MIND FOUNDATION

Ketamin – Eine Neue Hoffnung Gegen Depressionen

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

1. April 2018



Übersetzt von Caroline Franzke, editiert von Lucca Jäckel

Disclaimer: Dieser Blogpost wurde von Volontären übersetzt und editiert. Die Mitwirkenden repräsentieren nicht die MIND Foundation. Wenn Ihnen Fehler oder Unklarheiten auffallen, lassen Sie es uns bitte wissen – wir sind für jede Verbesserung dankbar (mailto:blog-translation@mind-foundation.org). Wenn Sie unser Projekt zur Mehrsprachigkeit unterstützen wollen, kontaktieren Sie uns bitte um der MIND Blog Translation Group beizutreten!

Die Geburt Eines Anästhetikums

1962 wurde von Calvin Stevens, Chemiker bei Parke Davis & Co (Pharmakonzern, USA) ein Anästhetikum synthetisiert, das weniger Nebenwirkungen als das bis dato oft genutzte PCP (**P**henyl**c**yclohexyl**p**iperidin, kurz Phencyclidin) auslöst. Er nannte seine Kreation *CI-581*.

Kurz darauf verabreichte der Arzt Edward Domino *CI-581* an Probanden. Seine medizinische Studie wurde mit Insassen des Jackson Gefängnis in Michigan durchgeführt. Domino hoffte die Wirkung einer nicht-narkotisch-wirksamen Dosis auf das Bewusstsein beschreiben zu können. Dabei stellte sich wiederholt heraus, dass unter Einwirkung von *CI-581* dissoziative Zustände ausgelöst werden bzw. scheinbar außerkörperliche Erfahrungen mit der Einnahme einhergehen (orig.: *out of body experience*). Auf Anraten seiner Ehefrau, klassifizierte Domino das Narkosemittel als ein Dissoziativum, das 1970 letztendlich als Ketamin von der FDA in die Sammlung der *Materia Medica* (heute Arzneimittellehre) aufgenommen wurde.

Die dosisabhängigen Effekte von Ketamin – Dissoziation bei niedrigen und Narkose bei hohen Dosen – genießen nicht beide dieselbe wissenschaftliche Prominenz. Auf der einen Seite wurde es als sicheres

Narkosemittel in den Olymp der Anästhetika aufgenommen, da die WHO durch seine Verträglichkeit, risikoarme und vitale Funktionsprofile während der Narkose veranlasst wurde, Ketamin 1985 der Liste „unentbehrliche Arzneimittel“ (orig.: *essential medicine*) hinzuzufügen. Auf der anderen Seite liegt eine geteilte Ansicht, einhergehend mit der Phänomenologie klassischer Psychedelika, dass „Egodissolution“ durch niedrig-dosiertes Ketamin unkontrollierten Freizeitgebrauch tendenziell attraktiv gemacht hat. John Lilly, ein bekannter Vertreter der psychonautischen Szene, war jahrelang schwer abhängig von Ketamin. Nicht zuletzt aus solchen Gründen trägt die durch niedrig dosiertes Ketamin induzierte Dissoziation seit den Anfängen der psychedelischen Bewegung ein „*dirty drug*“-Image.

Ketamin wurde vor kurzem als ein potenziell revolutionäres Antidepressivum identifiziert, obwohl es ist noch völlig unklar war, wie es wirkt. Es ist möglich, dass der dissoziative „Nebeneffekt“ eine zentrale Rolle spielt. Die nach Innen gerichtete Erfahrung kann sowohl Glückseligkeit hervorrufen, als auch höchst beängstigend sein. Einige Kliniker nehmen an, dass beide Zustände hilfreich sein könnten. Zum Beispiel könnte ein depressiver Mensch mit Traumata konfrontiert werden, die zur Entwicklung seiner Krankheit geführt haben, gefolgt von einer Phase, in der ein Sinn im Leben wiederentdeckt wird.

Jedoch sind viele Forschungsgruppen überzeugt davon, dass die antidepressive Wirkung unabhängig von der psychedelischen Erfahrungen ist. Stattdessen könnten tieferliegende zelluläre Signalwege im Gehirn verantwortlich sein, die bisher aber noch nicht vollständig beschrieben sind.

Um mit dem rasanten Anstieg neuer Erkenntnisse Schritt zu halten, soll dieser Blog Artikel einen Überblick der aktuell relevantesten Veröffentlichungen über die Anwendung von Ketamin in der Psychiatrie geben und versucht diese Arbeiten in das Gesamtbild der psychedelischen Medizin für Depression zu übertragen.

Diagnose Depression

Depressionen zu haben bedeutet mehr als „nur traurig“ zu sein. Eine schwere depressive Störung ist eine verheerende psychische Erkrankung und fällt unter die sogenannte *Major Depression*, eine unipolare depressive Störung (orig.: *major depression disorder*). Es sind mehr als 300 Millionen Menschen betroffen und sie gilt weltweit als die häufigste Ursache für Berufsunfähigkeit.

In der westlichen Zivilisation werden Depressionen anhand von fachlichen Leitlinien diagnostiziert: *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (deutsch: Diagnostisch-statistischer Leitfaden für psychische Krankheiten, kurz: DMS-5) aus den USA, sowie die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (orig.: *the European International Classification of Disease*, kurz: ICD-10). Im DMS-5 fangen klinische Kriterien für die Diagnose von Depression mit einer 14 tägigen depressiven Stimmung an, bzw. liegt darin für die meiste Zeit des Tages, ein vermindertes Interesse oder Freude an jeglichen Aktivitäten vor. Weitere Symptome sind die Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und schulischer Leistungsfähigkeit. Die Kriterien des ICD-10 lauten ähnlich und unterteilen sich in drei Hauptsymptome: depressive Stimmung, Interessenlosigkeit und Energieverlust. Es müssen mindestens zwei dieser Symptome für wenigstens zwei Wochen vorhanden sein. Häufig treten nebenbei weitere Symptome auf, wie Konzentrationsschwierigkeiten, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle sowie Schlaf- und Appetitstörungen.

Depressionen können sowohl pharmakologisch als auch nicht-pharmakologisch behandelt werden. Beide Ansätze zielen darauf ab, den Betroffenen zu helfen und damit ein stabiles Gefühl der kognitiven und emotionalen Kontrolle zurückzuerlangen. Dieser Artikel konzentriert sich auf pharmakologische Ansätze und deren Herausforderungen auf dem Weg zur erfolgreichen Behandlungsoption von Depressionen.

Der Blinde Fleck In Der Klinik

Obwohl das DSM-5 und ICD-10 seit Jahrzehnten den Goldstandard darstellen, werden diese zunehmend kritisiert, weil die subjektiven Symptome einer komplexen Störung nur deskriptiv abgebildet werden. Phasen des Unglücks, wie plötzlich aus dem Job entlassen zu werden oder den Tod eines geliebten Menschen zu erleben, können zu einem psychischen Zustand führen, der technisch gesehen die Kriterien für eine klinische Depression erfüllt. Aber mit genügend Zeit erholen sich die meisten Betroffenen wahrscheinlich wieder, und das wahrscheinlich ohne professionelle Hilfe oder Medikamente.

Aufgrund dieses blinden Flecks in den Diagnosekriterien wird in der klinischen Praxis vorgeschlagen, dass die zugrundeliegenden (neuro)-biologischen Mechanismen von Depression im DSM-5 und ICD-10 ergänzend aufgenommen werden sollten. Darüber hinaus müssen die diagnostischen Kriterien im Kontext des kulturellen Hintergrunds formuliert werden, da einige Symptome von Depression möglicherweise nicht von allen Gesellschaften als pathologisch angesehen werden. Dies würde zu einer genaueren Unterscheidung zwischen den bereits bestehenden, aber manchmal unklaren Unterkategorien der Major Depression führen.

Vergangene Versprechen

Forschung zu der Biologie von Depression kann wertvolle Erkenntnisse über die weitgehend ungeklärte Ätiologie, sowie neue Ideen für die Behandlung liefern. In ihrer sorgfältig recherchierten Veröffentlichung zur Entwicklung von Antidepressiva,1 plädieren Vitor Pereira und Vinicius Hiroaki-Sato für eine rationale, evidenzbasierte Suche nach pharmakologischen Interventionen gegen Depressionen. In einem naturwissenschaftlich geprägten Bereich wie der klinischen Psychiatrie, scheint dies eine Selbstverständlichkeit zu sein. Allerdings ist schon die frühere Anwendung von Antidepressiva oft einer überbewerteten klinischen Beobachtung und der Nichtanerkennung neuer Theorien zum Opfer gefallen.

Die meisten der heute verwendeten Antidepressiva erhöhen die wirksame Konzentration der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und/oder Noradrenalin (NE) Moleküle im Gehirn, die zu der chemischen Klasse der Monoamine gehören. Die so genannte „Monoaminhypothese der Depression“ begründet sich auf einer Zufallsentdeckung, ausgelöst als ein Medikament zur Behandlung von Bluthochdruck, Reserpin, auf mysteriöse Weise Symptome einer Depression erwirkte. Die Konzentration der Neurotransmitter wird herabgesetzt, da Reserpin eine Stimulierung des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) induziert, welches 5-HT und NE im synaptischen Spalt abbaut. Umgekehrt erlebten Tuberkulose-Patientinnen und Patienten eine verbesserte Stimmung durch Iproniazid, das wiederum die MAO-Aktivität hemmt (inhibiert).

Kurz nach diesen Entdeckungen kamen mit den MAO-Inhibitoren (MAOI) die ersten pharmakologischen Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen auf den Markt. Allerdings trat ein großes Problem auf: MAOI wirken nicht ausreichend. Zusätzlich traten schwerwiegende Nebenwirkungen, wie gefährliche Blutdruckveränderungen, übermäßiges Schwitzen, Schlafstörungen, Gewichtszunahme und hypertensive Krisen auf. Infolgedessen wurden MAOI im Laufe der Jahre nur widerwollend von Ärzten verschrieben. Ein ähnliches Schicksal ereilte sich schließlich auch bei den trizyklischen Antidepressiva, der Generation nach den MAOI.

Die heute bekannten und weit verbreiteten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (orig.: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – kurz: SSRI) waren die ersten Antidepressiva, die einem gezieltem (rationalem) Wirkstoffdesign folgten, wobei 1988 als erster SSRI das Fluoxetin auf den US-amerikanischen Markt kam. Allerdings gelingt es auch bei der Verschreibung von SSRI oft nicht, ein psychisches Gleichgewicht (Homöostase) vollständig wiederherzustellen. Etwa ein Drittel der Patienten spricht überhaupt nicht auf diese Behandlung an, und die Zeitspanne von der ersten Dosis bis zur klinisch relevanten Besserung kann bis zu mehreren Wochen dauern, was Betroffene zusätzlich belastet.

Hoffung Für Die Zukunft

Eine mögliche wegweisende Entdeckung gab es zu Beginn 2000. Berman und Kollegen berichteten, dass eine einzige subanästhetische Dosis (0,5 mg/kg) von intravenösem Ketamin eine sehr schnelle antidepressive Reaktion auslöst, die mehrere Tage lang anhält. Mehrere Folgestudien bestätigten und ergänzten dieses Ergebnis. Besonders vielversprechend erschien die Ketamin-unterstützte Behandlung bei schwer depressiven Menschen mit Suizidgedanken, aber besonders hilfreich war Ketamin für Betroffene, die erfolglos zwei Durchgänge einer SSRIs -Behandlungen hinter sich hatten und nicht auf die SSRI ansprachen (Non-Responder).

Was hat die Fachwelt mit diesen Ergebnissen gemacht? Es war bekannt, dass Bermans Behandlungsverfahren durch Ketamin mit leichten dissoziativen Effekten einherging. Aber der wissenschaftliche Fokus richtete sich mehr auf die Tatsache, dass Ketamin nicht die NE- oder 5-HT-Spiegel verändert, sondern eher glutamaterge Neurotransmittersysteme beeinflusst. Damit deutet vieles darauf hin, dass die Wissenschaft vielleicht einen Paradigmenwechsel braucht, ähnlich zu der Art und Weise wie über die Ätiologie von Depression gedacht wird. Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich weitestgehend auf die Wechselwirkungen von Ketamin mit glutamatergen Signalwegen. Darüber hinaus wird versucht einen Biomarker zu extrahieren, der helfen könnte, Depressionen in größerem Maßstab zu erklären und klinisch zu behandeln.

Die dissoziative Wirkung von Ketamin hingegen wurde bisher größtenteils ignoriert oder als unerwünschter Nebeneffekt betrachtet. Das heißt, genau wie bei der Entwicklung der nicht zufriedenstellenden SSRI, hat die Forschung zu Ketamin erst mit der Untersuchung molekularer Grundlagen begonnen. Einige Forschende fragen sich jedoch, ob die dissoziative Erfahrung selbst therapeutischen Nutzen besitzen könnte.

Eine Neue Biologie Der Depression

Im März 2018 veröffentlichten Panos Zanos und Ted Gould eine detaillierte Zusammenfassung2,3 über mögliche antidepressive Mechanismen von Ketamin. Beide glauben, dass die dissoziative Wirkung von Ketamin sich klar von den antidepressiven Effekten unterscheidet. Sie behaupten außerdem, dass erhöhte Neuroplastizität der entscheidende Schlüssel ist, um die Funktionsweise zu verstehen: Ketamin verstärkt bestehende neuronale Verbindungen und begünstigt das Wachstum neuer Synapsen durch vorwiegende Aktivität als nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor, ein spezieller Glutamatrezeptor. Nach der „Desinhibitionshypthese“ regt die Bindung von Ketamin an den NMDA-Rezeptoren die Proteinproduktion an, wodurch letztlich neue synaptische Verbindungen entstehen.

Neben der Desinhibitionshypothese gibt es weitere Theorien über die Funktionsweise von Ketamin, die zum selben Ergebnis gelangen. Eine dreht sich um einen Metaboliten von Ketamin, der kein NMDA-Antagonist, sondern ein AMPA-Agonist ist (AMPA ist ein weiterer Glutamatrezeptor). Dieser Metabolit zeigt antidepressive, aber nicht dissoziative Merkmale in Mausmodellen für depressions-ähnliche Zustände, was die Überzeugung bestärkt, dass die psychoaktiven Eigenschaften von Ketamin für die antidepressive Wirkung irrelevant sind. Ein entscheidendes Problem liegt in der Übertragung von Ergebnissen aus Tiermodellen auf den Menschen, insbesondere wenn es um psychische Störungen geht.

Von Der Zelle Zum Gehirn

Wenn Neuroplastizität eine entscheidende Rolle bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin spielt, wie könnte ein Aufbau neuer neuronaler Verbindungen bei einer Depression helfen? Es wird vermutet, dass mehr neuronale Verbindungen dem Gehirn eine größere kognitive Flexibilität ermöglichen.

Eines der typischen Symptome von Depression ist der mentale Zustand einer scheinbar unauflösbaren Gedankenschleife über die eigene Minderwertigkeit, was auch als Rumination oder Grübeln bezeichnet wird. Rumination wird mit dem sogenannten Default-Mode-Netzwerk (DMN) im Gehirn in Verbindung gebracht, ein neuronales Netzwerk das immer dann am aktivsten ist, wenn wir nicht mit einer bestimmten Aufgabe beschäftigt sind.6 Das DMN ist zum Beispiel aktiv, wenn über das Selbst nachgedacht wird. Bei depressivem Grübeln ist es funktionell starr und verhärtet eine Tendenz zu einem negativen Denkmuster über sich Selbst. Kurz nachdem Ketamin in das depressive Gehirn eingedrungen ist – so die Theorie – ermöglicht die Zunahme der Neuroplastizität dem DMN, sich mit anderen Gehirnarealen zu verbinden.7 Die Gesamtdynamik des Gehirns wird flexibler und das kognitive Korrelat davon könnte sein, dass eine weniger negative Perspektive auf sich selbst entwickelt wird.

Noch einen Schritt weitergedacht: Neben molekularer, über die zelluläre Wirkung von Ketamin, bis hin zur Systemebene und dem gesamten Konnektom des Gehirns, kann auch darüber hinaus das Ketamin-induzierte subjektive Erleben eine Rolle in der Behandlung von Depressionen spielen. Die Untersuchung der molekularen Signalwege mit langwierigen Laboruntersuchungen beschreibt möglicherweise nicht vollständig die antidepressive Wirkung von Ketamin.

Vom Gehirn Zum Bewusstsein

In ihrem Manuskript „*Ketamine for the Treatment Against Addiction: Evidence and Potential Mechanisms*“ erwähnen Ezquerra-Romano et al. die ketaming-unterstützte psychedelische Therapie (orig.: *Ketamine-assisted Psychedelic Therapy*, KPT) als ein Modell für den Einsatz psychedelischer Erfahrung in der Behandlung von Depressionen.4 Die Theorie hinter KPT wurde hauptsächlich von den beiden russischen Forschern Krupitsky und Grinenko entwickelt und besagt, dass hohe Dosen von Ketamin es leichter machen, emotionale Überzeugungen zu verändern, die mit problematischem Verhalten wie zwanghaftem Substanzkonsum zusammenhängen. Das Therapieverfahren der KPT beinhaltet positive verbale Bekräftigungen, über die Schaffung eines Sinns und eines Zwecks im Leben, sowie die Abwertung der missbrauchten Substanz.

Viele anekdotische Berichte früherer Studien zu KPT betrachten das subjektive Erleben als einen wichtigen Aspekt der therapeutischen Wirkung. Die Motivation zum Aufhören kann insbesondere durch mystische Erfahrungen und inneres Erleben entstehen – Zustände, in denen es möglich ist, sich den individuellen Wurzeln der Depression durch Selbstreflexion, Kontemplation und Navigation durch schwierige Emotionen zu stellen. Diese Erfahrungen können dabei helfen, „einen lösenden Prozess zu durchlaufen, die Beziehungen zur Welt und zu anderen Menschen zu verbessern, positive psychologische Veränderungen aufrechtzuerhalten und die Selbstwahrnehmung neben dem persönlichen Wachstum zu fördern“.4 –

Die charakteristische dissoziative Wirkung von Ketamin könnte ebenfalls von Bedeutung sein, obwohl sich Wissenschaftler hierüber noch uneinig sind. In einer anderen Studie fanden Marc Niciu und sein Team ähnliche Ergebnisse: Erfahrungen von Derealisationserleben und Depersonalisation beeinflussten die antidepressive Wirkung von Ketamininfusionen eher mäßig bis mittelmäßig stark.5

Die Zukunft Von Ketamin

In dem gefeierten Film *Good Will Hunting* hält Robin Williams als gutherziger Psycho-therapeut eine nachdenkliche Ansprache über den Unterschied zwischen Wissen und Erfahrung:

> *„Wenn Ich Dich Nach Kunst Frage, Kannst Du Mir Wahrscheinlich Jedes Kunstbuch Nennen, Das Jemals Geschrieben Wurde… Aber Ich Wette, Du Kannst Mir Nicht Sagen, Wie Es In Der Sixtinischen Kapelle Riecht Oder Hast Nie Dort Gestanden Und Zu Dieser Schönen Decke Hochgeschaut …wenn Ich Dich*

> *Nach Dem Krieg Frage, Schlägst Du Mir Wahrscheinlich Shakespeare Vor: „noch Einmal In Die Bresche, Liebe Freunde!“… Aber Du Warst Noch Nie In Der Nähe Eines Solchen. Du Hast Nie Den Kopf Deines Besten Freundes In Deinem Schoss Gehalten Und Zugesehen, Wie Er Nach Seinem Letzten Atemzug Schnappt … Wenn Ich Dich Nach Der Liebe Frage, Zitierst Du Mir Wahrscheinlich Ein Sonett. Aber Du Hast Noch Nie Eine Frau Angeschaut Und Warst Komplett Verletzlich.*

Dieses Zitat bringt den Status Quo des aktuellen Forschungstandes von Ketamin als neuartiges Antidepressivum genau auf dem Punkt. Es gibt eine Menge Literatur über Ketamin, aber es fehlt an praktischem und professionellem Erfahrungswissen darüber, was es bewirken kann. Bei derzeitigen pharmakologischen Interventionen gegen Depressionen wird die Behandlung der Symptome manchmal mit der Behandlung der Ursache verwechselt.

Psychotherapie war schon immer ein geeigneter Ansatz zur Behandlung von Depressionen. Die Sitzungen zielen darauf ab, zu helfen, sich zu öffnen, sodass tief vergrabener emotionaler Druck freigesetzt und verarbeitet werden kann. In Kombination mit Ketamin oder anderen psychedelischen Substanzen können diese positiven Effekte erheblich potenziert werden. In der Depressionsbehandlung der Zukunft könnten wir erleben, dass sich die reduktionistische Sichtweise und die psychotherapeutischen Ansätze nicht widersprechen – sie ergänzen sich wahrscheinlich gegenseitig.

Referenzen

1. Pereira, V., Hiraoki-Sato, V. (2018). A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. Acta Neuropsychiatrica; doi: 10.1017/neu.2017.39.
2. Zanos, P., Gould, TD. (2018). Intracellular Signaling Pathways Involved in (S)- and (R)-Ketamine Antidepressant Actions. Biological Psychiatry. 83(1): 2-4; doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.026.
3. Zanos, P., Gould, TD. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. Biological Psychiatry. 23: 801–811; doi: 10.1038/mp.2017.255.
4. Ezquerra-Romano, I. I., Lawn, W., Krupitsky, E., & Morgan, C. J. A. (2018). Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. Neuropharmacology; doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.017.
5. Niciu, M., Shovestul, BJ., Jaso, AJ., Farmer, C., Luckenbaugh, DA., Brutsche, NE., Park, LT., Ballard, ED. and Zarate, CA. (2018). Features of Dissociation Differentially Predict Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Depression. Journal of Affective Disorders; doi: 10.1016/j.jad.2018.02.049.
6. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience. Biological psychiatry. 2015 Aug 15;78(4):224-30.
7. Evans JW, Szczepanik J, Brutsché N, Park LT, Nugent AC, Zarate Jr CA. Default mode connectivity in major depressive disorder measured up to 10 days after ketamine administration. Biological psychiatry. 2018 Oct 15;84(8):582-90.