamint a fluvoxamin (Holshoe, 2009). Ám hatékonyságban a paroxetin jár az élen, amit a citalopram, fluoxetin követ (Sghendo és Mifsud, 2012).

Hatékonyságuk mellett kiemelkedő előnyük az első generációs antidepresszánsokhoz (MAO gátlók, triciklusos antidepresszánsok, TCA) képest, melyeket már az 1950-es években alkalmaztak, hogy sokkal kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkeznek, mivel magas szelektivitást mutatnak a SERT felé (Gutman és Owens, 2006; Vaswani és mtsai, 2003). A mellékhatások főként az 5-HT_{2C} receptorokhoz, illetve a poszt-szinaptikus 5-HT_{2A} autoreceptorokhoz köthetőek, leggyakrabban hányinger, insomniá, fejfájás, szorongás jelenik meg a kezelés során (Butler és Meegan, 2008; Ferguson, 2001; Graf és mtsai, 2003; Spinks és Spinks, 2002).

2.3.7 Alvásváltozások depresszióban – antidepresszánsok alváshatásai

Depresszióban a REM-alvás mennyiségének kifejezett növekedése és a REM-alvás látencia csökkenése mellett a mély lassú hullámú alvás csökkenése, az éjszakai felébredések számának növekedése, valamint az alváslátencia növekedése jellemző (Adrien, 2002; Benca és mtsai, 1992; Steiger és Kimura, 2010).

Poliszomnográfiai vizsgálatok szerint bár az SSRI-k hatásának egy része előnyös a depressziósok alvásarchitektúrájára nézve (csökkentik a REM-alvással töltött időt), ugyanakkor más részük zavaró hatású, mivel növelik az elalvás utáni ébredések számát, az alvási százalékot, az alvási látenciát. Ez alól azonban kivételnek tekinthető az escitalopram, mivel nagy szerotonin transzporterhez való kötési affinitása miatt az első olyan SSRI, ami széleskörűen az alvási architektúra javítását szolgálja (Wade és mtsai, 2002).

A legtöbb antidepresszáns csökkenti a REM-alvást laborállatok és normál kontroll vizsgálati alanyok mellett depressziósokban is (Steiger és Kimura, 2010). Sőt, bizonyos antidepresszánsok, mint a clomipramin vagy a MAO gátló fenelazin és tranilcipromin teljesen meg tudja szüntetni a REM-alvást a kezelés során. A megvonást követően, egy

hét elteltével szabályos REM-alvás visszacsapást írtak le ezeknél az alanyoknál (Akindele és mtsai, 1970; Steiger és Kimura, 2010). Ugyanakkor több vizsgálat eredménye is azt mutatja, hogy a depresszióra jellemző alvásparaméter változások annak ellenére megmaradnak, hogy a beteg reagál az antidepresszáns kezelésre, sőt, akár a gyógyszer leállítását követően is stabil javulást mutat a depresszió tekintetében (Coble és mtsai, 1979; Rao és Poland, 2008; Rush és mtsai, 1986). Más eredmények szerint azonban krónikus SSRI kezelés felfüggesztésekor REM-alvás visszacsapás lép fel, és ezt nem csak patkányokban, de emberek esetében is megfigyelték (Maudhuit és mtsai, 1994). Egészséges önkéntesek két hetes antidepresszáns kezelését követően egy héten át volt megfigyelhető az említett REM-alvás visszacsapás (Steiger és Kimura, 2010; Steiger és mtsai, 1993). Hasonló hatást találtak fluoxetin kezelés abbahagyását követően, szintén egészséges önkénteseket vizsgálva (Trivedi és mtsai, 1999). Habár a REM-alvásban okozott változások az antidepresszáns kezelés általános hatásának tekinthetőek, mégis vannak kivételek, amik nem hatnak erre a paraméterre, úgy, mint például a trimipramin (Sonntag és mtsai, 1996), a noradrenerg és dopaminerg rendszeren ható bupropion (Nofzinger és mtsai, 1995), az SSRI tianeptin (Murck és mtsai, 2003) vagy a noradrenerg és szerotonerg hatással rendelkező mirtazapin (Steiger és Kimura, 2010; Winokur és mtsai, 2003).

2.3.8 Citalopram – escitalopram

Az SSRI-k közül a citalopram, a SERT-re mutatott szelektivitásával emelkedik ki: 3000x nagyobb affinitást mutat SERT-re, mint noradrenalin transzporterre (NAT) (Goodnick és Goldstein, 1998).

A citalopram szabadalmának lejártát követően az aktívabb formula, a racém citalopram S-enantiomerje escitalopram néven került törzskönyvezésre 2001-ben (Sanchez és mtsai, 2007; Zhong és mtsai, 2012). Míg a citalopram egyenlő mértékben tartalmazza mind az S-enantiomert, mind a nem terápiás enantiomert, az R-citalopramot, addig az escitalopramban csak az S-enantiomer szerepel.

Bár az escitalopram a legszelektívebb antidepresszáns, így is hatással van a ventral tegmental area dopaminerg sejtjeinek tüzelésére; mind a tüzelési rátát, mind a börs-ös aktivitást növeli (Dremencov és mtsai, 2009; Schilstrom és mtsai, 2011). A kísérletek azt mutatják, hogy amennyiben az escitaloprammal ekvivalens mennyiségű R-

citalopram is jelen van, akkor az teljesen kiiktatja ezt a dopaminerg rendszeren létrejövő hatást (Schilstrom és mtsai, 2011). Hasonló összefüggést írtak le az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok tekintetében, miszerint az escitalopram serkenti az NMDA-indukált áramokat, holott se a citalopramnak, se az R-citalopramnak nincs ilyen hatása hasonló koncentrációkban (Schilstrom és mtsai, 2011).

A citalopram további előnye a többi SSRI-hez képest, hogy alacsony gyógyszer interakciós hajlammal rendelkezik, valamint a legrövidebb idő alatt eléri a kvázi-stacionárius (steady state) állapotot (7 nap). Féléletideje 27-32 óra emberben (Rao és Poland, 2008; Sghendo és Mifsud, 2012).

Az escitalopram ugyanahhoz az elsődleges kötőhelyhez köt, ahova maga a szerotonin (orthoszterikus kötőhely), de a SERT-en található egy vagy több allosztérikus kötőhelyhez (Chen és mtsai, 2005b; Sanchez és mtsai, 2007) kötve indirekt módon is tudja szabályozni a szerotonin felvételt (Zhong és mtsai, 2012). Így képes kiemelkedő hatásfokkal gátolni a szerotonin visszavételt és gyorsabb terápiás hatást elérni (Sanchez és mtsai, 2007).

Míg az R-citalopram gyengébben tud az orthoszterikus kötőhelyre kötni, addig az allosztérikus kötőhelyen az S-citaloprammal azonos mértékben fejti ki hatását (Chen és mtsai, 2005a; Sanchez és mtsai, 2007). Éppen ezért az R-citalopram nem csak, hogy kevésbé hatékony, hanem még előnytelenül is befolyásolja az escitalopram hatását, anélkül, hogy farmakokinetikai interakciót okozna (El Mansari és mtsai, 2005; Mnie-Filali és mtsai, 2007b; Mork és mtsai, 2003). Nem kompetitív interakcióról van szó ebben az esetben; az R-citalopram jelenlétének következtében a SERT orthoszterikus kötőhelye kevésbé lesz elérhető az escitalopram számára (Wellsow és mtsai, 2002; Zhong és mtsai, 2012).

Az escitalopram kiemelkedő gátló hatása az R-citalopramhoz és a citalopramhoz viszonyítva *in vitro* kísérletek mellett *in vivo* sejtaktivitás méréssel is kimutatható: az escitalopram 4x erősebben tudta gátolni a dorzális raphe szerotonerg neuronjainak spontán tüzelését, mint a citalopram (Owens és mtsai, 2001; Zhong és mtsai, 2012).

A citalopram kisebb terápiás hatékonyságát magyarázza az is, hogy az escitalopram és az R-citopram eltérő mértékben metabolizálódik a citokróm P450-es enzimen emberben (Rochat és mtsai, 1998), így annak ellenére, hogy a citalopram azonos mennyiséget tartalmaz a két hatóanyagból, eltérő koncentrációt ér el a

szervezetben a két enantiomer. Ennek következtében az R-citalopram koncentráció legalább kétszerese az escitalopram koncentrációjának a szérumban és az cerebrospinális folyadékban a citalopram terápiás dózisban történő alkalmazásakor, emberben (Nikisch és mtsai, 2004; Sidhu és mtsai, 1997; Tanum és mtsai, 2010).

Az escitalopram és citalopram hatása közötti másik nagy különbség, a terápiás hatás megjelenésének időzítése, mely humán vizsgálatokban egyértelműen azt mutatja, hogy az escitalopramot kapó betegek hamarabb érnek el javulást depresszív állapotuk tekintetében (Montgomery és mtsai, 2001). Ez az eltérés állatkísérletekben is megjelenik, az escitalopram, a citalopramnál gyorsabban, három hét helyett két hét alatt éri el a terápiás szintet, azaz ekkora áll vissza alap szintre a szerotonerg sejtek tüzelési rátája (El Mansari és mtsai, 2005; Mnie-Filali és mtsai, 2007a). A hatás kialakulásában található különbség krónikus enyhe stressz alkalmazásakor, illetve rezidens-intruder tesztekben is kimérhető (Sanchez, 2003). A jelenség hátterében az 5-HT_{1A} autoreceptorok escitalopram hatására hamarabb kialakuló deszenzitizációja állhat (Sanchez, 2003).

Összességében tehát az escitalopram hatékonyabb, pozitív hatása gyorsabban jelenik meg, mint a citalopramé, valamint, ahogy randomizált humán kísérletek is alátámasztják, magasabb a kezelésre reagálók és javulást elérők aránya escitaloprammal történő kezelést követően, mint a citaloprammal kezelték körében (Montgomery és mtsai, 2001; Sanchez, 2003).

3 Célkitűzések

Vizsgálataink központjában a napjainkban legelterjedtebben használt és humán vizsgálatok alapján leghatékonyabbnak tartott antidepresszáns, a szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopram alvásra gyakorolt hatása állt. Az állatkísérletekből nyerhető adatok segíthetnek megérteni a depresszió és a vele társuló alvászavarok hátterében álló folyamatokat.

Az escitalopram vigilanciára gyakorolt hatását két különböző dózisa (2 mg/kg és 10 mg/kg) esetében vizsgáltuk, szabadon mozgó hím patkányokon (Vas és mtsai, 2013).

Ezt követően a hatékonyabb dózis segítségével hosszan tartó alvásmegvonás után történő akut kezelés hatásait vizsgáltuk az ún. alvás-visszacsapás során (Katai és mtsai, 2013).

Célkitűzéseink a következők voltak:

- Milyen hatással van az EEG-vel mérhető alvás-ébrenléti paraméterekre a közvetlenül a passzív fázis elején alkalmazott escitalopram 2 mg/kg-os dózisa zavartalan alvás-ébrenléti ciklussal rendelkező szabadon mozgó patkányokban?
- Milyen hatással van az EEG-vel mérhető alvás-ébrenléti paraméterekre a közvetlenül a passzív fázis elején alkalmazott escitalopram 10 mg/kg-os dózisa zavartalan alvás-ébrenléti ritmussal rendelkező szabadon mozgó patkányokban?
- Milyen hatással van a kvantitatív EEG-re a közvetlenül a passzív fázis elején alkalmazott escitalopram 2 mg/kg-os dózisa zavartalan alvás-ébrenléti ritmussal rendelkező szabadon mozgó patkányokban?
- Milyen hatással van a kvantitatív EEG-re a közvetlenül a passzív fázis elején alkalmazott escitalopram 10 mg/kg-os dózisa zavartalan alvás-ébrenléti ritmussal rendelkező szabadon mozgó patkányokban?
- Hogyan módosítja 72 órás alvásmegvonás után adagolt 10 mg/kg-os escitalopram a 3 órás visszaalvási periódus során az alvás-ébrenléti paramétereket?

4 Módszerek

Az állatkísérleteket az Állatvédelmi Törvénynek, valamint a nemzetközi előírásoknak megfelelően, az Állatkísérletes Tudományos Etikai Tanács 22.1/2655/001/2007 és a22.1/1375/7/2010 iktatószámú engedélyei alapján végeztük.

4.1 Kísérleti állatok és tartásuk

A vizsgálatokat hím Wistar patkányokon (NET Központi Állatház, Semmelweis Egyetem, Magyarország) végeztük (műtét előtti súly 346 ± 6.14 g (átlag \pm S.E.)). Az állatszobát állandó hőmérsékleten ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) tartottuk; az állatok a kísérletek során mindvégig szabadon fogyaszthattak a szabványos patkánytápból (CRLT AM, Charles River) és az ivóvízből. A helyiség megvilágítása mesterségesen történt 12:12 órás fény/sötét ciklussal; a világítás kezdete 10:00 órakor volt.

4.2 A vizsgálat összefoglalása

Az SSRI kezelés alváshatásainak vizsgálata során az escitalopram két dózisének, a vigilanciastádiumokban töltött időre, valamint az EEG jelek teljesítménysűrűségére gyakorolt hatását elemeztük.

A második kísérletben a 72 órás REM-alvás megvonásnak és az escitalopram nagyobbik dózisének a vigilanciastádiumokra gyakorolt együttes hatását vizsgáltuk.

4.3 Műtéti eljárás

A poligráfias mérések végzéséhez krónikus EEG és elektromiográf (EMG) elektróddal láttuk el a patkányokat (Kantor és mtsai, 2004). A műtét halotános altatásban (2% halotán karbogénben (5% CO₂, 95 % O₂) Fluotec 3), sztereotaxikus készülék (David Kopf Small Animal Stereotaxic Instruments, Tujunga, CA, USA) segítségével történt. Az EEG elvezetéséhez a rozsdamentes acélból készült csavarelektrodákat (Bossard Group, Switserlés) epidurálisan a bal, illetve a jobb frontális kéreg (a bregmához viszonyított L: 2,0 mm és A: 2,0 mm) valamint a bal parietális kéreg (a lambdához viszonyított L: 2,0 mm és A: 2,0 mm) fölé helyeztük el.

Az elvezetésre kerülő jel a bal frontális és a bal parietális elektróda között fellépő potenciálkülönbségből származott. A föld elektródát a kisagy fölött (a lambdához viszonyítva L: 0,0 mm és P: 2,0 mm) rögzítettük. Az EMG regisztrálásához szilikon-gumi bevonatú spirál elektródákat (Subcutaneous Electrode Wire, Plastics One Inc., Roanoke USA) varrtunk a hátsó nyaki izmokba, amik rugalmasságuk miatt nem akadályozzák az állatok szabad mozgását, de letisztított végeik megfelelő jelet biztosítottak. Az elektródok végét egy kisméretű műanyag csatlakozóházba illesztve, a koponyacsontokhoz speciális cement (duracryl-E, Spofa Dental, Praha) segítségével rögzítve alakítottuk ki az úgy nevezett koronát. A műtétek után az állatok antibiotikum injekciót (Baytril 5%, 0,07 ml) kaptak, egyéni ketrecbe kerültek és lábadozásuk legalább hét napig biztosítva volt. Felépülésüket követően a patkányokat 35×35×40 cm-es, üvegfalú ketrecekben helyeztük el egyesével, és az EEG regisztráló vezetékhez csatlakozva újabb hét napig szoktattuk őket a poliszomnográfias felvétel körülményeihez.

4.4 REM-alvás megvonás

A REM-alvás megvonást (REM sleep deprivation, RD) az úgy nevezett „fordított virágcserep” (inverted flower pot) metodika segítségével egy elkülönített helyiségben kivitelezttük, ahol a helyiség hő- és fényviszonyai megegyeztek az EEG regisztrálására alkalmas állatszobáéval (Kitka és mtsai, 2009). Az alvásmegvonásra kerülő csoportok állatait az alvásmegvonásos kísérlet első napján, a fény felkapcsolásakor lecsatlakoztattuk a szoktatáshoz alkalmazott EEG kábelről, majd egyesével egy-egy 41 cm belső átmérőjű víztartályba helyeztünk őket, melynek közepén, 0,5 cm-rel a vízszint felszíne fölé emelkedő, 6,5 cm átmérőjű porond volt található. Az állatok kijutását a műanyaggal bevont porondra a 18 cm mély vízből, egy PVC gyűrűvel segítettük, ami a porond körül közvetlenül, de 4 cm-rel a vízfelszín alatt helyezkedett el. Az állatok igény szerinti táplálkozását a porond fölé lógatott, speciális etető cső tette lehetővé, amiben a szabványos patkánytáp mindvégig elérhető volt az állatok számára, miközben védve volt az elázástól is. A REM-alvás megvonás 72 órán keresztül tartott, miközben a kontroll (home cage, HC) csoport tagjai ugyanebben a helyiségben, de saját ketrecükben voltak. A 72 óra leteltét követő fény felkapcsolódásakor mind az alvásmegvont, mind a

kontroll csoportokba tartozó állatok – súlymérés és kezelés után – visszakerültek az EEG mérő ketrecekbe, ahol a kábelhez való csatlakoztatás után azonnal indult a három órás poliszomnográfias felvétel az ún. visszaalvási, avagy „rebound” periódusról.

4.5 Csoportok és kezelések

A megfelelő EEG jellel rendelkező állatokat mindkét kísérlet során véletlenszerűen osztottuk be az egyes kezelési csoportokba.

Az SSRI kezelés alváshatásait vizsgáló kísérletben a fény felkapcsolásakor (10:00h) minden állat, testsúlyának megfelelően 1 ml/kg oldatot kapott intraperitoneálisan az alábbi kezelési csoportok szerint, közvetlenül a poliszomnográfias felvétel kezdete előtt:

- Veh csoport (n=9): oldószeres kontrol (vehicle) kezelés
- SSRI-2 csoport (n=13): 2,0 mg/kg escitalopram (SSRI) kezelés
- SSRI-10 csoport (n=12): 10,0 mg/kg escitalopram (SSRI) kezelés

Az oldószer mindhárom csoportban 10 %-os (2-hidroxi-propil)- β -ciklodextrin (Sigma-Aldrich) volt. Az escitalopramot külön köszönjük a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt-nek.

A kísérletben felhasznált állatok számának csökkentése érdekében a patkányokat random sorrendben, több kezelési csoportba is beosztottuk. Az egyes kezeléseket között legalább öt nap telt el, hogy a gyógyszer kiürülhessen az állatok szervezetéből (escitalopram félfélétidő: 27-32h) (Sghendo és mtsai 2012; Rao 2007).

Az SSRI kezelés alvásmegvonás utáni hatásait vizsgáló kísérletben a 72 órás alvásmegvonási időszakot követő fény felkapcsolásakor (10:00h) minden állat, testsúlyának megfelelően 1 ml/kg oldatot kapott intraperitoneálisan az alábbi kezelési csoportok szerint, közvetlenül a poliszomnográfias felvétel kezdete előtt.

- HC-Veh csoport (n=5): saját ketrecében (home cage, HC) zavartalan körülmények között tartott csoport, oldószeres kontrollkezeléssel (vehiculum, Veh).
- HC-SSRI csoport (n=5): saját ketrecében (home cage, HC) zavartalan körülmények között tartott csoport, 10,0 mg/kg escitalopram (SSRI) kezeléssel.
- RD-Veh csoport (n=6): 72h-ás REM-alvás megvonásban (REM sleep deprivation, RD) részt vevő csoport, oldószeres kontrollkezeléssel (vehiculum, Veh).
- RD-SSRI csoport (n=5): 72h-ás REM-alvás megvonásban (REM sleep deprivation, RD) részt vevő csoport, 10,0 mg/kg escitalopram (SSRI) kezeléssel.

Az oldószer mind a négy csoportban fiziológiás sóoldat volt. Az escitalopramot külön köszönjük az EGIS Gyógyszergyár Nyrt-nek.

4.6 Elektrofiziológiai felvételek készítése

A patkányok koronájához csatlakoztatott EEG, EMG jeleket elvezető kábel (363 PLUG W/SPRING, Plastics One Inc., Roanoke, USA) a ketrec fölé rögzített forgócsatlakozóig vezetett (Multi Channel Commutator SL6C; Plastics One Inc., Roanoke, USA), ami biztosította az állatok szabad mozgását. A fenti kábelre szerelt mágnes, a körülötte elhelyezkedő elektromos tekercsben áramot indukálva az állatok motoros aktivitásáról (motilitás, MOT) adott információt (Kantor és mtsai, 2004).

A motilitást, az EEG és EMG jeleket megfelelő alsó és felső szűrést követően (0,53 – 64 Hz, 6dB/oktáv), differenciál erősítő (Coulbourn, LabLinc V) segítségével felerősítettük (EEG \times 5000, EMG \times 20000 és MOT \times 5000). Az analóg jeleket csatornánkénti 128 Hz-es mintavételezéssel digitalizáltuk VitalRecorder program segítségével (Kissei Comtec co. LTD, USA), majd merevlemezen rögzítettük a későbbi feldolgozásokhoz. Az összes felvételt a fény felkapcsolódásakor, közvetlenül az állatok kezelését követően indítottuk el, és mindkét kísérletben három órán keresztül regisztráltuk a jeleket.

4.7 Az EEG felvételek feldolgozása

Az EEG jelek kiértékelését a SleepSign for Animal alvásértékelő program (Kissei Komtec America, Inc, USA) segítségével végeztük el. A felvételek 4 másodperces epochjairól, az alábbi kritériumrendszernek megfelelő algoritmus segítségével döntötte el a program, hogy melyik vigilanciastádiumba tartoznak (Kantor és mtsai, 2004):

Aktív ébrenlét: alacsony amplitúdójú, magas frekvenciájú, főleg alfa (8-13 Hz) és béta (14-30 Hz) tartományba eső EEG hullámok és fokozott EMG, valamint intenzív motoros aktivitás jellemzi.

Passzív ébrenlét: alacsony amplitúdójú, magas frekvenciájú, főleg alfa (8-13 Hz) és béta (14-30 Hz) tartományba eső EEG hullámok és fokozott EMG jellemzi, de csak minimális motoros aktivitással. Ez utóbbi jellemző különíti el az aktív ébrenléttől.

Felszínes lassú hullámú alvás: nagy amplitúdójú, alacsony frekvenciájú delta hullámok (0,5-4 Hz) jellemzik, melyet alacsony amplitúdójú, magas frekvenciájú alvási orsók (6-15 Hz), illetve alfa hullámok (13 Hz) szakítanak meg. Az izomtónus csökkent, motoros aktivitás nincs.

Mély lassú hullámú alvás: nagy amplitúdójú, alacsony frekvenciájú delta (0,5-6 Hz) hullámú EEG jellemzi. Az izomtónus csökkent, motoros aktivitás nincs.

Átmeneti stádium: théta hullámok (5-6 Hz) és alfa orsók (12-13 Hz) együttes megjelenése, rövid szakaszokban. Általában átmenetet képez a lassúhullámú alvás és a REM-alvás között, ritkán REM-alvás után is megjelenhet.

Gyors szemmozgásos alvás (rapid eye movement sleep, REM-alvás): egyenletes amplitúdójú théta hullámok (5-9 Hz) jellemzik, mely során izomtónus és motoros aktivitás csak az időnként fellépő 1-2 másodperces izomrángások alatt jelenhetnek meg.

Az alváselemző program lehetőséget nyújt az EEG kvantitatív kiértékelésére is, azaz az elektroencefalogram teljesítménysűrűség spektrumának elemzésére az ún. gyors Fourier transzformáció (fast fourier transformation, FFT; Hanning ablak, 0,25 Hz) segítségével, mely az adott frekvenciához tartozó elektromos teljesítményt adja meg μV^2 mértékegységben (Kantor és mtsai, 2004). Ehhez azonban nem elégséges az

automata kiértékelés, ugyanis a fent említett módszer különösen érzékeny az esetleges műtermékekre. Ezért, időigényesebb vizuális elemzés keretében kizártuk a műterméket tartalmazó epochokat, és ezután végeztük el a kvantitatív elemzést. Ennek során a spektrális görbék frekvenciatengelyén az egymást követő 0,25 Hz-es értékeket összevontuk, és 1 Hz-es bineket képeztünk; a 0,25 Hz alatti és a 60 Hz feletti értékeket pedig elhagytuk. Az így kapott bineket a felső frekvenciahatárok jelölik, tehát a 2 Hz-es bin ebben az értelemben az 1,25 Hz-től 2 Hz-ig terjedő értékeket jelöli. Kvantitatív EEG eredményeinket az óránként és vigilanciastádiumonként átlagolt teljesítményspektrumokon mutatjuk be.

A vizsgálat során kiemelt figyelmet fordítottunk a kognitív funkciókkal szoros kapcsolatot mutató *théta* tartományra (5-9 Hz) (Kantor és mtsai, 2004).

4.8 Vizsgált paraméterek

Egyes alvásfázisokban töltött idő, illetve számított paraméterek:

- Ébrenlét
 - Aktív ébrenlét
 - Passzív ébrenlét
- Lassú hullámú alvás
 - Felszínes lassú hullámú alvás
 - Mély lassú hullámú alvás
 - Mély lassú hullámú alvás látencia
- Átmeneti stádium
- REM-alvás
 - REM-alvás látencia
 - Első tartós REM-alvás szakasz hossza
 - REM-alvás szakaszok darabszáma
 - REM-alvás szakaszok átlagos hossza

A mély lassú hullámú alvás látenciájának számításakor az alvás kezdetétől, azt az első, legalább 28 másodperces mély lassú hullámú alvás szakaszig eltelt időszakot vettük figyelembe, melyet más vigilanciafázis nem szakított meg. A REM-alvás látenciájának számításakor szintén az alvás kezdetétől, az első legalább 28 másodperces

REM-alvás szakaszig eltelt időszakot vettük figyelembe, de ebben az esetben megengedett volt maximum 16 másodpercnyi más vigilanciafázis megjelenése is, mivel az átmeneti stádium megjelenése különösen jellemző a REM-alvás indításának időszakában (Mendelson, 1996).

A REM-alvás szakaszok (darabszám és átlagos hossz) vizsgálatának esetében csak a 16 másodpercnél hosszabb, egybefüggő REM-alvás szakaszokat vettük figyelembe, amelyeket nem szakít meg 16 másodpercnél hosszabb más vigilanciafázis, mivel az ennél rövidebb REM-alvás szakaszok megjelenése nem tekinthető egy teljes lassú hullámú- és REM-alvás ciklus részének (Gandolfo és mtsai, 1996; Vyazovskiy és mtsai, 2007). Ezen az elven alapulva az első tartós REM-alvás szakasz számításánál az első olyan REM-alvásból álló szakaszt vizsgáltuk, ami legalább 28 másodperc hosszú volt, és csak átmeneti stádium szakíthatta meg, illetve egészíthette ki ezt (Mendelson, 1996).

4.9 Az adatok statisztikai elemzése

A vigilanciastádiumok statisztikai elemzését több szempontos, ismételt variancianalízis (ANOVA) alkalmazásával végeztük el. A két dózisos kísérletben használt szempontok: kezelés (Veh, SSRI-2, SSRI-10) és idő (1., 2., 3. óra; ismételt mintavételezés). Az alvásmegvonásos kísérletben használt szempontok: alvás megvonás (HC, RD), kezelés (Veh, SSRI) és idő (1., 2., 3. óra; ismételt mintavételezés).

A teljesítménysűrűség adatok eloszlásának normalizálása érdekében a statisztikai feldolgozáshoz az abszolút értékek logaritmusát használtuk. Az EEG teljesítménysűrűségének adatait egy szempontos varianciaanalízissel (egyutas ANOVA) illetve többszempontos, ismételt mintavételezéses varianciaanalízissel (ismétléses ANOVA) dolgoztuk fel.

Post hoc összehasonlításhoz a Tukey honest significant difference (Tukey HSD) tesztet alkalmaztuk mindkét esetben. Szignifikancia szint: $p < 0,05$. A statisztikák készítéséhez a STATISTICA 7.0 programot (Statsoft, Tulsa, OK, USA) használtuk. Az ábrákon és a szövegben megjelenő értékek átlagok, a \pm standard hibaértékek feltüntetésével (standard error; SE).

5 Eredmények

Az escitalopram alvásra, EEG teljesítménysűrűségre gyakorolt hatásait szabadon mozgó patkányokon vizsgáltuk. Az alapkísérletben az intraperitoneálisan 2 mg/kg (SSRI-2) vagy 10 mg/kg (SSRI-10) escitaloprammal kezelt állatok vizsgált paramétereit a csak vivőanyagot (vehiculum, Veh) kapó állatok eredményével hasonlítottuk össze (1-12. ábra). Az intraperitoneálisan adott 10 mg/kg dózisú escitalopram (SSRI) és az alvásmegvonás (REM deprivation, RD) együttes hatását vizsgáló kísérletben pedig a kontrol csoportok a saját ketrecben (home cage, HC) tartott és vivőanyagot (Veh) vagy escitalopramot (SSRI) kapó állatcsoportok voltak (13-17. ábra).

5.1 Két dózisos kísérlet

5.1.1 Alvás-ébrenléti paraméterek

Az ébren töltött idő mennyiségének tekintetében nem találtunk eltérést a három féle kezelési csoport között (1.a ábra). Azonban, az aktív és a passzív ébrenlét elkülönítésével már megfigyelhetjük, hogy a kezelést követő első órában a nagyobb, 10 mg/kg-os escitalopram dózis hatására a passzív ébrenlétben töltött idő megnövekedett a Veh csoporthoz viszonyítva (szignifikáns kezelés hatás az 1. órában: $F_{2;31}=3,91$; $p<0,05$ és szignifikáns idő \times kezelés interakció $F_{4;62}=3,20$; $p<0,05$; 1.c ábra).

A lassú hullámú alvásban töltött időre nem volt kifejezett hatással az escitalopram (2.a ábra), habár a felszínes lassú hullámú alvás enyhe növekedését írhatjuk le mindkét dózis alkalmazásának esetében a harmadik órában a Veh csoport esetében mért eredményekhez viszonyítva (trend szintű változás a kezelés hatásban a 3. órában: $F_{2;31}=3,25$; $p=0,052$ és szignifikáns idő \times kezelés interakció $F_{4;62}=5,26$; $p<0,001$; 2.b ábra). A mély lassú hullámú alvás esetében hasonlóan szignifikáns idő \times kezelés interakciót találunk ($F_{4;62}=2,71$; $p<0,05$; 2.c ábra). A mély lassú hullámú alvás kialakulásáig eltelt idő (látencia) tekintetében nem találtunk eltérést a kezelési csoportok között (3.a ábra).

Az escitalopram két dózisának hatása és a hatás időbeli lefutása elkülönül az átmeneti stádiumban töltött idő esetében (szignifikáns kezelés hatás $F_{2;31}=4,63$; $p<0,05$ és szignifikáns idő \times kezelés interakció: $F_{4;62}=7,37$; $p<0,0001$; 4.a ábra). A 2 mg/kg-os dózis a kezelést követő második és harmadik órára érte el az átmeneti stádiumban töltött

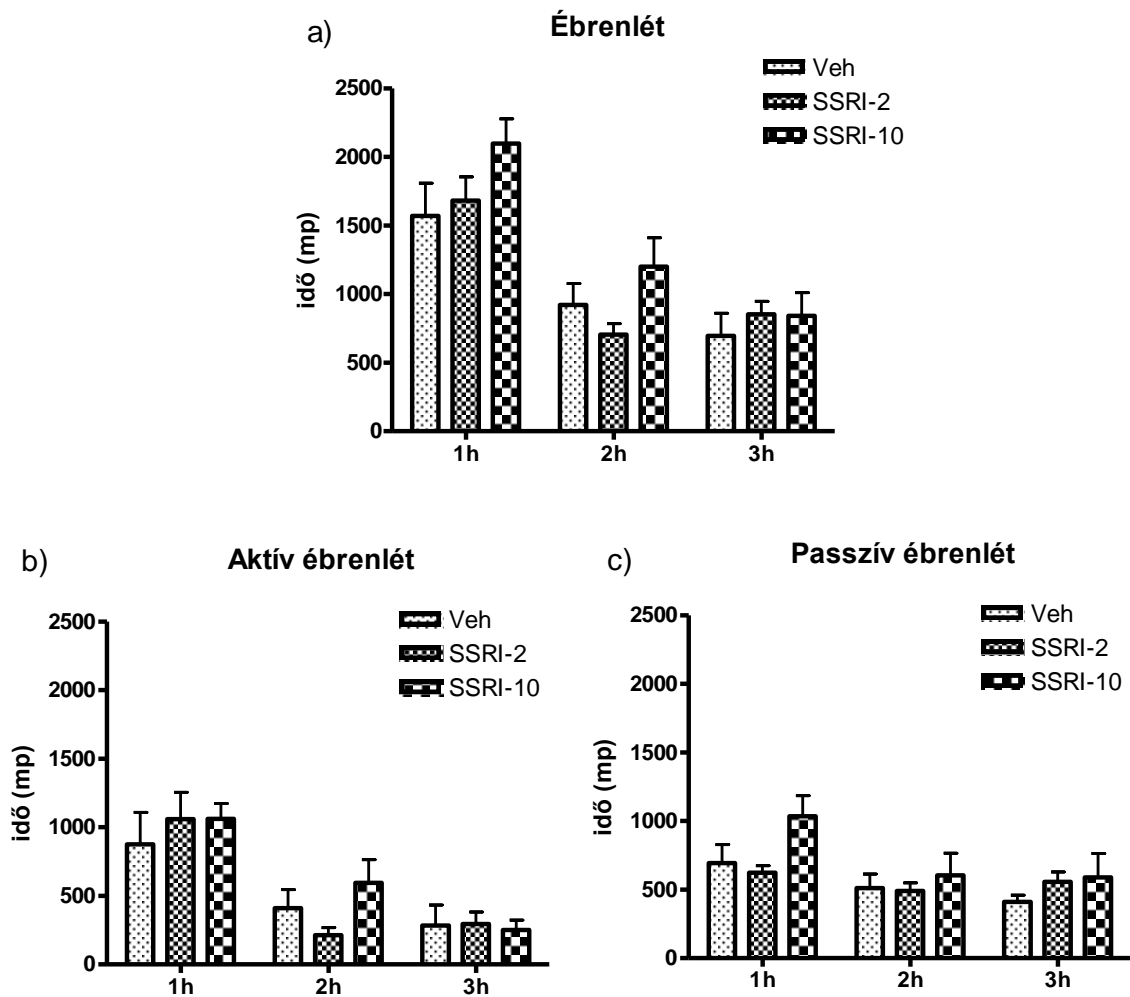
időt növelő hatását. Ezzel szemben a 10 mg/kg-os escitalopram dózis az első két órában csökkentette az átmeneti stádiumban töltött időt; legerőteljesebben az első órában a Veh csoporthoz képest (szignifikáns kezelés hatás az első órában: $F_{2;31}=7,71$; $p<0,01$; 4.a ábra). A REM-alvásban töltött idő mennyiségében figyeltük meg az escitalopram legkifejezettebb hatását, miszerint mindkét dózis szignifikánsan csökkentette a REM-alvás mennyiségét az összes vizsgált órában (szignifikáns kezelés hatás 1-3. óra együttesen $F_{2;31}=64,27$; $p<0,0001$ és óránként – 1.óra $F_{2;31}=80,6$; $p<0,0001$, 2. óra $F_{2;31}=27,3$; $p<0,0001$, 3. óra $F_{2;31}=18,3$; $p<0,0001$ – valamint szignifikáns idő \times kezelés interakció: $F_{4;62}=4,29$; $p<0,01$; 4.b ábra). A nagyobb dózis hatásának erőteljességét hangsúlyozza a jelenség, miszerint az első órában egyik állat sem, a második órában pedig csak az állatok egyharmada volt képes REM-alvásba átlépni.

Az első, tartós REM-alvás szakasz hosszában nem okozott változást egyik escitalopram dózis sem (5.a ábra).

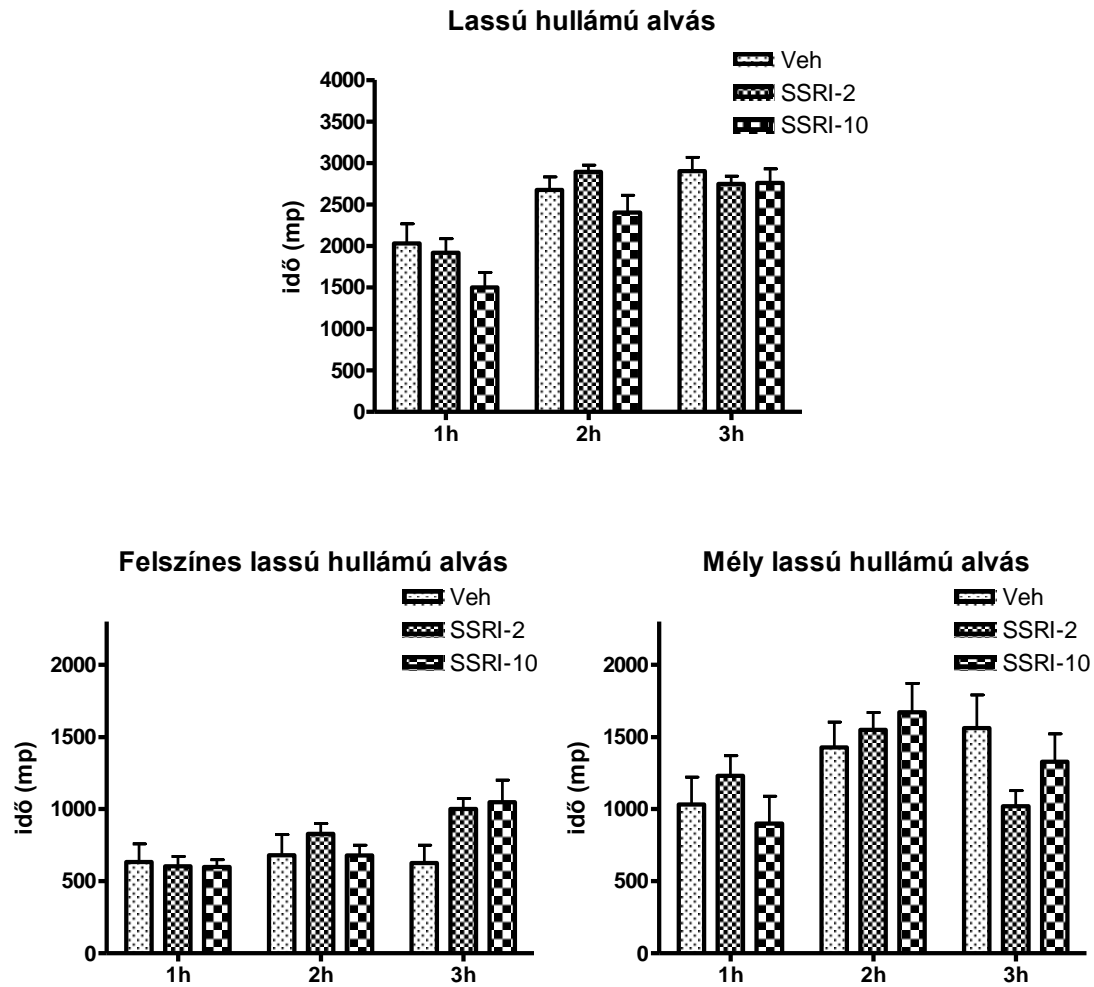
A 2 mg/kg-os dózis beadása után az első két, a 10 mg/kg-os dózist követően pedig mind a három vizsgált órában szignifikánsan csökkent a REM-alvás szakaszok darabszáma a vivőanyaggal kezelt csoporthoz viszonyítva (szignifikáns kezelés hatás 1-3. óra együttesen $F_{2;31}=32,23$; $p<0,0001$ és óránként – 1. óra $F_{2;32}=58,9$; $p<0,0001$; 2. óra $F_{2;31}=21,2$; $p<0,0001$; 3. óra $F_{2;31}=6,3$; $p<0,01$ – valamint trend szintű idő \times kezelés interakció: $F_{4;62}=2,48$; $p=0,053$; 5.b ábra).

A REM-alvás szakaszok átlagos hosszával kapcsolatban hasonló eredményeket kaptunk, de mindkét dózis hatása a kezelést követő időszakban rövidebb ideig tartott: a 2 mg/kg-os dózis már a második órában, a 10 mg/kg-os escitalopram dózis pedig a harmadik órában nem volt elég erős ahhoz, hogy csökkentse a REM-alvás szakaszok átlagos hosszát (szignifikáns kezelés hatás 1-3. óra együttesen $F_{2;31}=35,27$; $p<0,0001$ és óránként – 1. óra $F_{2;31}=75,5$; $p<0,0001$; 2. óra $F_{2;31}=28,9$; $p<0,0001$ – valamint szignifikáns idő \times kezelés interakció: $F_{4;62}=8,16$; $p<0,0001$; 5.c ábra).

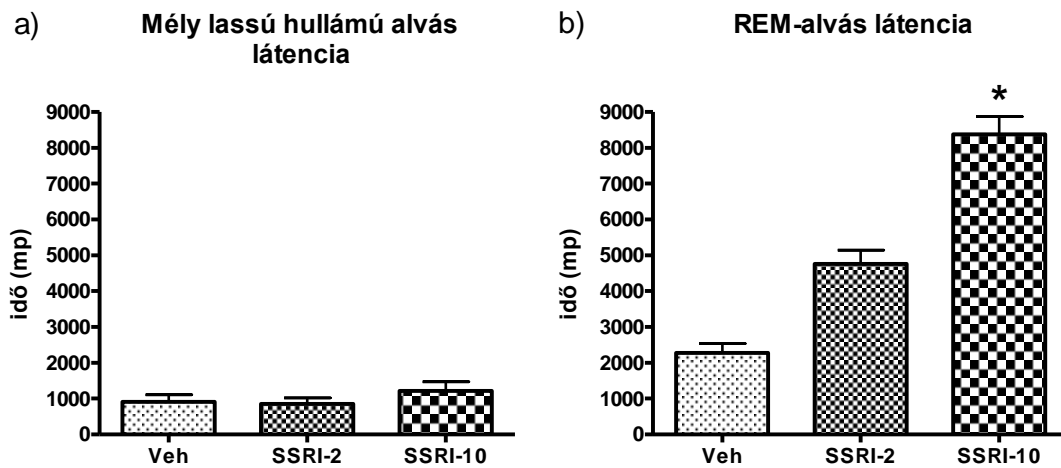
A REM-alvás látencia esetében megfigyelhetjük, hogy az első REM-alvás szakaszig eltelt idő dóziszfüggő módon növekszik az escitalopram kezelés esetében a Veh kezelt állatokhoz viszonyítva (szignifikáns kezelés hatás $F_{2;31}=6,51$, $p<0,005$; 3.b ábra).



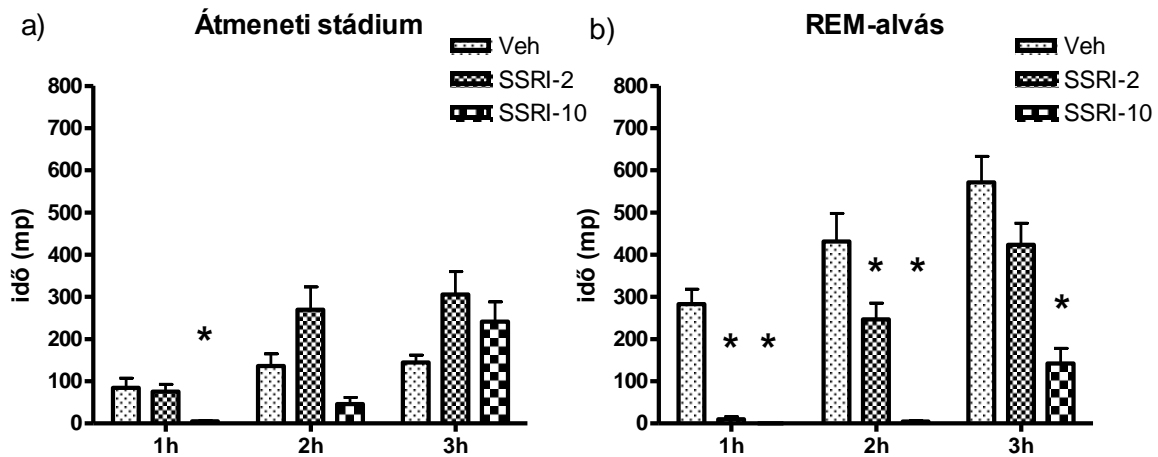
1. ábra Ébrenléti stádiumokban töltött idő akut escitaloprammal (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13; és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12) vagy vivőanyaggal történő (vehiculum, Veh, i.p. n=9) kezelést követő első 3 óra folyamán. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. Az ébrenlét (a) aktív (b) és passzív ébrenlétben (c) töltött időre bontható.



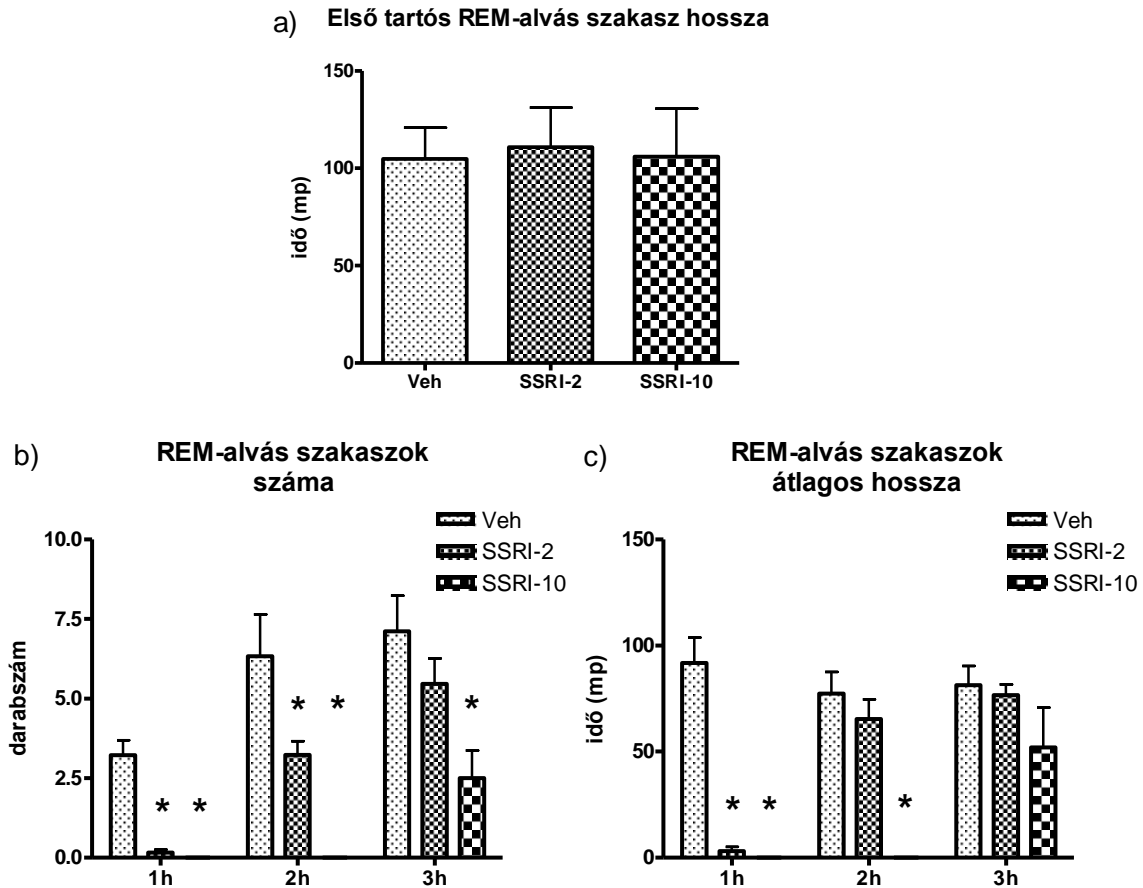
2. ábra Lassú hullámú alvás stádiumokban töltött idő akut escitaloprammal (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13; és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12) vagy vivőanyaggal történő (vehiculum, Veh, i.p. n=9) kezelést követő első 3 óra folyamán. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A lassú hullámú alvás (a) felszínes (b) és mély lassú hullámú alvásban (c) töltött időre bontható.



3. ábra Mély lassú hullámú alvás látencia (a) és REM-alvás látencia (b) akut escitaloprammal (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13; és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12) vagy vivőanyaggal történő (vehiculum, Veh, i.p. n=9) kezelést követő első 3 óra folyamán. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. *: szignifikáns eltérés a Veh kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.



4. ábra Átmeneti stádiumban (a) és REM-alvással (b) töltött idő akut escitaloprammal (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13; és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12) vagy vivőanyaggal történő (vehiculum, Veh, i.p. n=9) kezelést követő első 3 óra folyamán. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. *: szignifikáns eltérés a Veh kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$. Megjegyzés: a REM-alvás esetében az SSRI-10-es kezelési csoportba tartozó állatok közül az első órában egyik állat sem, a második órában pedig csak az állatok egyharmada (n=4) tudott REM-alvást aludni.



5. ábra A REM-alvásra jellemző paraméterek változásai akut escitaloprammal (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13; és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12) vagy vivőanyaggal történő (vehiculum, veh, i.p. n=9) kezelést követő első 3 óra folyamán. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. *: szignifikáns eltérés a Veh kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$. Megjegyzés: az SSRI-10-es kezelési csoportba tartozó állatok közül az első órában egyik állat sem, a második órában pedig csak az állatok egyharmada (n=4) tudott REM-alvást aludni.

5.1.2 Kvantitatív EEG

Az EEG teljesítménysűrűségének vizsgálata során a legnagyobb változást a théta tartományban figyelhettük meg mind az aktív-, mind a passzív ébrenlét, valamint a REM-alvás során. A lassú hullámú alvás esetében a stádium jellegzetességét adó delta tartományt vizsgáltuk. A könnyebb követhetőség érdekében az eredményeket csak a théta tartomány körüli értékek ábrázolásával közöljük. A teljes spektrum lefutásában nem találtunk eltérést, ezért erről csak egy szemléltető ábrát mutatunk be (6. ábra)

Mindkét dózisú escitalopram kezelés befolyásolta a théta tartomány (5-9 Hz) teljesítménysűrűségét az aktív ébrenlét során (7. ábra). Míg a nagyobb, 10 mg/kg-os dózis már a kezelést követő első órában is teljesítménysűrűség csökkenést váltott ki a csak vivőanyaggal kezelt csoport értékeihez képest, addig a 2 mg/kg-os kisebb dózis hatása csak a második illetve, harmadik órában jelentkezett (szignifikáns kezelés \times frekvencia (5-9 Hz) interakció SSRI-10 – 1. óra: $F_{4,76}=3,82$; $p<0,01$ 7.d ábra; 2. óra: $F_{4,76}=8,17$; $p<0,0001$ 7.e ábra és 3. óra: $F_{4,76}=3,47$; $p<0,05$ 7.f ábra; valamint szignifikáns kezelés \times frekvencia (5-9 Hz) interakció SSRI-10 - 2. óra: $F_{4,80}=6,76$; $p<0,0001$; 7.b ábra és 3. óra: $F_{4,80}=4,135$; $p<0,005$; 7.c ábra). A második órában megfigyelt eredményeket mindkét dózis esetében erőteljes trend szintű kezeléshatás támasztja alá a théta tartományon belül (SSRI-2: $F_{1,20}=4,1$; $p=0,056$ 7.b ábra és SSRI-10: $F_{1,19}=3,98$; $p=0,061$ 7.e ábra). Az aktív ébrenlét során a legerőteljesebb teljesítménysűrűség csökkentő hatás 8 Hz-nél jelenik meg mind a 2 mg/kg-os, mind a 10 mg/kg-os koncentrációjú kezelést követően.

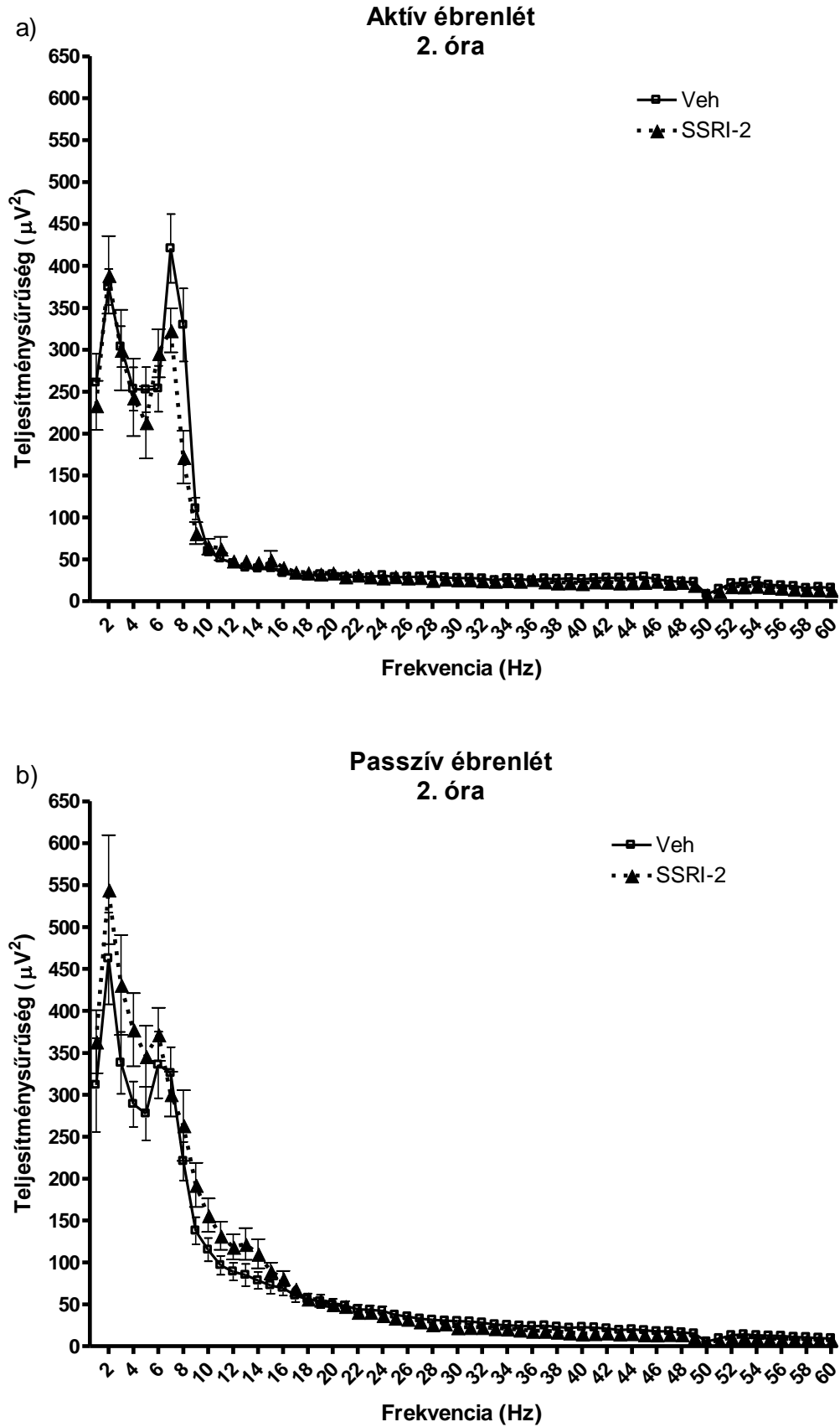
Passzív ébrenlét folyamán eltűnik az aktív ébrenlét során, a théta tartományban látható teljesítménysűrűsége gyakorolt escitalopram hatás (8. ábra a-f).

Továbbá az escitalopram kezelés egyik dózisa sem okozott szignifikáns változást a felszínes, vagy a mély lassú hullámú alvás esetében releváns delta frekvenciatartomány (1-4 Hz) teljesítménysűrűségében (9. ábra a-f és 10. ábra a-f).

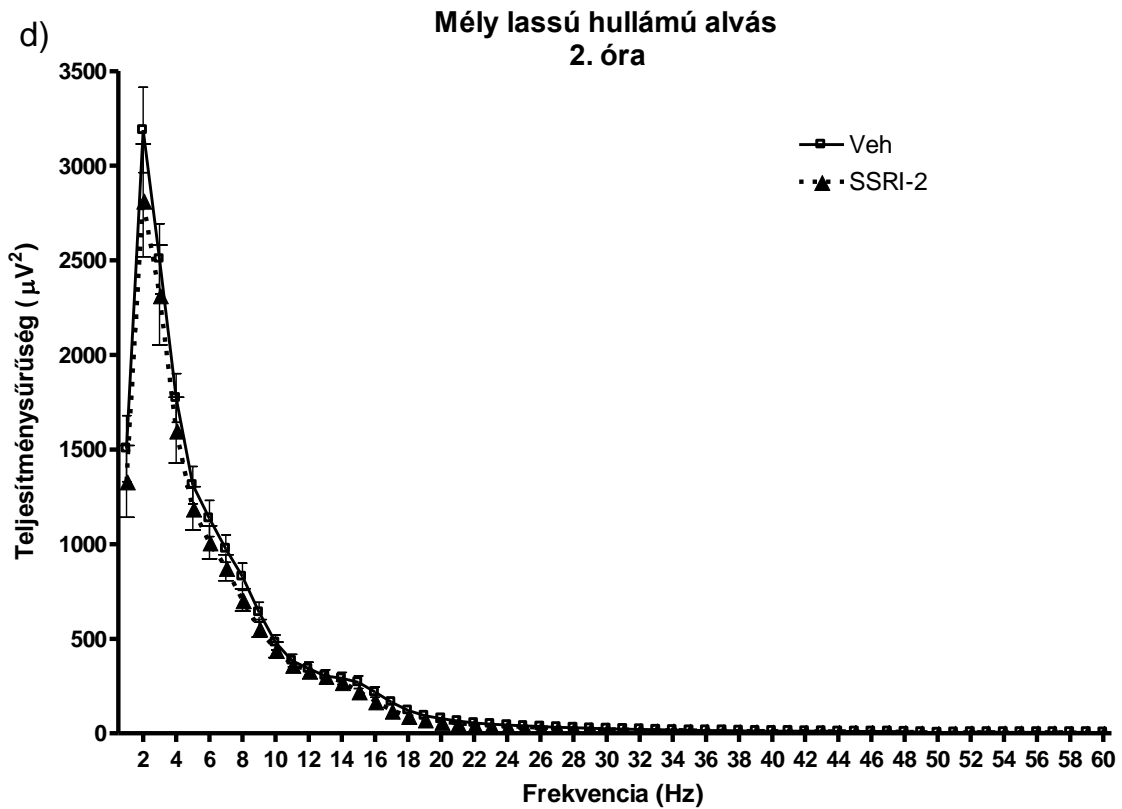
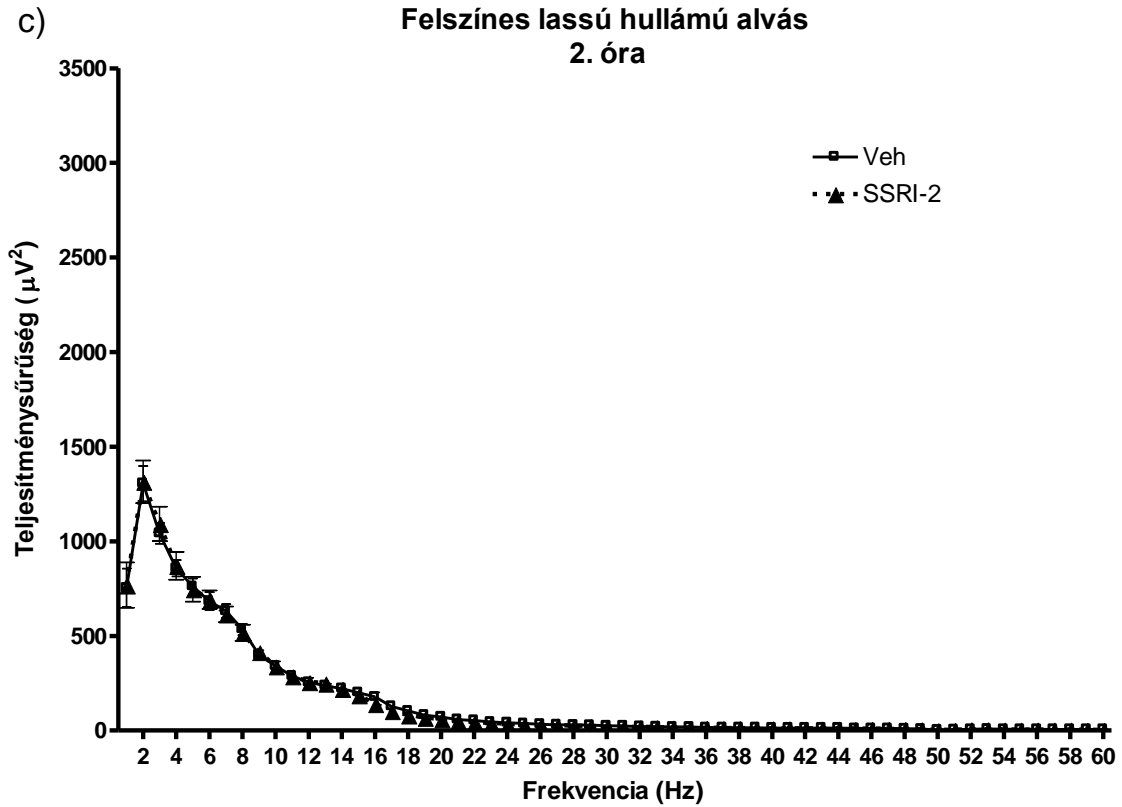
Hasonlóképpen a fentiekhez, az átmeneti stádium teljesítménysűrűségében sem láttunk escitalopram hatást (11. ábra a-f).

Az escitalopram erőteljes REM-alvás csökkentő hatása következtében a 2 mg/kg-os dózis esetében csak a kezelést követő második és harmadik órában, a 10 mg/kg-os dózisonál pedig csak a harmadik órában érte el ezt az alvásfázist a statisztikai elemzéshez elegendő számú állat (12. ábra). Ezekben az órákban az escitalopram kezelés hatása az

aktív ébrenlétben tapasztaltakhoz hasonlóan jelentkezik (szignifikáns kezelés \times frekvencia (5-9 Hz) interakció SSRI-2 – 2. óra: $F_{4;80}=4,0$; $p<0,01$ 12.b ábra; 3. óra: $F_{4;80}=4,97$; $p<0,01$ 12.c ábra; valamint SSRI-10 – 3. óra: $F_{4;64}=3,38$; $p<0,05$ 12.f ábra). Ennek háttérében a 8 Hz-es értéknél megfigyelhető kismértékű teljesítménysűrűség csökkenés állhat a 2 mg/kg-os dózis esetében (12.b és c ábra).

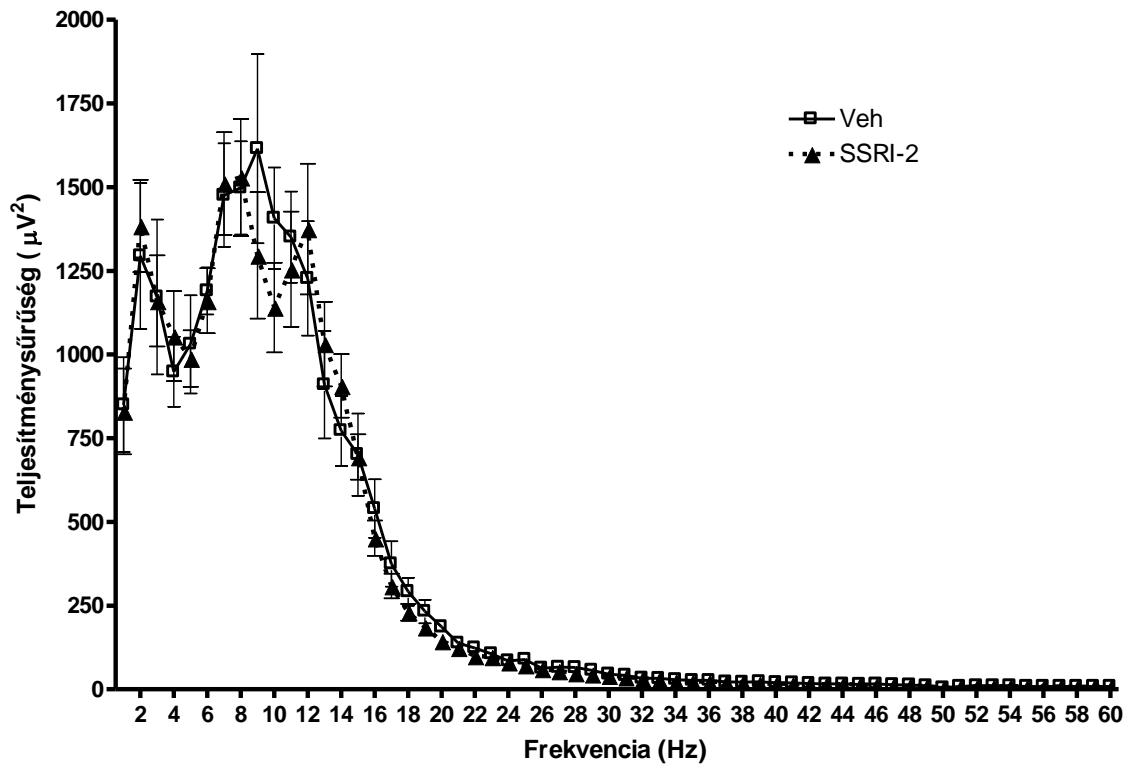


A 6. ábra magyarázatát lásd a 42. oldalon.



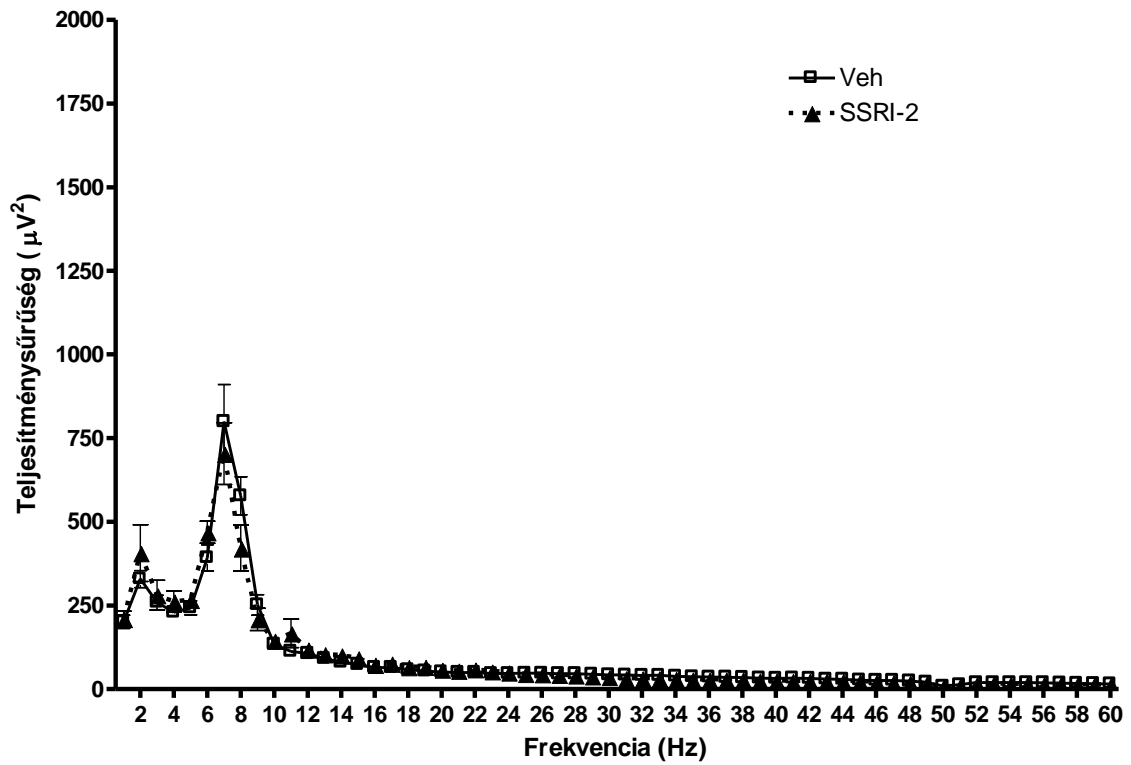
e)

Átmeneti stádium
2. óra



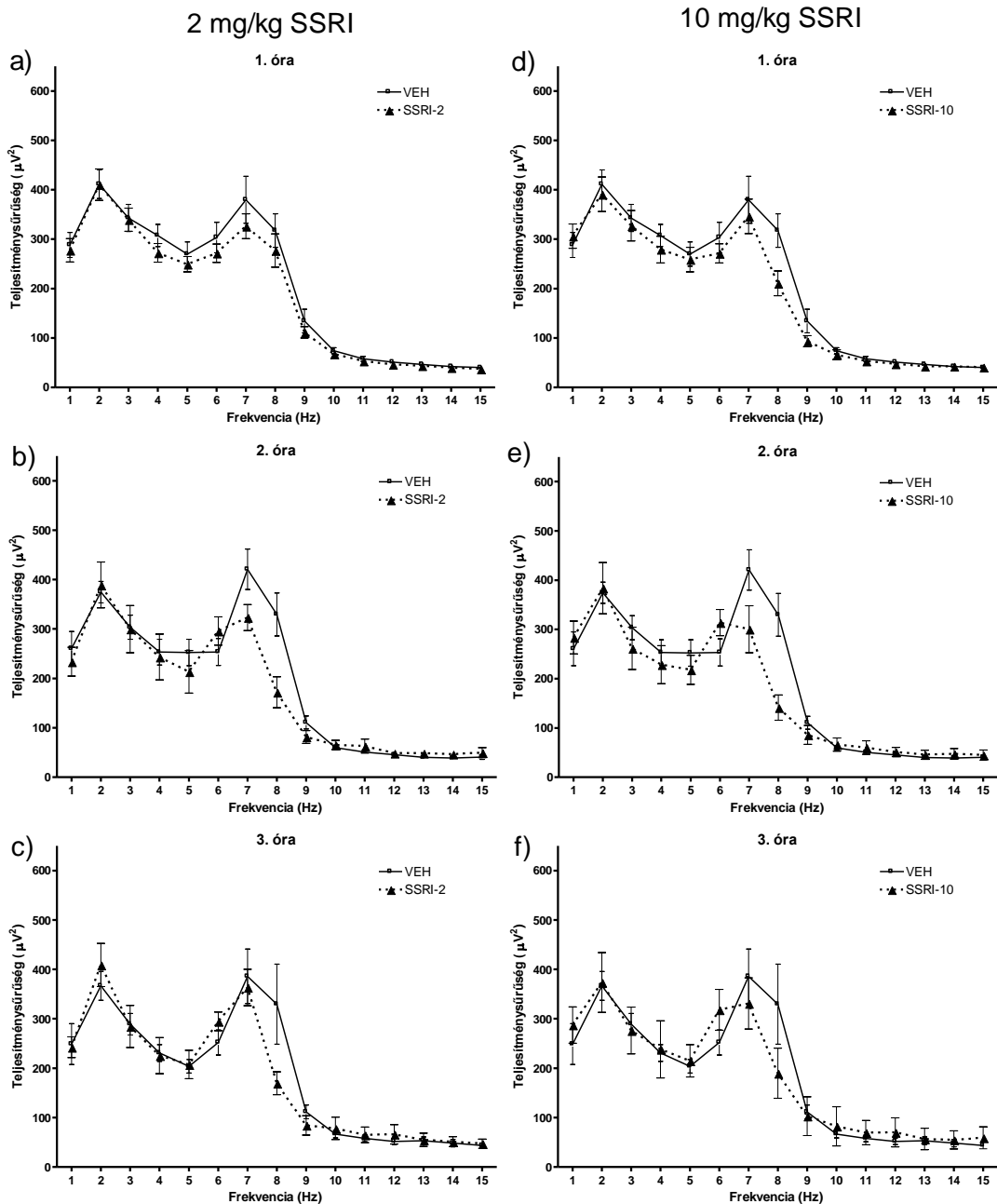
f)

REM-alvás
2. óra



6. ábra Az akut 2 mg/kg-os escitalopram kezelés (SSRI-2, n=13) és a vivőanyaggal történő (vehiculum, Veh, i.p. n=9) kezelés hatására kialakuló EEG teljesítménysűrűségpektruma (1-60 Hz) a kezelést követő második óra folyamán az egyes **vigilancia stádiumokban**: a) aktív ébrenlét, b) passzív ébrenlét, c) felszínes lassú hullámú alvás, d) mély lassú hullámú alvás, e) átmeneti stádium és f) REM-alvás. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. Az ábra a teljes vizsgált frekvenciatartomány (1-60 Hz) spektrumának lefutását mutatja be egy szemléletes példán keresztül.

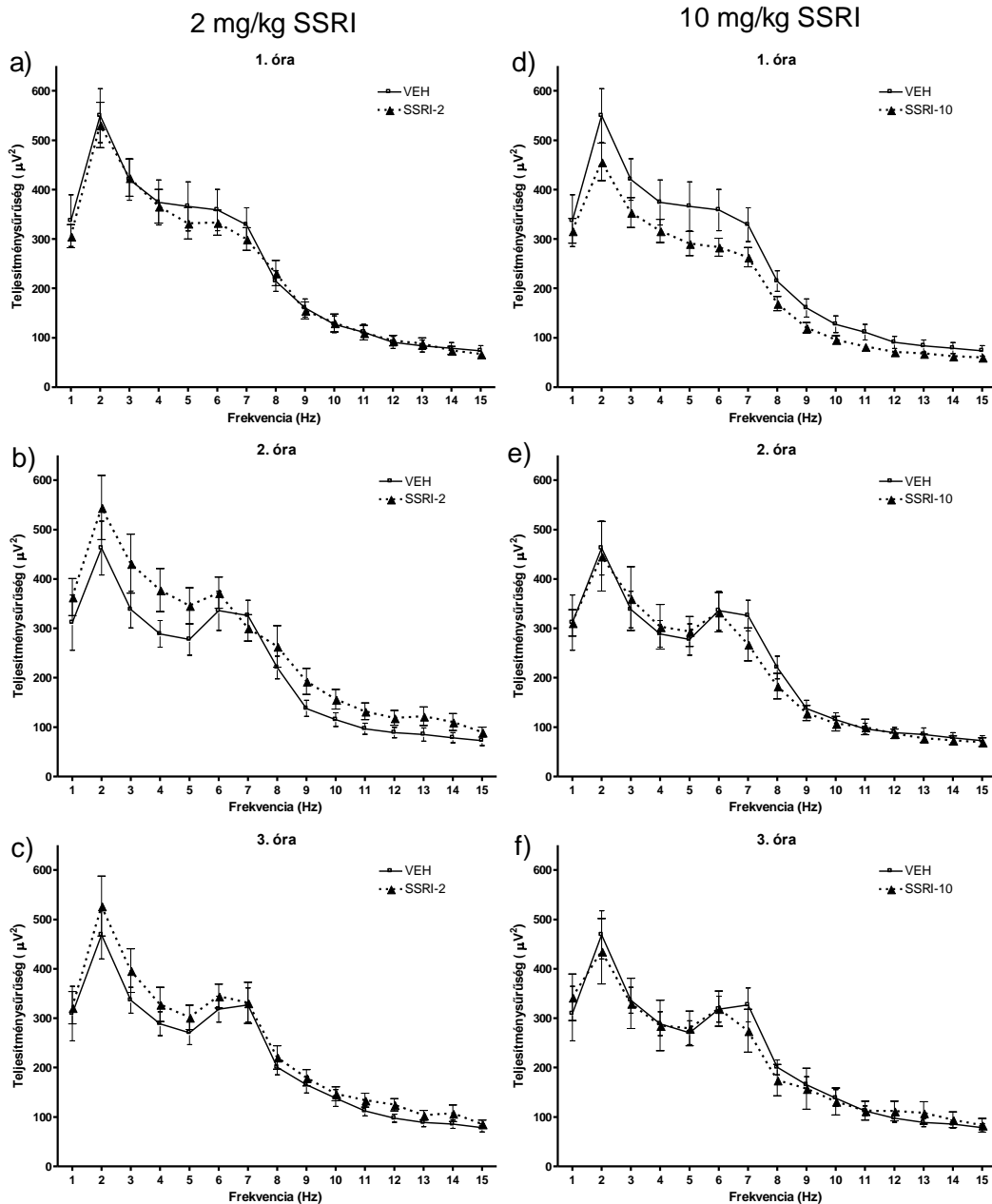
Aktív ébrenlét



7. ábra Akut escitalopram két dózisának (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeihez viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán az aktív ébrenlét során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A théta tartomány (5-9 Hz) változásainak jobb követhetősége érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti eredményeket

ábrázoltuk, illetve a különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

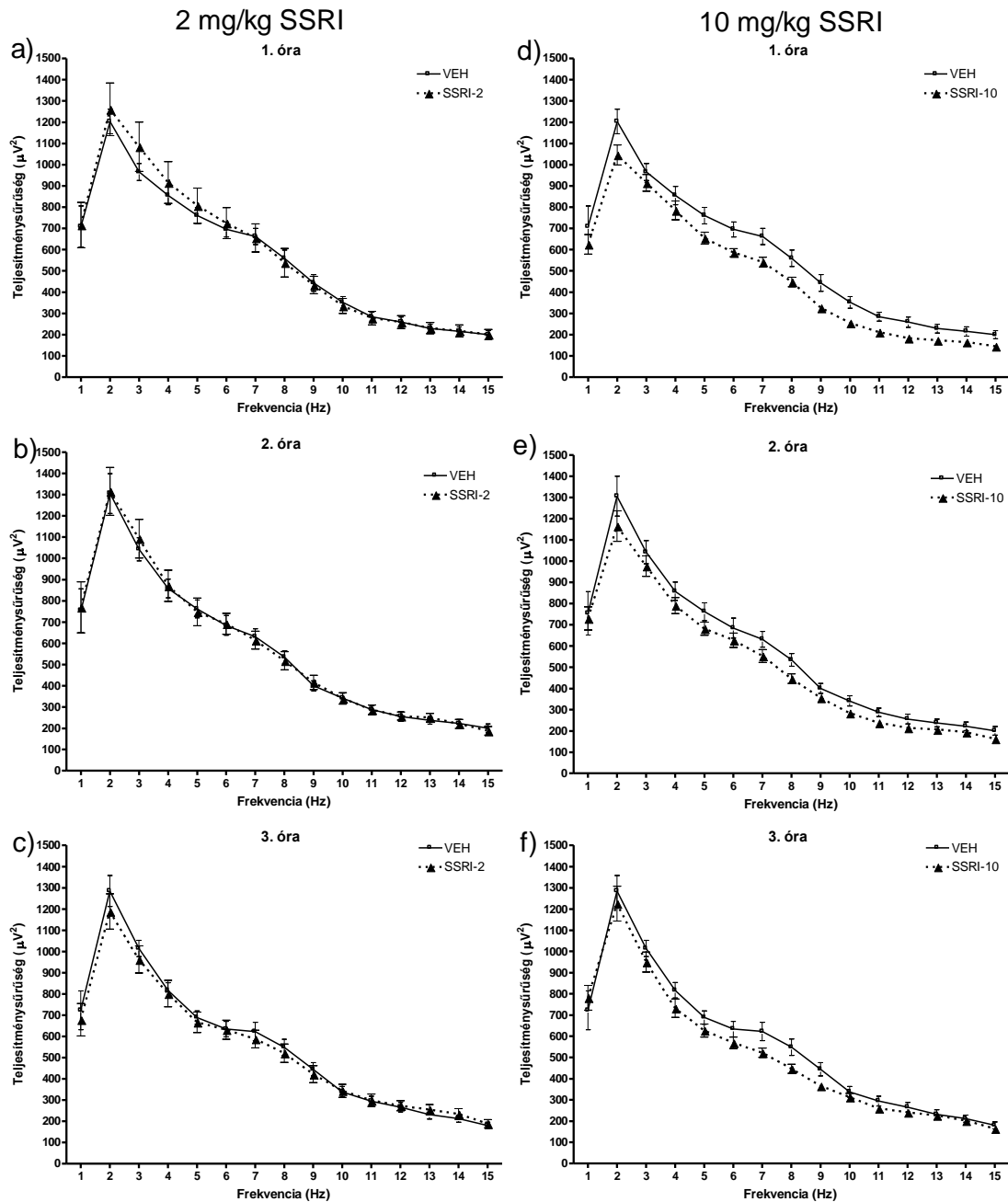
Passzív ébrenlét



8. ábra Akut escitalopram két dózisának (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeire viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán az passzív ébrenlét során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A théta tartomány (5-9 Hz) változásainak jobb követhetősége érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti eredményeket

ábrázoltuk, illetve a különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

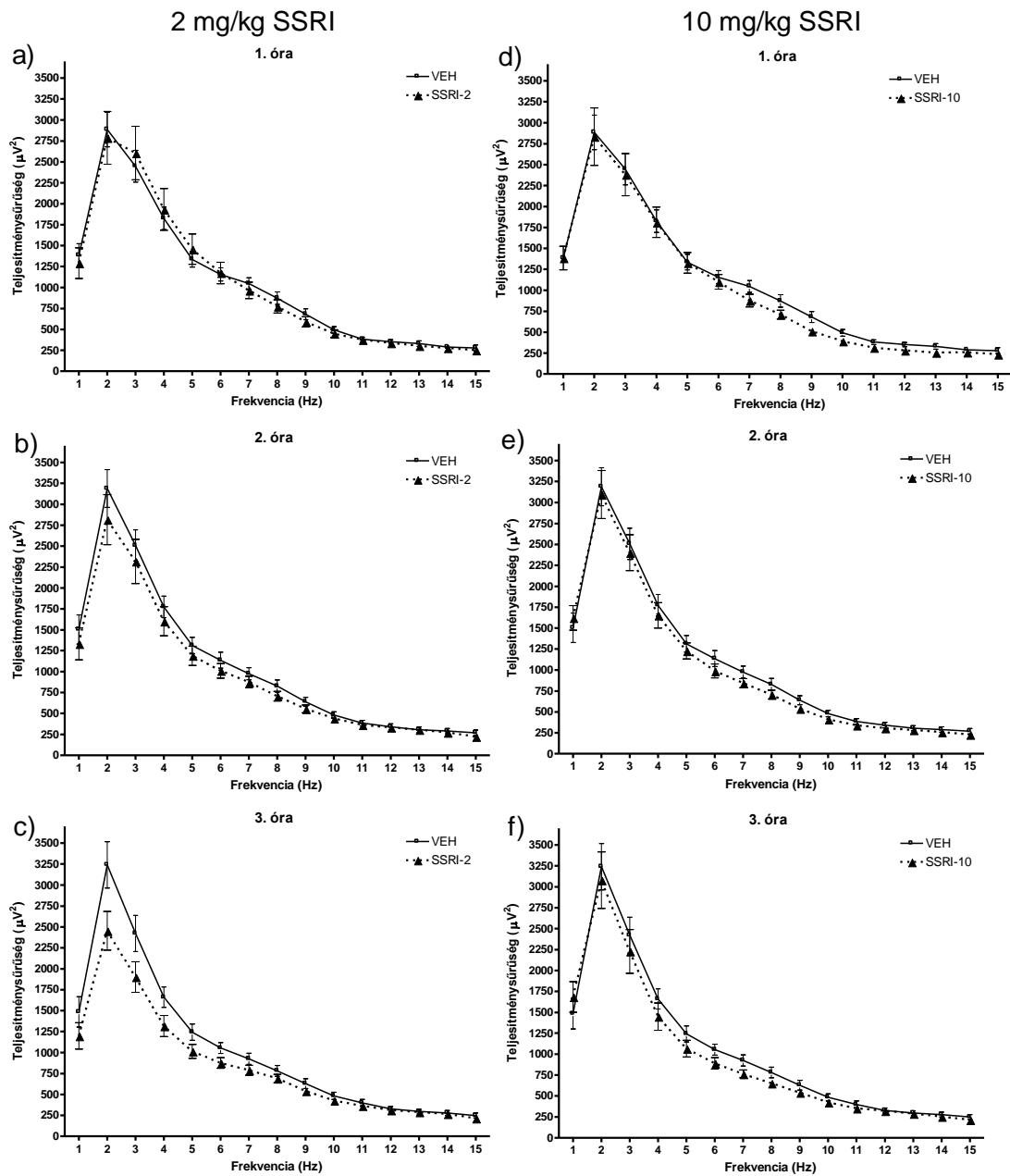
Felzúzó lassú hullámú alvás



9. ábra Akut escitalopram két dózisának (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeire viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán a felzúzó lassú hullámú alvás során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A delta tartomány (1-4 Hz) változásainak jobb követhetősége érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti

eredményeket ábrázoltuk, illetve a különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

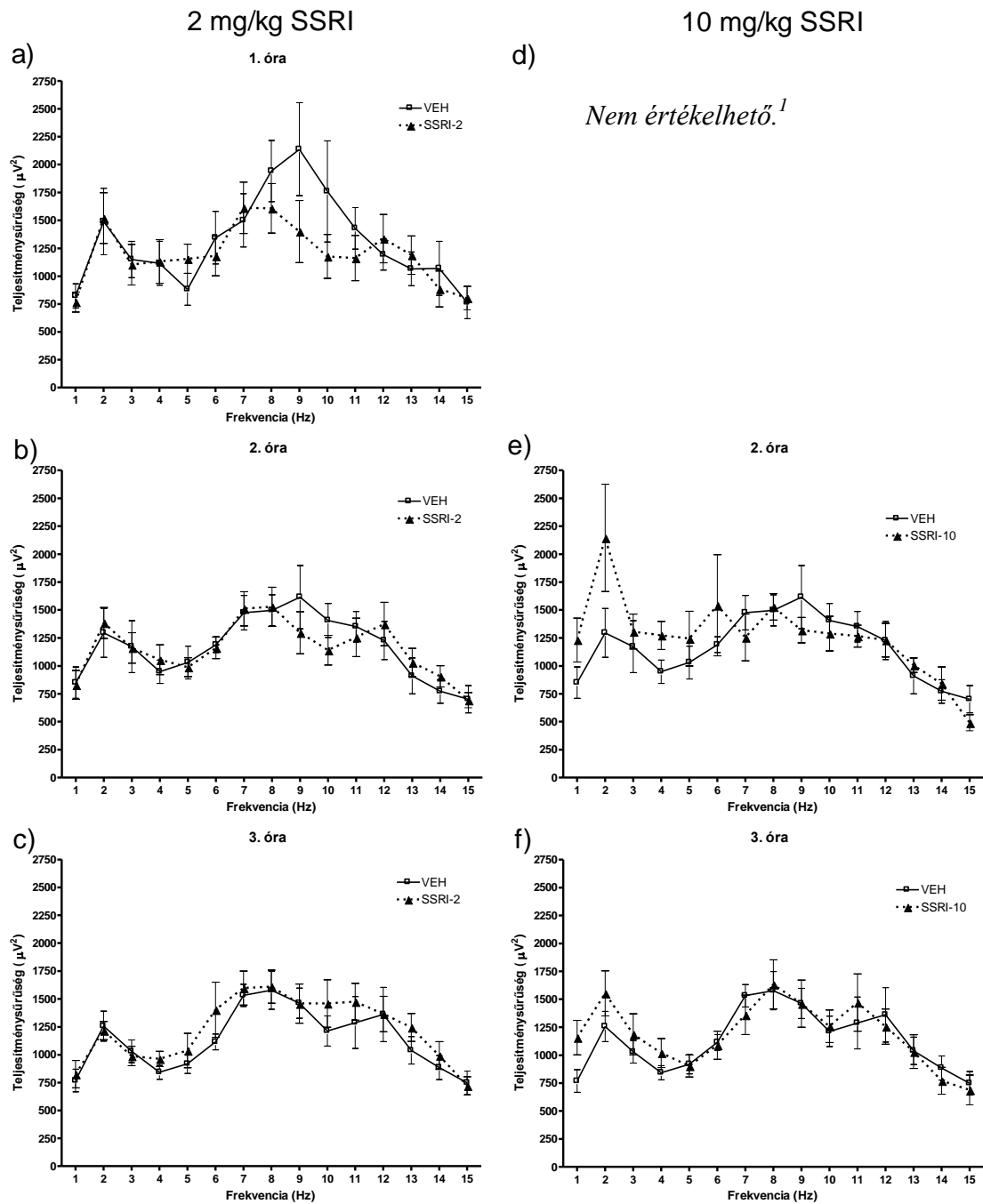
Mély lassú hullámú alvás



10. ábra Akut escitalopram két dózisének (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeihez viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán a mély lassú hullámú alvás során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A delta tartomány (1-4 Hz) változásainak jobb követhetősége érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti eredményeket

ábrázoltuk, illetve a különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

Átmeneti stádium



11. ábra Akut escitalopram két dózisének (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeihez viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán az átmeneti stádium során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A théta tartomány (5-9 Hz) változásainak jobb követhetősége

érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti eredményeket ábrázoltuk, illetve a különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

¹ Az SSRI kezelés olyan erősen gátolta a REM-alvás mellett az átmeneti stádiumot is, hogy a jelölt órában azon állatok száma, melyek képesek voltak az átmeneti stádiumba való átlépésre, nem volt elegendő a statisztikai elemzéshez.

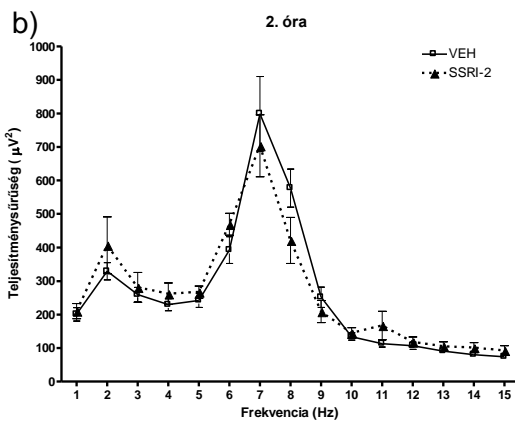
REM-alvás

2 mg/kg SSRI

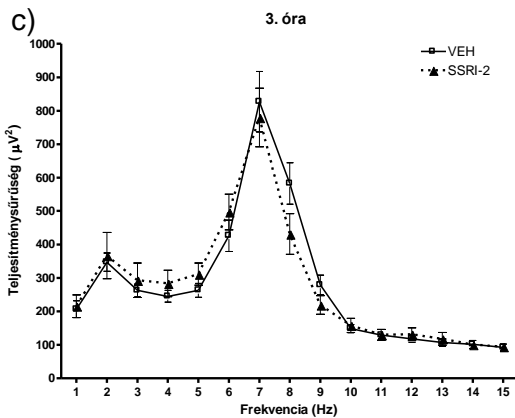
10 mg/kg SSRI

a)

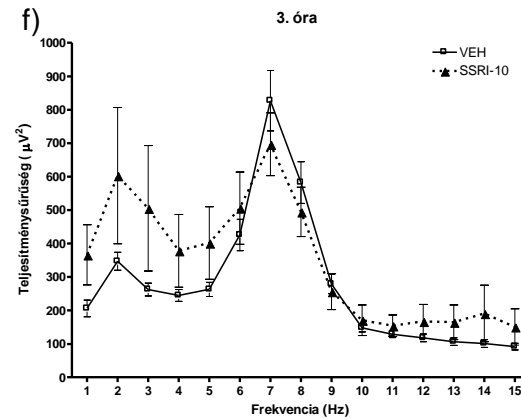
d)

*Nem értékelhető.¹**Nem értékelhető.¹*

e)

Nem értékelhető.¹

f)



12. ábra Akut escitalopram két dózisének (SSRI-2: 2 mg/kg i.p., n=13, bal oldali oszlop és SSRI-10: 10 mg/kg i.p., n=12, jobb oldali oszlop) hatása a vivőanyaggal kezelt (vehiculum, veh, i.p. n=9, soronként azonos) állatok eredményeihez viszonyítva a kezelést követő első 3 óra folyamán a REM-alvás során mérhető EEG teljesítménysűrűségére. A szabadon mozgó állatok kezelése a világos fázis kezdetén történt. A théta tartomány (5-9 Hz) változásainak jobb követhetősége érdekében a teljes spektrumból (1-60 Hz) csak a 1-15 Hz közötti eredményeket ábrázoltuk, illetve a

különböző dózisok hatását külön al-ábrán szemléltetjük, hogy a Veh kezeléssel könnyebben összehasonlíthatóak legyenek.

¹ Az SSRI kezelés olyan erősen gátolta a REM-alvást, hogy a jelölt órákban azon állatok száma, melyek képesek voltak a REM-alvásra, nem volt elegendő a statisztikai elemzéshez.

5.2 Alvásmegvonással kombinált kísérlet

A 72 órás alvásmegvonás (RD), vagy saját ketrecben töltött (HC) idő után vivőanyagot (Veh) vagy 10 mg/kg escitalopramot (SSRI) kaptak az állatok. Ez után kezdődött a 3 órás visszaalvási periódus, mely során vigilancia paramétereket vizsgáltunk.

5.2.1 Alvás-ébrenléti paraméterek

Az ébren töltött időt vizsgálva az alvásmegvonás (RD) erőteljes hatását figyelhetjük meg (szignifikáns alvásmegvonás hatás az összes órát együttesen vizsgálva: $F_{1;17}=29,57$; $p<0,0001$; szignifikáns idő \times alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{2;34}=3,88$; $p<0,05$; 13.a ábra). Az alvásmegvont állatoknál a visszaalvás első két órájában számottevő csökkenés figyelhető meg az ébren töltött idő tekintetében, akár Veh akár SSRI kezelést alkalmaztunk (szignifikáns alvásmegvonás hatás 1 óra: $F_{1;17}=37,89$, $p<0,001$ és 2. óra: $F_{1;17}=21,25$; $p<0,001$; 13.a ábra). A fenti összefüggés mellett a második órában megjelenik az alvásmegvonás és a kezelés hatása közötti összefüggés, miszerint az alvásmegvont állatok ébren töltött idejét csökkenti az escitalopram kezelés (szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció: $F_{1;17}=4,78$; $p<0,05$; 13.a ábra). Az aktív ébrenléteket külön vizsgálva láthatjuk az alvásmegvonás aktív ébrenléteket csökkentő hatását, függetlenül a kezelés típusától (szignifikáns alvásmegvonás hatás a teljes visszaalvási periódusban $F_{1;17}=5,42$; $p<0,05$ illetve a visszaalvást követő második órában $F_{1;17}=5,94$; $p<0,05$; 13.b ábra). Ugyanez a hatás a passzív ébrenlét során gyengébben jelenik meg (erős trend szintű alvásmegvonás hatás a teljes visszaalvási periódusban $F_{1;17}=4,45$; $p=0,0501$ illetve a visszaalvást követő második órában $F_{1;17}=6,10$; $p<0,05$; 13.c ábra).

A lassú hullámú alvás esetében az alvásmegvonás hatása óránkénti bontásban mutatkozik igazán meg (szignifikáns idő \times alvásmegvonás interakció $F_{2;34}=17,89$; $p<0,00001$; 14.a ábra). A visszaalvás első órájában erőteljes lassú hullámú alvásmennyiség növekedés figyelhető meg az RD csoportokban a HC csoportokhoz viszonyítva (szignifikáns alvásmegvonás hatás az első órában $F_{1;17}=19,18$; $p<0,001$; 14.a ábra), ami a harmadik órában visszajára fordul: a HC kontrollcsoportokhoz képest kevesebb időt töltenek lassú hullámú alvásban az RD csoportok (szignifikáns

alvásmegvonás hatás a harmadik órában $F_{1;17}=10,77$; $p<0,01$; 14.a ábra). A második óra esetében megjelenik az escitalopram kezelés alvásmegvonás-függő hatása; míg az escitalopram csökkenti a lassú hullámú alvás mennyiségét a HC csoportokban, addig alvásmegvonást követően növeli azt (szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1;17}=4,66$; $p<0,05$; 14.a ábra).

A lassú hullámú alvást felszínes- és mély lassú hullámú alváásra bontva tovább árnyalódik a kép, miszerint a felszínes alvásban egyedül a visszaalvás első órája folyamán jelentkezik a visszaalvást megelőző alvásmegvonás hatása (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1;17}=10,32$; $p<0,05$, 14.b ábra). A lassú hullámú alvás fiziológiás időbeli mintázatát eltoló alvásmegvonás hatás mind a felszínes, mind pedig a mély lassú hullámú alvás esetében megjelenik (trend szintű idő \times alvásmegvonás interakció a felszínes lassú hullámú alvás esetében $F_{2,34}=2,14$; $p=0,056$; 14.b ábra és szignifikáns idő \times alvásmegvonás interakció a mély lassú hullámú alvás során $F_{2,34}=10,43$; $p<0,001$; 14.c ábra). A visszaalvás első órájában megjelenő mély lassú hullámú alvás esetében az alvásmegvonás hatása mellett megjelenik az escitalopram befolyása is, miszerint az escitaloprammal kezelt RD csoport mély lassú hullámú alvásban töltött ideje megnövekedett az RD-Veh csoport értékeihez viszonyítva (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1;17}=11,15$; $p<0,01$ és szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1;17}=4,59$; $p<0,05$; 14.c ábra). Ez utóbbi interakció megmarad a visszaalvás második órájában is, de a harmadik órában ismét csak az alvásmegvonás hatását találjuk (szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció a második órában $F_{1;17}=4,73$; $p<0,05$ és szignifikáns alvásmegvonás hatás a harmadik órában $F_{1;17}=7,02$; $p<0,05$; 14.c ábra).

A mély lassúhullámú alvás látencia csökkent az alvásmegvonás hatására az RD csoportokban a HC csoportokhoz viszonyítva (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1;17}=16,2$; $p<0,001$; 15.a ábra). Az escitalopram ellentétes hatást fejtett ki a HC illetve az RD csoportokban, a HC-ben tartott állatok esetében nőtt, az alvásmegvonásnak kitett állatokban pedig csökkent a mély lassú hullámú alvás látenciája (szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció, $F_{1;17}=4,9$; $p<0,04$; 15.a ábra).

Az alvásmegvonás hatása kiemelkedő az átmeneti stádiumban töltött idő változásainak tekintetében, de megjelenik az escitalopram kezelésmódosító hatása is (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1;17}=13,6$; $p<0,01$ és trend szintű alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1;17}=4,17$; $p=0,057$ a három megfigyelt órát egyben vizsgálva;

szignifikáns idő \times alvásmegvonás interakció $F_{2,34}=3,83$; $p<0,05$, szignifikáns idő \times kezelés interakció $F_{2,34}=4,28$; $p<0,05$ valamint szignifikáns idő \times alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{2,34}=5,56$; $p<0,01$; 16.a ábra). Az escitalopram kezelés csökkenti az átmeneti stádiumban töltött időt a HC csoportban, de növeli az RD csoportban, kifejezetten a visszaalvás második órája során (szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1,17}=7,4$; $p<0,05$ és szignifikáns kezelés hatás $F_{1,17}=5,7$; $p<0,05$ a 2. órában; 16.a ábra).

Az alvásmegvonás erőteljes REM-alvás visszacsapást okozott mind az RD-Veh, mind pedig az RD-SSRI csoport esetében a HC csoportokhoz viszonyítva (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1,17}=214,0$; $p<0,0001$ mindhárom vizsgált órában; 16.b ábra). Az escitalopram kezelés kifejezett hatással volt a REM-alvásban töltött időre (szignifikáns kezelés hatás $F_{1,17}=29,0$; $p<0,001$ a visszaalvási periódus során; 16.b ábra). A HC-SSRI csoport állatai esetében megakadályozta a REM-alvás kialakulását a visszaalvás három órája során. Ez a REM-alvás csökkentő hatás az erőteljes alvásmegvonás hatás ellenére is megfigyelhető az RD-SSRI csoport esetében, kifejezetten a visszaalvás első és utolsó órájában (alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1,17}=9,0$, $p<0,01$ a teljes visszaalvási periódus során; 16.b ábra).

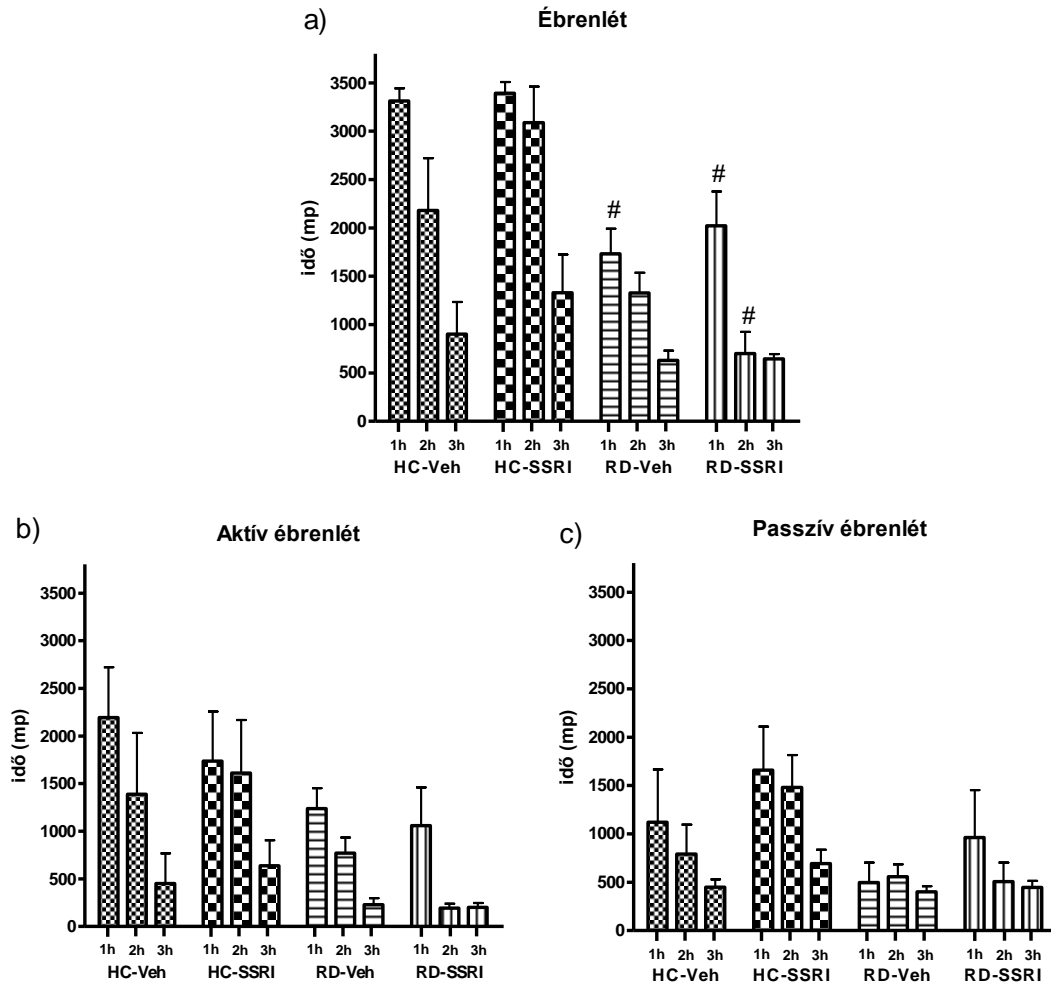
A REM-alvás látenciája hasonló képet mutat: az SSRI kezelés hatására kiemelkedően megnőtt ez az érték a HC csoportban; az alvásmegvonásos csoportokban lecsökkent a HC csoportokhoz képest, ugyanakkor az escitalopram kezelés hatására még a nagy alvásnyomás ellenére is megnőtt a REM-alvás látencia az RD-SSRI csoportban az RD-Veh csoport eredményeihez viszonyítva (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1,17}=419,7$; $p<0,0001$; szignifikáns kezelés hatás $F_{1,17}=316,0$; $p<0,0001$ és szignifikáns alvásmegvonás \times kezelés interakció $F_{1,17}=176,6$; $p<0,0001$; 15.b ábra).

Az első tartós REM-alvás szakasz hosszában csak az alvásmegvonásnak volt módosító hatása, kezeléstől függetlenül megnőtt ezen szakasz hossza az RD csoportokban (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1,17}=104,5$; $p<0,0001$; 17.a ábra).

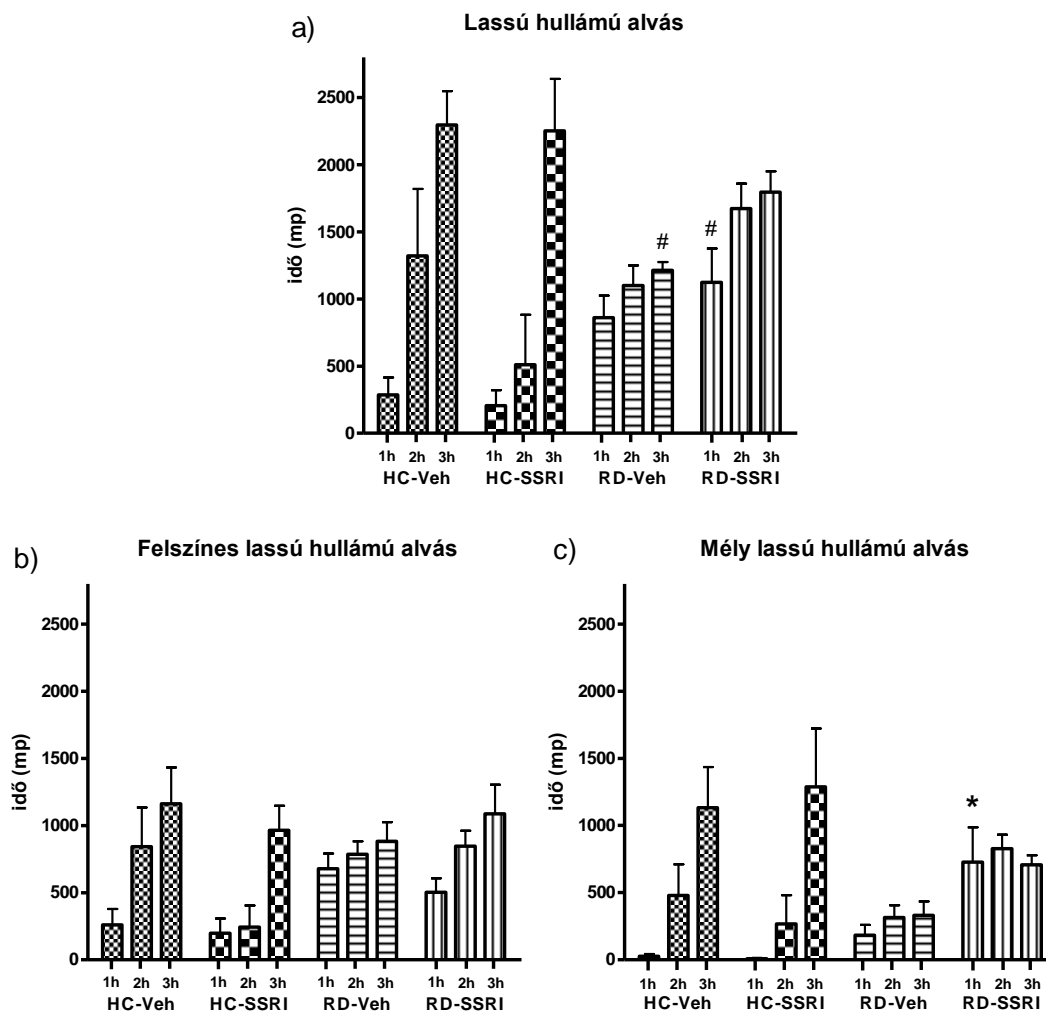
A visszaalvás során megjelenő REM-alvás szakaszok darabszáma megnövekedett az alvásmegvonás hatására mindkét RD csoportban a HC csoportokhoz képest (szignifikáns alvásmegvonás hatás $F_{1,17}=64,4$; $p<0,0001$ a teljes visszaalvás során és óránként is: 1. óra $F_{1,17}=72,9$; $p<0,0001$; 2. óra: $F_{1,17}=51,1$; $p<0,0001$ és 3. óra: $F_{1,17}=28,7$, $p<0,0001$; 17.b ábra). Az escitalopram kezelés az alvásmegvonás ellenére is

csökkentette a REM-alvás szakasz darabszámát, leglátványosabban a visszaalvás első órájában (szignifikáns kezelés hatás a teljes visszaalvási periódus során: $F_{1;17}=7,1$; $p<0,05$ és az 1. órában: $F_{1;17}=17,1$; $p<0,0001$; 17.b ábra). A harmadik órában megfigyelhető változás a HC csoportban fellépő csökkenésnek köszönhető (szignifikáns kezelés hatás a 3. órában: $F_{1;17}=5,5$; $p<0,05$; 17.b ábra).

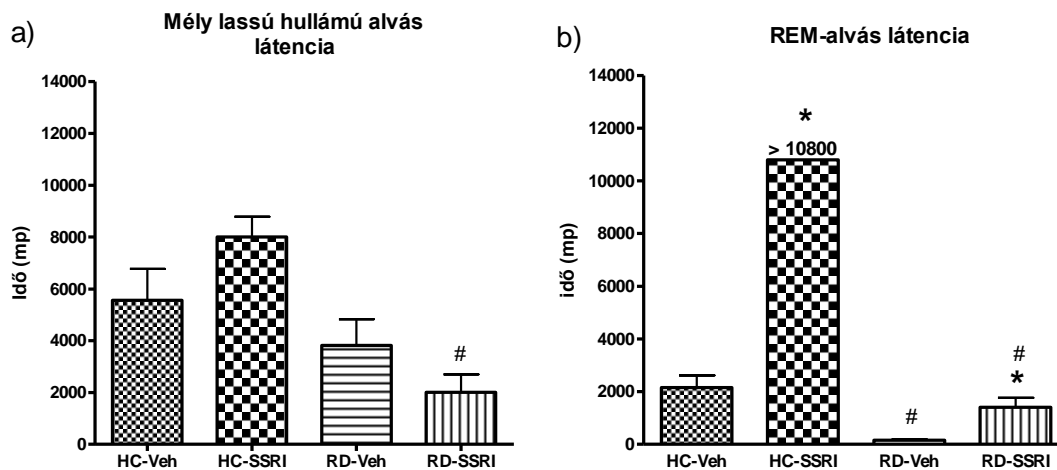
A REM-alvás szakaszok átlagos hossza is megnövekedett az alvásmegvont csoportokban (szignifikáns alvásmegvonás hatás az összes vizsgált órára $F_{1;17}=122,4$; $p<0,0001$ továbbá 1. óra: $F_{1;17}=49,4$; $p<0,0001$; 2. óra: $F_{1;17}=60,0$; $p<0,0001$ és 3. óra: $F_{1;17}=41,7$; $p<0,0001$; 17.c ábra). Az escitalopram hatására a REM-alvás szakaszok hossza a harmadik órában mutat csökkenést az alvásmegvonástól függetlenül (szignifikáns kezelés hatás a 3. órában: $F_{1;17}=11,2$; $p<0,01$; 17.c ábra).



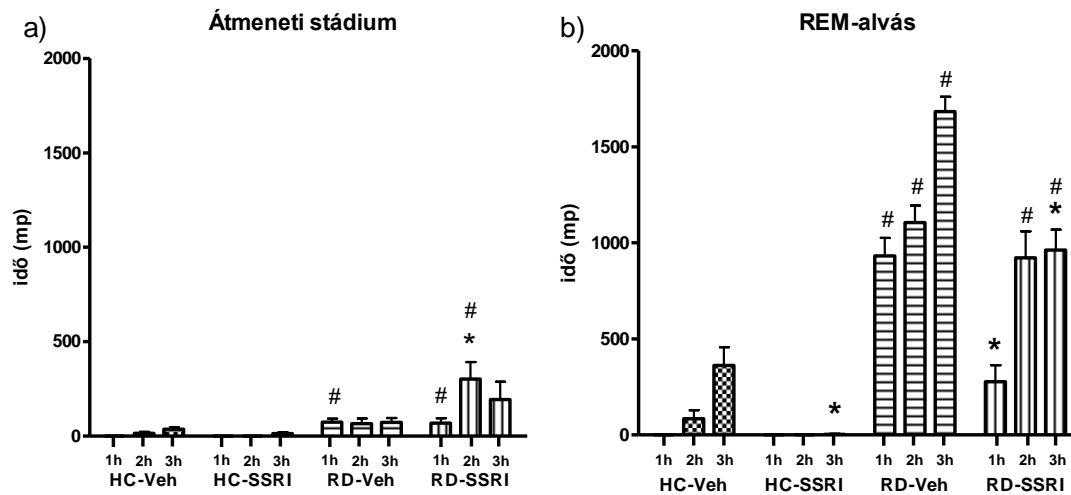
13. ábra Ébrenléti stádiumokban töltött idő a visszaalvás első 3 órája során. A 72 órás alvásmegvonást (RD) illetve saját ketrecben tartást (HC) követően akut escitalopram (SSRI: 10 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag (vehiculum, Veh, i.p.) kezelést kaptak az állatok közvetlenül a világos fázis, azaz a visszaalvási periódus kezdetén. Az ébrenlét (a) aktív (b) és passzív ébrenlétben (c) töltött időre bontható. HC-Veh: n=5; HC-SSRI: n=5, RD-Veh: n=6; RD-SSRI: n=5 #: szignifikáns eltérés az azonos kezeléshez (Veh vagy SSRI) tartozó HC csoporttól (alvásmegvonás hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.



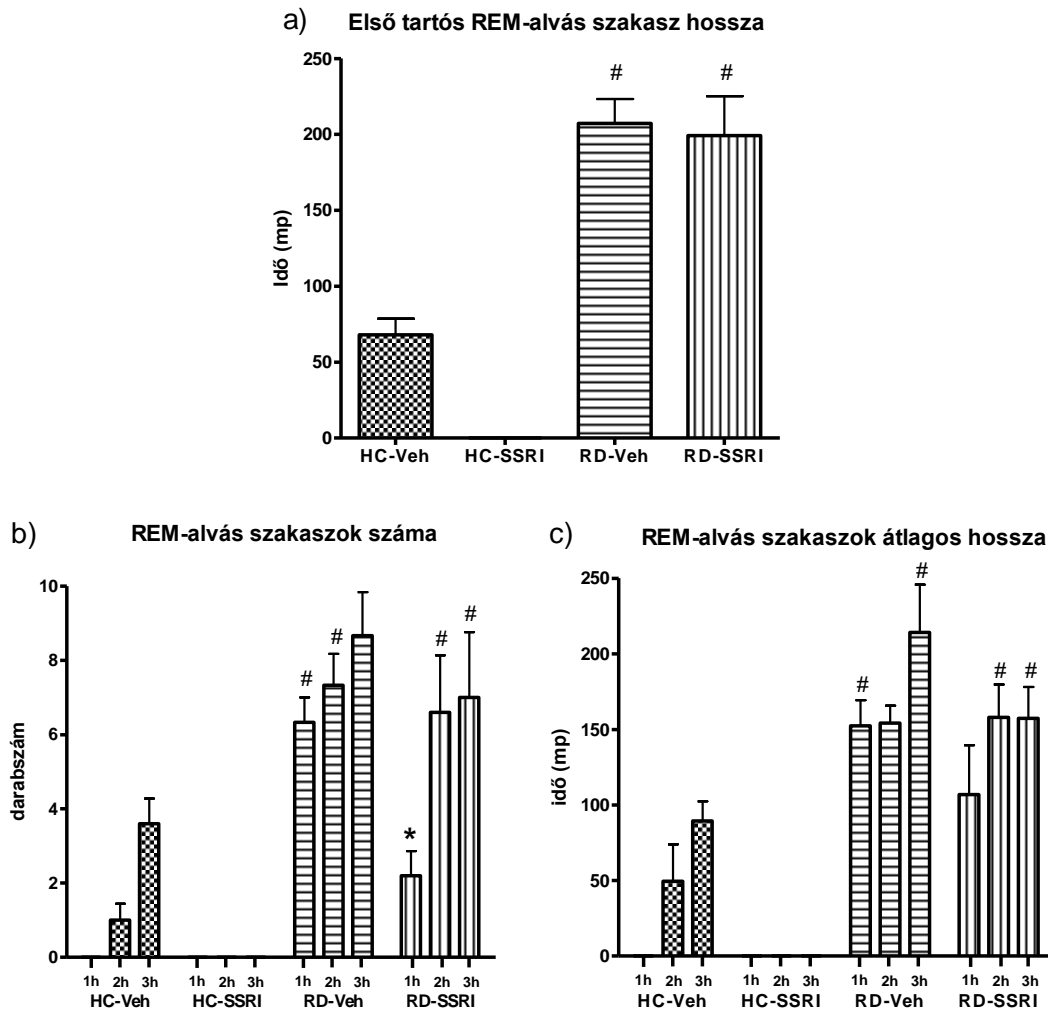
14. ábra Lassú hullámú alvással töltött idő a visszaalvás első 3 órája során. A 72 órás alvásmegvonást (RD) illetve saját ketrecben tartást (HC) követően akut escitalopram (SSRI: 10 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag (vehiculum, Veh, i.p.) kezelést kaptak az állatok közvetlenül a világos fázis, azaz a visszaalvási periódus kezdetén. A lassú hullámú alvás (a) felszínes (b) és mély lassú hullámú alvásban (c) töltött időre bontható. HC-Veh: n=5; HC-SSRI: n=5, RD-Veh: n=6; RD-SSRI: n=5 #: szignifikáns eltérés az azonos kezeléshez (Veh vagy SSRI) tartozó HC csoporttól (alvásmegvonás hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$; *: szignifikáns eltérés az azonos előzményű (HC vagy RD) Veh kezelt csoporttól (kezelés hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$



15. ábra Mély lassú hullámú alvás (a) és REM-alvás látencia (b) a visszaalvás első 3 órája során. A 72 órás alvásmegvonást (RD) illetve saját ketrecben tartást (HC) követően akut escitalopram (SSRI: 10 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag (vehiculum, Veh, i.p.) kezelést kaptak az állatok közvetlenül a világos fázis, azaz a visszaalvási periódus kezdetén. HC-Veh: n=5; HC-SSRI: n=5, RD-Veh: n=6; RD-SSRI: n=5 #: szignifikáns eltérés az azonos kezeléshez (Veh vagy SSRI) tartozó HC csoporttól (alvásmegvonás hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$; *: szignifikáns eltérés az azonos előzményű (HC vagy RD) Veh kezelt csoporttól (kezelés hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$



16. ábra Átmeneti stádiumban és REM-alvással töltött idő a visszaalvás első 3 órája során. A 72 órás alvásmegvonást (RD) illetve saját ketrecben tartást (HC) követően akut escitalopram (SSRI: 10 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag (vehiculum, Veh, i.p.) kezelést kaptak az állatok közvetlenül a világos fázis, azaz a visszaalvási periódus kezdetén. HC-Veh: n=5; HC-SSRI: n=5, RD-Veh: n=6; RD-SSRI: n=5 #: szignifikáns eltérés az azonos kezeléshez (Veh vagy SSRI) tartozó HC csoporttól (alvásmegvonás hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$; *: szignifikáns eltérés az azonos előzményű (HC vagy RD) Veh kezelt csoporttól (kezelés hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$



17. ábra A REM-álásra jellemző paraméterek változásai a visszaalvás első 3 órája során. A 72 órás alvásmegvonást (RD) illetve saját ketrecben tartást (HC) követően akut escitalopram (SSRI: 10 mg/kg i.p.) vagy vivőanyag (vehiculum, Veh, i.p.) kezelést kaptak az állatok közvetlenül a világos fázis, azaz a visszaalvási periódus kezdetén. HC-Veh: n=5; HC-SSRI: n=5, RD-Veh: n=6; RD-SSRI: n=5 #: szignifikáns eltérés az azonos kezeléshez (Veh vagy SSRI) tartozó HC csoporttól (alvásmegvonás hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$; *: szignifikáns eltérés az azonos előzményű (HC vagy RD) Veh kezelt csoporttól (kezelés hatás), Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$

6 Megbeszélés

Vizsgálatunkban az antidepresszánsként közkedvelten alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopramnak az alvás-ébrenléti fázisokra gyakorolt hatásait elemeztük patkányokon. Az alapkísérletben két dózisban alkalmaztuk a fenti SSRI-t, majd a nagyobb dózist választva megvizsgáltuk, hogyan alakul ennek hatása az alvás-ébrenléti fázisok tekintetében 72 órás porondon történő alvásmegvonást követően.

Az antidepresszáns kezelés illetve az alvásmegvonás eredményeinek értelmezése kapcsán egyaránt fontos az állatok napszaki ritmusának megtartását illetve a kezelés időzítését kiemelni. Standard, 12:12 órás megvilágítási ciklusban tartott állatoknál a közvetlenül a passzív (világos) fázis elején lévő fényváltáskor alkalmazott injekciós kezelés időzítésével az alvási periódus megszakítás és zavarás nélkül vált vizsgálhatóvá. Továbbá az irodalomban előforduló kísérleti megoldásokkal szemben, az általunk alkalmazott alvásmegvonási módszer lehetővé tette, hogy a saját ketrecben tartott állatokat és az alvásmegvonásban részt vevő állatokat ugyanabban a szobában elhelyezve, azonos fény-sötét ciklust tapasztaljanak (Schwierin és mtsai, 1999).

6.1 A szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopram hatása az alvás-ébrenléti fázisaira

6.1.1 Vigilancia eredmények

Fiziológiai körülmények között a patkányok a fényváltást követő passzív (azaz világos) fázis elején közel azonos időt töltenek ébren illetve lassú hullámú alvásban. Az idő előrehaladtával az aktív ébrenléti mennyisége egyre csökken, és a hangsúly áttolódik a felszínesről a mély lassú hullámú alváásra, amit egyre többször szakít meg az átmeneti stádium, melyet többnyire a REM-alvásba való áttérés követ. Bár a fényváltás utáni passzív fázis első órájában is előfordul REM-alvás, de az ebben a stádiumban töltött idő meredeken nő a későbbi órák során (Balogh és mtsai, 2004).

Escitalopram kezelés után nem találtunk számottevő változást az ébrenléti motoros aktivitáson alapuló osztályozásával, azaz az aktív és passzív ébrenléti stádiumok elkülönítésével kimutattuk, hogy közvetlenül a fényváltást és a kezelést követően (első vizsgált óra) a

10 mg/kg-os escitalopram dózis a passzív ébrenlét felé tolja el a vigilanciastádiumokat; eredményeink alapján a mély lassú hullámú alvás, illetve kifejezetten az átmeneti stádium és a REM-alvás kárára (1, 2, 4. ábra). Az ébren töltött idő fokozódását már többen leírták SSRI kezelést követően (Cespuglio és mtsai, 2005; Maudhuit és mtsai, 1994; Ursin, 2002). A 2 mg/kg-os escitalopram dózisonak csak a REM-alvást minimálisra csökkentő hatása kiemelkedő a fényváltást követő első órában, amikor is a kezelt állatoknak csak az egyharmada jutott el a REM-alvás fázisáig, miközben a REM-alvásba történő váltáskor megjelenő átmeneti stádium nem mutatott változást a kontroll csoporthoz képest (4.a és 4.b ábra). Az első órában bekövetkezett REM-alvás további elemzése arra utal, hogy a REM-alvás szakaszok nemcsak számukban csökkentek, de átlagos hosszukban is erőteljesen lerövidülnek az escitalopram mindkét dózisának hatására, de ez a megfigyelés inkább a REM-alvás minimális mennyiségéből következik (5.b és 5.c ábra).

Az állatok passzív fázisának előrehaladtával a második órára megnövekedett átmeneti stádiummal töltött időt és a lecsökkent REM-alvással töltött időt eredményezett a kisebb, 2 mg/kg-os dózisú escitalopram kezelés (4.b ábra). Ez a REM-alvás csökkenés a REM-alvás szakaszok darabszámának és nem pedig az egyes szakaszok átlagos hosszának csökkenéséből fakad (5.b és c ábra). Ezzel szemben az átmeneti stádium esetében épp ellentétesen alakult a nagyobb, 10 mg/kg-os dózis hatása, azaz lecsökkentette az átmeneti stádiumban töltött idő mennyiségét (4.a ábra). A REM-alvásra kifejtett hatása pedig erőteljesebben mutatkozott meg, mint a kisebb dózis esetében, hiszen csak az állatok negyede volt képes átlépni a REM-alvás fázisába, és azok is csak minimális időt tudtak eltölteni benne.

Vizsgálatunkban, a harmadik órában a felszínes lassú hullámú alvás mérsékelt növekedését okozta mind a 2 mg/kg-os, mind pedig a 10 mg/kg-os dózisú escitalopram kezelés (2.b ábra), akárcsak ahogy a citalopram (5 mg/kg) kezelés esetében leírták (Neckelmann és mtsai, 1996a). Sanchez és mtsai, 2007-es munkájában a 2 mg/kg-os escitalopram ugyan növelte a felszínes lassú hullámú alvás mennyiségét a kezelést követő harmadik órában, de ez a hatás sokkal kifejezettebben megjelent már a második órában is (Sanchez és mtsai, 2007). Az eredményeinkkel való összevetéskor azonban figyelembe kell venni, hogy az említett munkában a világos fázis kezdetétől, azaz a fényváltástól számított 2,5 órával később végezték el a kezeléseket, és kezdték meg az

eredmények kiértékelést, ami azt jelenti, hogy az állatok már fiziológiás alvási ciklusuk későbbi szakaszában jártak. Mindezek mellett, a fenti, REM-alvás csökkenést kísérő másodlagos hatás a lassú hullámú alvás esetében nem minden esetben jelenik meg (Cespuaglio és mtsai, 2005; Monaca és mtsai, 2003; Ursin, 2002). A lassúhullámú alvás jellegzetességének változása az SSRI okozta megnövekedett szerotonin szint kettős hatásának egyensúlyán múlik, mivel az 5-HT_{1A} receptorokon hatva a szerotonin növeli a lassúhullámú aktivitást, egyéb, vélhetőleg 5-HT₂ receptorokon hatva pedig csökkenti azt (Neckelmann és mtsai, 1996a).

Az átmeneti stádium esetében a harmadik órában már nem különül el a két escitalopram dózis hatása, ugyanis mind a kettő növelte a stádiumban töltött idő mennyiségét a kontroll csoporthoz képest (4.a ábra). Ezzel szemben a REM-alvással töltött idő esetében a kisebb dózis már csak szolid csökkentést tudott elérni, míg a 10 mg/kg-os dózis továbbra is erőteljesen a REM-alvás ellen hatott (4.b ábra). Ez utóbbi eredmények inkább a REM-alvás szakaszok darabszámának változásából eredeztethetőek, hiszen a REM-alvás szakaszok átlagos hosszában már nem okozott egyik escitalopram dózis sem értékelhető változást, ami arra utal, hogy az SSRI hatása a REM-alvás indítását befolyásolja, és nem a REM-alvás fenntartását (5.b és c ábra). A fenti összefüggést citalopram esetében is leírták (Monaca és mtsai, 2003). A REM-alvás szakaszok darabszámának, más néven a REM-alvás denzitásának növekedését humán vizsgálatokban a depressziósok endofenotípusaként azonosították, sőt ez a paraméter megfelelő biomarkere lehet a depressziónak (Steiger és Kimura, 2010). Paroxetin kezelés esetén leírták, hogy egy hetes kezelést követően a REM-alvás denzitás a kezelésre adott válasz prediktoraként viselkedett, azaz inverz korrelációban állt a depressziós állapot mértékének felmérésére használt *Hamilton féle depresszióskála* pontszámával (Steiger és Kimura, 2010).

Vizsgálatunkban az első tartós REM-szakasz hosszának összehasonlításából az derül ki, hogy ez a paraméter nem jellemzi az egyes kezelési csoportokat, de meg kell jegyezni, ahogy a REM-alvás látencia eredményéből látszik, hogy ezek az adott REM-alvás szakaszok más-más órában, a kezelés dózisának növekedésével egyre később következtek be (3.b és 5.a ábra). Ezzel együtt ez az eredmény is a fent említett összefüggést erősíti, miszerint a REM-alvásba való átlépést nehezíti az SSRI kezelés. A REM-alvás látencia növelő hatást a citalopram esetében egészséges alanyok

bevonásával humán vizsgálatban is kimutatták (Sanchez és mtsai, 2007; Wilson és Argyropoulos, 2005).

Összefoglalva tehát a REM-alvásfázis esetében láttuk az escitalopram legerőteljesebb hatását, ahogy azt korábban, az SSRI-ok tekintetében több fajon, így emberen vizsgálva is leírták már (Gao és mtsai, 1992; Hendrickse és mtsai, 1994; Lelkes és mtsai, 1994; Pastel és Fernstrom, 1987; Ursin és mtsai, 1989). Vizsgálatunkban a magasabb, 10 mg/kg dózisú escitalopram kifejezettebb REM-alvás megvonást okozott, az első két órában szinte teljesen eltüntetve ezt a stádiumot, de még a harmadik órában is erősen gátolva az említett stádium megjelenését a vizsgált patkányok alvása során. A kisebb, 2 mg/kg-os dózis hatása hamarabb lecsengett, csak az első két órában, és ott is egyre kevésbé tudta csökkenteni a REM-alvásban töltött időt. A REM-alvás szakaszainak részletesebb elemzése kapcsán úgy összegezzük eredményeinket, hogy az escitalopram kezelés jellegzetesen a REM-alvás szakaszok darabszámát csökkenti, a tapasztalt átlagos hossz csökkenés csak a REM-alvás összemennyiségének erőteljes változásának hatására jelenik meg (5.b és c ábra).

A fenti, dózisfüggésre utaló képet egészíti ki az eredmény, miszerint az 1 mg/kg-os escitalopram kezelés nem tudott szignifikáns REM-alvás változást okozni (Sanchez és mtsai, 2007). Valamint eredményünk összhangban van egy három dózisos (0,5; 2,0 és 5,0 mg/kg) racém keverék citalopramot használó vizsgálattal is (Neckelmann és mtsai, 1996b).

Génkiütött, citaloprammal kezelt egereken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a fenti REM-alvás csökkenés hátterében az 5-HT_{1A} receptoron létrejövő hatás állhat, mivel a dózisfüggő REM-alvás csökkenés csak a vad, illetve az 5-HT_{1B} ^{-/-} állatok esetében jelent meg, és az 5-HT_{1A} ^{-/-} KO állatokban nem. Ezt a hatást tökéletesen eltüntette az 5-HT_{1A} antagonistá WAY100635-tel történő előkezelés (Monaca és mtsai, 2003). Ezt a nézetet erősíti, hogy a szelektív 5-HT_{1A} receptor agonista kezelés emberben is erőteljes REM-alvási csökkenti hatást mutatott (Gillin és mtsai, 1994).

A fentiekkel összhangban, szisztémás citalopram kezelés hatására bekövetkező tüzeléscsökkenését írták le a dorzális raphe sejtjeinek, amit az 5-HT_{1A} antagonistá WAY100635-tel történő kezelés a visszájára fordított (Sotty és mtsai, 2009). Egy másik szerotonin visszavétel gátló szernek, a fluoxetinnek a dorzális raphe-be való célzott beadása után a REM-alvás és a REM-alvás szakaszok mennyiségének

megnövekedéséről számoltak be, ami együtt járt a REM-alvás látencia csökkenésével. Azonban ha a fenti kezelést az LDT vagy az mPRF területén alkalmazták, akkor épp ellentétes hatást értek el a REM-alvásparaméterek tekintetében (Monti és Jantos, 2005). Az alvásparaméterek változását meghatározó receptorok agyterületi eloszlásának jellegzetességét mutatja, hogy a fenti vizsgálatban az 5-HT_{1A} receptor antagonistá WAY 100635-tel történő előkezelés az LDT-be adva tudta kivédeni a fluoxetin által kiváltott lokális szerotonin növekedés REM-alvást csökkentő hatását (Monti és Jantos, 2005).

Az 5-HT_{1A} receptor antagonisták SSRI-k hatását erősítő tulajdonságát nem csak az alvásvizsgálatok támasztják alá (Monaca és mtsai, 2003; Tissier és mtsai, 1993), hanem a kedvező hatást kimutatták a hippocampusban történő 5-HT felszabadulást mérve, valamint táplálékfelvételi és fájdalomérzékelési tesztekben is (Ardid és mtsai, 2001; Hjorth, 1996; Monaca és mtsai, 2003; Trillat és mtsai, 1998).

Ezek az eredmények alapulva felmerült az 5-HT_{1A} receptor antagonisták és az SSRI-k együttes alkalmazása, hogy így meggyorsíthassák az SSRI-k terápiás hatásának kialakulását, valamint hogy kivédjék ezek közvetlen alváscsökkentő mellékhatását. Több vizsgálat is ennek sikerességéről számolt be, ráadásul az SSRI kezelésre nem reagáló betegek esetében is megoldást jelentett az 5-HT_{1A} receptor antagonistá tulajdonsággal is bíró pindolol (Blier és Bergeron, 1995; Guilloux és mtsai, 2006) és az SSRI kombinált alkalmazása (Adrien, 2002; Artigas és mtsai, 2001; Artigas és mtsai, 1994). Azonban az ilyen kettős profillal rendelkező hatóanyagok fejlesztése során problémákba ütköztek, mivel az 5-HT_{1A} receptor antagonisták nem elég szelektívek. A pindolol klinikai dózisában csak részlegesen tudja lefedni az 5-HT_{1A} receptorokat a humán agyban, viszont komplex farmakológiája és béta-adrenerg blokkoló tulajdonsága miatt nem lehet magasabb dózisokban széleskörűen alkalmazni (Artigas és mtsai, 2001; Perez és mtsai, 2001). Ugyanakkor jelenleg is folyik klinikai kutatás az escitalopram (20 illetve 30 mg) és pindolol (15 mg) együttes hatásáról major depressziós betegekben (Escitalopram pindolol onset of action - clinicaltrials.gov). Az FDA pedig 2011-ben elfogadott egy új SSRI és 5-HT_{1A} parciális agonista hatásmechanizmusú szert, a Vilazodont, ami a szinte teljes REM-alvás csökkentés mellett növelte a lassúhullámú alvás mennyiségét egészséges alanyokban (Murck és mtsai, 2001; Steiger és Kimura, 2010). Továbbá fejlesztés alatt van vortioxetin néven

egy új antidepresszáns, ami a szerotonin transzporter gátlása mellett 5-HT₃, 5-HT₇, és 5-HT_{1D} receptor antagonist, 5-HT_{1B} receptor parciális agonista és 5-HT_{1A} receptor agonista (Celada és mtsai, 2013).

6.1.2 Kvantitatív EEG eredmények

Az agyi aktivitásról tájékoztatást adó EEG jelek változásai biomarkerként használhatóak a depressziós állapot felmérése során, valamint a kezelésére szolgáló antidepresszánsok hatékonyságának vizsgálatára, hiszen régóta ismert, hogy a gyógyszerek jellegzetesen befolyásolják az EEG jeleket, melyeket a teljesítménysűrűséggel lehet jellemezni (Steiger és Kimura, 2010). Mégis, az antidepresszánsok esetében nagyon kevés irodalmi adat vonatkozik erre a paraméterre, különösen állatkísérletek esetében.

Az EEG hullámok theta frekvenciatartománya (5-9 Hz) szoros összefüggést mutat az új információk feldolgozásával, a kognitív funkciókkal, mind az ébrenlét során, mind pedig a REM-alvás során, ezért erre a tartományra fókuszáltunk vizsgálatunkban (Hasselmo és mtsai, 2002; Kantor és mtsai, 2005). Mindkét vigilancia fázis során az kortikális EEG-ről elvezetett, theta frekvenciájú hullám a hippocampusból eredeztethető rágcslókban (Kantor és mtsai, 2005; Talk és mtsai, 2004). Az ébrenléti theta hullámok jellegzetesen az ún. akaratlagos mozgások során kifejezettek (Maloney és mtsai, 1997; Sainsbury és mtsai, 1987a; Sainsbury és mtsai, 1987b; Vanderwolf, 1969), melyek az általunk aktív ébrenlétnek nevezett vigilanciastádiumban jellemzőek. Míg az aktív ébrenlét során 7-8 Hz-nél figyelhető meg a theta tartomány maximális teljesítménysűrűsége, addig a passzív ébrenlétben ez a csúcs 6-7 Hz-nél található (7-8. ábra). Az escitalopram kezelés általánosan az aktív ébrenlét során csökkentette a theta frekvenciatartományban mérhető teljesítménysűrűséget, de ez a változás legkifejezettebben a 8 Hz-es csúcserősnél jellemző (7. ábra). A két dózis közötti különbség főleg a hatás kialakulásának időbeliségében látszik, miszerint a 2 mg/kg-os dózis az első órában még nem okozott változást az aktív ébrenlét során a vivőanyaggal kezelt csoporthoz képest. A passzív ébrenlét során eredményeink alapján az escitalopram nem változtatta meg a theta tartományra jellemző teljesítménysűrűséget sem 8 Hz-nél, sem a passzív ébrenlétre jellemző 6-7 Hz-es csúcserősnél (8. ábra).

A lassú hullámú alvás mélységére, intenzitására jellemző paraméter a delta tartományba (0,5-4 Hz) eső teljesítménysűrűség, mely szintén a kogníciót befolyásoló tényező (Bodizs, 2009). Ám erre nem volt szignifikáns hatással az általunk alkalmazott két dózisu escitalopram kezelés (9-10. ábra), ahogy a citalopram alkalmazása esetén is csak trend szintű delta teljesítménysűrűség csökkenést írtak le (Neckelmann és mtsai, 1996b), illetve általánosan is inkább e paraméter csökkenéséről számolnak be a tanulmányok (Steiger és Kimura, 2010).

Az átmeneti stádiumra jellemző teljesítménysűrűség spektrum szintén nem volt érzékeny egyik escitalopram dózusra sem (11. ábra).

A REM-alvás esetében kevés információnk van az escitalopram kezelés kvantitatív EEG-re való hatásáról, mivel az SSRI erős REM-alvás gátló hatásának köszönhetően a 2 mg/kg-os kezelés után az első, a 10 mg/kg-os kezelés esetében pedig az első két órában sem érte el elég állat ezt a vigilanciafázist ahhoz, hogy statisztikailag is értelmezhesük az adatokat. Összességében a REM-alvás esetében is a 8 Hz-es értéknél figyelhető meg némi teljesítménysűrűség csökkenés a kisebb escitalopram dózis esetében (12.b és c ábra).

6.2 A szelektív szerotonin visszavétel gátló escitalopram hatása 72 órás alvásmegvonást követően az alvás-ébrenlét fázisaira

Az alvásmegvonás önálló hatása az ébrenlétben töltött idő csökkentéseként jelenik meg a kezelést követő első órában (13.a ábra). A lassú hullámú alvás mennyiségében bekövetkező változás az alvásmegvonást követően nem mindig megfigyelhető; a kifejezett, csak lassú hullámú alvásban jelentkező alvásvisszacsapás a 6 óránál rövidebb alvásmegvonás esetében jellemző (Tobler és Borbely, 1990). Vizsgálatunkban a 72 órás alvásmegvonás a visszaalvás során a lassú hullámú alvás mennyiségének időbeli eloszlásában okozott változást (14.a ábra). A visszaalvás kezdetén megnőtt a lassú hullámú alvás mennyisége a saját ketrecükben tartott állatokéhoz (HC-Veh csoport) képest, míg a vizsgált időszak utolsó órájában megfigyelhető lassú hullámú alvás csökkenésért a mély lassú hullámú alvás a felelős (14. ábra).

Vizsgálatunkban a 72 órás alvásmegvonás legkifejezettebb hatása a megnövekedett REM-alvásban töltött időben (16.c ábra) és a lecsökkent REM-alvás látenciában jelentkezett (15.b ábra). Az irodalmi adatok alapján alapvetően ezek a

változások jellemzik a hosszabb ideig tartó teljes, vagy részleges alvásmevönást (Machado és mtsai, 2004; Schwierin és mtsai, 1999). A REM-alvás szakaszok számában és átlagos hosszának növekedésében egyaránt megjelenő alvásmevönás hatást (RD-Veh és HC-Veh összehasonlítás, 17.a és 17.b ábra) laborunk már egy korábbi munkában kimutatta (Kitka és mtsai, 2009). Eredményeink emellett tovább árnyalják a képet az alvásmevönás tekintetében; megfigyelhetjük az első tartós REM-alvás szakasz hosszának szignifikáns növekedését (17.a ábra), illetve a már említett REM-alvás látenciájának csökkenését az alvásmevönást követően a HC-Veh csoporthoz viszonyítva (15.b ábra).

A szerotonin visszavétel gátló escitalopram (10 mg/kg) teljesen eltűntette a REM-alvást a kezelést követő három órában, némiképp csökkentette a lassú hullámú alvásban töltött időt, és emelte a passzív ébrenlétben töltöttet a saját ketrecükben tartott állatok esetében (17.a, 14. és 13.c ábra). A REM-alvás eltűntetésének egyenes következménye, hogy a REM-alvás látencia olyan mértékben megnövekedett, hogy pontos értékét nem ismerjük, mivel kívül esett a vizsgált három órás perióduson (15.b ábra).

Ehhez képest, ha a 72 órás alvásmevönást követően adagoltuk az escitalopramot az erős alvásnyomással rendelkező állatokba, a kezelés akkor is képes volt csökkenteni a REM-alvásban töltött időt, valamint növelni tudta a REM-alvás látenciát, ez utóbbit nagyjából a saját ketrecben tartott, vivőanyaggal kezelt csoport szintjére (16.c és 15.b ábra).

A fenti jelenség háttérben álló sejtaktivitás szintű folyamatokat Maudhuit és munkatársai vizsgálták (Maudhuit és mtsai, 1996); Maudhuit és mtsai 1997). A REM-alvásmevönást követő, dorzális raphe-be adott lokális SSRI (cericlamin ill. citalopram) kezelés hatására lecsökkent a raphe sejtjeinek tüzelési aktivitása. A sejtek teljes inaktiválásához azonban nagyobb dózisu SSRI-re volt szükség a hosszabb, vagy több periódusban történő alvásmevönáson átesett állatok esetében, mint az egyszeri, 16 órás alvásmevönást követően. A szerzők ezt azzal magyarázzák, hogy a többszöri alvásmevönás deszenzitizálja a raphe sejtek szomatodendritikus 5-HT_{1A} autoreceptorait, épp úgy, ahogy a hosszan tartó SSRI kezelés esetében megfigyelhető, amit az 5-HT_{1A} receptor agonistával végzett mérések is megerősítenek (Adrien, 2002). A REM-alvásmevönás során bekövetkező szomatodendritikus receptorok deszenzitizációjának lehetőségét támasztja alá, hogy a depriváció során az 5-HT

felszabadulás erőteljes növekedését írták le az előagyi területeken (Hery és mtsai, 1970; Maudhuit és mtsai, 1996). A REM-alvásmegvonás és a 4 napos SSRI (zimelidine) kezelés azonos 5-HT_{1A} deszenzitizáló hatással rendelkezik, ám az alvásmegvonás okozta változást azonnal visszájára fordítja egy 4 órás alvási periódus (Prevot és mtsai, 1996). Az alvásmegvonás során a fenntartott ébrenlét miatt gyorsan megnő a szerotonin neurotranszmissziója és gyorsan alakulhat ki az 5-HT_{1A} autoreceptorok deszenzitizációja, míg a krónikus SSRI kezelés során ez a hatás lassan jön létre, köszönhetően a kezelés kezdetén a szomatodendritikus 5-HT_{1A} receptorok által kialakított negatív visszacsatolási rendszer működésének, és annak, hogy az SSRI csak az amúgy is felszabaduló szerotonin visszavételét tudja gátolni, így a szerotonerg rendszer spontán aktivitására maximum csak közvetetten hat (Bundgaard és mtsai, 2006).

Az alvásmegvonás utáni escitalopram kezelés a REM-alvás szakaszok darabszámát és a szakaszok átlagos hosszát is csökkentette, de különösen az előbbi a kezelést követő első órában (17.b és 17.c ábra). Ahogy már említettük, laborunk korábbi eredményeivel összeesengenek a jelen vizsgálatban tapasztalt változások, miszerint a REM-alvás szakaszok darabszámában és átlagos hosszában egyaránt növekedés figyelhető meg, ha az alvásmegvont állatok értékeit a saját ketrecben tartott csoport értékeihez hasonlítjuk (Kitka és mtsai, 2009). Azonban az idézett cikkben szereplő nagyobb, stresszkontrollként alkalmazott porondon tartott állatok értékeit figyelembe véve arra lehet következtetni, hogy a REM-alvás szakaszok darabszámában bekövetkező változás nem szigorúan az alvásmegvonás következménye, hanem sokkal inkább a kísérleti környezet okozta stresszhatásoké (Kitka és mtsai, 2009). Így különösen érdekes az eredményünk, miszerint az általánosan szorongáskeltőként ismert akut escitalopram kezelés az első órában éppen a stresszhatások eredményeként kialakuló paramétert tudta csökkenteni az alvásmegvonást követően (17.b ábra). Ez a jelenség az alvásmegvonás során megváltozó érzékenységű szerotonerg receptorokkal összefüggésben további vizsgálatokat igényel.

Az átmeneti stádiumban töltött idő változásaiból kiemelendő, hogy az SSRI kezelés hatására erőteljes növekedést tapasztaltunk a kezelést követő második órában az alvásmegvonáson átesett csoportban az RD-Veh csoporthoz viszonyítva (16.b ábra);

éppen abban az időszakban, amikor az SSRI kezelésnek nem volt hatása a REM-alvásban töltött időre az alvásmegvonott csoportok közötti összehasonlításban (16.c ábra).

Az escitalopram kezelés alkalmazása nem csak a REM-alvást befolyásolja. Az SSRI-k lassú hullámú alvásra gyakorolt hatása kapcsán ellentmondó adatokat találunk az irodalomban, miszerint a legtöbb SSRI csökkenti, vagy nem hat erre az alvásstádiumra (Murck és mtsai, 2003; Winokur és mtsai, 2003; Winokur és mtsai, 2001). Eredményeink azt mutatják, hogy az escitalopram a tartós alvásmegvonást követő visszaalvás során nem az ébrenlétet fokozza, mint a HC kontroll csoport esetében látható, hanem a mély lassú hullámú alvás mennyiségét növeli (13.a és 14.c ábra). Ezt támasztja alá az SSRI kezelés ellentétes hatása a mély lassú hullámú alvás látenciájában a HC és az RD csoportok tekintetében (15.a ábra). Az általunk alkalmazott porondon történő alvásmegvonás az egyik legszelektívebb módszer a REM-alvás megvonására, de ez a módszer is okoz némi lassú hullámú alvás megvonást (Verret és mtsai 2003). Bár a visszaalvás során a REM-alvásnyomás hatása uralja az alvást, csökkentve a lassú hullámú alvás mennyiségét, mégis, a lassú hullámú alvás-nyomás hatása is megjelenik a visszaalvás során (Kitka és mtsai, 2009). Így a visszaalvás folyamán bekövetkezett mély lassú hullámú alvás növekedését magyarázhatja az alvásmegvonás során fellépő szolid mértékű lassú hullámú alvás megvonás.

7 Következtetések

A szelektív szerotonin visszavétel gátló escitaloprammal történő kezelés hatásai a vigilanciára és a kvantitatív EEG-re szabadon mozgó patkányokon, illetve 72 órás alvásmegvonást követően vizsgálva az alábbiakban foglalható össze:

- Az escitalopram kezelés hatására már 2 mg/kg dózisban is erőteljesen csökken a REM-alvás mennyisége, csökken a REM-alvás szakaszok száma és nő a REM-alvás látencia.
- A fenti paraméterek tekintetében a magasabb, 10 mg/kg-os escitalopram dózis erőteljesebb változásokat okoz és időben elnyújtottabb hatású, mint a 2 mg/kg-os dózis.
- A 2 mg/kg-os dózisú escitalopram átmeneti stádium mennyiségét növelő hatása késleltetve jelenik meg, míg a 10 mg/kg-os dózis azonnal, de a fentivel ellentétes irányban hat.
- A kvantitatív EEG-vel kimutatható escitalopram hatás mind az aktív ébrenlét, mind pedig a REM-alvás esetében a 8 Hz-nél bekövetkező teljesítménysűrűség csökkenés.
- A REM-alvás visszacsapás mennyiségét az alvásmegvonás és az SSRI kezelés egyaránt befolyásolja.
- Az alvásmegvonás hatására bekövetkező REM-alvás visszacsapást az escitalopram kezelés a nagy alvásnyomás ellenére is képes csökkenteni.
- A fenti hatás a REM-alvás szakaszok darabszámának közvetlenül a kezelést követő csökkenésével jár együtt.
- Az alvásmegvonást követő visszaalvás során az SSRI kezelés a REM-alvás csökkentése mellett a mély lassú hullámú alvásra gyakorol növelő hatást.

8 Összefoglalás

A depressziót manapság a cselekvőképtelenség vezető okaként tartják számon. A pszichés tünetekkel együtt járó alvás-rendellenességek a depressziós betegek mintegy 90%-ánál fennállnak. Az ezen tünetek háttérben álló agyterületek, neurotranszmitter rendszerek vizsgálatával közelebb juthatunk a depresszió megfelelő kezeléséhez is. Ezért is fontos, hogy a terápiában sikeresen alkalmazott antidepresszánsok hatásait tovább vizsgáljuk állatkísérletekben is, így jutva részletesebb információkhoz a hatásmechanizmus tekintetében. Különösen igaz ez az alvás esetében, hiszen a rágcsálók alvásarchitektúrája jól modellezi az emberi alvás mintázatot. A depressziót kísérő alvászavarok közül a megnövekedett REM-alvásnyomást kell kiemelni, melynek jele az első REM-alvás periódusig eltelt idő megrövidülése (REM-alvás látencia csökkenés), valamint a megnövekedett REM-alvásban töltött idő.

Vizsgálatainkban a jelenleg legszelektívebb, hatásosságában és tolerálhatóságában kiemelkedő, így a terápiában is közkedvelt szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) escitalopram alváshatásait elemeztük patkányokon, elektroencefalográfiás (EEG) mérés segítségével. Alapkísérletünkben az escitalopram két dózisának (2 mg/kg és 10 mg/kg, i.p.) akut hatásait értékeltük a vigilanciastádiumokra illetve az EEG teljesítménysűrűségére vonatkozóan (Vas és mtsai, 2013). Ezt követően a 10 mg/kg-os dózis vigilanciára gyakorolt akut hatásait, 72 órás ún. „flower poton” történő alvásmegvonás után, az ún. „alvás-visszacsapás” időszakában vizsgáltuk (Katai és mtsai, 2013).

Eredményeink szerint az escitalopram kezelés hatására már 2 mg/kg dózisban is erőteljesen csökken a REM-alvás mennyisége valamint a REM-alvás szakaszok száma, és nő a REM-alvás látencia. A 10 mg/kg-os dózis erőteljesebb hatását időben is elnyújtottabban fejti ki. A kvantitatív EEG-vel kimutatható escitalopram hatás mind az aktív ébrenlét, mind pedig a REM-alvás esetében a 8 Hz-nél bekövetkező teljesítménysűrűség csökkenés. A 72 órás alvásmegvonás hatására bekövetkező REM-alvás visszacsapást az escitalopram kezelés a nagy alvásnyomás ellenére is képes csökkenteni, amit a mélyalvás mennyiségének növekedése kísér.

Ahogy eredményeinkből látszik, az akut escitalopram kezelés jelentősen befolyásolta az alvás architektúrát, nem csak fiziológiai körülmények között, hanem alvásmegvonást követően is. Így vizsgálataink az escitalopram hatásprofiljának

EEG-vel történő elemzésével hozzájárulnak az SSRI antidepresszáns kezelések háttérében álló neuronális folyamatok megismeréséhez.

9 Summary

Nowadays, depression is the leading cause of the incapability. Besides the psychic symptoms of depression about 90% of depressed patient complaints about sleep disturbances.

Investigations aiming the neurotransmitter systems underlying of depression related sleep disturbances bring us closer to the proper treatment of the depression. This is the main reason to study the therapeutically successful antidepressants in animal studies and to collect more detailed results regarding the mechanism of their actions. It is highly recommended in case of sleep studies, because sleep architecture of rodents is an adequate model of human sleep. Increased REM sleep pressure should be emphasized among of the sleep disturbances accompanied depression, namely decrease of REM sleep latency and increased time spent in REM sleep.

We used escitalopram, the most selective, highly effective and well tolerated selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and analyzed its effects on vigilance stages using electroencephalography (EEG) in rats. Acute effects of two doses (2 mg/kg and 10 mg/kg, i.p.) of escitalopram on vigilance stages and quantitative EEG were studied in our basic experiment (Vas et al., 2013). Furthermore, effects of 10 mg/kg acute escitalopram treatment on vigilance stages occurred during sleep rebound period following the 72-h-long sleep deprivation were studied using the *flower pot* method (Katai et al., 2013).

Escitalopram treatment effectively decreased – already in 2 mg/kg dose – the time spent in REM sleep, the average number of REM sleep items and increased the latency of REM sleep in our experiments. The 10 mg/kg dose of escitalopram caused the same changes but in a more robust way during a prolonged time. Main effect of escitalopram using quantitative EEG was the decrease of the power density at 8 Hz during both active wakefulness and REM sleep. Despite the high REM sleep pressure caused by REM sleep deprivation procedure, escitalopram has the ability to suppress REM sleep rebound accompanied by the increase of quantity of the deep slow wave sleep.

Based on our EEG results, the acute escitalopram treatment has prominent effect on sleep architecture not only in normal condition but after sleep deprivation. In this way, our study investigating effects profile of escitalopram contributes to the information gathering about neuronal background of SSRI treatments.

10 Irodalomjegyzék

- Adell A, Artigas F (1991) Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-hydroxytryptamine in raphe nuclei and frontal cortex. An in vivo brain microdialysis study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 343: 237-44.
- Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F (2002) Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev* 39: 154-80.
- Adrien J (2002) Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 6: 341-51.
- Akindele MO, Evans JI, Oswald I (1970) Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 29: 47-56.
- Ardid D, Alloui A, Brousse G, Jourdan D, Picard P, Dubray C, Eschalier A (2001) Potentiation of the antinociceptive effect of clomipramine by a 5-HT_{1A} antagonist in neuropathic pain in rats. *Br J Pharmacol* 132: 1118-26.
- Artigas F, Celada P, Laruelle M, Adell A (2001) How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol Sci* 22: 224-8.
- Artigas F, Perez V, Alvarez E (1994) Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51: 248-51.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P (1976) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 33: 1193-7.
- Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PA, Kantor S, Bagdy G (2004) Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 173: 296-309.
- Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083-152.
- Beer M, Kennett GA, Curzon G (1990) A single dose of 8-OH-DPAT reduces raphe binding of [³H]8-OH-DPAT and increases the effect of raphe stimulation on 5-HT metabolism. *Eur J Pharmacol* 178: 179-87.
- Bel N, Artigas F (1992) Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 229: 101-3.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49: 651-68; discussion 669-70.
- Best J, Nijhout HF, Reed M (2010) Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* 7: 34.
- Blier P, Bergeron R (1995) Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 15: 217-22.
- Blier P, de Montigny C (1987) Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse* 1: 470-80.
- Bodizs R (2009) [In waves' parlance: serotonin and sleep oscillations]. *Neuropsychopharmacol Hung* 11: 191-9.
- Bodizs R, Purebl G, Rihmer Z (2010) [Mood, mood fluctuations and depression: role of the circadian rhythms]. *Neuropsychopharmacol Hung* 12: 277-87.

- Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH (2002) The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci* 16: 1959-73.
- Boucetta S, Jones BE (2009) Activity profiles of cholinergic and intermingled GABAergic and putative glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of urethane-anesthetized rats. *J Neurosci* 29: 4664-74.
- Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C (2005) Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 38: 69-77.
- Bundgaard C, Larsen F, Jorgensen M, Gabrielsson J (2006) Mechanistic model of acute autoinhibitory feedback action after administration of SSRIs in rats: application to escitalopram-induced effects on brain serotonin levels. *Eur J Pharm Sci* 29: 394-404.
- Burgess C, Lai D, Siegel J, Peever J (2008) An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep-wake cycle. *J Neurosci* 28: 4649-60.
- Butler SG, Meegan MJ (2008) Recent developments in the design of anti-depressive therapies: targeting the serotonin transporter. *Curr Med Chem* 15: 1737-61.
- Celada P, Bortolozzi A, Artigas F (2013) Serotonin 5-HT_{1A} Receptors as Targets for Agents to Treat Psychiatric Disorders: Rationale and Current Status of Research. *CNS Drugs* 27: 703-16.
- Celada P, Puig M, Amargos-Bosch M, Adell A, Artigas F (2004) The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 29: 252-65.
- Cesuglio R, Rousset C, Debilly G, Rochat C, Millan MJ (2005) Acute administration of the novel serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, S33005, markedly modifies sleep-wake cycle architecture in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 181: 639-52.
- Chen F, Larsen MB, Neubauer HA, Sanchez C, Plenge P, Wiborg O (2005a) Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter. *J Neurochem* 92: 21-8.
- Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O (2005b) The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 193-8.
- Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB (2002) Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci* 22: 977-90.
- Cipolla-Neto J, Negrao N, Afeche SC, Paludetti LA, Benedito-Silva AA, Marques N, Menna-Barreto L (1988) Remarkable similarities between the temporal organization of neocortical electrographic sleep patterns of rats and humans. *Braz J Med Biol Res* 21: 599-601.
- Coble PA, Kupfer DJ, Spiker DG, Neil JF, McPartland RJ (1979) EEG sleep in primary depression. A longitudinal placebo study. *J Affect Disord* 1: 131-8.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47: 411-8.

- Dremencov E, El Mansari M, Blier P (2009) Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci* 34: 223-9.
- el Mansari M, Sakai K, Jouvet M (1989) Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Exp Brain Res* 76: 519-29.
- El Mansari M, Sanchez C, Chouvet G, Renaud B, Haddjeri N (2005) Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 30: 1269-77.
- Elias CF, Lee CE, Kelly JF, Ahima RS, Kuhar M, Saper CB, Elmquist JK (2001) Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *J Comp Neurol* 432: 1-19.
- Fabre V, Beaufour C, Evrard A, Rioux A, Hanoun N, Lesch KP, Murphy DL, Lanfumey L, Hamon M, Martres MP (2000) Altered expression and functions of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur J Neurosci* 12: 2299-310.
- Ferguson JM (2001) SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 3: 22-27.
- Gandolfo G, Gauthier P, Arnaud C, Gottesmann C (1996) Influence of paradoxical sleep deprivation on the intermediate stage of sleep in the rat. *Neurosci Res* 25: 123-7.
- Gao B, Duncan WC, Jr., Wehr TA (1992) Fluoxetine decreases brain temperature and REM sleep in Syrian hamsters. *Psychopharmacology (Berl)* 106: 321-9.
- Gillin JC, Jernajczyk W, Valladares-Neto DC, Golshan S, Lardon M, Stahl SM (1994) Inhibition of REM sleep by ipsapirone, a 5HT_{1A} agonist, in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 116: 433-6.
- Gong H, McGinty D, Guzman-Marin R, Chew KT, Stewart D, Szymusiak R (2004) Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *J Physiol* 556: 935-46.
- Goodnick PJ, Goldstein BJ (1998) Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 12: S5-20.
- Gottesmann C (1996) The transition from slow-wave sleep to paradoxical sleep: evolving facts and concepts of the neurophysiological processes underlying the intermediate stage of sleep. *Neurosci Biobehav Rev* 20: 367-87.
- Gottesmann C, Gandolfo G, Arnaud C, Gauthier P (1998) The intermediate stage and paradoxical sleep in the rat: influence of three generations of hypnotics. *Eur J Neurosci* 10: 409-14.
- Graf M, Kantor S, Anheuer ZE, Modos EA, Bagdy G (2003) m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT_{2C} receptors. *Behav Brain Res* 142: 175-9.
- Greco MA, Fuller PM, Zhou TC, Martin-Schild S, Zadina JE, Hu Z, Shiromani P, Lu J (2008) Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain Res* 1245: 96-107.
- Guilloux JP, David DJ, Guiard BP, Chenu F, Reperant C, Toth M, Bourin M, Gardier AM (2006) Blockade of 5-HT_{1A} receptors by (+/-)-pindolol potentiates cortical 5-HT outflow, but not antidepressant-like activity of paroxetine: microdialysis and behavioral approaches in 5-HT_{1A} receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 31: 2162-72.

- Gutman DA, Owens MJ (2006) Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. *Essent Psychopharmacol* 7: 35-41.
- Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R (2006) Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci* 26: 9426-33.
- Hassani OK, Lee MG, Jones BE (2009) Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 2418-22.
- Hasselmo ME, Hay J, Ilyn M, Gorchetchnikov A (2002) Neuromodulation, theta rhythm and rat spatial navigation. *Neural Netw* 15: 689-707.
- Hendrickse WA, Roffwarg HP, Grannemann BD, Orsulak PJ, Armitage R, Cain JW, Battaglia J, Debus JR, Rush AJ (1994) The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 10: 85-91.
- Henny P, Jones BE (2008) Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *Eur J Neurosci* 27: 654-70.
- Hery F, Pujol JF, Lopez M, Macon J, Glowinski J (1970) Increased synthesis and utilization of serotonin in the central nervous system of the rat during paradoxical sleep deprivation. *Brain Res* 21: 391-403.
- Hicks RA, Okuda A, Thomsen D (1977) Depriving rats of REM sleep: the identification of a methodological problem. *Am J Psychol* 90: 95-102.
- Hjorth S (1996) (-)-Pindolol, but not buspirone, potentiates the citalopram-induced rise in extracellular 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 303: 183-6.
- Holshoe JM (2009) Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care* 45: 191-7.
- Hur EE, Zaborszky L (2005) Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensory cortices: a combined retrograde tracing in situ hybridization study [corrected]. *J Comp Neurol* 483: 351-73.
- Jacobs BL, Fornal CA (1999) Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology* 21: 9S-15S.
- Jones BE (2004) Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 145: 157-69.
- Jouvet D, Vimont P, Delorme F (1964) [Study of Selective Deprivation of the Paradoxal Phase of Sleep in the Cat]. *J Physiol (Paris)* 56: 381.
- Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G (2004) 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* 142: 1332-42.
- Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, Bagdy G (2005) Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *J Pharmacol Exp Ther* 315: 921-30.
- Katai Z, Adori C, Kitka T, Vas S, Kalmar L, Kostyalik D, Tothfalusi L, Palkovits M, Bagdy G (2013) 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)* 228: 439-49.

- Kitka T, Katai Z, Pap D, Molnar E, Adori C, Bagdy G (2009) Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of rapid eye movement sleep episodes during sleep rebound. *Behav Brain Res* 205: 482-7.
- Kocsis B, Varga V, Dahan L, Sik A (2006) Serotonergic neuron diversity: identification of raphe neurons with discharges time-locked to the hippocampal theta rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 1059-64.
- Langer SZ, Zarifian E, Briley M, Raisman R, Sechter D (1981) High-affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci* 29: 211-20.
- Lee MG, Hassani OK, Jones BE (2005) Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 25: 6716-20.
- Lelkes Z, Obal F, Jr., Alfoldi P, Erdos A, Rubicsek G, Benedek G (1994) Effects of acute and chronic treatment with trazodone, an antidepressant, on the sleep-wake activity in rats. *Pharmacol Res* 30: 105-15.
- Lesch KP (2007) Linking emotion to the social brain. The role of the serotonin transporter in human social behaviour. *EMBO Rep* 8 Spec No: S24-9.
- Lu J, Zhou TC, Saper CB (2006) Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 26: 193-202.
- Luppi PH, Gervasoni D, Boissard R, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, Leger L, Barbagli B, Fort P (2004) Brainstem structures responsible for paradoxical sleep onset and maintenance. *Arch Ital Biol* 142: 397-411.
- Machado RB, Hipolide DC, Benedito-Silva AA, Tufik S (2004) Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res* 1004: 45-51.
- Maloney KJ, Cape EG, Gotman J, Jones BE (1997) High-frequency gamma electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviors in the rat. *Neuroscience* 76: 541-55.
- Marcus M, Yasamy MT, Ommeren vM, Chrisholm D, Saxena S (2012) Depression. In: Abuse DoMHaS (ed). WHO World Federation of Mental Health, pp 6-8
- Maudhuit C, Jolas T, Chastanet M, Hamon M, Adrien J (1996) Reduced inhibitory potency of serotonin reuptake blockers on central serotonergic neurons in rats selectively deprived of rapid eye movement sleep. *Biol Psychiatry* 40: 1000-7.
- Maudhuit C, Jolas T, Lainey E, Hamon M, Adrien J (1994) Effects of acute and chronic treatment with amoxapine and cericlamine on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Neuropharmacology* 33: 1017-25.
- Mendelson WB (1996) Sleep induction by microinjection of pentobarbital into the medial preoptic area in rats. *Life Sci* 59: 1821-8.
- Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM (2005) Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 46: 787-98.
- Millan MJ, Canton H, Gobert A, Lejeune F, Rivet JM, Bervoets K, Brocco M, Widdowson P, Mennini T, Audinot V, et al. (1994) Novel benzodioxopiperazines acting as antagonists at postsynaptic 5-HT_{1A} receptors and as agonists at 5-HT_{1A} autoreceptors: a comparative pharmacological characterization with proposed 5-HT_{1A} antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 268: 337-52.
- Mnie-Filali O, Dahan L, Zimmer L, Haddjeri N (2007a) Effects of the serotonin 5-HT₇ receptor antagonist SB-269970 on the inhibition of dopamine neuronal firing induced by amphetamine. *Eur J Pharmacol* 570: 72-6.

- Mnie-Filali O, Faure C, Mansari ME, Lambas-Senas L, Berod A, Zimmer L, Sanchez C, Haddjeri N (2007b) R-citalopram prevents the neuronal adaptive changes induced by escitalopram. *Neuroreport* 18: 1553-6.
- Modirrousta M, Mainville L, Jones BE (2004) Gabaergic neurons with alpha2-adrenergic receptors in basal forebrain and preoptic area express c-Fos during sleep. *Neuroscience* 129: 803-10.
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Hamon M, Adrien J (2003) 5-HT 1A/1B receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: studies in 5-HT 1A and 5-HT 1B knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 850-6.
- Montgomery SA, Loft H, Sanchez C, Reines EH, Papp M (2001) Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 88: 282-6.
- Monti JM (2010) The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep. *Sleep Med Rev* 14: 319-27.
- Monti JM (2011) Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 15: 269-81.
- Monti JM, Jantos H (2005) A study of the brain structures involved in the acute effects of fluoxetine on REM sleep in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 75-86.
- Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C (2003) The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 45: 167-73.
- Murck H, Frieboes RM, Antonijevic IA, Steiger A (2001) Distinct temporal pattern of the effects of the combined serotonin-reuptake inhibitor and 5-HT_{1A} agonist EMD 68843 on the sleep EEG in healthy men. *Psychopharmacology (Berl)* 155: 187-92.
- Murck H, Nickel T, Kunzel H, Antonijevic IA, Schill J, Zobel A, Steiger A, Sonntag A, Holsboer F (2003) State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 28: 348-58.
- Neckelmann D, Bjorkum AA, Bjorvatn B, Ursin R (1996a) Sleep and EEG power spectrum effects of the 5-HT_{1A} antagonist NAN-190 alone and in combination with citalopram. *Behav Brain Res* 75: 159-68.
- Neckelmann D, Bjorvatn B, Bjorkum AA, Ursin R (1996b) Citalopram: differential sleep/wake and EEG power spectrum effects after single dose and chronic administration. *Behav Brain Res* 79: 183-92.
- Nelson PJ, Rudnick G (1979) Coupling between platelet 5-hydroxytryptamine and potassium transport. *J Biol Chem* 254: 10084-9.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM (2002) Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13-25.
- Newman-Tancredi A, Conte C, Chaput C, Verrielle L, Millan MJ (1997) Agonist and inverse agonist efficacy at human recombinant serotonin 5-HT_{1A} receptors as a function of receptor:G-protein stoichiometry. *Neuropharmacology* 36: 451-9.
- Nikisch G, Mathe AA, Czernik A, Eap CB, Jimenez-Vasquez P, Brawand-Amey M, Baumann P (2004) Stereoselective metabolism of citalopram in plasma and cerebrospinal fluid of depressive patients: relationship with 5-HIAA in CSF and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 24: 283-90.

- Nofzinger EA, Reynolds CF, 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, Sullivan LR, Kupfer DJ (1995) REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 152: 274-6.
- Ohayon MM (2007) Insomnia: a ticking clock for depression? *J Psychiatr Res* 41: 893-4.
- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB (2001) Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 50: 345-50.
- Owens MJ, Nemeroff CB (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40: 288-95.
- Pastel RH, Fernstrom JD (1987) Short-term effects of fluoxetine and trifluoromethylphenylpiperazine on electroencephalographic sleep in the rat. *Brain Res* 436: 92-102.
- Perez V, Puiigdemont D, Gilaberte I, Alvarez E, Artigas F (2001) Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. *J Clin Psychopharmacol* 21: 36-45.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS (1998) Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18: 9996-10015.
- Pineyro G, Blier P (1999) Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* 51: 533-91.
- Prevot E, Maudhuit C, Le Poul E, Hamon M, Adrien J (1996) Sleep deprivation reduces the citalopram-induced inhibition of serotonergic neuronal firing in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Sleep Res* 5: 238-45.
- Rao U, Poland RE (2008) Electroencephalographic sleep and hypothalamic-pituitary-adrenal changes from episode to recovery in depressed adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 607-13.
- Ravna AW, Sylte I, Kristiansen K, Dahl SG (2006) Putative drug binding conformations of monoamine transporters. *Bioorg Med Chem* 14: 666-75.
- Riad M, Garcia S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, el Mestikawy S, Hamon M, Descarries L (2000) Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain. *J Comp Neurol* 417: 181-94.
- Riad M, Watkins KC, Doucet E, Hamon M, Descarries L (2001) Agonist-induced internalization of serotonin-1a receptors in the dorsal raphe nucleus (autoreceptors) but not hippocampus (heteroreceptors). *J Neurosci* 21: 8378-86.
- Riad M, Zimmer L, Rbah L, Watkins KC, Hamon M, Descarries L (2004) Acute treatment with the antidepressant fluoxetine internalizes 5-HT_{1A} autoreceptors and reduces the in vivo binding of the PET radioligand [¹⁸F]MPPF in the nucleus raphe dorsalis of rat. *J Neurosci* 24: 5420-6.
- Rochat B, Kosel M, Boss G, Testa B, Gillet M, Baumann P (1998) Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 56: 15-23.
- Roldan E, Weiss T, Fifkova E (1963) Excitability Changes during the Sleep Cycle of the Rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 15: 775-85.
- Roth BL, Willins DL, Kristiansen K, Kroeze WK (1998) 5-Hydroxytryptamine₂-family receptors (5-hydroxytryptamine_{2A}, 5-hydroxytryptamine_{2B}, 5-

- hydroxytryptamine2C): where structure meets function. *Pharmacol Ther* 79: 231-57.
- Roy A, De Jong J, Linnoila M (1989) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 609-12.
- Rudnick G (2006) Serotonin transporters--structure and function. *J Membr Biol* 213: 101-10.
- Rudnick G, Nelson PJ (1978) Platelet 5-hydroxytryptamine transport, an electroneutral mechanism coupled to potassium. *Biochemistry* 17: 4739-42.
- Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessler MA, Carpenter G, Vasavada N, Roffwarg HP (1986) Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 878-84.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163: 1905-17.
- Sainsbury RS, Harris JL, Rowland GL (1987a) Sensitization and hippocampal type 2 theta in the rat. *Physiol Behav* 41: 489-93.
- Sainsbury RS, Heynen A, Montoya CP (1987b) Behavioral correlates of hippocampal type 2 theta in the rat. *Physiol Behav* 39: 513-9.
- Sanchez C (2003) R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. *Eur J Pharmacol* 464: 155-8.
- Sanchez C, Brennum LT, Storustovu S, Kreilgard M, Mork A (2007) Depression and poor sleep: the effect of monoaminergic antidepressants in a pre-clinical model in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 86: 468-76.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE (2010) Sleep state switching. *Neuron* 68: 1023-42.
- Saper CB, Loewy AD (1980) Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 197: 291-317.
- Schilstrom B, Konradsson-Geuken A, Ivanov V, Gertow J, Feltmann K, Marcus MM, Jardemark K, Svensson TH (2011) Effects of S-citalopram, citalopram, and R-citalopram on the firing patterns of dopamine neurons in the ventral tegmental area, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex and cognitive function in the rat. *Synapse* 65: 357-67.
- Schwierin B, Borbely AA, Tobler I (1999) Prolonged effects of 24-h total sleep deprivation on sleep and sleep EEG in the rat. *Neurosci Lett* 261: 61-4.
- Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L (2007) Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 16: 241-4.
- Sghendo L, Mifsud J (2012) Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. *J Pharm Pharmacol* 64: 317-25.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB (1996) Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271: 216-9.
- Sidhu J, Priskorn M, Poulsen M, Segonzac A, Grollier G, Larsen F (1997) Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans. *Chirality* 9: 686-92.

- Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A (1996) Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 4: 1-13.
- Sotty F, Folgering JH, Brennum LT, Hogg S, Mork A, Hertel P, Cremers TI (2009) Relevance of dorsal raphe nucleus firing in serotonin 5-HT(2C) receptor blockade-induced augmentation of SSRIs effects. *Neuropharmacology* 57: 18-24.
- Southmayd SE, David MM, Cairns J, Delva NJ, Letemendia FJ, Waldron JJ (1990) Sleep deprivation in depression: pattern of relapse and characteristics of preceding sleep. *Biol Psychiatry* 28: 979-88.
- Spinks D, Spinks G (2002) Serotonin reuptake inhibition: an update on current research strategies. *Curr Med Chem* 9: 799-810.
- Stanley M, Mann JJ (1983) Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1: 214-6.
- Steiger A, Kimura M (2010) Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res* 44: 242-52.
- Steiger A, von Bardeleben U, Guldner J, Lauer C, Rothe B, Holsboer F (1993) The sleep EEG and nocturnal hormonal secretion studies on changes during the course of depression and on effects of CNS-active drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 17: 125-37.
- Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D (1999) Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res* 840: 138-47.
- Stenberg D (2007) Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci* 64: 1187-204.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262: 679-85.
- Suchecki D, Lobo LL, Hipolide DC, Tufik S (1998) Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *J Sleep Res* 7: 276-81.
- Suchecki D, Tufik S (2000) Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav* 68: 309-16.
- Suntsova N, Szymusiak R, Alam MN, Guzman-Marin R, McGinty D (2002) Sleep-waking discharge patterns of median preoptic nucleus neurons in rats. *J Physiol* 543: 665-77.
- Svestka J (2008) Sleep deprivation therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 29 Suppl 1: 65-92.
- Takahashi K, Lin JS, Sakai K (2006) Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci* 26: 10292-8.
- Talk A, Kang E, Gabriel M (2004) Independent generation of theta rhythm in the hippocampus and posterior cingulate cortex. *Brain Res* 1015: 15-24.
- Tanum L, Strand LP, Refsum H (2010) Serum concentrations of citalopram--dose-dependent variation in R- and S-enantiomer ratios. *Pharmacopsychiatry* 43: 190-3.
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ (2007) Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 30: 213-8.

- Tissier MH, Lainey E, Fattaccini CM, Hamon M, Adrien J (1993) Effects of ipsapirone, a 5-HT_{1A} agonist, on sleep/wakefulness cycles: probable post-synaptic action. *J Sleep Res* 2: 103-109.
- Tobler I, Borbely AA (1990) The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. *Behav Brain Res* 36: 73-8.
- Trillat AC, Malagie I, Mathe-Allainmat M, Anmella MC, Jacquot C, Langlois M, Gardier AM (1998) Synergistic neurochemical and behavioral effects of fluoxetine and 5-HT_{1A} receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 357: 179-84.
- Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CM, Grannemann BD, Orsulak PJ, Roffwarg HP (1999) Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 20: 447-59.
- Ursin R (2002) Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* 6: 55-69.
- Ursin R, Bjorvatn B, Sommerfelt L, Underland G (1989) Increased waking as well as increased synchronization following administration of selective 5-HT uptake inhibitors to rats. *Behav Brain Res* 34: 117-30.
- Uschakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R (2007) Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience* 150: 104-20.
- User P, Gottesmann C (1982) The central responsiveness of the acute cerveau isole rat. *Brain Res Bull* 8: 15-21.
- van Hulzen ZJ, Coenen AM (1981) Paradoxical sleep deprivation and locomotor activity in rats. *Physiol Behav* 27: 741-4.
- Vanderwolf CH (1969) Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26: 407-18.
- Vas S, Katai Z, Kostyalik D, Pap D, Molnar E, Petschner P, Kalmar L, Bagdy G (2013) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm* 120: 169-76.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 85-102.
- Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvert D, Leger L, Boissard R, Salin P, Peyron C, Luppi PH (2003) A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci* 4: 19.
- Vertes RP, Kocsis B (1994) Projections of the dorsal raphe nucleus to the brainstem: PHA-L analysis in the rat. *J Comp Neurol* 340: 11-26.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ (1980) Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 37: 247-53.
- Vyazovskiy VV, Achermann P, Tobler I (2007) Sleep homeostasis in the rat in the light and dark period. *Brain Res Bull* 74: 37-44.
- Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K (2002) Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 95-102.
- Wellsow J, Kovar KA, Machulla HJ (2002) Molecular modeling of potential new and selective PET radiotracers for the serotonin transporter. *Positron Emission Tomography. J Pharm Pharm Sci* 5: 245-57.

- Wilson S, Argyropoulos S (2005) Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 65: 927-47.
- Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA (2003) Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 64: 1224-9.
- Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP (2001) Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 14: 19-28.
- Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 46: 445-53.
- Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 147: 14-21.
- Zhong H, Haddjeri N, Sanchez C (2012) Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter--a review of current understanding of its mechanism of action. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 1-13.

11 Saját publikációk jegyzéke

11.1 Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Katai Z, Adori C, Kitka T, Vas S, Kalmar L, Kostyalik D, Tothfalusi L, Palkovits M, Bagdy G (2013) 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)* 228: 439-49.

Vas S, Katai Z, Kostyalik D, Pap D, Molnar E, Petschner P, Kalmar L, Bagdy G (2013) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm* 120: 169-76.

11.2 Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Vas S, Adori C, Konczol K, Katai Z, Pap D, Papp RS, Bagdy G, Palkovits M, Toth ZE (2013) Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 8: e59809.

Kitka T, Adori C, Katai Z, Vas S, Molnar E, Papp RS, Toth ZE, Bagdy G (2011) Association between the activation of MCH and orexin immunoreactive neurons and REM sleep architecture during REM rebound after a three day long REM deprivation. *Neurochem Int* 59: 686-94

Gyongyosi N, Balogh B, Katai Z, Molnar E, Laufer R, Tekes K, Bagdy G (2010) Activation of 5-HT₃ receptors leads to altered responses 6 months after MDMA treatment. *J Neural Transm* 117: 285-92.

Kitka T, Katai Z, Pap D, Molnar E, Adori C, Bagdy G (2009) Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of rapid eye movement sleep episodes during sleep rebound. *Behav Brain Res* 205: 482-7.

Gonda X, Lazary J, Telek T, Pap D, Katai Z, Bagdy G (2008) Mood parameters and severe physical symptoms of the female reproductive cycle. *Neuropsychopharmacol Hung* 10: 91-6.

12 Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Bagdy György tanár úrnak szakmai támogatásáért, tanácsaiért; szerzőtársaimnak és laborunk összes volt és jelenlegi tagjának a munkámhoz nyújtott segítségért, valamint családomnak a türelméért és ösztönzéséért.