

Folyóiratreferátumok

Ketamine: Mechanisms and Relevance to Treatment of Depression; Ji-Woon Kim; Kanzo Suzuki; Ege T. Kavalali and Lisa M. Monteggia; Annu. Rev. Med. 2024. 75:129–43

Ketamine: Mechanisms and Relevance to Treatment of Depression; Ji-Woon Kim; Kanzo Suzuki; Ege T. Kavalali and Lisa M. Monteggia; Annu. Rev. Med. 2024. 75:129–43

A major depresszió az öngyilkosság vezető oka világszerte. Elsővonalbeli kezelésére a monoamin rendszerre ható gyógyszereket alkalmazzuk, melyeknek hatása kétséget keltő, és néhány esetben nem is teljes. Ez rávilágít új terápiás lehetőségek szükségességére. Az elmúlt két évtized kutatásai azt mutatták, hogy a ketamin gyors és napokig tartó hosszútávú antidepresszív hatást fejtett ki azon páciensekben, akik nem reagáltak a konvencionális antidepresszánsokra. A közelmúlt preklinikai kutatásai tisztázzák látszanak a jelenség hátterében álló folyamatokat.

Az (R,S)-ketamin az N-metil-D-aszpartát receptor (NMDAR) nonkompetitív antagonistája, melyet több mint fél évszázada klinikai anesztetikumként használunk. Berman és munkatársai jelentették először, hogy szubanesztetikus dózisban (0,5 mg/kg, iv, 40 percig) pár órán belül antidepresszív hatást fejt ki. Több klinikai tanulmányban megfigyelhető volt ez a hatás olyan hangulatzavarokban, mint a major depresszió (MDD), terápiareszisztens depresszió (TRD), bipoláris zavar, PTSD, vagy a szuicid ideáció. Az (S)-ketamin, melynek a receptorhoz való affinitása négyszerese a másik enantiomerének, 2019 óta használható a klinikumban TRD-ban és szuicid ideációban, míg az (R)-ketamin megbukott a kontrollált fázis IIa-s klinikai teszteken. Két nagyobb, a ketamin hatását megmagyarázni látszó mechanizmust írtak le. Az első modell szerint a szer növeli a mediális prefrontális kéregben (mPFC) a preszinaptikus glutamátfelszabadulást azáltal, hogy az adott preszinaptikus neuront gátolni hivatott idegsejt NMDAR-át blokkolja. A második modell szerint úgy növeli a szinaptikus hatékonyságot a hippokampuszban, hogy a Schaffer kollaterális útvonalon blokkolja a posztzinaptikus excitatorikus neuronok NMDAR-át. A ketamin használat-függő NMDAR antagonistája. Az inaktivált NMDAR pórusában magnézium ionok vannak, amik gátolják a ketamin kötődését. Az ionok eltávolításához két folyamat szükséges: ligand kötődése, mely megnyitja a

pórust, és kationáram létrejötte, mely többek között az alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazolpropánsav receptorok (AMPA) aktiválásával valósulhat meg. Preklinikai kutatásokban az AMPAR antagonistákkal való előkezelés megszüntette a ketamin gyors antidepresszív hatását, ám önmagukban nem volt antidepresszív hatásuk. Ez azt jelentheti, hogy a folyamat az NMDAR antagonizmushoz viszonyítva downstream vesz részt a hatásban.

Az első modellben leírt diszinhibíció megnöveli a glutamátszintet a mPFC-ben, ami facilitálja a dopamin- és szerotoninfelszabadulást. A feltevés szerint a megnövekedett preszinaptikus tüzelési ráta a BDNF megnövekedett aktivitásfüggő felszabadulását okozza, ami aktiválhatja a mTOR-függő szinaptogenezist a mPFC-ben. Ezek a strukturális változások neuronális körök létrejöttét eredményezhetik, és ez lehet az antidepresszív hatás oka. Annak ellenére, hogy ez az egyik fő hipotézis, a klinikai kutatások kevert eredményeket hoztak. Benzodiazepinek konkurrens alkalmazása mellett gyengült vagy késett az antidepresszív hatás, ez pedig sok esetben relapsushoz vezetett TRD-ban. Lamotrigin és riluzol előkezelés azonban nem befolyásolta a hatást. Mindezt az jelentheti, hogy a háttérben nem csak a megnövekedett glutamátfelszabadulás állhat. Megjegyzendő, hogy ezen hipotézis eredetileg a szkizofrénia patomechanizmusát volt hivatott tisztázni, ezáltal elképzelhető, hogy a ketamin-indukált diszinhibíció elkerülhetetlen velejárói lehetnek az olyan tünetek, mint például a disszociáció. A másik bizonytalanság az mTOR szerepével kapcsolatban merült fel, ugyanis a rapamycinnel való mTORC1 gátlás ahelyett, hogy leállította volna az antidepresszív hatást, meghosszabbította azt a preklinikai kutatások során. Továbbá szinaptogenezis, ezen belül a spinogenezis nem lehet felelős a gyors hatásért, de egyes megfigyelések szerint nem elégséges a hosszútávú hatás kialakításához sem.

A második hipotézis szerint a ketamin homeosztatisztiás plaszticitást okoz a hippokampuszban. Régebbi kutatások azt mutatták, hogy a ketamin által okozott NMDAR gátlás gyors szinaptikus potenciálódást indukált a hippokampusz Schaffer kollaterálisiban a BDNF felregulálása által. A szer gátolja az eukarióta elongációs faktor 2 kinázt (eEF2K), ezzel csökkentve az NMDAR-on keresztül történő, spontán glutaminerg transzmisszió által generált kalcium beáramlást, és ez vezet a BDNF és egyéb specifikus fehérjék gyors transzlációjához. A BDNF hozzájárul az AMPAR szinaptikus traffickingjéhez, ami végül szinaptikus potenciációt okoz. Az eEF2K deléciója

meggátolja a ketamin antidepresszív hatását, míg inhibitorai rapid antidepresszív hatást okoznak. A BDNF genetikai deléciója megszünteti a hangulatra gyakorolt pozitív hatást. Ez a modell jó magyarázatot szolgáltat arra, hogy a memantinnak (NMDAR antagonistá) miért nincs ilyen hatása.

Vannak elméletek arra vonatkozóan, hogy a ketamin hangulatjavító hatásának kialakításában más agyterületek is részt vehetnek, de ezek a kutatások limitáltak. A laterális habenula (LHb) merült fel, az ott található gyorsan tüzelő neuronok depressziós viselkedések szabályozásában feltételezett szerepe miatt. Patkánykísérletekben a ketamin gyorsan csökkentette az LHb neuronjainak tüzelését kongenitálisan tanult tehetetlen patkányokon, ezzel párhuzamosan antidepresszív hatást kifejtve.

Nemrégiben végzett preklinikai kutatások szerint a hippokampusz szerepe nélkülözhetetlen a hosszútávú hatás kialakításában. Más kutatások arra hívták fel a figyelmet, hogy a nagy affinitású BDNF receptor tropomiozin receptor kináz B (TrkB) blokkolása vagy a BDNF genetikai deléciója a hippokampuszban gátolta a gyors és a hosszútávú hatást is. A ketamin megalapozza a később beadott ketamin szinaptikus potenciációt fokozó hatását, ezt metaplaszticitásnak nevezzük. A hippokampuszban bekövetkező molekuláris és szinaptikus változások transzmittálhatóak a mPFC-be, ami kivitelezheti az antidepresszív hatást.

A ketamin fokozza az új neuronok maturációját a gyrus dentatusban, ez szükséges lehet a hosszútávú hatáshoz. A BDNF-TrkB-ERK1/2 szignáltranszdukciós útvonal aktiválódása járul hozzá ehhez, a beadást követő 24 órán belül. Kezelés után egy órával nőtt a BDNF szint a gyrus dentatusban, kezelés után hat órával a pERK1/2 szint is nőtt. Amennyiben az útvonalat blokkolták, megszűnt a neurogenesis és a hangulatjavító hatás is. Ha a TrkB-t deletálták, akkor csak a hosszútávú hatás szűnt meg. Ha farmakológiailag blokkolták a neurogenézist, a ketamin ennek ellenére ki tudta fejteni gyors hatását. Ebből következően a hosszútávú hatás kialakításában jelentős szerepe lehet új neuronok integrálásának a hippokampális szinaptikus körökbe.

Néhány preklinikai kutatás azt feltételezte, hogy az (R)-ketamin erősebb és hosszabban tartó hatást válthat ki a BDNF és a GluA1 szintjét, valamint a szinapszisok számát növelve a mPFC-ben és a hippokampusz bizonyos régióiban, de ezt a fázis IIa-s klinikai próbák nem tudták bebizonyítani.

A glutamát jelátvitelen kívül más neurotranszmitterek szerepét is feltételezik a ketaminhatás

hátterében. Ilyenek az opioid receptorokon ható szerek, a nitrogén-monoxid, vagy a szerotonin és a dopamin.

A ketamin antidepresszív tulajdonságait jól dokumentálták klinikai vizsgálatokban, a preklinikai vizsgálatok pedig próbálják a hatás hátterében húzódozó mechanizmusokat feltárni. A szer különböző molekuláris és szinaptikus változásokat mediál a hangulatjavító hatásban résztvevő adott agyterülettől függően. Az ezen folyamatok további kutatására irányuló törekvések hozzájárulhatnak ahhoz, hogy el tudjuk különíteni a jótékony hatást az olyan mellékhatásoktól, mint a szívproblémák, a disszociáció, vagy az abúzuspotenciál.

FAROUN MILÁN ENDRE

Az ösztrogén szerepe a női depresszióban

Role of estrogen in treatment of female depression; Qihan Sun, Guangquan Li, Fangyi Zhao, Mengmeng Dong, Wei Xie, Qianqian Liu, Wei Yang, Ranji Cui; Aging (2024), Vol. 16, No. 3

A depresszió a hangulati élet zavarával, anhedóniával, kognitív tünetekkel járó mentális betegség, aminek élettartam-prevalenciája meghaladja a 10%-ot. Nők esetében az előfordulási aránya szignifikánsan, egyes becslések szerint háromszor magasabb, mint férfiak körében. Ez feltételezhetően az ösztrogén- és progeszteronszint ingadozásával függ össze, a jelenséget pedig „női depresszióknak” is nevezik. Ezt a hormonszintváltozást a nők többsége a pubertás és a menopauza közt minden menstruációs ciklusuk során átéli, és a luteális fázisban kóros esetben szorongást, depressziót, álmatlanságot válthat ki, amit premenstruációs diszfóriás zavarnak hívunk. A hormoningadozás hasonló jelentőséggel bír a perinatális és a szülés utáni depresszió kialakulásában is.

A depresszió patogenezisééről több hipotézis is elterjedt, ezek közül a legelfogadottabb jelenleg a monoaminerg hipotézis, ami a szerotonin, a dopamin, és a noradrenalin szintjének csökkenését teszi felelőssé a betegség kialakulásáért. Emellett szerepet tulajdonítanak a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely hiperaktivációjának, a hangulatzavarokat kísérő neuroinflammációnak, és a hippokampusz neuroplaszticitását érintő változásoknak is. Az alábbiakban ezen hipotézisek és az ösztrogén összefüggéseit foglaljuk össze.

Az ösztrogéneknek három típusa (E1, E2, E3) ismert, ezek közül az ösztradiol a biológiailag legaktívabb, mely kapcsolatban áll a másodlagos nemi jellegek kialakulásával és a menstruációs ciklussal.

Az E2 szintjének ingadozása különösen akkor növeli a depresszió kockázatát, ha gyors ingadozásokról van szó. A hormon α és β formában létezik, a 17β -E2 az aktívabb, melyről kimutatták, hogy csökkenti a depressziószerű viselkedéseket és elősegíti a neurogenézist. A 17α -E2 szerepe kevésbé világos, de egyes bizonyítékok arra utalnak, hogy segíthet enyhíteni a metabolikus és gyulladási diszfunkciókat, különösen férfiak esetében.

Az ösztrogének az ösztrogénreceptorokhoz (ER) kötődve működnek, aktiválva a genomiális és nem-genomiális jelátviteli útvonalakat. A genomiális jelátvitel magában foglalja az ösztrogén-receptor komplexek kialakulását, amelyek közvetlenül lépnek kapcsolatba a DNS-sel, míg a nem-genomiális jelátvitel különféle intracelluláris kaskádokat foglal magában. Az ösztradiol aktiválja a MAPK/ERK útvonalat a neokortexben és a PI3K/Akt jelátvitelt a hipotalamuszban, befolyásolva a génexpressziót és a kognitív funkciókat, emellett a komplexek kalciumfüggő csatornákkal is kapcsolatba lépnek. A nukleáris ösztrogénreceptorok, az ER α és ER β , transzkripciós faktorokhoz kapcsolódva részt vesznek a stresszre adott neuroendokrin válaszban, ahol az ER β kulcsszerepet játszik az ösztrogén depresszió ellenes védőhatásainak közvetítésében. Stressz hatására az ER α szintje jelentősen megnő, az ER β szintje pedig lecsökken a tanulással és memóriával összefüggő agyi területeken.

A neuroinflammáció elmélete szerint a stressz mikrogliaaktivációt vált ki, ami gyulladási citokinek termelődéséhez vezet az NLRP3 inflammaszóma útvonalon keresztül. Kimutatták, hogy az ösztrogén szabályozza ezt a gyulladási választ, potenciálisan javítva a depresszív viselkedést. A fitoösztrogén formononetin és a szójában található izoflavonok, amelyek ösztrogénszerű hatásokat mutatnak, képesek visszafordítani a káros mikroglia-polarizációt és gátolni a neuroinflammációs útvonalakat, ami arra utal, hogy az ösztrogén és származékai terápiás szerepet játszhatnak a depresszió kezelésében.

Állatmodellekben az ovariectomia (OVX), ami az ösztrogén megvonását szimulálja, depressziószerű viselkedésformákat és neuroinflammációs válaszokat vált ki, amelyek neuronális vesztéssel, szinaptikus diszfunkcióval, apoptózissal, és a gyulladási tényezők fokozott expressziójával járnak a prefrontális kéregben, a hipotalamuszban, hippocampusban, és az amigdalában. Az ösztrogénszint csökkenése összefügg ezekkel a viselkedésekkel, megnövekedett hippocampusz mikroglia aktivációval, és citokinexpresszióval. Az ösztrogénreceptor

GPER részt vesz az ösztrogén által közvetített neuroprotekciónban, gátolva a gyulladási válaszokat és elősegítve az antiinflammációs tényezőket. Az ER α és ER β receptorok jelen vannak a mikroglia és az asztrociták sejtjeiben, és olyan útvonalakat aktiválnak, amelyek neuroprotektív és anti-inflammációs hatásokhoz vezetnek. Klinikai tanulmányok azt is kiemelték, hogy az ösztrogén szerepet játszik a vér-agy gát integritásának fenntartásában, mivel az ER α és ER β agonisták gátolják a BBB szivárgást, ami további neuroprotektív hatásokra utal.

A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely központi neuroendokrin rendszer, amely szabályozza a stresszválaszokat, befolyásolva különböző fiziológiai folyamatokat, beleértve a gyulladást, az energiatermelést, és a hormonális egyensúlyt. Kimutatták, hogy az ösztrogénkezelés csökkenti a hipotalamuszban a glükokortikoid és mineralokortikoid receptorok expresszióját, ami potenciálisan befolyásolja a stresszhormonok negatív visszacsatolási szabályozását. A HPA tengely nemhez kötött különbségeket is mutat, a nők általában nagyobb hipotalamusz neuronokkal és erősebb ACTH felszabadítással reagálnak a stresszre. Ezenkívül az ER α és ER β receptorok részt vesznek a HPA-tengely szabályozásában, befolyásolva a CRH expresszióját és a stresszválaszt.

A hipotalamusz-hipofízis-gonadális (HPG) tengely egy másik kulcsfontosságú hormonális rendszer, amelyet a HPA-tengely szabályoz és irányítja a petefészkek hormonok, köztük az ösztrogén kiválasztását. Az ösztrogén az agyban is szintetizálódhat, és az ösztrogén receptorokhoz kötődve befolyásolja a transzkripciót. A HPA- és HPG-tengelyek közötti kölcsönhatás összetett, a glükokortikoidok gátolják a GnRH felszabadulását, míg a CRH befolyásolja a GnRH neuronok kibocsátását. A stressz hatással van a GnRH/LH kibocsátási mintázatára, rávilágítva a stressz, a HPA-tengely, és az ösztrogénszintek szabályozásának összetett kapcsolatára.

Az ösztrogén jelentősen befolyásolja a neuroplaszticitást és a szinaptikus funkciókat, különösen a hippocampusban. Az ovariectomia csökkenti a dendritikus tüskesűrűséget és fokozza a hosszú távú potenciálódást, de az E2 pótlása visszafordítja ezeket a hatásokat. Az E2 modulálja a glutamaterg és a GABAerg szinaptikus jelátvitelt, gyors hatásait a GPER és ER receptorok közvetítik, amelyek növelik a szinaptikus sűrűséget és az excitatorikus válaszokat. A krónikus E2 expozíció upregulál olyan fehérjéket, mint a PSD95, elősegítve a tüskékepződést. Az ösztrogén régióspecifikus hatásai a GABAerg szinapszi-

sokra magukban foglalják a GABA transzporter és a glutaminsav dekarboxiláz expressziójának megváltoztatását.

Az agyi eredetű neurotróf faktor (BDNF) létfontosságú a neuronális túléléshez és plaszticitáshoz, az ösztrogén pedig fokozza annak antidepresszív hatásait a CREB és TrkB jelátvitel révén. Az ER β deléció csökkenti a BDNF és a TrkB szinteket a HP-ben és a PFC-ben, de az ER β aktiválása ezt visszafordíthatja és upregulálhatja a szinaptikus fehérjéket. A magas ösztrogénszint szintén csökkentheti a kortikális GABA szintet, potenciálisan növelve a BDNF expresszióját.

Az ösztrogént és agonistáit széles körben alkalmazzák perimenopauzális depresszió kezelésére. A közelmúltban végzett kutatások alapján úgy tűnik, a fitoösztrogén ramostil és az ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen, bár képesek enyhíteni a depresszió tüneteit, a javulás nem szignifikáns. A transzdermális E2 alkalmazása hatékonyabbnak bizonyult. Egyes eredmények arra utalnak, hogy Alzheimer-kórban az időszakos böjtölés és kalóriakorlátozás helyreállítja az ösztrogénhiányt, ezáltal enyhíti a depresszió tüneteit, emellett neuroprotektív hatása van, és javítja a kognitív képességeket.

Fontos kérdés az ösztrogén és a klinikai gyakorlatban alkalmazott antidepresszívumok kapcsolata,

kölcsönhatásai. Az ösztrogén fokozza a fluoxetin, a venlafaxin, és a desipramin hatását, ezen túl imipramin mellé adva növeli annak toxikus hatását. Általánosságban igaz, hogy antidepresszívumokkal együtt alkalmazva mániás tüneteket okozhat. Az escitalopram nem-humán főemlősökben megemeli az ösztrogénszintet, valószínűleg a CRH szint modulálásával. A fluoxetin, úgy tűnik, fajtól, plazmakoncentrációtól, és expozíciós időtől függően génexpressziós változásokon keresztül ösztrogén-szerű és antiösztrogén hatást is kiválthat. Bizonyos, kínai orvoslásban használt növényi készítmények, például az Erxian főzet és a Xiao-chai-hu-tang a hipofízis-hipotalamusz-petefészek tengelyre hatva ígéretes antidepresszív hatással rendelkeznek a perimenopauzális időszakban.

Összefoglalva, az ösztrogén központi szerepet játszik a depresszió patogenezisében és kezelésében, különösen a nők esetében. A neuroinflammációra, a neuroendokrin működésre, és a szinaptikus plaszticitásra gyakorolt hatása számos terápiás célpont lehetőségét tartogatja még. Az ösztrogén és a különböző fiziológiai rendszerek közötti összetett kölcsönhatások megértése hatékonyabb és személyre szabottabb kezelési módokat eredményezhet a jövőben, ehhez azonban további átfogó kutatásokra van szükség.

POLYÁK ELIZA