

# Fala Niezgodności Przewidywań Psychotycznego Doświadczenia Wywołanego przez Antagonistę Receptora NMDA u Zdrowych Ochotników

Daniel Umbricht, Rene Koller, Franz X. Vollenweider, oraz Liselotte Schmid

original report: [http://www.maps.org/w3pb/new/2002/2002\\_umbricht\\_6013\\_1.pdf](http://www.maps.org/w3pb/new/2002/2002_umbricht_6013_1.pdf)

tłumaczenie: **cjuchu**

**Kontekst:** *Poprzednie badania wskazują, że fala niezgodności (MMN - mismatch negativity - ang.) - mimowolny słuchowy potencjał skojarzony ze zdarzeniem (ERP - event-related potential - ang.) - zależy od funkcjonowania receptora NMDA (w skrócie NMDAR - NMDA Receptor - ang. Jest to receptor synapsy - przyp. tłum.). W celu zbadania czy siła generowania MMN odzwierciedla czynnościowy stan systemu NMDAR u zdrowych wolontariuszy, przeanalizowaliśmy współzależność między MMN zarejestrowanym przed podaniem dragu a późniejszymi odpowiedziami na antagonistę NMDAR - ketaminę lub agonistę 5-HT<sub>2a</sub> - psilocybinę.*

**Metody:** *W dwóch odrębnych badaniach, MMN został zarejestrowany zarówno pod kątem częstotliwości jak i czasu trwania zakłócenia przed podaniem ketaminy lub psilocybiny. Subiektywne i zachowaniowe efekty ketaminy i psilocybiny zostały oszacowane na podstawie Skali Krótkiej Oceny Psychiatrycznej oraz Skali OAV - wskaźnikowa skala stworzona do mierzenia odmienionych stanów świadomości. Współzależności między amplitudami ERP (MMN, N1 i P2) oraz efektami spowodowanymi środkiem zostały obliczone w każdej badanej grupie i ze sobą porównane.*

**Wyniki:** *Mniejsze MMN zarówno dla wysokości jak i trwania zakłócenia znacząco korelowało z mocniejszymi efektami w czasie działania ketaminy lecz nie psilocybiny. Nie zaobserwowano znaczących korelacji dla N1 oraz P2.*

**Konkluzje:** *Mniejsze MMN wskazuje, że system NMDAR (system receptorów NMDA - przyp. tłum.) jest bardziej podatny na zakłócenie przez antagonistę NMDAR - ketaminę. Generowanie MMN zdaje się indeksować czynnościowy stan neurotransmisji transmitowanych NMDAR nawet u badanych, którzy nie okazywali żadnych psychopatologii.*

**Biol Psychiatry 2002;51:400-406 © 2002 Society of Biological Psychiatry**

**Słowa kluczowe:** *Receptor NMDA, receptor 5-HT<sub>2a</sub>, fala niezgodności, psychoza, ketamina, psilocybin.*

*Z Uniwersyteckiego Szpitala Psychiatrycznego w Zurich'u (DU, RK, LS), Wydział Badań Psychiatrycznych;*

*i Uniwersyteckiego Szpitala Psychiatrycznego w Zurich'u (FXV), Zurich, Szwajcaria.*

Prośby przedruku adresować na:

**Dr. D. Umbricht, Psychiatric University Hospital Zurich, Research Department, P.O. Box 68, 8029 Zurich, Switzerland.**

*Otrzymano 8 Marca 2001; poprawiono 19 Lipca 2001; zaakceptowano 27 Lipca 2001.*

©2002 Society of Biological Psychiatry

## Wprowadzenie

Fala niezgodności (MMN) jest słuchowym potencjałem skojarzonym ze zdarzeniem (ERP) indeksującym wykrywanie przetwarzania mimowolnego bodźca zakłócenia (Näätänen 1995). Generowana jest automatycznie z latencją od 100 do 200 ms po pojawieniu się bodźca zakłócającego w jednym z jego wymiarów fizycznych (wysokości, intensywności, trwania, położenia) z poprzedzającej, często powtarzającej się stymulacji standardowej (Näätänen 1995; Novak et al 1990; Ritter et al 1995). Fala niezgodności jest więc przejawem procesu przetwarzania mimowolnego, który przyrównuje bodziec zakłócenia do śladu pamięci czuciowej bodźca standardowego (Näätänen 1990; Novak et al 1990; Ritter et al 1995).

Aktywności w rodzaju fali niezgodności mogą być rejestrowane również u zwierząt i stąd podlegają badaniom ich podstawowego podłoża neurobiologicznego. (Csépe et al 1987; Javitt et al 1994; Javitt et al 1996). Badania na małpach i kotach pokazują, że MMN wyraźnie angażuje pobudzenie warstwy nadziarnistej pierwotnej i wtórnej kory słuchowej (Karmos et al 1998; Javitt et al 1994; Javitt et al 1996). Stawiano hipotezę, że aktywacja ta obejmuje wzbudzenie neuronów piramidowych jako wynik netto dwóch procesów: 1) obniżenia tonicznej inhibicji (dysinhibicji) w wyniku stymulacji przez ton standardowy, i 2) wzbudzenie NMDAR (receptora NMDA) w odpowiedzi na bodziec zakłóceniaowy (Schroeder et al 1997; Karmos et al personal communication; Javitt et al 1996). Funkcje NMDAR są wyjątkowo wrażliwe na potencjał membrany (Cotman et al 1995); stąd, siła pobudzeniowo indukowanego prądu przepływającego przez NMDAR zależy od stopnia neuronowej dysinhibicji. Właściwość ta czyni NMDAR wyjątkowo nadającym się do pośredniczących reakcji warunkowych takich jak MMN. Badania na małpach rzeczywiście dowiodły, że wewnątrzkorowe i systemiczne podanie antagonistów NMDAR wybiórczo zakończyło MMN-o podobne aktywności bez afektowania czuciowych ERP takich jak N1 (Javitt et al 1996; Javitt et al 1994). W dodatku niedawno dowiedliśmy, że ketamina, niekompetytywny (nie rywalizujący) antagonistą NMDAR, wybiórczo osłabia generowanie MMN u ludzi bez redukcji ERP czuciowych (Umbricht et al 2000). Co więcej, ketamina znacznie zredukowała u zdrowych ochotników magnetyczny odpowiednik MMN, MMNm (Sauer et al 2000). Odnotowano, że również podtlenek azotu, antagonistą NMDAR (Jevtovic-Todorovic et al 1998), powoduje znaczącą redukcję MMN (Pang et al 1999). W odróżnieniu, psychotomimetyczna psilocybina nie wpływa znacząco na MMN u zdrowych ochotników, mimo to obniża N1 (Umbricht et al 2001).

Psilocybina (0-fosforyl-4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina) - naturalnie występujący halucynogen indoloaminowy - jest po spożyciu szybko metabolizowany do psylocyny (Hasler et al 1997). U szczurów, psylocyna wiąże się w wysokim powinowactwie z 5-HT<sub>2A</sub> (K<sub>i</sub> = 6.0 nM) a w średnim powinowactwie z receptorem 5-HT<sub>1A</sub> (K<sub>i</sub> = 190 nM) (McKenna et al 1990). Mimo że halucynogeny indoloaminowe wiążą się z różnymi podtypami receptorów serotoninowych, efekty halucynogenne i poznawcze uważa się głównie za występujące poprzez akcję agonistyczną w receptorze 5-HT<sub>2A</sub> (Aghajanian et al 1999a, Vollenweider et al 1998). Ponadto, powinowactwo halucynogenów indoloaminowych w receptorze 5-HT<sub>2A</sub> jest mocno skorelowane z ich halucynogennym oddziaływaniem na ludzi (Aghajanian et al 1999a). Podsumowując, dostępne dowody silnie wskazują na główną rolę NMDAR w generowaniu MMN. Stąd, niedobór w generowaniu MMN, jak ma to miejsce w zaburzeniach neuropsychiatrycznych takich jak schizofrenia (Catts et al 1995; Javitt et al 1995; Umbricht et al 1998) może być przejawem niesprawnej neurotransmisji zależnej od NMDAR (Olney et al 1995; Javitt et al 1991). Ponadto dane te sugerują, że nawet u badanych nie pacjentów, siła generowania MMN może odzwierciedlać funkcjonalną kondycję systemów NMDAR. By zbadać tę hipotezę, sprawdziliśmy współzależność między MMN zarejestrowanym przed podaniem dragu a doświadczeniami psychozo podobnymi i efektami zachowań wywołanymi przez późniejsze podanie ketaminy lub psychotomimetycznej psilocybiny. Ketamina i w mniejszym stopniu psilocybina, mogą u zdrowych ochotników wywoływać oznaki i symptomy, podobne do pewnych psychotycznych objawów

schizofrenii (Krystal et al 1994; Vollenweider et al 1998). W ten sposób postawiliśmy hipotezę, że jeśli siła MMN faktycznie odzwierciedla funkcjonalną kondycję systemu NMDAR (tj. jego wydajność lub redukcję), to efekty ketaminy powinny być bardziej zakłócające (tj. silniejsze u badanych z mniejszą MMN w punkcie odniesienia). Innymi słowy, powinna istnieć odwrotna współzależność między punktem odniesienia MMN a doświadczeniami psychozo podobnymi wywołanymi ketaminą. Z drugiej strony, taka współzależność nie powinna być obserwowana między MMN a efektami psilocybiny.

W celu sprawdzenia tej hipotezy, zostały przeanalizowane dane z dwóch odrębnych badań nad efektami ketaminy i psilocybiny u zdrowych ochotników. Głównym celem obu badań było ocenienie efektów ketaminy lub psilocybiny, odpowiednio, przy wytwarzaniu MMN. Rezultaty tych badań zostały (Umbricht et al 2000) lub będą przedstawione gdzie indziej (Umbricht nie publikowany). Tutaj sprawozdajemy jedynie sesję z podaniem aktywnego dragu (odpowiednio zastrzyk z ketaminy lub podanie psilocybiny).

## Metody i Materiały

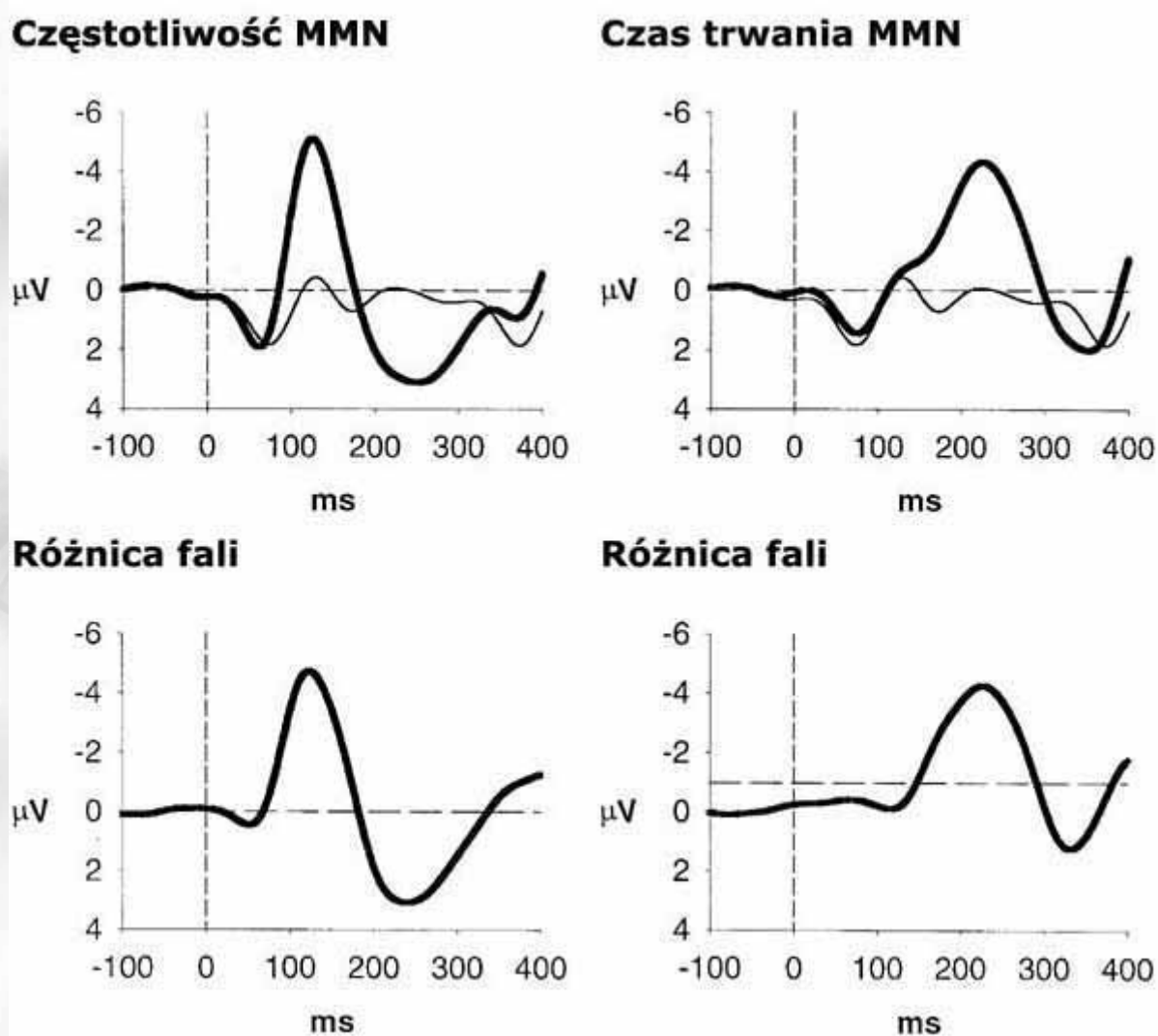
Przeanalizowane zostały dane z dwóch odrębnych badań nad efektami ketaminy i psilocybiny u zdrowych ochotników (badania ketaminy: N = 20, M/K = 14/6, średni wiek =  $24.6 \pm 2.9$  l; badania psilocybiny: N = 18, M/K = 10/8, średni wiek =  $25.1 \pm 4.3$  l). Szczegóły metodologii - w wielu aspektach identyczne dla obu badań - przedtem zostały opublikowane (Umbricht et al 2000). Oba badania zostały zatwierdzone przez komisję etyki Uniwersyteckiego Szpitala Psychiatrycznego Zurichu. Pokróctce, przed dopuszczeniem do badań, wszyscy badani przeszli szczegółowe sprawdzenie gwarantujące nieobecność jakiegokolwiek osobistej lub rodzinnej historii psychiatrycznej i podpisali świadomą zgodę po tym jak szczegółowo zostali poinformowani o badaniu i oczekiwanych efektach dragu. W obu badaniach badani przeszli dwie sesje (placebo/aktywny drag) w losowej i zbalansowanej kolejności. Ketamina została podana dożylnie (dawka bolusa 0,24 mg/kg była podawana przez 5 minut, następnie zastrzyk podtrzymaniowy z ketaminy w ilości 0.9mg/kg/godzinę był rozpoczynany po 5 minutowej przerwie). Psilocybina była podawana w dawce 0,28 mg/kg. Sporządzano jedynie raport o aspektach sesji z aktywnym dragiem.

W każdej sesji, zbierane były zapisy EEG przy pomocy Neuroscan Scan system (Neuroscan Labs; Sterling Virginia) pozyskiwane z 28 położań na skórze czaszki, składających się ze standardowego rozmieszczenia 10/20, plus prawy i lewy wyrostek sutkowaty ucha, wraz z prawymi pionowymi i poziomymi elektrodami EOG. Elektroda umieszczona na nosie służyła jako odnośnik. Impedancja elektrod utrzymywana była poniżej 5k $\Omega$ . Częstotliwość próbkowania wynosiła 500 Hz.

Stymulacja słuchowa składała się ze standardu 100 ms, 1000 Hz zmiksowanego z zakłóceniem pikowym 100ms, 1500 Hz i z zakłócenia okresowego 250 ms, 1000 Hz. Stymulacja była prezentowana w ustalonej kolejności (dziewięć standardów, jedno zakłócenie pikowe, dziewięć standardów, jedno zakłócenie okresowe) z początkowym bodźcem asynchronii ustawionym na 300 ms, stymulacja była prezentowana przez słuchawki z wkładką piankową przy nominalnej intensywności 75 dB SPL. Czas wznoszenia/opadania wynosił 5 ms dla wszystkich stymulacji. Stymulacje prezentowane były w czterech blokach przy całkowitej ilości 1517 stymulacji. W czasie prezentacji słuchowej próby wzorca badani przeprowadzali wzrokowy Test Ciągłego Wykonywania AX (AX-Continuous Performance Task - "AX-CPT") (gdzie A i X to litery w różnych sekwencjach, będące bodźcami stymulującymi w badaniu - przyp. tłum).

Dla analiz słuchowych ERPs stworzone zostały epoki ze 100 ms bazą przedbodźcową i 500 ms interwałem pobodźcowym. Po korekcie poziomych ruchów oka i mrugania, okresy z amplitudami przekraczającymi  $\pm 75 \mu\text{V}$  dla jakiegokolwiek elektrody z wyjątkiem pionowego prowadzenia oka były wykluczane z dalszego uśredniania. W następstwie odrzucenia artefaktu, epoki uśredniane były

offline dla każdego badanego i typu bodźca, oraz były filtrowane cyfrowo filtrem dolnoprzepustowym o częstotliwości 15 Hz (24 dB dołu). Analizy skupiono na N1 i P2 dla standardowej stymulacji i generowaniu MMN dla pików i trwania zakłócenia stymulacji co zmierzono na elektrodzie Fz. Amplituda N1 została zmierzona jako szczytowa ujemność w przedziale latencji 50-150 ms; amplituda P2 jako szczytowa dodatniość w przedziale latencji 150-250 ms. Fala niezgodności dla zakłóceń pikowych została zmierzona jako szczytowa ujemność w przedziale czasu latencji 100-225ms, a MMN dla czasu trwania zakłóceń w przedziale 200-300 ms na różniących się kształtach fali (zakłócenie minus standardowe kształty fali; patrz Rysunek 1). Kształty fal zostały matematycznie uwspółrzednione do średniego odnośnika wyrostka sutkowego przed wykryciem pików.



Rysunek 1. ERPs dla standardowej stymulacji (cienka linia, oba górne wykresy) i częstotliwość zakłóceń (gruba linia, lewy górny wykres) i czasu trwania zakłóceń (gruba linia, prawy górny wykres). Fale różnic (ERP dla stymulacji zakłóconej minus ERP dla stymulacji standardowej) przedstawione są na dolnych wykresach (lewy wykres: stan częstotliwości zakłócenia; prawy wykres: trwanie stanu zakłócenia). Amplitudy MMN zostały zmierzone na tych różnicach fal.

Oznaki i symptomy wywołane drakiem zostały oszacowane zarówno na podstawie skali wskaźnikowej obserwatora badającego, Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) (Overall et al 1962), oraz w skali samooceny (the OAV questionnaire [Dittrich 1998]). Zastosowana została asekuracyjna wersja BPRS ze skalą punktów od 1 do 7 (Woerner et al 1988). W analizie tej została wykorzystana całkowita punktacja BPRS i punktacja współczynnika psychozy BPRS (suma elementów "pojęciowej dezorganizacji", "podejrzliwości", "zachowań halucynacyjnych", "niezwykłości treści myślowej"). Mimo że poprzednio do oszacowania symptomów psychotycznych wywołanych

dragiem u zdrowych ochotników zastosowana została skala BPRS (Krystal et al 1994; Anand et al 2000), nie została ona stworzona i uprawomocniona do takiego celu i dlatego nie może oddać pewnych bardziej subtelnych efektów wywołanych psychotomimetykami. Z tego powodu, jako dodatkową ocenę, postanowiliśmy wykorzystać kwestionariusz OAV (wskaźnikowa skala stworzona do mierzenia odmienionych stanów świadomości - przyp. tłum). Kwestionariusz OAV jest ilustracyjnym odpowiednikiem wersji kwestionariusza APZ, który został odpowiednio uprawomocniony jako narzędzie do mierzenia odmiennych stanów świadomości (Dittrich 1998; Bodmer et al 1994). Zawiera otrzymane na drodze przeanalizowanego czynnika trzy podskale: "Oceaniczna Bezgraniczność" ("Oceanic Boundlessness (OSE)"), "Lęk przed Rozpadem Ego" ("Dread of Ego Dissolution (AIA)") oraz "Wizjonerska Restrukturalizacja" ("Visionary Restructuralization (VUS)"). "Oceaniczna Bezgraniczność" opisuje pozytywny stan podobny do doświadczeń mistycznych. "Lęk przed Rozpadem Ego" odzwierciedla nieprzyjemny stan charakteryzujący się niepokojem, odczuciami bycia odłączonym od otoczenia, i nie kontrolowania własnych myśli. "Wizjonerska Restrukturalizacja" odnosi się do doświadczeń iluzorystycznych, idei odniesienia, oraz zmian w znaczeniu rzeczy. Badani byli proszeni o wypełnienie tego kwestionariusza wieczorem po każdej sesji badań. Wszyscy badani w badaniach ketaminowych i 16 badanych w badaniach psilocybinowych zwrócili kompletnie wypełnione kwestionariusze po sesji z aktywnym dragiem. Analizy statystyczne zostały więc wykonane na podstawie danych od tych badanych.

Współzależności iloczynu Pearsona zostały wliczone między wskaźniki ERP (amplitudy N1, P2, średniego MMN, i MMN dla częstotliwości i czasu trwania oddzielnych zakłóceń) a wskaźniki zachowania (całkowita punktacja BPRS, punktacja współczynnika psychozy BPRS, całkowita punktacja OAV i jej trzy czynniki.) osobno dla badań ketaminy i psilocybin. Współzależności zostały porównane między grupami stosując ANOVAs ze wskaźnikami zachowania jako zmiennymi zależnymi, grupą członkostwa (drag) zakodowaną jako atrapa zmiennej, i wskaźnika ERP jako zmiennej towarzyszącej (ang.covariate). Poziomy alfa o wartości 0,05 były traktowane jako znaczące.

## Wyniki

Zarówno podanie ketaminy jak i psilocybin wywołało silny wpływ na zachowanie czego dowodzą znaczne wzrosty totalnej punktacji BPRS i czynnika BPRS psychozy oraz silnych efektów subiektywnych wykazanych kwestionariuszem OAV (patrz Tabela 1). Wzrost totalnej punktacji BPRS i punktacji czynnika psychozy był wyższy w czasie podania ketaminy niż w czasie podania psilocybin. Różnica punktacji dla czynnika BPRS psychozy była znaczna ( $t=3.15$ ,  $df=35$ ,  $p<0,05$ ). Jednak subiektywnie ocenione efekty ketaminy i psilocybin szacowane przy pomocy skali OAV i jej trzech czynników nie były znacząco różne (patrz Tabela 1).

**Tabela 1. Punktacja OAV i BPRS po podaniu Ketaminy i Psilocybiny.**

	Ketamina		Psilocybina		Znaczenie
	Średnia ± SD	Zasięg	Średnia ± SD	Zasięg	
Całkowity wynik OAV	2257 ± 947	1006 do 4282	2126 ± 1141	60 do 3836	$t=0,38, df=34, p=0,7$
Wynik OSE	938 ± 511	94 do 2125	880 ± 583	0 do 1812	$t=0,32, df=34, p=0,8$
Wynik AIA	645 ± 408	71 do 1502	543 ± 523	1 do 1475	$t=0,66, df=84, p=0,5$
Wynik VUS	673 ± 292	182 do 1177	703 ± 361	58 do 1201	$t=0,27, df=34, p=0,8$
Całkowity wynik BPRS	31,5 ± 7,9 <sup>a</sup>	20 do 52	27,5 ± 9,0 <sup>a</sup>	18 do 53	$t=1,80, df=85, p=0,08$
Współczynnik psychozy BPRS	9,2 ± 2,8 <sup>b</sup>	4 do 13	6,5 ± 2,5 <sup>b</sup>	4 do 15	$t=3,15, df=35, p<0,05$

BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale (Skala Krótkiej Oceny Psychiatrycznej)  
 OSE - Oceanic Boundlessness (Oceaniczna Bezgraniczność)  
 AIA - Dread of Ego Dissolution (Lęk przed Rozpadem Ego)  
 VUS - Visionary Restructuralization (Wizjonerska Restrukturalizacja)  
<sup>a</sup>Minimum = 18  
<sup>b</sup>Minimum = 4

**Tabela 2. Średnie Maksymalne Amplitudy i Latencje MMN, N1 i P2 na elektrodzie Fz**

		Badanie Ketaminy		Badanie Psilocybiny		Znaczenie	
		Maksimum amplitudy	Maksimum latencji	Maksimum amplitudy	Maksimum latencji	Amplituda <sup>a</sup>	Latencja <sup>a</sup>
MMN	Szczyt Zakłócenia	-5,4 ± 2,02	126 ± 15	-5,1 ± 3,3	129 ± 16	$t=-0,46, p=0,6$	$t=0,52, p=0,6$
	Trwanie Zakłócenia	-4,3 ± 1,9	228 ± 20	-4,6 ± 2,4	227 ± 20	$t=0,49, p=0,6$	$t=0,11, p=0,9$
N1		-0,6 ± 0,9	129 ± 20	-0,6 ± 0,8	133 ± 9	$t=0,14, p=0,9$	$t=0,73, p=0,5$
P2		0,8 ± 0,5	177 ± 21	0,9 ± 0,9	181 ± 21	$t=0,51, p=0,6$	$t=0,64, p=0,5$

Amplitudy ± SD w  $\mu V$   
 Latencje ± SD w ms  
 MMN - Fala niezgodności  
<sup>a</sup>df = 36

Amplitudy maksymalne i latencje N1, P2, i MMN dla szczytu i czasu trwania zakłóceń przed podaniem dragu nie różniły się pomiędzy badanymi z badania ketaminy i tymi z badania psilocybiny (patrz Tabela 2). W badaniu ketaminy, średnia amplituda MMN przed podaniem dragu znacząco korelowała z totalnym wynikiem BPRS, totalnym wynikiem OAV i wynikami jego trzech czynników (patrz Tabela 3). Badani z mniejszymi amplitudami doświadczyli silniejszych efektów w trakcie działania ketaminy. Badając MMN odrębnie pod kątem częstotliwości i odrębnie pod kątem trwania zakłóceń, zaobserwowaliśmy znaczne korelacje między MMN dla trwania zakłóceń a totalnym wynikiem OAV i jego trzech czynników (patrz Tabela 3 i Rysunek 2). Korelacja z totalnym wynikiem BPRS nie osiągnęła większego znaczenia. Podobnie, korelacje między MMN dla częstotliwości

zakłóceń i totalne wyniki OAV i czynników OSE i VUS były znaczące, podczas gdy korelacja z całkowitym wynikiem BPRS spadła poniżej poziomu znaczenia. W odróżnieniu, w badaniu psilocybiny, nie zaobserwowano żadnych znaczących korelacji między średnim MMN lub odrębnymi MMNs i jakimikolwiek kryteriami zachowań; jednakże, jedynie korelacja między średnim MMN i całkowitym wynikiem OAV była znacznie większa w grupie ketaminy niż w grupie psilocybiny (patrz Tabela 3). Ani szczyty amplitud N1 ani P2 nie były znacząco skorelowane z jakąkolwiek miarą zachowania zarówno w badaniach ketaminy jak i psilocybiny.

**Tabela 3. Korelacje amplitud MMN zapisane przed podaniem dragu a efektami wywołanymi dragiem.**

	Średnie MMN			Szczyt MMN			Trwanie MMN		
	r	F <sup>a</sup>	Sig	r	F <sup>a</sup>	Sig	r	F <sup>a</sup>	Sig
Całkowity wynik OAV		4,06	0,5		2,51	0,12		1,26	0,27
Zastrzyk ketaminy	0,74 <sup>b</sup>			0,63 <sup>c</sup>			0,64 <sup>c</sup>		
Podanie psilocybiny	0,37			0,33			0,38		
Wynik AIA		0,77	0,39		0,10	0,76		0,77	0,39
Zastrzyk ketaminy	0,45 <sup>d</sup>			0,27			0,52 <sup>d</sup>		
Podanie psilocybiny	0,24			0,22			0,24		
Wynik OSE		3,84	0,06		4,12	0,05		0,75	0,39
Zastrzyk ketaminy	0,65 <sup>c</sup>			0,65 <sup>c</sup>			0,45 <sup>e</sup>		
Podanie psilocybiny	0,27			0,26			0,39		
Wynik VUS		2,09	0,16		1,39	0,25		0,38	0,54
Zastrzyk ketaminy	0,63 <sup>c</sup>			0,53 <sup>d</sup>			0,58 <sup>c</sup>		
Podanie psilocybiny	0,38			0,30			0,44		
Całkowity wynik BPRS		0,68	0,42		0,26	0,62		0,15	0,69
Zastrzyk ketaminy	0,48 <sup>d</sup>			0,41 <sup>e</sup>			0,39 <sup>e</sup>		
Podanie psilocybiny	0,38			0,38			0,33		
Współczynnik psychozy BPRS		0,37	0,55		0,18	0,68		0,05	0,83
Zastrzyk ketaminy	0,35			0,34			0,26		
Podanie psilocybiny	0,38			0,42 <sup>e</sup>			0,29		

Wartości F i poziomy znaczenia (ważności) podane są dla interakcji drag x pomiar ERP w wariacyjnej (univariate) ANOVA z miarą zachowania jako zmienną zależną, grupą członkostwa (drag) jako czynnikiem niezależnym i pomiarem ERP jako kowariancją (covariate). Znacząca wartość dla interakcji wskazuje, że korelacje w dwóch grupach są znacząco różne.

MMN - Fala niezgodności

AIA - Dread of Ego Dissolution (Lęk przed Rozpadem Ego)

OSE - Oceanic Boundlessness (Oceaniczna Bezgraniczność)

VUS - Visionary Restructuration (Wizjonerska Restrukturalizacja)

BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale (Skala Krótkiej Oceny Psychiatrycznej)

<sup>a</sup>df = 1,30

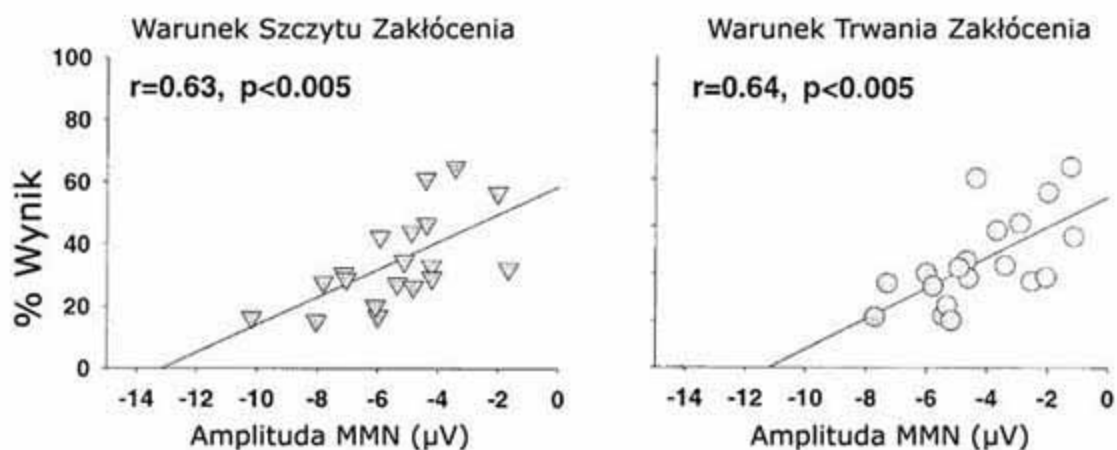
<sup>b</sup>p < 0,001 (dwustronny) (2-tailed)

<sup>c</sup>p < 0,005 (dwustronny) (2-tailed)

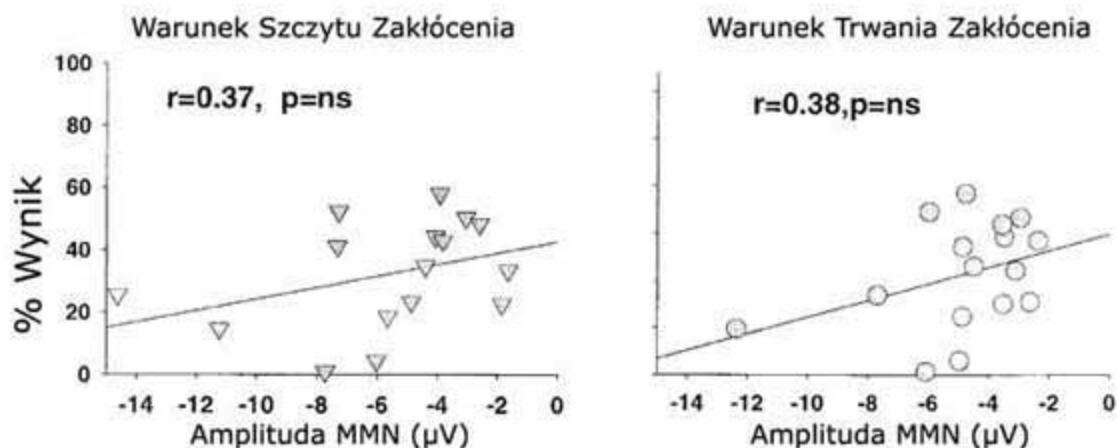
<sup>d</sup>p < 0,05 (dwustronny) (2-tailed)

<sup>e</sup>p < 0,1 (jednostronny) (2-tailed)

## Całkowity wynik OAV podczas działania Ketaminy



## Całkowity wynik OAV podczas działania Psilocybiny



Rysunek 2. Wykres rozrzutu (scatterplot) MMN dla szczytów oraz trwania zakłóceń przed podaniem dragu i subiektywne doświadczenia w czasie działania Ketaminy (górne wykresy) lub Psilocybiny (dolne wykresy) oszacowane auto kwestionariuszem OAV. Punkcja OAV wyrażona jest jako procent maksymalnie możliwych do uzyskania punktów.

## Omówienie

Poprzednie badania dowiodły, że słuchowy potencjał MMN skojarzony ze zdarzeniem jest znacznie zredukowany lub zniesiony przez antagonistów NMDAR u ludzi i naczelnych, wskazując na rolę NMDAR przy jego tworzeniu (Umbricht et al 2000; Javitt et al 1996; Sauer et al 2000; Pang et al 1999). Niedawno zrelacjonowaliśmy, że ketamina znacznie redukuje MMN u zdrowych ochotników (Umbricht et al 2000). W tym dodatkowym badaniu, sprawdziliśmy hipotezę, że MMN u tych zdrowych ochotników - zapisane przed podaniem dragu - powinno korelować z psychozo podobnymi efektami zachowania i doświadczeniami wywołanymi przez późniejsze podanie antagonisty NMDAR - ketaminy. Faktycznie, odkryliśmy silne korelacje między wielkością MMN w stanie bazowym i subiektywnie ocenione efekty wywołane ketaminą, podczas gdy efekty ocenione klinicznie pokazały słabsze korelacje aczkolwiek we właściwym kierunku. W przeciwieństwie do badania psilocybiny, żadna z odpowiadających korelacji nie osiągała znaczenia. Ponadto, znaczne korelacje obserwowane były jedynie dla amplitud MMN, lecz nie między efektami ketaminy a amplitudami czuciowego ERPs N1 i P2 (tj. z tymi ERPs, które uważano, za mniej zależne od funkcjonowania NMDAR, i faktycznie

nie są osłabiane przez blokadę NMDAR u ludzi (Umbricht et al 2000). Dlatego nasze odkrycia udzielają pewnego wsparcia hipotezie, że siła generowania MMN wyrażona w jej amplitudzie odzwierciedla odporność systemu NMDA na zaburzenia wywołane dotkliwym potraktowaniem antagonistami NMDAR. Poprzednio zostało dowiedzione, że względne podobieństwo enantiomerów (S) i (R)-ketaminowych w zespole NMDAR koreluje ze stopniem doświadczeń psychozo podobnych (Oye et al 1992; Vollenweider et al 1997). Dlatego siła farmakologicznie wywołanego deficytu w funkcjach zależnych od NMDAR jest odzwierciedlona w sile symptomów psychozo podobnych. I odwrotnie, silniejsze efekty psychozo podobne przy tej samej dawce antagonistów NMDAR odzwierciedlają odpowiednio większe zakłócenie w neurotransmisjach zależnych od NMDAR. Przy korelacji MMN z psychozo podobnymi efektami ketaminy, MMN - zapisane w normalnym stanie świadomości - może być uważane za wskaźnik *in vivo* podatności na zakłócenie systemów zależnych od NMDAR. W ten sposób MMN stanowi pewną informację o funkcjonalnym "stanie" neurotransmisji przekazywanych NMDAR: im mniejsze wskazania MMN tym mniej odporny lub mniej zredukowany system NMDAR; taki system jest również bardziej zakłócony przez antagonistów NMDAR zadanych we współmiernych dawkach. Fakt to, jednakże, że w badaniu psilocybiny obserwowane były podobne, aczkolwiek słabsze korelacje, które - z wyjątkiem korelacji między średnim MMN a całkowitym OAV - nie były znacząco różne od odpowiadających im korelacji w badaniu ketaminy, wskazując, że mniejsze MMN może również objawiać ogólną podatność na efekty psychotomimetyków. Co ciekawe, zarówno antagoniści NMDAR i agoniści receptora 5-HT<sub>2A</sub> wywołują nadmierne uwolnienie glutaminianu, dzieląc tym samym ostateczne wspólne podejście, które zaproponowano do wytłumaczenia ich pokrywających się efektów kognitywnych i psychotomimetycznych (Aghajanian et al 2000; Aghajanian et al 1999b; Moghaddam et al 1997; Moghaddam et al 1998). W dodatku, zarówno antagoniści NMDAR i 5-HT<sub>2A</sub> prowadzą u ludzi do nadmiernego uwolnienia dopaminy (Kegeles et al 2000; Breier et al 1998; Vollenweider et al 2000; Vollenweider et al 1999). Innymi słowy, oba związki zdają się wywoływać anomalie w dynamice tych systemów neuroprzekaźników. Wyobrażalne jest, lecz spekulatywne, że funkcjonalny stan NMDARs może modulować efekty agonistów 5-HT<sub>2A</sub> przy uwalnianiu glutaminianu i dopaminy. Przy takim scenariuszu, po sile MMN jako zawoalowanej ekspresji funkcjonowania NMDAR można by oczekiwać, że pokaże pewne korelacje z efektami wywołanymi agonistą 5-HT<sub>2A</sub>. Wyniki naszych badań zgodne są z takim poglądem.

Zastosowaliśmy wersję analogiczną skali kwestionariusza APZ (Dittrich 1998; Bodmer et al 1994) by ocenić subiektywne efekty wywołane dragiem. Choć mniej znana niż BPRS, skala ta została specjalnie stworzona i zatwierdzona do mierzenia odmienionych stanów świadomości wywołanych dragami u zdrowych badanych; jednak, w ostatnich badaniach, pacjenci schizofreniczni ocenili kwestionariusz OAV jako średni do bardzo dobrego instrument do oceniania ich psychotycznych doświadczeń (Gouzoulis-Mayfrank et al 1998). Ponadto, główny składnik analizy wykazał podobną, trój czynnikową konstrukcję u pacjentów schizofrenicznych, taką jak u zdrowych ochotników w odmienionych stanach świadomości, popierając obserwację, że symptomy wywołane psychotomimetykami u zdrowych badanych przypominają psychotyczne objawy schizofrenii. Przekonano się w dodatku, że całkowity wynik OAV znacznie koreluje z wynikiem czynnika zaburzenia myśli w skali BPRS. W ten sposób wnioski te mocno sugerują, że subiektywnie oceniane efekty wywołane dragiem u zdrowych ochotników są podobne do autentycznego doświadczenia psychotycznego. Stosowanie takiej skali auto oceny w szczegółowy sposób pozwala na oddanie efektu dragu, który nie zawsze zdaje się możliwy z BPRS, koncentrującej się na pewnych kluczowych symptomach psychotycznych, lecz mogącej zawieść w szacowaniu efektów bardziej subtelnych, szczególnie u badanych, którzy stali się zupełnie zamknięci i niemi. Może to wyjaśniać dlaczego w naszych badaniach korelacje wyników MMN i BPRS były słabsze.

Badania te mają kilka ograniczeń. Nie odczytaliśmy z krwi poziomów ketaminy i psilocyny, głównego aktywnego metabolitu psilocybiny. Chociaż dla każdej osoby stosowaliśmy tę samą dawkę na

kilogram wagi ciała, nie można wykluczyć, że aktualna koncentracja ketaminy i psilocybiny i ich psychoaktywnych metabolitów w receptorze różniła się między badanymi, stąd wyjaśnienie różności w sile efektów subiektywnych. Lecz, ponieważ MMN zostało zapisane przed podaniem dragu, taka możliwość może prawie wyjaśnić nasze wnioski póki ktoś nie założy raczej nieprzekonujących korelacji między siłą generowania MMN a czynnikami wpływającymi na metabolizm ketaminy i psilocybiny lub ich przedostania się przez barierę krew mózg. Po drugie, ilość badanych dostępnych w analizie subiektywnie ocenianych efektów była niższa w badaniu psilocybiny, redukując tym samym zdolność znalezienia istotnych korelacji w tej grupie. Po trzecie, przeprowadziliśmy wielokrotne analizy korelacyjne, stąd zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia błędów typu I (type-I errors); jednakże przeciwko naszym wynikom będącym szansą odkrycia, mógłby przemawiać całościowy wzorzec znaczących korelacji (tylko między MMN a efektami zachowania i tylko przy badaniu ketaminy). Na zakończenie, wyniki naszych badań sugerują, że MMN w normalnym stanie świadomości jest wskaźnikiem podatności na zakłócenie systemów zależnych od NMDAR u zdrowych ochotników. Mniejsze MMN objawiało stan, który był bardziej podatny na zakłócenie, tak więc funkcjonalnie bliższy do niesprawnego systemu NMDAR. Generowanie MMN zdaje się indeksować funkcjonalny stan transmisji przekazywanych NMDAR, nawet u badanych, którzy nie okazują żadnych psychopatologii. Tak oto MMN może stać się użytecznym narzędziem w badaniach nad funkcjonowaniem NMDAR u ludzi.

*Sfinansowano dotacjami Swiss National Science Foundation dla Dr. Umbricht (SNF 32-050957.97) i dla Dr. Vollenweider (SNF 3200040900.94), oraz z Instytutu Badawczego Hefftera (Heffter Research Institute - USA).*

## Odnosiniki

1. Aghajanian GK, Marek GJ (1999a): Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacol* 21:16S-23S.
2. Aghajanian GK, Marek GJ (1999b): Serotonin, via 5-HT<sub>2A</sub> receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res* 825:161-171.
3. Aghajanian GK, Marek GJ (2000): Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 31:302-312.
4. Anand A, Charney DS, Oren DA, et al (2000): Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 57:270-276.
5. Bodmer I, Lamparter D, Dittrich A (1994): Aussergewöhnliche Bewusstseinszustände -ihre gemeinsame Struktur und Messung. In: Dittrich A, Hofmann H, Leuner H, editors. *Welten des Bewusstsein, Vol 3: Experimentelle Psychologie, Neurobiologie und Chemie*. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung, pp 45-58.
6. Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L et al (1998): Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse* 29:142-147.
7. Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S et al (1995): Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:213-219.
8. Cotman CW, Kahle JS, Miller SE, Ulas J, Bridges RJ (1995): Excitatory Amino Acid Neurotransmission. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth*

- Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp 75-85.
9. Csépe V, Karmos G, Molnar M (1987): Effects of signal probability on sensory evoked potentials in cats. *Inter J Neurosci* 33:61-71.
  10. Dittrich A (1998): The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. [Review] [17 refs]. *Pharmacopsychiatry*31 (suppl 2):80-84.
  11. Gouzoulis-Mayfrank E, Habermeyer E, Hermle L, Steinmeyer AM, Kunert HJ, Sass H (1998): Psychedelic-like phenomena are common features of acute endogenous psychotic states: results of an empirical study. *Eur Psychiatry* 13:399-406.
  12. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bar T, Vollenweider FX (1997): Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3 acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*72:175-184.
  13. Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W (1995): Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:550-558.
  14. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC (1996): Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:11962-11967.
  15. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Vaughan HG, Arezzo JC (1994): Detection of stimulus deviance within primate primary auditory cortex: intracortical mechanisms of mismatch negativity (MMN) generation. *Brain Res*667:192-200.
  16. Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148:1301-1308.
  17. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al (1998): Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Med* 4:460-463.
  18. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, et al (2000): Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48:627-640.
  19. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al (1994): Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51:199-214.
  20. McKenna DJ, Repke DB, Lo L, Peroutka SJ (1990): Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropharmacol* 29:193-198.
  21. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D (1997): Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 17:2921-2927.
  22. Moghaddam B, Adams BW (1998): Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 281:1349-1352.
  23. Näätänen R (1990): The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavi Brain Sci* 13:201-288.
  24. Näätänen R (1995): The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear*16:6-18.
  25. Novak GP, Ritter W, Vaughan HG, Wiznitzer ML (1990): Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75:255-275.
  26. Olney JW, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*52:998-1007.
  27. Overall JE, Gorham DR (1962): Brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*10:799-812.
  28. Oye I, Paulsen O, Maurset A (1992): Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharma & Exp Therap* 260:1209-1213.

29. Pang EW, Fowler B (1999): Dissociation of the mismatch negativity and processing negativity attentional waveforms with nitrous oxide. *Psychophysiol* 36:552-558.
30. Ritter W, Deacon D, Gomes H, Javitt DC, Vaughan HG, Jr. (1995): The mismatch negativity of event-related potentials as a probe of transient auditory memory: a review. *Ear Hear* 16:52-67.
31. Sauer H, Kreitschmann-Andermahr I, Gaser E, Nowak H, Demme U, Rosburg T (2000): Ketamine reduces the neuromagnetic mismatch reaction. *Schizophr Res* 41:148.
32. Schroeder CE, Javitt DC, Steinschneider M, Mehta AD, Givre SJ, Vaughan et al (1997): N-methyl-D-aspartate enhancement of phasic responses in primate neocortex. *Exp Brain Res* 114:271-278.
33. Umbricht D, Javitt DC, Novak GP, Bates JA, Pollack S, Lieberman J et al (1998): Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:716-725.
34. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC (2000): Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:1139-1147.
35. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J (1997): Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *European Neuropsychopharmacol* 7:25-38.
36. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell (1998): Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9:3897-3902.
37. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL (1999): 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man - a pet study with [<sup>11</sup>C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 20:424-433.
38. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL (2000): Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [<sup>11</sup>C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 34:35-43.
39. Woerner MG, Manuzza S, Kane JM (1988): Anchoring the Brief Psychiatric Rating Scale; an aid to improve reliability. *Psychopharmacol Bull* 24:112-117.

---

tłumaczenie: **cjuchu**