

# Ketamin und andere alternative glutamaterge Antidepressiva

**Die sogenannte «Glutamat-Hypothese» postuliert die wichtige Rolle glutamaterger Mechanismen in der Neurobiologie der Depression. Klinische Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der schnellen und lang anhaltenden antidepressiven Wirkung des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten Ketamin, unterstützen diese Annahme. Die routinemässige klinische Anwendung von Ketamin wird jedoch durch etliche unerwünschte Nebenwirkungen wie psychotische Zustände und das erhöhte Suchtpotenzial verhindert. Aus diesem Grund wird intensiv nach neuen glutamatergen Substanzen mit ähnlicher Effektivität, aber einem günstigeren Nebenwirkungsprofil gesucht.**



Dragos Inta



Undine Lang

von Dragos Inta und Undine E. Lang\*

**A**ffektive Störungen gewinnen zunehmend an Bedeutung: Sie gehören bereits jetzt zu den häufigsten und hinsichtlich ihrer Schwere am meisten unterschätzten Erkrankungen. Laut der Weltgesundheitsorganisation werden Depressionen bis zum Jahr 2020 weltweit die zweithäufigste Volkskrankheit nach ischämischen Herzerkrankungen sein. Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten sind die neurobiologischen Mechanismen, die zur Entstehung von Depressionen führen, unzureichend bekannt. Dadurch ergeben sich wesentliche Nachteile in der Behandlung affektiver Störungen. Fast alle heute in der Klinik eingesetzten Antidepressiva, zu denen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Paroxetin oder selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wie Venlafaxin und Duloxetin zählen, folgen den Wirkungsprinzipien, abgeleitet aus der in den Sechzigerjahren formulierten Monoamin-Hypothese der Depression (1). Es gibt jedoch Widersprüche in dem Erklärungsmodell dieser Hypothese. Diese betreffen insbesondere die zeitliche Diskrepanz zwischen dem unmittelbaren Effekt dieser Antidepressiva auf die synaptische Verfügbarkeit der Monoamine (innerhalb von Minuten bis Stunden) und deren deutlich verzögerter therapeutischer Wirkung (die oft erst nach mehreren Wochen eintritt). Der klinische Einsatz dieser Antidepressiva ist dadurch – sowie durch die in vielen Fällen unzureichende therapeutische Effektivität – limitiert. Deswegen erscheint die Suche nach neuen Wirkmechanismen und therapeutisch wirksamen Substanzklassen von besonderer Bedeutung.

\* Klinikdirektorin Erwachsenen-Psychiatrie, Klinikdirektorin Privatklinik, Ordinaria für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Basel

## Antidepressive Wirkung von Ketamin

Die Untersuchung der Rolle des Glutamatsystems, des wichtigsten Neurotransmittersystems im Gehirn bei der Depression, geht auf präklinische Arbeiten aus den Neunzigerjahren zurück. Gezeigt wurde damals die antidepressive Wirkung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten (2).

Darauf folgende klinische Studien haben bewiesen, dass auch bei Patienten mit schweren Depressionen die Einzelgabe von Ketamin ausreicht, um innerhalb von Minuten eine deutliche therapeutische Wirkung hervorzurufen, die zudem bis zu 2 Wochen anhält (3). Diese unerwartet rasche und lang anhaltende antidepressive Wirkung von Ketamin wurde als «wohl wichtigste Entdeckung in der Depressionsforschung in den letzten 50 Jahren» bezeichnet (4).

Klinisch bedeutsam war auch der Beweis der schnellen Wirkung einer einmaligen Gabe von Ketamin in der Behandlung von psychiatrischen Notfällen bei Patienten mit akuter Suizidalität (5). Ketamin wird meist intravenös verabreicht, wobei auch die sublinguale Gabe einer sehr niedrigen Dosis von Ketamin eine schnelle antidepressive Wirkung entfaltet (6). Mehr noch, bei regelmässiger Einnahme wirkt sich Ketamin andauernd positiv auf die Stimmung, die Kognition und den Schlaf sowohl bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression aus (6). Zudem entwickelten Patienten unter sublingualer Gabe von Ketamin keine psychotischen Symptome (6) – im Gegensatz zu einer kontinuierlichen intravenösen Infusion (7). Ketamin kann wie auch andere NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Phencyclidin [PCP], «Angel dust» oder MK-801 [Dizolcipin]) allerdings psychoseähnliche Symptome induzieren. Ausserdem wurden unter Ketamin deutliche Störungen der oszillatorischen Aktivität (8) und bei langjährigem Missbrauch von hohen Mengen Ketamin auch Gedächtnisstörungen festgestellt (9). Interessanterweise kommen psychotische Symptome wie auch ausgeprägte kognitive Defizite auch bei Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis vor, bei denen NMDA-Rezeptoren durch Autoantikörper blockiert wur-

den (10). All diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer besseren Kenntnis der Mechanismen, die der unterschiedlichen psychotropen Wirkung der NMDA-Rezeptor-Blockade zugrunde liegen.

### Neurobiologische Mechanismen

Die molekularen und zellulären Mechanismen der schnellen und lang anhaltenden antidepressiven Wirkung von Ketamin wurden und werden intensiv erforscht. Dabei wurden hauptsächlich drei intrazelluläre Signalwege beschrieben, die diesem Effekt zugrunde liegen sollen: das mammalian Target of Rapamycin (mTOR), der Eukaryotic Elongation Factor 2 (eEF2) und die Glykogensynthasekinase-3 (GSK-3) (11). Ketamin wird durch diese spezifischen Signalwege der verschiedenen molekularen Mechanismen in Gang gesetzt, die unter anderem auch durch eine erhöhte Expression von neurotrophen Faktoren wie dem Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) zu einer schnellen Remodellierung von Synapsen und neuronalen Netzwerken («Plastizität») führen. Deswegen kann man die Glutamat-Hypothese auch als «Neuroplastizitäts-Hypothese» bezeichnen. Ausserdem gibt es neue Daten, die darauf hindeuten, dass die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren – einer wichtigen Klasse von ionotropen Glutamatrezeptoren – der Hauptgrund für den antidepressiven Effekt sein könnte.

Daten deuten darauf hin, dass die pharmakologische Wirkung bei Depressionen eigentlich von (2R,6R)-Hydroxynorketamin, einem Metaboliten des Ketamins, via AMPA-Rezeptoren ausgelöst sein könnte (12). Dieser Signalweg könnte unabhängig von der Blockade der NMDA-Rezeptoren aktiv sein; somit induziert dieser Ketaminmetabolit, ähnlich wie Ketamin, schnelle antidepressive Effekte, ohne psychotische Symptome hervorzurufen (12).

In den Universitären Psychiatrischen Kliniken (UPK) besteht seit zirka einem Jahr eine gute Kooperation mit der Schmerzprechstunde des Universitätsspitals Basel. Schwer depressive Patienten erhalten dort mit bis jetzt sehr gutem Erfolg Ketamininfusionen. Depressive Symptome, insbesondere Suizidalität, wie auch Schmerzsymptome klingen innerhalb weniger Stunden ab.

### Alternativen zu Ketamin

Die bereits erwähnten unerwünschten Nebenwirkungen von Ketamin intensivieren die Bemühungen so-

wohl in der akademischen Forschung als auch in der Pharmaindustrie, alternative glutamaterge Antidepressiva mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil zu generieren. Anbei eine kurze Diskussion zu den wichtigsten Repräsentanten in der jeweiligen Substanzgruppe.

Viele Forscher fokussieren weiterhin auf den NMDA-Rezeptor als «antidepressant target». Vielversprechend sind spezifische NMDA-Rezeptor-Modulatoren, die nur einen Teil der NMDA-Rezeptoren antagonisieren. Dazu zählt die GluN2B-(NR2B-)Untereinheit wie Traxoprodil oder Ro 25-6981. GluN2B-spezifische NMDA-Rezeptor-Antagonisten induzieren ähnlich schnelle antidepressive Effekte wie Ketamin, jedoch ohne dessen Nebenwirkungen (13).

Deutliche antidepressive Effekte werden nicht nur durch die Antagonisten, sondern auch durch Substanzen mit agonistischer Wirkung an der Glyzinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors, wie D-Cycloserin oder Sarcosin, erzielt. Eine in letzter Zeit neu entwickelte und intensiv untersuchte Substanz ist Rapastinel (früher als Glyx-13 bekannt), das seine Wirkung vorwiegend durch GluN2B-NMDA-Rezeptoren und teilweise auch durch ähnliche Signalwege wie Ketamin entfaltet (14). Im Gegensatz zu Ketamin treten unter der Behandlung mit Rapastinel jedoch keine unerwünschten Nebenwirkungen auf, vielmehr wurden antipsychotische und gedächtnisfördernde Effekte unter der Behandlung mit Rapastinel beschrieben (14). Rapastinel erhielt 2016 von der US Food and Drug Administration die Bezeichnung «Breakthrough Therapy», die nur den vielversprechendsten unter den neu zu entwickelnden Medikamenten in den USA verliehen wird.

Eine andere Klasse von Substanzen wird durch Antagonisten von metabotropen mGlu5-Glutamatrezeptoren repräsentiert. Diese Substanzen induzieren im Tierrmodell sehr robuste anxiolytische Effekte (mit ähnlich angstlösender Effizienz wie Benzodiazepine) sowie antidepressive Wirkungen (15). Eine erste klinische Studie mit dem oral verfügbaren und lang anhaltenden mGlu5-Antagonisten Basimglurant ergab jedoch ein eher gemischtes Bild hinsichtlich der antidepressiven Effizienz bei Patienten mit unipolarer Depression (16).

### Fazit

Es wurden in den letzten Jahren mehrere mögliche Alternativen zu Ketamin entwickelt. Diese wirken auf NMDA-, AMPA- oder mGlu5-Rezeptoren. Mehrheitlich zeigen die Antagonisten einen ähnlich schnellen Wirkungseintritt – allerdings mit einem deutlich besseren Nebenwirkungsprofil als Ketamin. Es bedarf jedoch weiterer, gross angelegter klinischer Studien, um die ersten vorläufigen positiven Ergebnisse validieren zu können. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dragos Inta

Erwachsenen-Psychiatrische Klinik

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Wilhelm Klein-Str. 27, 4012 Basel

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

J5, D-68159 Mannheim

E-Mail: Dragos.Inta@upkbs.ch;

Dragos.Inta@zi-mannheim.de

#### Merkpunkte:

- Etliche Nachteile derzeitiger monoaminerger Antidepressiva verdeutlichen die Notwendigkeit neuer Wirkungsprinzipien.
- Ketamin hat durch die sehr schnelle und lang anhaltende therapeutische Wirkung das Potenzial, die Therapie der Depression zu revolutionieren, allerdings sind potenziell schädliche Nebenwirkungen von Ketamin zu beobachten.
- Ketamin scheint trotz der Nebenwirkungen eine valide und hilfreiche Alternative insbesondere bei therapierefraktären Depressionen und Notfällen mit akuter Suizidalität zu sein.
- Bezüglich einer Langzeitbehandlung bedarf es neuer glutamaterger Antidepressiva mit günstigerem Nebenwirkungsprofil. Einige vielversprechende Alternativen zu Ketamin sind in klinischer Entwicklung.

## Literatur:

1. Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509–522.
2. Trullas R, Skolnick P: Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990; 185: 1–10.
3. Berman RM, Cappiello A et al.: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–354.
4. Duman R, Aghajanian G: Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 338: 68–72.
5. Diaz Granados N, Ibrahim LA et al.: Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1605–1611.
6. Lara DR, Bisol LW et al.: Antidepressant, mood stabilizing and pro-cognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 211–2117.
7. Krystal JH, Karper LP, et al.: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199–214.
8. Rivolta D, Heidegger T et al.: Ketamine Dysregulates the Amplitude and Connectivity of High-Frequency Oscillations in Cortical-Subcortical Networks in Humans: Evidence From Resting-State Magnetoencephalography-Recordings. *Schizophr Bull*; 41: 1105–1114.
9. Morgan CJ, Dodds CM, et al.: Long-Term Heavy Ketamine Use is Associated with Spatial Memory Impairment and Altered Hippocampal Activation. *Front Psychiatry* 2014; 5: 149.
10. Kayser MS, Dalmau J: Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 2011; 7: 189–193.
11. Niciu MJ, Henter ID et al.: Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 119–139.
12. Zanos P, Moaddel R et al.: NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016; 533: 481–486.
13. Lima-Ojeda JM, Vogt MA et al.: Pharmacological blockade of GluN2B-containing NMDA receptors induces antidepressant-like effects lacking psychotomimetic action and neurotoxicity in the perinatal and adult rodent brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45C: 28–33.
14. Vasilescu AN, Schweinfurth N et al.: Modulation of NMDA receptors activity as a novel treatment option for depression: Current clinical evidence and therapeutic potential of Rapastinel (GLYX-13). *Neuropsychiatr Dis Treat In Press*.
15. Tatarczynska E, Klodzinska A et al.: Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1423–1340.
16. Quiroz JA, Tamburri P et al.: Efficacy and Safety of Basimglurant as Adjunctive Therapy for Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 675–684.