

Praca oryginalna**Original paper**

AGNIESZKA PERMODA-OSIP¹, RAFAŁ ADAMSKI¹, ALICJA BARTKOWSKA-ŚNIATKOWSKA²,
MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK¹, JANUSZ K. RYBAKOWSKI¹

Skuteczność jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przy braku poprawy po lekach przeciwdepresyjnych

Efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression not improved after antidepressant treatment

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Założenia. Celem pracy było badanie przeciwdepresyjnego działania pojedynczego wlewu ketaminy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) przyjmujących leki normotymiczne, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych.

Metodyka. Badaniem objęto 25 pacjentów (21 kobiet, 4 mężczyzn) w wieku od 27 do 67 lat z depresją w przebiegu CHAD. Wszyscy otrzymywali co najmniej jeden normotymiczny pierwszej lub/i drugiej generacji, a podawanie leków przeciwdepresyjnych nie powodowało poprawy. Po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych na co najmniej 7 dni wykonywano dożylny wlew ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała). Ocenę psychometryczną przeprowadzano przy użyciu 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) bezpośrednio przed oraz po 6, 12 i 24 godzinach oraz 3, 7, 10 i 14 dniach po podaniu ketaminy.

Wyniki. Średnie nasilenie depresji przed wlewem ketaminy wynosiło w skali HDRS 21 ± 5 punktów, po 6 godzinach po infuzji zmniejszyło się do 19 ± 8 , w drugim dniu do 16 ± 9 , w 7 dniu do 12 ± 7 , a w 14 dniu do 11 ± 7 punktów. Poprawa stanu psychicznego (zmniejszenie nasilenia punktacji HDRS o $\geq 50\%$) u 1 pacjenta wystąpiła po 6 godzinach, u $\frac{1}{4}$ chorych po 24 godzinach i u 52% chorych po 7 i po 14 dniach. Czterech pacjentów uzyskało remisję (≤ 7 punktów HDRS) w drugim dniu po infuzji, ośmiu po 7 dniach i dwunastu po 14 dniach. Wlew ketaminy był dobrze tolerowany.

Wnioski. Wyniki badania potwierdzają szybki przeciwdepresyjny efekt infuzji ketaminy utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie, u znacznej części pacjentów z depresją w przebiegu CHAD otrzymujących leki normotymiczne, opornych na uprzednie stosowanie leków przeciwdepresyjnych.

SUMMARY

Background. The aim of study was to investigate the antidepressant action of single ketamine infusion, in patients with bipolar depression receiving mood-stabilizing drugs which have not improved after treatment with antidepressants.

Methods. The study comprised 25 patients (21 women, 4 men), aged 27 to 67 years with depressive episode in the course of bipolar mood disorder (BD). All patients received at least one mood-stabilizing medication of first or/and second generation and their depression was resistant to antidepressant treatment. After discontinuation of antidepressant drugs for at least 7 days, patients received intravenous infusion of ketamine (0,5 mg/kg body weight). Psychometric assessment was done using 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) before the infusion, after 6, 12, 24 hours and on 3, 7, 10 and 14 day after ketamine.

Results. The mean intensity of depression before ketamine infusion on HDRS was 21 ± 5 points, reduced to 19 ± 8 after 6 h, to 16 ± 9 on the second day, to 12 ± 7 on the 7th day, and to 11 ± 7 points on the 14th day after ketamine. Response to treatment (reduction of $\geq 50\%$ on HDRS) in one patient occurred after 6 hours, in $\frac{1}{4}$ of patients after 24 hours and in 52% of patients after 7 and 14 days. Four patients obtained remission (≤ 7 points on HDRS) on the second day after infusion, eight were in remission after 7 days, and twelve after 14 days. The infusion was well tolerated.

Conclusion. The results confirm a rapid antidepressant effect of ketamine infusion, sustained for at least 14 days, in a significant proportion of patients with depression in the course of BD, receiving mood-stabilizing drugs and resistant to previous treatment with antidepressants.

Słowa kluczowe: ketamina, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, leki przeciwdepresyjne

Key words: ketamine, depression, bipolar affective illness, antidepressant drugs

WSTĘP

Okolo 50% neuronów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykorzystuje kwas glutaminowy jako neuroprzebieżnik. Uważa się, że zaburzenia w układzie glutaminergicznym odgrywają istotną rolę patogenetyczną w chorobach psychicznych, w tym chorobach afektywnych. Wzrost poziomu glutaminianu w płynach ustrojowych i tkankach u pacjentów z chorobami afektywnymi stwierdzono w wielu badaniach. Wykazano zwiększone stężenie glutaminianu w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na depresję (Altamura i wsp. 1993, Levine i wsp. 2000), a także dodatnią korelację jego poziomu z nasileniem objawów depresyjnych (Mitani i wsp. 2006). Badania pośmiertne wykazały wzrost poziomu kwasu glutaminowego w korze przedczołowej u pacjentów z chorobą afektywną zarówno jedno-, jak i dwubiegunową (Hashimoto i wsp. 2007).

Yuksel i Ongur (2010) dokonali podsumowania badań układu glutaminergicznego mózgu wykonanych metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Szczególną uwagę poświęcili kompleksowi glutaminian/glutamina (*glutamate-glutamine complex* – Glx). Badania wykazały, że poziom Glx ulega obniżeniu w depresji okresowej, natomiast jest podwyższony w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W okresie depresji poziom Glx jest obniżony, a w okresie manii podwyższony.

Interesujących rezultatów dostarczyły również badania w chorobach afektywnych poszczególnych receptorów układu glutaminergicznego. Zmniejszoną ekspresję podjednostki NR1 receptora NMDA w korze skroniowej stwierdzono u pacjentów z chorobą afektywną zarówno jedno-, jak i dwubiegunową (Nudmamud-Thanoi i Reynolds 2004). Boyce-Rustay i Holmes (2006) wykazali, że myszy transgeniczne pozbawione genu podjednostki NR2A receptora NMDA wykazują zmniejszenie zachowań o charakterze depresyjnym i lękowym, co mogłoby wskazywać na patogenetyczną rolę w depresji nadmiernej stymulacji podjednostki NR2A tego receptora. Scarr i wsp. (2003) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzili post mortem zmniejszenie w ich hipokampie liczby receptorów NMDA, nato-

miast prawidłową ilość receptorów AMPA i kainowych. Z kolei Shaltiel i wsp. (2008) w badaniach eksperymentalnych u myszy wykazali związek pomiędzy aktywnością podjednostki GluR6 receptora kainowego a występowaniem zachowania o charakterze maniakalnym. W badaniach post mortem u chorych na depresję nawracającą stwierdzono zwiększony poziom receptorów metabotropowych mGluR2/3 w korze przedczołowej (Feyissa i wsp. 2010).

Układ glutaminergiczny w świetle nowych badań stanowi jeden z celów działania leków przeciwdepresyjnych. Powodują one redukcję homologa NR-1 receptora NMDA w korze mózgu i strukturach podkorowych, redukcję ekspresji mRNA podjednostki NR2A oraz NR2B rec. NMDA (Boyer i wsp. 1998). Prowadzą do obniżenia funkcji receptorów AMPA (Alt i wsp. 2006), zwiększając poziom podjednostek GLUA1 i GLUA2/3 w hipokampie (Martinez-Turrillas i wsp. 2002). Hamują one aktywność I grupy receptorów metabotropowych (Pilc i wsp. 1998), powodując równocześnie wzrost ekspresji podjednostek mGluR5a (Śmiałowska i wsp. 2002). Wykazano również wzrost poziomu receptorów AMPA w hipokampie i jednoczesny wzrost ekspresji BDNF mRNA po podaniu leków przeciwdepresyjnych (Martinez-Turrillas i wsp. 2002, 2005). Zmiany zachodzące w układzie glutaminergicznym podczas leczenia depresji skutkują osłabieniem neuroprzebieżnictwa glutaminergicznego (Bobula i Hess 2008).

Ketamina jest pochodną fencyklidyny, używaną jako lek do wywołania znieczulenia ogólnego, tzw. anestezji dysocjowanej. Lek działa antagonistycznie na receptory glutaminergiczne NMDA. Pierwsze obserwacje nad skutecznością ketaminy w leczeniu epizodu depresyjnego przeprowadzili Berman i wsp. (2000), którzy u 4 chorych na depresję wykazali szybki efekt przeciwdepresyjny, utrzymujący się przez około 2 tygodnie po podaniu ketaminy w 40-minutowym wlewie dożylnym, w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Zarate i wsp. (2006) wykonali badanie metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie 17 pacjentów z depresją lekooporną, obserwując u 29% chorych remisję objawów, zaś u 71% zmniejszenie się ich do 24 godzin po infuzji. U około

35% chorych po upływie 1 tygodnia utrzymywała się poprawa kliniczna. Po wlewie ketaminy wykazano również redukcję myśli i zamiarów samobójczych. Efekt pojawiał się już po kilku godzinach i utrzymywał się do 10 dni (Price i wsp. 2009; Larkin i Beaudrais 2011).

Diazgranados i wsp. (2010) u 15 pacjentów stosowali wlew ketaminy na zasadzie podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo jako dodatek do leków normotymicznych (litu lub walproinianu) u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Poprawę utrzymującą się do 14 dnia wykazano u 71% pacjentów, a różnica z placebo była widoczna już drugiego dnia po infuzji. Replikację tych wyników uzyskali ostatnio Zarate i wsp. (2012), wykazując poprawę u 12 z 15 takich pacjentów (79%) utrzymującą się do 14 dnia po infuzji ketaminy.

Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest słabsza niż w depresji nawracającej. Ostatnie polskie badanie TRES-DEP wykazało związek między cechami dwubiegunowości a gorszym wynikiem stosowania leków przeciwdepresyjnych (Rybakowski i wsp. 2011). W badaniu amerykańskim trwającym 26 tygodni porównywano u chorych z depresją w przebiegu CHAD skuteczność dodania leku przeciwdepresyjnego oraz placebo do stosowanego leku normotymicznego. Remisję depresji uzyskano u podobnego odsetka chorych, którym podawano leki przeciwdepresyjne (23,5%), jak i u otrzymujących placebo (27,3%) (Sachs et al. 2007).

Celem niniejszej pracy było badanie efektu przeciwdepresyjnego jednorazowego wlewu ketaminy oraz bezpieczeństwa jej działania u pacjentów z depresją w przebiegu CHAD otrzymujących leki normotymiczne, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych.

METODYKA BADAŃ

Osoby badane

W badaniu uczestniczyło 25 osób (21 kobiet, 4 mężczyzn), w wieku od 27 do 67 lat (średni wiek 49 ± 11 lat) z epizodem depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Średni czas trwania choroby u pacjentów wynosił 17 lat (± 7), zaś długość ostatniego epizodu depresyjnego średnio 8,4 ($\pm 2,1$) miesięcy. Chorzy przebywali na oddziale przed podaniem leku średnio 21 dni (± 5).

Wszystkie osoby badane otrzymywały przynajmniej jeden lek normotymiczny I lub II generacji (Rybakowski 2007) (węglan litu – 14 pacjentów, kwetiapinę – 11 pacjentów, walproinianu – 5 pacjentów, karbamazepinę – 4 pacjentów, lamotryginę – 4 pacjentów, aripiprazol – 2 pacjentów i topiramatu – 1 pacjent).

W okresie ostatniego epizodu depresji u wszystkich pacjentów do leczenia normotymicznego dołączono kuracje lekami przeciwdepresyjnymi, w wyniku których nie uzyskano istotnej poprawy. U każdego pacjenta stosowano co najmniej dwie kuracje przeciwdepresyjne, w których lek przeciwdepresyjny podawano w odpowiedniej dawce przez co najmniej 4 tygodnie. Ostatnim lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym przed wlewie ketaminy była u 10 pacjentów wenlafaksyna, u 6 – paroksetyna, u 4 – mirtazapina, u 3 – bupropion, u 2 – sertralina, u 2 – reboksetyna, u 1 – kломipramina i u 1 – fluoksetyna.

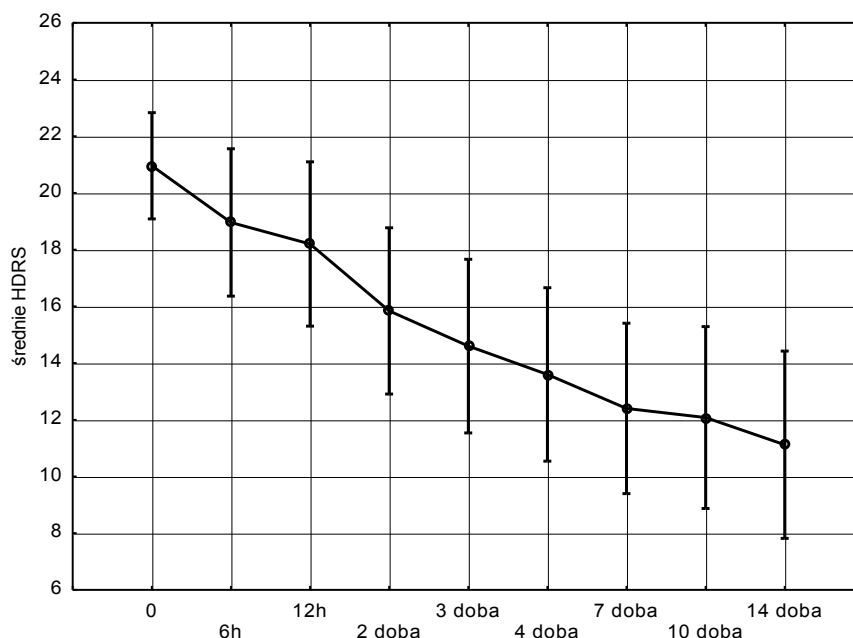
Procedura wlewu ketaminy

Pacjentom przed infuzją ketaminy wykonano szereg badań laboratoryjnych (morfologia, elektrolity, badanie ogólne moczu, oznaczenia hormonów tarczycy), EKG, rtg klatki piersiowej oraz konsultacje kardiologiczną i anesteziologiczną w celu wykluczenia przeciwwskazań do podania dożylnego ketaminy. Wszystkie leki przeciwdepresyjne były odstawione na co najmniej 7 dni przed infuzją. W dniu badania każdy pacjent otrzymywał w 40-minutowym wlewie ketaminę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Infuzja leku rozpoczynała się o godzinie 8⁰⁰. Podczas wlewu i przez 6 godzin po podaniu ketaminy monitorowano podstawowe parametry życiowe pacjenta (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, saturacja).

Ocena psychometryczna

Do określenia stanu psychicznego posłużyła 17-stopniowa skala Hamiltona (HDRS). Pomiarów dokonywano tuż przed podaniem leku oraz w 6 i 12 godzinie, a także w 2, 3, 7, 10 i 14 dniu po podaniu ketaminy. Kryterium włączenia do badania było nasilenie objawów depresji przed infuzją ketaminy do co najmniej 18 punktów w skali HDRS (21 ± 5). Za kryterium poprawy klinicznej przyjęto zmniejszenie się o połowę lub więcej ($\geq 50\%$) punktacji w skali depresji Hamiltona w porównaniu z nasileniem wyjściowym, zaś remisję stwierdzano, gdy HDRS wynosiło ≤ 7 punktów. U wszystkich pacjentów oceniano również potencjalne objawy uboczne w ciągu 14 dni po wlewie ketaminy.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Tabela 1. Średnie nasilenie depresji w skali Hamiltona przed i po podaniu ketaminy w grupie 25 pacjentów

Istotność statystyczna pomiędzy zmniejszeniem się objawów depresyjnych mierzonych skalą Hamiltona a czasem od podania dożylnego ketaminy ($p < 0,001$, test Friedmana).

WYNIKI

Średnie nasilenie depresji w skali Hamiltona przed i po podaniu ketaminy przedstawiono w tabeli 1.

Dożylnie podanie ketaminy znacząco obniżyło wyniki skali Hamiltona w grupie badanej. Średnia intensywność depresji pośród chorych przed podaniem dożylnym leku mierzona skalą Hamiltona wynosiła $21 \pm 4,5$. Wynik ten zmniejszył się do 19 ± 8 punktów po 6 godzinach, do 16 ± 9 punktów na drugi dzień po podaniu etaminy, 12 ± 7 punktów po tygodniu i do 11 ± 7 punktów po dwóch tygodniach obserwacji. Analiza statystyczna wykazała istotność pomiędzy zmniejszeniem się objawów depresyjnych mierzonych skalą Hamiltona a czasem od podania dożylnego ketaminy ($p < 0,001$, test Friedmana).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę (redukcja $\geq 50\%$ w HDRS) i remisję (≤ 7 punktów HDRS) po 6 godzinach, 24 godzinach, 7 dniach i 14 dniach od wlewu ketaminy, przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę i remisję po 24 godzinach, 7 dniach i 14 dniach od wlewu ketaminy

	Poprawa	Remisja
6 godzin	1 (4%)	—
24 godziny	6 (24%)	4 (16%)
7 dzień	13 (52%)	8 (32%)
14 dzień	13 (52%)	12 (48%)

U jednego pacjenta poprawa spełniająca kryterium $\geq 50\%$ redukcji nasilenia depresji nastąpiła po 6 godzinach od podania ketaminy. Po 24 godzinach poprawa miała miejsce u 24% chorych, a remisja u 16%. Po 7 dniach poprawa wystąpiła u 13 chorych, tyle samo osób spełniało kryteria poprawy po 14 dniach. Remisję po 7 dniach stwierdzono u 32% chorych, a po 14 dniach niemal u połowy chorych (48%).

Zaobserwowany efekt przeciwdepresyjny utrzymywał się u pacjentów średnio około 45 dni. Najdłuższy efekt przeciwdepresyjny niewymagający leczenia farmakologicznego wynosił 15 miesięcy, natomiast pacjent wymagający leczenia miał włączoną farmakoterapię już po 4 dniach.

Wlew ketaminy był na ogół dobrze tolerowany przez pacjentów. Z objawów niepożądanych należy wyróżnić: senność u 2 pacjentów, krótkotrwałe omamy wzrokowe u 1 pacjenta oraz przejściowe objawy depersonalizacji i derealizacji występujące u prawie wszystkich osób. Należy również podkreślić, że wszystkie objawy uboczne trwały tylko podczas infuzji leku. U większości pacjentów pojawiły się także niewielkie, krótko utrzymujące się zwyżki ciśnienia tętniczego. U jednego pacjenta ciśnienie wzrosło znacząco. W okresie 14-dniowej obserwacji po wlewie ketaminy żaden z pacjentów nie zgłaszał objawów ubocznych związanych z tą procedurą.

OMÓWIENIE

Wyniki naszego badania potwierdzają rezultaty uzyskane przez badaczy amerykańskich (Diazgranados i wsp. 2008; Zarate i wsp. 2012) wskazujące, że jednorazowy wlew ketaminy powoduje efekt przeciwdepresyjny u pacjentów z depresją w przebiegu CHAD otrzymujących leki normotymiczne. Podobnie jak w powyższych pracach, istotne działanie wlewu było widoczne już następnego dnia po infuzji (w naszym materiale ¼ chorych spełniała kryterium poprawy po 24 godzinach). Odsetek pacjentów z poprawą był nieco mniejszy niż w pracach badaczy amerykańskich (52% vs 71% i 79%), natomiast na uwagę zasługuje niemal połowa pacjentów spełniających po 2 tygodniach wlewu kryteria remisji (≤ 7 punktów w skali HDRS). Tak szybkie uzyskanie poprawy i remisji u tak dużego odsetka pacjentów nie zdarza się przy zastosowaniu klasycznego leczenia depresyjnego. W porównaniu z badaniem autorów amerykańskich liczba pacjentów była większa, natomiast metodyka miała charakter badania otwartego. Ponadto ketamina była dodawana do leków normotymicznych zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji, podczas gdy w pracy amerykańskiej stosowano tylko klasyczne leki normotymiczne, takie jak lit i walproinian.

Rezultaty uzyskane w niniejszej pracy potwierdzają również bezpieczeństwo stosowania wlewu ketaminy przy właściwej kwalifikacji pacjentów do tej procedury. Objawy uboczne występujące u naszych pacjentów, w większości o charakterze depersonalizacji i derealizacji, nie miały dużego nasilenia, podobnie jak u pacjentów w pracy Zarate i wsp. (2012). Nie obserwowano natomiast żadnych objawów ubocznych związanych z wlewem ketaminy w trakcie 14-dniowej obserwacji.

Ograniczeniem interpretacji wyników badania może być fakt, że u pacjentów stosowano różne leki normotymiczne w monoterapii lub w skojarzeniu. Również 7-dniowy okres odstawienia leku może być zbyt krótki dla ustania wpływu leku przeciwdepresyjnego (np. w przypadku fluoksetyny, którą w naszej grupie stosowano u 1 pacjenta).

Ostatnio Covvey i wsp. (2012) dokonali metaanalizy 8 badań dotyczących stosowania wlewu ketaminy w depresji lekoopornej. Wskazują, że skuteczność tej metody w poszczególnych pracach jest oceniana jako umiarkowana do znacznej, a objawy uboczne są niewielkie i dobrze tolerowane. Nasze badanie również potwierdza powyższe wnioski autorów metaanalizy.

Terapeutyczne działanie ketaminy prawdopodobnie wynika z blokowania przez tę substancję receptorów glutaminergicznego NMDA. W ostatniej pracy

eksperymentalnej badaczy amerykańskich (Aubry i wsp. 2011) wykazano, że efekty behawioralne antagonistów receptora NMDA związane są z powodowaniem szybkiej syntezy czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*Brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Machado-Vieira i wsp. (2008) nie stwierdzili zmian w poziomie BDNF w surowicy po 6 godzinach po infuzji ketaminy, natomiast w naszym wstępnym doniesieniu obserwowaliśmy wzrost BDNF po 7 dniach od infuzji u osób, u których wystąpiła remisja (Permoda i wsp. 2011). W mechanizmie przeciwdepresyjnego działania ketaminy może również odgrywać rolę aktywizacja połączeń pomiędzy przednim zakrętem obręczy oraz ciałem migdałowatym (Salvadore i wsp. 2010), a na poziomie komórkowym aktywacja kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) prowadząca do wzrostu sygnalizacji synaptycznej oraz zwiększenia się liczby i funkcji nowych synaps w korze przedczołowej (Li i wsp. 2010).

Podsumowując, wyniki niniejszej pracy potwierdzają szybki przeciwdepresyjny efekt infuzji ketaminy utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie u znacznej części pacjentów z depresją w przebiegu CHAD otrzymujących leki normotymiczne, opornych na uprzednie stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Świadczyć też mogą o istotnej roli układu glutaminergicznego w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego, wskazując na możliwość eksplorowania nowych kierunków badawczych w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO

1. Alt A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH: Antidepressant Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM: A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1273–1288.
2. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F: Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1731–1733.
3. Autry AE, Adach M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P-F, Kavalali ET, Monteggia LM. *Nature* 2011; 475: 91–95.
4. Berman RM, Cappiello effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–354.
5. Bobula B, Hess G: Antidepressant treatments-induced modifications of glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 865–871.
6. Boyce-Rustay JM, Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2405–2414.
7. Boyer PA, Skolnick P, Fossom LH. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study. *J Mol Neurosci*. 1998; 10: 219–233.
8. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK: Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 117–123.

9. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793–802.
10. Feyissa AM, Woolverton WL, Miguel-Hidalgo JJ, Wang Z, Kyle PR, Hasler G i wsp. Elevated level of metabotropic glutamate receptor s/3 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 279–283.
11. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1310–1316.
12. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14: 1127–1131.
13. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 586–593.
14. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M i wsp. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010; 329: 959–964.
15. Machado-Vieira R, Yuan P, Brutsche N, DiazGranados N, Luckenbaugh D, Manji HK, Zarate CA. Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1662–1666.
16. Martinez-Turrillas R, Del Rio J, Frechilla D. Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology* 2005; 49: 1178–1188.
17. Martinez-Turrillas R, Frechilla D, Del Rio J: Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1230–1237.
18. Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR Jr, Kawahara R. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1155–1158.
19. Nudmamud-Thanoi S, Reynolds GP. The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci Lett* 2004; 372: 173–177.
20. Permoda-Osip A, Adamski R, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Skibińska M, Rybakowski JK. Efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression: relationship with serum BDNF. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 (Suppl 3): S 428.
21. Pilc A, Branski P, Palucha A, Tokarski K, Bijak M. Antidepressant treatment influences group I of glutamate metabotropic receptors in slices from hippocampal CA1 region. *Eur J Pharmacol* 1998; 349: 83–87.
22. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ: Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 522–526.
23. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
24. Rybakowski JK, Dudek D, Pawlowski T, Lojko D, Siwek M, Kiejna A. Use of the Hypomania Checklist-32 and The Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1,051 patients with major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2011, Feb 10 [e-pub ahead of print].
25. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L i wsp., Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Eng J Med* 2007; 356: 1711–1722.
26. Salvadore G, Cornwell BR, Sambataro F, Latov D, Colon-Rosario V, Carver F i wsp. Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1415–1422.
27. Scarr E, Pavey G, Sundram S, MacKinnon A, Dean B. Decreased hippocampal NMDA, but not kainate or AMPA receptors in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 257–264.
28. Shaltiel G, Maeng S, Malkesman O, Pearson B, Schloesser RJ, Tragon T i wsp. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 858–872.
29. Śmiałowska M, Szewczyk B, Branski P, Wierońska JM, Palucha A, Bajkowska M i wsp. Effect of chronic imipramine or electroconvulsive shock on the expression of mGluR1a and mGluR5a immunoreactivity in rat brain hippocampus. *Neuropharmacology* 2002; 42: 1016–1023.
30. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 785–794.
31. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–864.
32. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012; Jan 30 [e-pub ahead of print].

Adres do korespondencji:
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33 60-598 Poznań
