

Samuel Kohtala, Kaija Järventausta ja Tomi Rantamäki

Neurobiologiset ilmiöt nopean masennuslääkevasteen taustalla

Ketamiinin nopea masennusta lievittävä vaikutus on toistettu lukuisissa kliinisisä tutkimuksissa. Merkittävä osa ketamiinia saavista masennuspotilaista kokee oireidensa lievittyvän jo tuntien kuluessa subanesteettisesta annoksesta, ja vaikutus voi kestää useita päiviä. Tiedeyhteisö on onnistunut selvittämään monia ilmiöitä ketamiinin terapeuttisen vaikutuksen taustalta, mutta tarkka neurobiologinen selitys on yhä epäselvä. Esittelemme keskeisiä kliinisiä ja eläinkokeista saatuja tutkimustuloksia ketamiinin vaikutusten mekanismeista ja peilaamme näitä valikoituihin muihin kokeellisiin nopeavaikutteisiin masennuksen hoitomuotoihin. Nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden kehittämisen kannalta on tärkeää ymmärtää erityisesti niitä neurobiologisia ja psykofyysisen tilan muutoksia, jotka ilmenevät aivoissa lähes välittömänä vasteina nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden akuutteihin farmakologisiin vaikutuksiin.

Masennus on yleinen psykiatrinen häiriö, jonka tyypillisiä oireita ovat pitkittynyt alakuloisuus, anhedonia sekä negatiiviset ja itsetuhoiset ajatukset. Sen vaikutukset ulottuvat syvälle sairastuneen toimintakykyyn, sosiaalisiin suhteisiin ja hyvinvointiin. Masennus heikentää toimintakykyä ja johtaa usein väliaikaiseen tai pysyvään työkyvyttömyyteen. Masennuksen aiheuttamien vuosittaisten kokonaiskustannusten on arvioitu Suomessa ylittävän jo miljardi euroa (1). Kustannuksista noin puolet aiheutuu työkyvyttömyyseläkemenoista (2). Masennustila on myös suurin riskitekijä itsemurhayritysten ja itsemurhien taustalla. Siten on ilmeistä, että masennus tulee tunnistaa varhain ja oireisiin tulee vaikuttaa nopeasti. Tavanomaisen lääkehoidon täysi vaste saavutetaan kuitenkin pitkällä viiveellä, eikä viikkoja kestänyt lääkityskään aina välttämättä johda riittävään hoitovasteeseen. Lääkehoidolle resistentit potilaat hyötyvät usein psykiatrisesta sähköhoidosta, mutta sekin lievittää oireita vasta toistuvien hoitokertojen jälkeen.



Vuonna 2000 julkaistussa tutkimuksessa havaittiin laskimonsisäisen ketamiini-infuusion vaikuttavan masennusoireisiin jo tuntien kuluessa infuusion aloittamisesta (3). Lukuisat riippumattomat kliiniset tutkimukset ovat varmistaneet tämän havainnon, ja ketamiinin käyttö vakavan masennuksen hoidossa on yleistynyt nopeasti (4). Suuri osa potilaista hyötyy ketamiinista, jonka vaikutus kestää päiviä, joskus jopa viikkoja. Osa potilaista ei kuitenkaan reagoi hoitoon toivotulla tavalla tai vaste jää hyvin lyhytkestoiseksi. Erityisesti ketamiinin psykoaktiiviset ominaisuudet ja väärinkäyttömahdollisuudet ovat hidastaneet sen laajamittaista käyttöä masennuksen hoidossa. Ketamiinin masennusta lievittävän vaikutuksen taustalla olevien neurobiologisten mekanismien selvittäminen on keskeistä hoidon optimoimiseksi ja uusien nopeavaikutteisten masennushoitojen kehittämiseksi. Prekliininen ja kliininen tutkimus on selvittänyt ketamiinin vaikutuksia aivoissa, mutta tarkka neurobiologinen selitys sen terapeuttisille vaikutuksille on yhä epäselvä.

Nopeavaikutteinen masennuslääke ketamiini

Ketamiinia käytetään usein kahden optisen stereoisomeerin, S(+)- ja R(-)-ketamiinin, rasemisenä seoksena, mutta saatavilla on myös puhdistettua S-ketamiinia sisältäviä valmisteita. Kemiallisesti ketamiini lukeutuu fensyklidiinin (PCP) tapaan aryylyisykloheksyyliamiineihin. Molemmat aineet salpaavat eksitatorisia glutamaatin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-ionikanavareseptoreja, ja tämän vaikutuksen ajatellaan välittävän aineille tyypillisen dissosiativisen anestesian suurina annoksina (ketamiinilla 1–4 mg/kg laskimoon).

Ketamiini lievittää masennusoireita subanesteettisina pitoisuuksina, ja annokseksi ja antotavaksi on useissa tutkimuksissa ja kliinisessä hoidossa vakiintunut laskimonsisäinen infuusio 0,5 mg/kg noin 40 minuutin aikana (3,4). Vastaavia tuloksia on saatu alustavissa tutkimuksissa myös 50 mg:n nenänsisäisellä ketamiiniannoksella (5). Nenänsisäisen ketamiinin kykyä masennuksen lääkityksenä tuke-

vat myös toisen vaiheen kliinisen kokeen tulokset, jossa erisuuruksilla (28–84 mg) nenänsisäisillä S-ketamiiniannoksilla saavutettiin nopea masennusoireita lievittävä teho (6). Tutkimuksessa havaittiin suurempien annosten pidentävän masennusta lievittävän vaikutuksen kestoa. Alustavaa kliinistä näyttöä on saatu myös esimerkiksi ketamiinin antamisesta suun kautta tai ihon alle. Annosreitistä riippumatta ketamiinin imeytyminen on nopeaa, mutta imeytymisprofiileissa on eroja, mikä saattaa vaikuttaa hoitovasteeseenkin. Ketamiinin masennuslääkevaikutus kestää tyypillisesti päiviä, ja hoitovaste saavutetaan usein uudella lääkemannoksella (4). Toistuvan ja pitkäaikaisen ketamiinilääkityksen turvallisuudesta ei kuitenkaan ole vielä kattavaa tietoa.

Ketamiinin farmakologinen vaikutusprofiili on monipuolinen: se vaikuttaa esimerkiksi opioidireseptoreihin, sigmareseptoreihin, lukuisiin ionikanaviin sekä aivojen kolinergisiin ja aminergisiin järjestelmiin. NMDA-reseptorin salpausta on kuitenkin pidetty olennaisimpana mekanismina ketamiinin masennusta lievittäväälle vaikutukselle (7). Prekliininen tutkimus tukee tätä hypoteesia, sillä eri tavoin NMDA-reseptorien toimintaa estävät lääkeaineet saavat aikaan masennuslääkkeiden kaltaisia käyttäytymismuutoksia koe-eläimissä (8). Toisaalta ketamiinin R-isomeerin on näytetty eläinkokeissa saavan tehokkaammin aikaan näitä käyttäytymisvasteita, vaikka se estää NMDA-reseptoreja pienemmällä affiniteetilla kuin S-isomeeri (9). Kliinisten tutkimustulosten perusteella on puolestaan esitetty S-ketamiinin lievittävän masennusoireita tehokkaasti, mutta suoraa vertailua isomeerien välillä ei ole tehty (10).

NMDA-reseptorin merkitystä masennusta lievittävän vaikutuksen taustalla mutkistavat entisestään havainnot, joiden mukaan myös NMDA-reseptorin glysiinin osittaisella agonistilla GLYX-13:lla on suhteellisen nopeita masennuslääkevaikutuksia (11). Pienellä affiniteetilla ja jänniteriippuvaisesti NMDA-reseptoria salpaavan memantiinin ei puolestaan ole luotettavasti osoitettu lievittävän masennusoireita (12).

Ketamiinin aineenvaihdunta on nopeaa (biologinen puoliintumisaika ihmisellä noin

2–3 tuntia), sen hoitovaikutukset ilmaantuvat usein heti ensimmäisessä mittauspisteessä vain tuntien kuluessa annoksesta ja ovat voimakkaimmillaan seuraavien vuorokausien aikana. Ketamiinin masennusta lievittävä vaikutus säilyy päivien ajan, vaikka sen aktiiviset aineenvaihduntatuotteet ovat jo täysin poistuneet elimistöstä. Ketamiinin vaikutusten ymmärtämiseksi on siten selvitettävä erityisesti niitä muutoksia, jotka ilmenevät aivoissa vasteena ketamiinin akuutteihin farmakologisiin vaikutuksiin.

Vaikka ketamiini salpaa eksitatorisia NMDA-reseptoreja pieninäkin pitoisuuksina, subanesteettinen ketamiini lisää solunulkoisen glutamaatin pitoisuuksia sekä ”herkistää” eksitatorista neurotransmissiota ja aivokuoren ärtyvyyttä (13). Ketamiini lisää aivoissa myös glutaminergisten hermosolujen aktivaatioon liittyviä biologisia merkkiaineita (14). Ketamiinin vaikutuksia ihmisen aivokuoren ärtyvyyteen voidaan kokeellisesti mitata, ja ilmiö on liitetty myös ketamiinin hoitovasteeseen (15). Erään teorian mukaan ketamiinin eksitatoriset vaikutukset välittyvät inhibitoristen gamma-aminovoihappo (GABA)-välineuronien toiminnan eston kautta (niin sanottu disinhibiiohypoteesi) (13). Käsitystä tukevat havainnot, joiden mukaan GABA_A-reseptorien negatiiviset allosteriset muuntajat aiheuttavat koe-eläimille masennuslääkkeille ominaisia käyttäytymismuutoksia (16). Yhtenä kilpailevana (tai täydentävänä) hypoteesina voidaan pitää myös eksitatoristen hermosolujen presynaptisen päätteen toimintaa estävien glutamaatin autoreseptorien (mGlu_{2/3}) toiminnan vähentymistä. Nämä reseptoriantagonistit lisäävät solunulkoisen glutamaatin pitoisuuksia ja saavat eläinmalleissa aikaan masennuslääkkeen kaltaisia vaikutuksia (17).

Glutamaatin lisääntynyt vapautuminen aktivoi glutamaatin alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo (AMPA)-ionikanavareseptorien toimintaa, millä näyttäisi olevan suora yhteys ketamiinin masennuslääkevaikutukseen koe-eläimissä (13).

AMPA-reseptorin toiminnan tehostaminen on liitetty myös masennuslääkevasteille keskeisten solusignaalintireittien muutoksiin. Näistä mainittakoon erityisesti aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) ja sen vaikutuksia välittävän TrkB-reseptorin toiminnan tehostuminen, glykogeenisyntaasikinaasi 3 beetan (GSK3β) toiminnan vähentyminen sekä mTor (siroliimuusin mekaaninen kohde) -välitteisen signaaloinnin aktivoituminen (13).

Kyseiset signaalintimuutokset osallistuvat hermosolujen muovautuvuuteen vaikuttamalla esimerkiksi synaptiseen kesto vahvistumiseen ja uusien synapsien eli hermoyhteyksien syntyyn (18). Nopeat muutokset synaptogeneesissä on liitetty ketamiinin masennuslääkevasteisiin koe-eläimillä. Toisaalta tavanomaiset masennuslääkkeet aktivoivat TrkB-reseptoreja yhtä nopeasti kuin ketamiini, joskin niiden vaikutukset synaptogeneesiin ilmenevät hitaammin (19).

Systeemisen annostelun jälkeen ketamiinin aineenvaihduntatuotteista osa muistuttaa farmakologisilta ominaisuuksiltaan ketamiinia. Tuoreen prekliinisen tutkimuksen mukaan ketamiinin

masennusta lievittävät vaikutukset välittyisivät ketamiinin aineenvaihduntatuotteen hydroksinorketamiinin (HNK) kautta (20). HNK on suhteellisen heikko NMDA-reseptorisaalpaaja eikä aiheuta suurillakaan annoksilla merkittävää sedaatiota (tai psykotomimeettisiä vaikutuksia). HNK:n on esitetty suoraan tehostavan AMPA-reseptorien toimintaa ja sitä kautta välittävän masennuslääkkeen kaltaisia molekulaarisia ja käyttäytymisen muutoksia (20). HNK:n ja muiden AMPA-reseptorien toimintaan vaikuttavien pienmolekyylien tutkimus koe-eläimillä ja erityisesti masennuspotilailla on tärkeää hypoteesin testaamiseksi, etenkin kun tutkimussuuntaus on jo saanut osakseen voimakasta kritiikkiä (21). Tuloksemme viittaavat siihen, että HNK saa aikaan vaatimatonta akuutteja muutoksia TrkB-reseptorin ja GSK3β:n toiminnassa (Samuel Kohtala ym., julkaisemattomia havaintoja).

Ketamiinin masennuslääkevaikutus kestää päiviä

Yhteisiä nimittäjiä nopean masennusta lievittävän vaikutuksen taustalla

Sähköhoito. Nopea masennusoireiden lievittyminen on havaittu myös psykiatrisen sähköhoidon ja joidenkin lääkehoitojen käytön yhteydessä. Ketamiinin vaikutusten peilaaminen psykiatriseen sähköhoitoon ja lääkehoitokokeiluihin voi paljastaa keskeisiä neurobiologisia yhtäläisyyksiä nopean masennuslääkevästeen taustalta (**KUVA**).

Psykiatrisen sähköhoito on ollut käytössä jo 80 vuoden ajan, mutta sen terapeuttisista vaikutusmekanismeista tiedetään yhä vähän. Sähköhoidossa aivoihin johdetaan lyhytkestoinen mutta voimakas sähkövirta, jolloin hermosolujen toiminta ja glutamaatin vapautuminen muuttuvat voimakkaasti, mikä johtaa epileptiseen purkaukseen. Siten sähköhoito osin muistuttaa niin sanottuja kemiallisia konvulsiohoitoja, joiden vaikutuksia ja turvallisuutta on kuitenkin vaikeaa hallita. Sähköhoito toteutetaan nukuksessa lihasrelaksantin vaikutuksen alaisena.

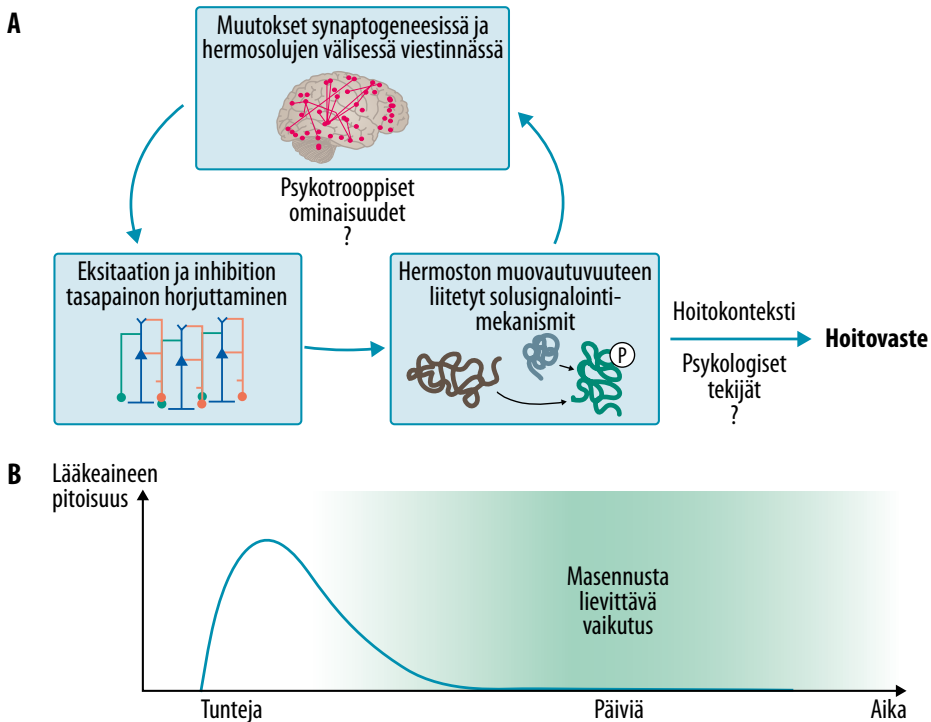
Epileptisen purkauksen tiedetään olevan välttämätön, joskaan ei itsessään riittävä, sähköhoidon hoitovästeen kannalta (22). Eläinkokeissa sähkösokit ja muut sähköhoitoa mallintavat keinot ovat odotetusti lisänneet BDNF:n ja muiden hermosolujen aktiivisuudesta riippuvaisten molekyylien määrää aivoissa (19,23). Sähkösokit lisäävät myös synaptogeneesiä ja neurogeneesiä, joskin vaikutukset moniin ketamiinin masennusvaikutuksiin liitettyihin solusignaalintuutuksiin ovat vaatimattomia (23,24). Toisaalta sähköhoito vaikuttaa masennusoireisiin yleisesti ketamiinia hitaammin.

Aivojen sähköinen toiminta mukautuu lyhytaikaisesti vielä sähköhoidossa aiheutetun epileptisen purkauksen jälkeen. Näistä muutoksista hidasaaltoisen oskillaation (noin 1–4 Hz) lisääntymisen ja ”purskevaimentuman” (burst suppression pattern) on esitetty ennustavan sähköhoidon tehoa ja vaikutuksen nopeutta (22). Purskevaimentuma havaitaan myös syvässä nukuksessa, mikä lienee kannustanut selvittämään anestesian masennusta lievittävää vaikutusta jo vuosikymmeniä sitten. Tulokset ovat kuitenkin jääneet ristiriitaisiksi.

Isofluraani ja gammahydroksibutyraatti. Eräissä inhalaatioanesteetti isofluraanilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa masennusoireiden havaittiin lievittyvän jo tuntien sisällä nukutuksesta (25). Viime vuonna julkaisemamme eläintutkimus osoittaa isofluraanin anesteettisten annosten säätelevän ketamiinin kaltaisia neurobiologisia muutoksia aivoissa (26). Eräillä unilääkkeillä, kuten gammahydroksibutyraatilla (GHB), on esitetty olevan masennusta lievittäviä vaikutuksia, mutta systemaattinen kliininen näyttö tästä puuttuu (27). Pieninä pitoisuuksina GHB:llä on stimuloivia ja euforisoivia vaikutuksia, jotka välittyvät osin GHB-reseptorien välityksellä. Suurina pitoisuuksina GHB lamaa eksitatorista hermovälitystä aktivoimalla GABA_B-reseptoreja. Eksitatorinen hermovälitys heikkenee kuitenkin useimpien GABA-järjestelmää tehostavien lääkeaineiden vaikutuksen alaisena. Koska anestesian mahdolliset masennuslääkevaikutukset ovat mitattavissa vasta heräämisen jälkeen, anestesiasta palautumisen yhteydessä kytkeytyviä neurobiologisia mekanismeja tulee edelleen selvittää.

Skopolamiini on eräissä koisokasveissa esiintyvä tropaanialkaloidi, jonka farmakologiset vaikutukset muistuttavat atropiinia ja muita antikolinergeja. Vuonna 2006 julkaistussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa suoneen annetun skopolamiinin havaittiin lievittävän masennusoireita muutaman päivän kuluessa käsittelystä (28). Eläinmalleissa skopolamiinin masennuslääkevaikutukset on liitetty glutamaatin vapautumiseen ja AMPA-reseptorin sekä BDNF:n toiminnan tehostumiseen. Skopolamiinin mahdolliset masennuslääkevaikutukset muistuttavat siten ketamiinia, joskin aineen hoitovaikutukset näyttävät ilmaantuvan hitaammin. Skopolamiinilla on myös hallusinogeenisiä ominaisuuksia.

Ilokaasu (typpioksiduuli, N₂O) on vanhimpia tunnettuja nukutusaineita. Sen farmakologiset vaikutukset ovat osin epäselviä, mutta sen keskeisiä vaikutuskohteita ja -mekanismeja ovat muun muassa GABA_A-reseptorit, opioidijärjestelmät ja typpioksidin tuotanto. Ilokaasun anesteettisten vaikutusten kannalta tärkein mekanismi lienee kuitenkin NMDA-reseptoripaus. Ketamiinin tavoin ilokaasu luokitellaan



KUVA. Ilmiötä nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden taustalla. **A)** Ketamiinin nopea masennusta lievittävä vaikutus on toistettu lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa. Psykiatrisen sähköhoidon, unideprivaation ja joidenkin muiden farmakologisten yhdisteiden on myös havaittu lievittävän masennusoireita nopeasti, mutta vasteet hoitoihin vaihtelevat suuresti. Aivokuoren ärtyvyyden lisääntyminen (glutaminerginen neurotransmissio), eksitaation ja inhibition tasapainon horjuttaminen, aivojen muovautuvuuteen liitetyt mekanismit ja ilmiöt sekä psykotrooppiset ominaisuudet ovat lähes poikkeuksetta yhteisiä nimittäjiä mahdollisten nopeavaikutteisten masennushoitojen taustalla. Psykologiset tekijät ja hoitokonteksti saattavat vaikuttaa keskeisesti hoitovasteeseen. **B)** Nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden kinetiikka on suhteellisen nopeaa, osa eliminoituu elimistöstä käytännössä minuuteissa. Masennusoireiden lievittyminen havaitaan usein merkittävän osan lääkeaineesta jo poistuttua elimistöstä.

usein dissosiativiseksi anesteetiksi, joka saattaa aiheuttaa ohimeneviä psykotrooppisia vaikutuksia. Pelkällä ilokaasulla on mahdotonta saavuttaa kirurgista anestesiaa, ja sitä käytetäänkin lähinnä lisäanesteettina. Pienempinä pitoisuuksina ilokaasulla on kipua ja ahdistusta lievittäviä vaikutuksia. Ilokaasun NMDA-reseptoreja salpaavat ominaisuudet kannustivat tutkijoita selvittämään, onko aineella ketamiinin kaltaisia nopeita vaikutuksia masennusoireisiin. Pilottimuotoisen sokkoutetun tutkimuksen mukaan ilokaasu (noin 50 %, 60 minuutin ajan) lievitti osalla potilaista masennusoireita (29). Pienen potilasmäärän takia tuloksista ei voida kuitenkaan tehdä selkeitä päätelmiä. Oireet määritet-

tiin noin tunti lääkkeen antamisen lopettamisesta. Ilokaasu poistuu muuttumattomana elimistöstä jo minuuteissa, joten myös sen mahdolliset masennuslääkevaikutukset ilmenevät lääkkeen akuuttien vaikutusten jälkeen.

Psilosybiini. Psykedeelisiä aineita on kehitetty psykiatristen häiriöiden hoidossa pitkään, mutta tieteellinen tutkimus näiden aineiden lääkinnällisistä hyödyistä lähes pysähtyi poliittisen paineen alla 1970-luvulla. Kliininen tutkimus on hiljalleen käynnistymässä uudelleen, ja esimerkiksi *Psilocybe*-sukuun kuuluvissa sienissä esiintyvän psilosybiinin ja muiden serotonergisten psykedeelisten aineiden on havaittu muutamissa pilottitutkimuksissa lievitt-

Ydinasiat

- ▶ Subanesteettinen ketamiini lievittää masennusoireita nopeasti, ja sen käyttö vakavan masennuksen akuuttihoidossa yleistyy.
- ▶ Myös psykiatrisen sähköhoidon sekä ilokaasun, anestesian ja psykedeelisten aineiden on havaittu lievittävän masennusoireita nopeasti.
- ▶ Nopeavaikutteisille masennuslääkkeille yhteistä näyttäisivät olevan aivojen eksitaation ja inhibition tasapainon horjuttaminen, aivokuoren ärtyvyyden lisääntyminen, hermoston muovautuvuuteen liitetyt solusignaalintuutokset ja mahdolliset psykotrooppiset vaikutukset.
- ▶ Usein masennusoireiden lievittyminen havaitaan, kun merkittävä osa lääkeaineesta on jo metaboloitunut tai poistunut elimistöstä.

tävän masennusoireita nopeasti ja pitkäkestoisesti etenkin psykoterapeuttisessa kontekstissa (30,31). Psilosybiini (ihmisellä $T_{1/2}$ suunta otettuna noin 2,5 tuntia) hajoaa elimistössä psilosiiniksi, joka toimii erityisesti 5-HT_{2A-C} -serotonergisten reseptorien osittaisagonistina. Psilosybiinipilottitutkimuksen havaintojen perusteella masennuspotilaiden subjektiivisten kokemusten on esitetty ennustavan hoidon tehoa, mutta tutkimusnäytön perusteella psykedeelisten aineiden masennuslääkevaikutuksista ei vielä voida tehdä kattavia päätelmiä (32).

Ketamiininkaan psykoaktiivisten vaikutusten merkityksestä hoitovasteeseen ei vielä ole kattavaa käsitystä. Useissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu viitteitä siitä, että masennuksen lievittyminen korreloi ketamiinin psykoaktiivisten vaikutusten tai annoksen suuruuden kanssa (33–35). Annoksen, antotavan, hoitoympäristön ja psykologisten tekijöiden merkityksen selvittäminen vaatii laajempia ja kattavampia kliinisiä tutkimuksia.

Hidasaaltotoiminta. Yhdeksi ketamiinin pitkäkestoista kliinistä vastetta ennustavak-

si tekijäksi on esitetty hidasaaltotoiminnan (1–4 Hz) lisääntymistä hoitopäivän jälkeisen yön perusunijaksojen (non-rapid eye movement, NREM) aikana (36). Hidasaaltotoiminnan on havaittu lisääntyvän ketamiinin antamisen jälkeisen unen aikana myös eläimillä (37). Hidasaaltotoiminta vaikuttaisi olevan eräänlainen aivokuoren aktiivisuuden sijaismerkki, sillä sen tiedetään lisääntyvän aivokuoren aktiivisuuden seurauksena (38).

Unideprivaatio. Tunnetuin esimerkki lienee homeostaattinen hidasaaltotoiminnan lisääntyminen vasteena unideprivaation (käytännössä valvottamisen) aikana lisääntyneeseen aivokuoren aktiivisuuteen. Unideprivaatio lievittää masennusoireita nopeasti, mutta vaikutus on väliaikainen, ja usein oireet palautuvat lyhyen unijakson jälkeen (39). Myös päivän aikana toteutettu paikallinen aivoalueen stimuloiminen lisää hidasaaltotoimintaa kyseisellä aivoalueella seuraavan yön aikana. Muutoksen oletetaan liittyvän päivän aikana opitun asian tai toiminnan vahvistamiseen (38). Eräässä prekliinisessä tutkimuksessa on puolestaan havaittu, että ketamiini ja unideprivaatio aiheuttavat samankaltaisia transkriptionaalisia muutoksia sirkadian kelloin komponenteissa ja hermoston muovautuvuuteen liitetyissä molekyyileissä (40). Ketamiinin ja muiden mahdollisten nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden vaikutukset hidasaaltotoiminnan ja vuorokausirytmien säätelyyn ovat mielenkiintoisia, mutta niiden merkityksen ymmärtäminen vaatii runsaasti lisää tutkimusta. Prekliinisessä tutkimuksessa tämä edellyttää lajikohtaisen vuorokausirytmien huomioimista koeasetelmassa, sillä valtaosa laboratorioeläimistä on yöaktiivisia.

Lopuksi

Masennusoireisiin on mahdollista vaikuttaa ketamiinilla hyvin nopeasti ja tehokkaasti. Vastaavia vaikutuksia saatetaan saada aikaan myös monilla muilla kokeellisilla lääkehoidoilla, kuten ilokaasulla ja hallusinogeenilla, mutta tutkimusnäyttö on näiden osalta vielä rajallista. Yhteisiä nimittäjiä mahdollisille nopeavaikutteisille masennuslääkkeille ovat aivojen eksitaation ja inhibition tasapainon horjuttaminen,

aivokuoren ärtyvyyden lisääntyminen, hermoston muovautuvuuteen liitetyt solusignaalointimuutokset sekä mahdolliset psykotrooppiset vaikutukset.

Oireiden lievittyminen havaitaan usein tilanteessa, jossa merkittävä osa lääkaineesta on poistunut elimistöstä, ja siksi erityisesti aivoissa tapahtuvia lääkeaineiden akuuttien farmakologisten vaikutusten aiheuttamia vastemuutoksia tulee selvittää. Lisätutkimusta kaivataan myös eri hoitomuotojen ja niihin liittyvien psykologisten tekijöiden ja hoitokontekstin merkityksestä. Toisaalta kokeellinen tutkimus tuo kiihtyvällä tahdilla lisätietoa muista masennusoireisiin nopeasti vaikuttavista keinoista. Entistä parempien masennuksen hoitomuotojen kehittämiseksi sekä niiden vaikutuksen mittaamiseksi on tehtävä systemaattisia tutkimuksia, joissa hoitovaikutusten yhteisiä neurobiologisia tekijöitä pystytään kartoittamaan.

Yhtään nopeavaikutteista masennuslääkettä ei ole vielä löydetty pelkän eläintutkimuksen kautta – tutkimukset ovat saaneet alkunsa poikkeuksetta kliinisistä havainnoista. Eläinmallien avulla voidaan tutkia masennuksen kaltaista oirehdintaa, mutta mallien yhtäläisyydet kliinisen masennuksen kanssa ovat kyseenalaisia. Toisin sanoen eläinmalleissa toimivia nopeavaikutteisia masennuslääkkeitä löydetään kiihtyvällä tahdilla, mutta havaintojen siirtäminen ihmis-kontekstiin on ollut vaivalloista. ■

* * *

Kiitokset. Tomi Rantamäen tutkimusta rahoittavat Suomen Akatemia ja Innovaatiokeskus TEKES (nykyisin Business Finland). Helsingin yliopisto on jättänyt patenttihakemuksen, jossa esitetään Tomi Rantamäen ja Samuel Kohtalan tutkimushavaintoihin perustuvia uusia keinoja ennustaa nopeavaikutteisten masennushoitojen kuten ilokaasun hoitovastetta.

SAMUEL KOHTALA, proviisori, tutkijakoulutettava

TOMI RANTAMÄKI, neurofarmakologian dosentti, akatemiutkija

Laboratory of Neurotherapeutics, molekulaariset ja integratiiviset biotieteet, bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

KAIIJA JÄRVENTAUSTA, LT, psykiatrian dosentti, kliininen opettaja

Tampereen yliopisto, Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopistollinen sairaala, psykiatrian toimialue

SIDONNAISUUDET

Samuel Kohtala: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö)

Kaija Järventausta: Luento-/asiantuntijapalkkio (Medtronic Oy, Otsuka Pharmaceutical Oy, Lundbeck Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic Oy)

Tomi Rantamäki: Luento-/asiantuntijapalkkio (Aducate, Itä-Suomen yliopisto)

SUMMARY

Neurobiological phenomena behind rapid-acting antidepressant effects

The rapid-acting antidepressant effects of ketamine have been repeatedly demonstrated in a number of clinical trials. Subanesthetic ketamine alleviates depressive symptoms within hours but the underlying mechanisms remain obscure. While many of the important mechanisms related to ketamine's action have been found, the neurobiological explanation still remains inconclusive. In this review we introduce some of the major preclinical and clinical observations pinpointing key neurobiological phenomena associated with rapid antidepressant responses. Some other experimental treatments carrying putative rapid antidepressant potential are also discussed. As the rapid antidepressant effects commonly emerge gradually until the acute effects of the treatments have subsided, understanding the alterations that emerge intrinsically within the brain in response to the treatments is essential.

KIRJALLISUUTTA

1. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, *ym.* Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2011;21: 718–79.
2. Depression. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 6.7.2016]. www.kaypahoito.fi.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, *ym.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Soc Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
4. Taiminen T. Ketamiini masennuksen hoitona. *Duodecim* 2017;133:52–60.
5. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, *ym.* A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970–6.
6. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, *ym.* Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139–48.
7. Murrrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:472–86.
8. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990;185:1–10.
9. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;116:137–41.
10. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, *ym.* Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2016;80:424–31.
11. Preskorn S, Macaluso M, Mehra V, *ym.* Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-Methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J Psychiatr Pract* 2015;21:140–9.
12. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, *ym.* A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163: 153–5.
13. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018;23:801–11.
14. De Bartolomeis A, Sarappa C, Buonaguro EF, *ym.* Different effects of the NMDA receptor antagonists ketamine, MK-801, and memantine on postsynaptic density transcripts and their topography: role of Homer signaling, and implications for novel antipsychotic and pro-cognitive targets in psychosis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2013;46: 1–12.
15. Cornwell BR, Salvatore G, Furey M, *ym.* Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:555–61.
16. Zanos P, Nelson ME, Highland JN, *ym.* A negative allosteric modulator for alpha5 subunit-containing GABA receptors exerts a rapid and persistent antidepressant-like action without the side effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in mice. *eNeuro* 2017;4. DOI 00.1523/ENEURO.0285-16.2017.
17. Witkin JM, Monn JA, Schoepp DD, *ym.* The rapidly acting antidepressant ketamine and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 rapidly engage dopaminergic mood circuits. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 358:71–82.
18. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012;338:68–72.
19. Rantamäki T, Yalcin I. Antidepressant drug action – From rapid changes on network function to network rewiring. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2016;64:285–92.
20. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, *ym.* NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533:481–6.
21. Collingridge GL, Lee Y, Bortolotto ZA, *ym.* Antidepressant actions of ketamine versus hydroxynorketamine. *Biol Psychiatry* 2017;81:e65–7.
22. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, *ym.* The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:814–24.
23. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:18–21.
24. Hansen HH, Rantamäki TPJ, Larsen MH, *ym.* Rapid activation of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) signaling pathway by electroconvulsive shock in the rat prefrontal cortex is not associated with TrkB neurotrophin receptor activation. *Cell Mol Neurobiol* 2007;27: 585–94.
25. Langer G, Karazman R, Neumark J, *ym.* Isoflurane narcosis in depressive patients refractory to conventional antidepressant drug treatment. *Neuropsychobiology* 1995;31:182–94.
26. Anttila H, Ryazantseva M, Popova D, *ym.* Isoflurane produces antidepressant effects and induces TrkB signaling in rodents. *Sci Rep* 2017;7:7811.
27. Bosch OG, Quednow BB, Seifritz E, *ym.* Reconsidering GHB: orphan drug or new model antidepressant? *J Psychopharmacol* 2012;26:618–28.
28. Zanos P, Thompson SM, Duman RS, *ym.* Convergent mechanisms underlying rapid antidepressant action. *CNS Drugs* 2018; 32:197–227.
29. Nagele P, Duma A, Kopec M, *ym.* Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: a proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry* 2015;78:10–8.
30. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, *ym.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:619–27.
31. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, *ym.* Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:193–213.
32. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2018;8:974.
33. Loo CK, Gálvez V, O’Keefe E, *ym.* Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134: 48–56.
34. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, *ym.* Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord* 2014;159:56–61.
35. Niciu MJ, Shovelstul BJ, Jaso BA, *ym.* Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2018;232:310–5.
36. Duncan WC, Selter J, Brutsche N, *ym.* Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 145:115–9.
37. Feinberg I, Campbell IG. Ketamine administration during waking increases delta EEG intensity in rat sleep. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:41–8.
38. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 2014;81:12–34.
39. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:329–36.
40. Orozco-Solis R, Montellier E, Aguilar-Arnal L, *ym.* A circadian genomic signature common to ketamine and sleep deprivation in the anterior cingulate cortex. *Biol Psychiatry* 2017;82:351–60.