

Isflurane produces antidepressant effects and induces TrkB signaling in rodents

Hanna Antila¹, Maria Ryazantseva^{1,2}, Dina Popova¹, Pia Sipilä¹, Ramon Guirado¹, Samuel Kohtala^{1,2}, Ipek Yalcin³, Jesse Lindholm¹, Liisa Vesa¹, Vinicius Sato⁴, Joshua Cordeira⁵, Henri Autio¹, Mikhail Kislin¹, Maribel Rios⁵, Sâmia Joca⁴, Plinio Casarotto¹, Leonard Khiroug¹, Sari Lauri^{1,2}, Tomi Taira^{1,6}, Eero Castrén¹, Tomi Rantamäki^{1,2}

Sci Rep, julkaistu verkossa 10.8.2017

Neurobiologiset mekanismit isofluraanianestesian masennuslääkevaikutusten taustalla

Lyhyt isofluraanianestesia aiheuttaa jyrksijöille masennuslääkkeille tyypillisiä käyttäytymisvaikutuksia. Se säätelee erityisesti ketamiinin nopeavaikutteisiin masennusta lievittäviin ominaisuuksiin liitettyjä solusignaloinnin ja hermosolujen toiminnan muutoksia aivoissa.

Sähköhoidossa potilaan aivoihin johdetaan anestesian aikana lyhytaikainen sähköjännite, joka aiheuttaa epileptistä kohtausta muistuttavan tilan aivotoiminnassa. Kohtauksen jälkeisen purskevaimentuman ilmaantumisen aivosähkökäyrässä (EEG burst suppression) on esitetty ennustavan psykiatrisen sähköhoidon hoitovaikutuksia. Teoriaa tukevat vuosikymmeniä vanhat kliiniset havainnot, joiden mukaan lyhyt purskevaimentumaan johtava anestesia inhaloitavalla isofluraanilla lievittää masennusoireita jo yksittäisen käsittelyn jälkeen. Neurobiologiset mekanismit isofluraanin mahdollisten masennuslääkevaikutusten taustalla ovat kuitenkin täysin selvittämättä.

Tämä tutkimus osoitti lyhyen isofluraanianestesian aiheuttavan samankaltaisia solusignaloinnin muutoksia jyrksijöiden aivoissa kuin ketamiini: aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) reseptorin TrkB:n aktivaatio, sirolimuusin mekaanisen kohteen (mTOR) signaloinnin lisääntyminen ja glykogeenisyntaasikinaasi 3β:n (GSK3β) signaloinnin vähentyminen. Vaikutukset solusignalointiin ovat poikkeuksellisen nopeita ja ilmenevät erityisesti anesteettisilla isofluraanipitoisuuksilla.

Halotaanilla ja sevofluraanilla aiheutetut anestesioidut saavat aikaan samankaltaisia nopeita

muutoksia TrkB- ja GSK3β-signaloinnissa. Yksittäinen isofluraanianestesia aiheuttaa käyttäytymistesteissä masennuslääkkeille ominaisia muutoksia, jotka näyttäisivät välittyvän TrkB-reseptorin kautta. Lyhyt isofluraanianestesia herkistää lisäksi hermosolujen synaptista kestopohvistumista (long-term potentiation) ja aktivoi GABAergisten parvalbumiiniposiitivisten välineuronien toimintaa hippokampuksessa.

GABAerginen neurotransmissio on lisääntynyt vuorokausi isofluraanianestesian jälkeen. Ilmiö on kuitenkin estynyt mutanttihiirillä, joilla TrkB-reseptorin ilmentyminen on merkittävästi vähentynyt spesifisesti parvalbumiiniposiitivisissa välineuroneissa. Synapsien lukumäärä pysyi muuttumattomana vuorokausi isofluraanin vaikutuksen jälkeen, vaikka nopeat muutokset synaptogeneesissä on liitetty ketamiinin masennuslääkevaikutuksiin.

Tulokset antavat tärkeää uutta tietoa isofluraanin (ja sähköhoidon) masennuslääkemekanismeista ja anesteettien neurobiologisista vaikutuksista sekä avaavat täysin uudenlaisen tavan ymmärtää ja kehittää nopeavaikutteisia masennuksen biologisia hoitoja. ■

¹Neurotieteen tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto; ²Fysiologian ja neurotieteen osasto, biotieteiden laitos, bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ³Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg Cedex, France; ⁴School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, Brazil; ⁵Tufts University, Boston, USA; ⁶Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto