

Maria Fink Kvamme

# Hvordan fungerer det anerkjente smertelindrende stoffet ketamin i behandling mot depresjon, og er ketamin et trygt stoff å bruke?

KJ2900 - Bachelorprosjekt i kjemi

Bacheloroppgave i MLREAL

Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen

April 2020



Maria Fink Kvamme

# **Hvordan fungerer det anerkjente smertelindrende stoffet ketamin i behandling mot depresjon, og er ketamin et trygt stoff å bruke?**

KJ2900 - Bachelorprosjekt i kjemi

Bacheloroppgave i MLREAL  
Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen  
April 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for kjemi



Kunnskap for en bedre verden



## Sammendrag

Ketamin, solgt i Norge under handelsnavnet Ketalar<sup>®</sup>, er i hovedsak et legemiddel brukt mot smertelindring. I 2020 ble ketamin godkjent som legemiddel mot depresjon, da det ble konstatert at legemiddelet i små doser ga effektiv og rask virkning mot pasienter med depressive lidelser, inkludert behandlingsresistent depresjon. I tillegg til bruksområdene innenfor smertelindring og mot depresjon, blir ketamin brukt for å legge pasienter i narkose på grunn av legemiddelet sine hypnotiske effekter. Fra 1990-tallet ble ketamin, blant annet under navnene *K*, *Special K*, og *LA coke*, også brukt som et populært fest-dop, da en effekt etter inntak av ketamin ga hallusinasjoner og døsighet.

I denne avhandlingen diskuteres og drøftes det om på hvilken måte ketamin virker mot depresjon, og om ketamin er et trygt stoff å bruke i behandlinger. Diskusjonen av problemstillingen baserer seg på resultater fra ulike forskningsstudier som blir satt opp mot hverandre. Da ketamin er en rasemisk blanding, tar ulike forskningsstudier utgangspunkt i ulike former av ketamin hvor noen studier fokuserer på den rasemiske blandingen, mens andre studier fokuserer på rene doser av enantiomerene, (*R*)- og (*S*)-ketamin hver for seg. Studier viser at det oppleves antidepressiv effekt kort tid etter inntak av intravenøst ketamin, og at bivirkningene som oppleves er milde og forsvinner dagen etter. Det rapporteres også at *R*-enantiomeren alene kan ha størst antidepressiv effekt, men forskningen rundt denne enantiomeren er relativt ny og det trengs flere studier for å bevise denne påstanden. Da store doser med ketamin kan gi kraftige bivirkninger som blant annet hallusinasjoner, mareritt og hodepine, er det viktig at pasienter som skal begynne med ketaminbehandling først snakker med en lege slik at riktig dose blir valgt.



# Innholdsfortegnelse

<b>1. Introduksjon .....</b>	<b>1</b>
<i>1.1 Ketamin .....</i>	<i>2</i>
<i>1.2 Syntese av ketamin og (S)-ketamin.....</i>	<i>3</i>
<i>1.3 N-metyl-D-aspartatreseptor.....</i>	<i>6</i>
<i>1.4 Depresjon.....</i>	<i>7</i>
<i>1.5. Ketamin som legemiddel, samt virkningsmekanisme mot depresjon og smertelindring.....</i>	<i>8</i>
<b>2. Diskusjon .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Konklusjon .....</b>	<b>14</b>
<b>Litteraturliste.....</b>	<b>16</b>





## 1. Introduksjon

Ifølge verdens helseorganisasjon (WHO) lider flere enn 260 millioner mennesker på verdensbasis av mentale sinnslidelser som depresjon.<sup>1</sup> Til tross for at det allerede eksisterer en del ulike behandlinger mot depresjon, er det nødvendig med mer effektive metoder, spesielt mot behandlingsresistent depresjon, og depresjon med selvmordstanker.<sup>2</sup> Tidlig på 2000-tallet ble det tilfeldig oppdaget at små doser av ketamin ga rask antidepressiv effekt.<sup>3</sup> Våren 2019 ble ketamin godkjent som behandlingsmetode mot depresjon i USA, og tidlig i 2020 ble ketamin også godkjent som legemiddel mot depresjon i Norge, under navnet Ketalar<sup>®</sup>.<sup>4</sup>

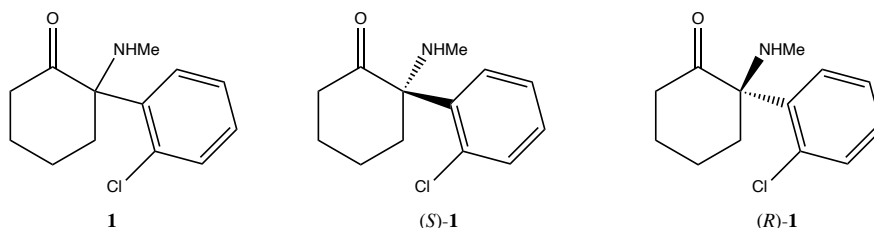
Ketamin ble først syntetisert i 1962 og ble i 1970 godkjent som legemiddel mot smertelindring av US Food and Drug Administration, akkurat i tide for å bli benyttet av soldatene under Vietnamkrigen.<sup>5, 6</sup> Fra 1990-tallet ble ketamin under navn som blant annet *Spesial K* og *LA coke*, også brukt som fest-dop på grunn av bivirkninger som hallusinasjoner og døsighet.<sup>7</sup> På grunn av bivirkningene, som hallusinasjoner og hukommelsestap har legemiddelet også blitt brukt som voldtektsdop da hukommelsen svekkes til tross for fysisk tilstedeværelse. I dag forskes det mye på ketamin på grunn av at Berman *et al.* i 2000 utga en artikkel der de konstaterte at små doser av ketamin fungerte i behandling mot depresjon.<sup>3</sup> Da depresjon er en utbredt lidelse, der mange rammede ikke opplever bedring etter behandling, er det nødvendig å finne flere og bedre metoder mot depresjon. Nå har forskere funnet ut at ketamin fungerer mot mange ulike depressive lidelser, inkludert behandlingsresistent depresjon, og det er derfor viktig og nødvendig å forske på dette legemiddelet i antidepressiv retning.

Det er unikt at et stoff kan ha så mange bruksområder, og det virker spennende å utforske og se på grunner til at ketamin kan brukes mot så mange lidelser. På bakgrunn av dette ser jeg derfor i denne avhandlingen på hvordan ketamin fungerer mot depresjon. Da ketamin er en rasemisk blanding bestående av (*R*)- og (*S*)-ketamin,<sup>5</sup> har det blitt publisert flere artikler som beskriver effekten av doser av rasemisk ketamin, samt rene doser av hver av de to enantiomerene, (*R*)- og (*S*)-ketamin. Da *S*-enantiomerer er antatt å ha best analgetisk effekt, er det i hovedsak denne enantiomerer, samt den rasemiske blandingen det eksisterer artikler og forskning rundt. Etter inntak av ketamin rapporteres det en del bivirkninger, som hodepine, svimmelhet og søvnlighet.<sup>8</sup> Problemstillingen vil omhandle effekten av ketamin både som rasemisk blanding og enantiomerene hver for seg og formuleres slik:

Hvordan fungerer rasemisk ketamin og rene doser med hver av enantiomerene (*R*)- og (*S*)-ketamin i behandling mot depresjon, og er det trygt å bruke disse stoffene i behandlinger både som enkelt doser og flere doser over en lengre tidsperiode?

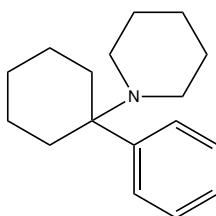
## 1.1 Ketamin

(+/-)-2-(2-Klorfenyl)-2-(metylamino)-sykloheksanon, kommersielt og videre omtalt som ketamin, ble for første gang i 1962 syntetisert av Stevens *et al.* ved legemiddelfirmaet Parke-Davies som i dag er kjøpt opp av Pfizer.<sup>5, 9</sup> Ketamin går blant annet under handelsnavnene Ketalar<sup>®</sup>, Ketamin HCl<sup>®</sup> og Ketasol<sup>®</sup>,<sup>10</sup> og er et vann- og lipidløselig molekyl. Molekylformelen er C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO, og molekylet er kiralt. Siden ketamin (**1**) har et stereosenter, finnes det to isomerer av forbindelsen, (*S*)-ketamin ((*S*)-**1**) og (*R*)-ketamin ((*R*)-**1**)<sup>5</sup> (Figur 1).<sup>11</sup> Ketamin er en rasemisk forbindelse, som betyr at det eksisterer like mye av *S*-enantiomerer, som *R*-enantiomerer. (*S*)-Ketamin er forsket på til å ha ca. to ganger større affinitet til NMDA-reseptoren enn den rasemiske blandingen, og hele fire ganger større affinitet enn (*R*)-ketamin.<sup>5</sup>



**Figur 1:** Molekylstrukturene til ketamin (**1**), (*S*)-ketamin, ((*S*)-**1**) og (*R*)-ketamin ((*R*)-**1**).<sup>11</sup>

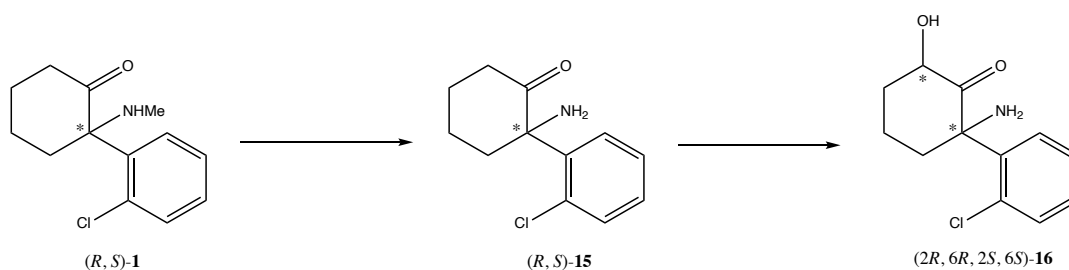
I utgangspunktet ble ketamin syntetisert som et alternativ til det beroligende middelet fensyklidin (PCP, Figur 2), da fensyklidin hadde mange uønskede bivirkninger som blant annet psykose og alvorlige hallusinasjoner under oppvåkning.<sup>5</sup> Siden ketamin har mange likhetstrekk med strukturen til fensyklidin, har også ketamin noen av disse bivirkningene, men disse er mildere og varer kortere.<sup>5</sup>



**Figur 2:** Molekylstruktur til fensyklidin.<sup>12</sup>

Ketamin omtales som et unikt stoff, da det har mange ulike bruksområder: hypnotisk- (søvnhighet), analgetisk- (smertelindrende) og amnetisk (kort-tid hukommelsestap) effekt.<sup>5</sup> I 2000 ble det utgitt en artikkel av Berman *et al.* der det ble konstatert at ketamin i tillegg fungerte mot depresjon, også for pasienter med behandlingsresistent depresjon.<sup>3</sup> Berman *et al.* var de første som utførte en placebo-kontrollert behandling av pasienter med depressiv lidelse der de sjekket effekten av en enkel dose med ketamin.

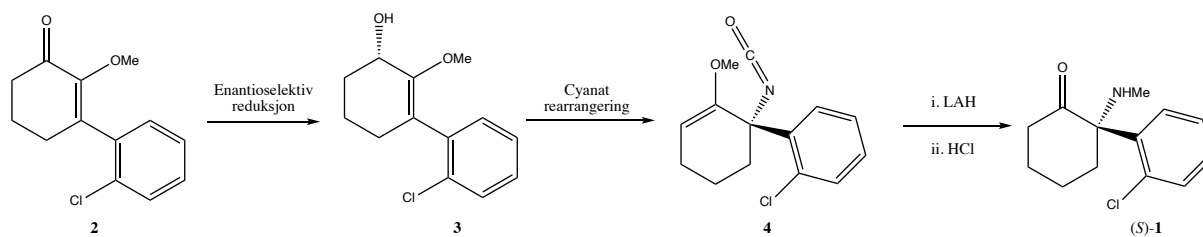
Etter inntak av ketamin, gjennomgår ketamin omfattende metabolismer i kroppen, hovedsakelig i leveren.<sup>13</sup> At ketamin omdannes til andre forbindelser i kroppen antas å være essensielt med tanke på legemiddelets terapeutiske effekter, da mindre enn 4% av intravenøst ketamin er detektert i urinen. Ved oksidasjon av enzymsystemet N-demethylation blir 80 % av ketamin brutt ned til norketamin (**15**, Skjema 1).<sup>14</sup> Norketamin vil videre hydroksyleres i hovedsak til 6-hydroksy-norketamin (6-HNK, **16**, Skjema 1),<sup>14</sup> der blant annet (2*R*,6*R*)-hydroksy-norketamin antas å også fungere i behandling mot depresjon.<sup>15</sup>



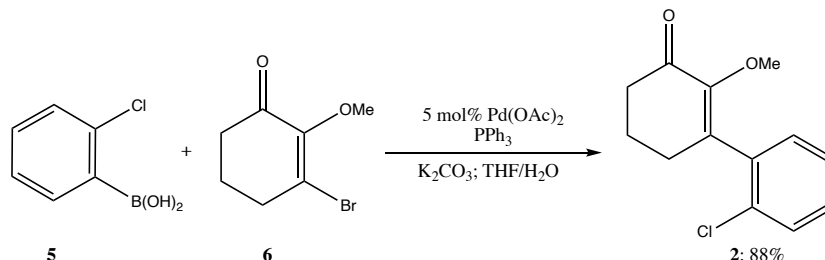
**Skjema 1:** Strukturen til ketamin (**1**), og to av nedbrytningsproduktene, norketamin (**15**) og hydroksy-norketamin (**16**), der stereosentrene er merket.<sup>14</sup>

## 1.2 Syntese av ketamin og (*S*)-ketamin

Ketamin (**1**) og (*S*)-ketamin ((*S*)-**1**) er tidligere blitt syntetisert av Chen *et al.* i henholdsvis 42% og 50% totalt utbytte, begge metodene over syv trinn.<sup>16</sup> Reaksjonen for syntese av (*S*)-ketamin ((*S*)-**1**) er delt inn i tre hovedtrinn (Skjema 2), der det først skjer en reduksjon av 3-(2-kloranilino)sykloheks-2-en-1-on (**2**), etterfulgt av cyanatarrangering av (1*S*)-3-metyl-6-propan-2-ylsykloheks-2-en-1-yl (**3**) før det blir gjennomført en ny reduksjon og hydrolyse av **4**. Skjema 3 viser første trinn i syntesen, der 2-klorbenzeneborsyre (**5**) reagerer med 3-brom-2-metylsykloheks-2-en-1-on (**6**) og danner 3-(2-kloranilino)sykloheks-2-en-1-on (**2**) i 88% utbytte. Dette er det første trinnet i syntesen av både rasemisk ketamin (**1**) og (*S*)-ketamin ((*S*)-**1**), for keton **2** blir brukt som utgangsstoff i begge syntesene.<sup>16</sup>

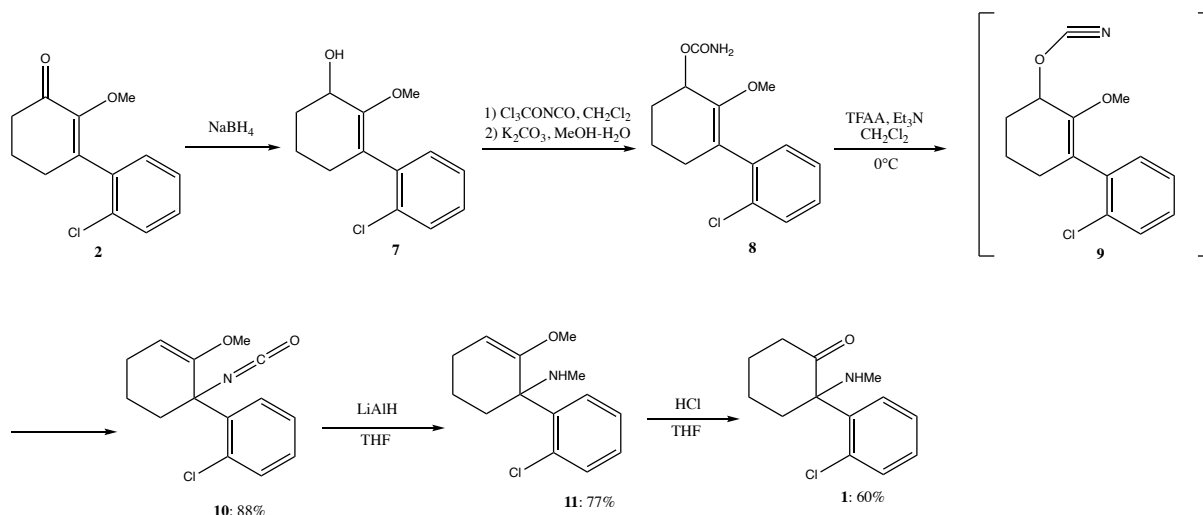


Skjema 2: Syntese av (*S*)-1 gjennom tre hovedtrinn.<sup>16</sup>



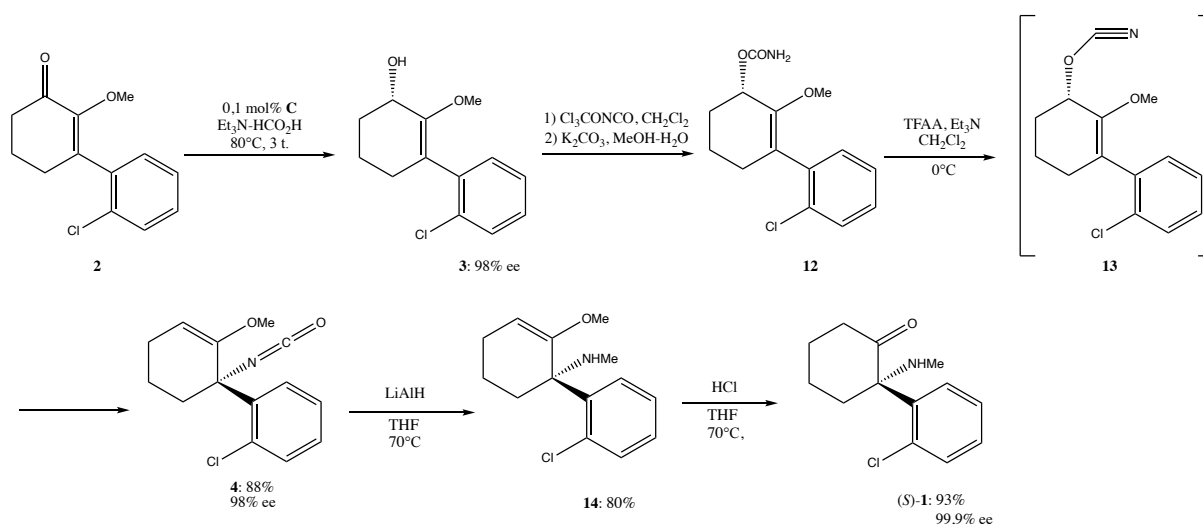
Skjema 3: Syntese av **2** ved reaksjon mellom 2-klorbenzenborsyre (**5**) og 3-brom-2-metylsykloheks-2-en-1-on (**6**).<sup>16</sup>

Reduksjon av 3-(2-kloranilino)sykloheks-2-en-1-on (**2**) ved bruk av natriumborhydrid gir rasemisk 3-metyl-6-propan-2-ylsykloheks-2-en-1-yl (**7**) som ved reaksjon med trikloracetyl isocyanat i diklormetan etterfulgt av reaksjon med basen kaliumkarbonat i metanol og vann gir karbamat **8**. Dehydrering av **8** gir cyanatintermediat **9** som ved 0°C rearrangeres til isocyanat **10** i 88% utbytte. Reduksjon av **10** med litiumaluminiumhydrid etterfulgt av hydrolyse med hydrogenklorid, begge i tetrahydrofuran, ga rasemisk ketamin (**1**) i 60% utbytte. Dette ga **1** i 42% totalt utbytte over syv trinn.<sup>16</sup> Reaksjonen og prosentvis utbytte for hvert trinn er vist i Skjema 4.



Skjema 4: Syntese av (*R,S*)-ketamin (**1**) fra 3-(2-kloranilino)sykloheks-2-en-1-on (**2**) over syv trinn.<sup>16</sup> Enon **2** reduseres til 3-metyl-6-propan-2-ylsykloheks-2-en-1-yl (**7**), som reagerer med trikloracetyl i diklormetan etterfulgt av kaliumkarbonat i metanol og vann. Karbamat **8** dehydreres og gir intermediat **9** som deretter blir isocyanat **10**. Tilslutt reduseres **10** før ketamin (**1**) dannes ved hydrolyse.

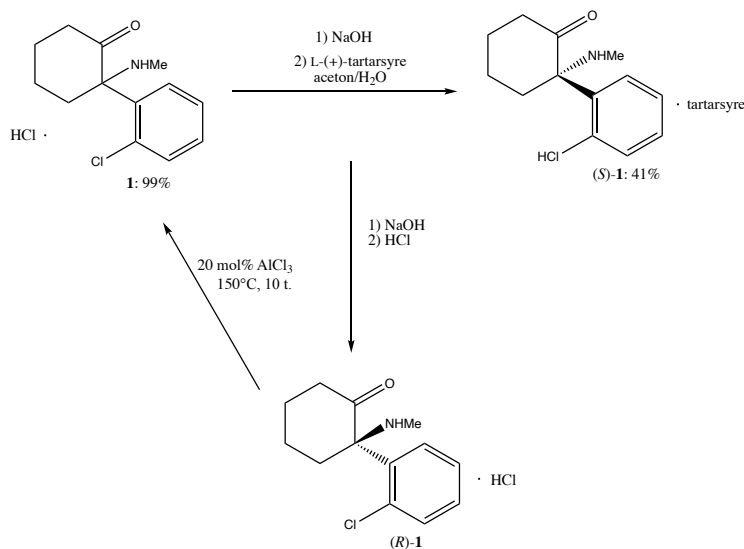
I Skjema 4 ble det vist en mulig syntesemetode for rasemisk ketamin (**1**). Denne syntesen ga utgangspunktet for syntesen av (*S*)-ketamin ((*S*)-**1**, Skjema 5) ved å endre på reduksjonsmiddelet brukt for å redusere **2**. Istedenfor en reduksjon ved bruk av natriumborhydrid, slik som i trinn 1 i Skjema 4, ble det gjennomført en asymmetrisk hydrogenering av 3-(2-kloranilino)sykloheks-2-en-1-on (**2**) ved bruk av 0,1 mol% av den kirale Ru-baserte katalysatoren [(*S,S*)-Teth-TsDPEN] RuCl (**C**). Videre ble (*1S*)-3-metyl-6-propan-2-ylsykloheks-2-en-1-yl (**3**) dannet i 98% selektivitet. Dette steget tok 3 timer, ved 80°C. Videre ble syntesen gjennomført ved samme betingelser som i Skjema 4, ved [3,3]-sigmatropisk rearrangering av allylisk cyanat (**12**) slik at isocyanat **4** ble dannet. I de to siste stegene ble det gjennomført reduksjon av **4** med litiumaluminiumhydrid etterfulgt av hydrolyse med hydrogenklorid, begge ved 70°C i tetrahydrofuran. Siste trinn ga (*S*)-ketamin i 93% utbytte, som ga et totalt utbytte på 50% med selektivitet på 99,9 %ee etter omkrystallisering. Reaksjonen og prosentvis utbytte for hvert trinn er vist i Skjema 5.



**Skjema 5:** Asymmetrisk syntese av (*S*)-ketamin fra enon **2** ved bruk av kiral katalysator **C** for dannelse av riktig stereokjemi der (*S*)-**1** dannes.<sup>16</sup> Etter dannelse av **3**, reagerer **3** med trikloracetyl i diklormetan etterfulgt av kaliumkarbonat i metanol og vann. Så dehydreres **12** og etter rearrangering til isocyanat **4** reduseres **4** før (*S*)-**1** dannes ved hydrolyse av **14**.

Da syntesen av (*S*)-ketamin kun har et totalt utbytte på 50%, har det blitt forsket på måter for å videre invertere den uønskede *R*-enantiomeren til (*S*)-ketamin.<sup>11</sup> Gao *et al.* syntetiserte (*S*)-ketamin i 41% utbytte og 99,5%ee selektivitet med (*R*)-ketamin som biprodukt ved å først reagere ketamin hydrogenklorid med natriumhydroksid, og deretter L-(+)-tartarsyre i aceton og vann. Videre fant Gao *et al.* en metode for å rasemisere (*R*)-ketamin hydrogenklorid i en ringsyntese slik at (*S*)-ketamin på nytt kunne bli syntetisert i 41% utbytte.<sup>11</sup> Syntesen av ketamin hydrogenklorid ble utført i 99% utbytte ved å reagere (*R*)-ketamin hydrogenklorid med Lewis

syren, aluminiumtriklorid i 10 timer ved 150°C.<sup>11</sup> På denne måten ble biproduktet (*R*)-ketamin gjenbrukt for å øke utbytte av ønsket produkt, (*S*)-ketamin, og ringsyntesen er vist i Skjema 6.



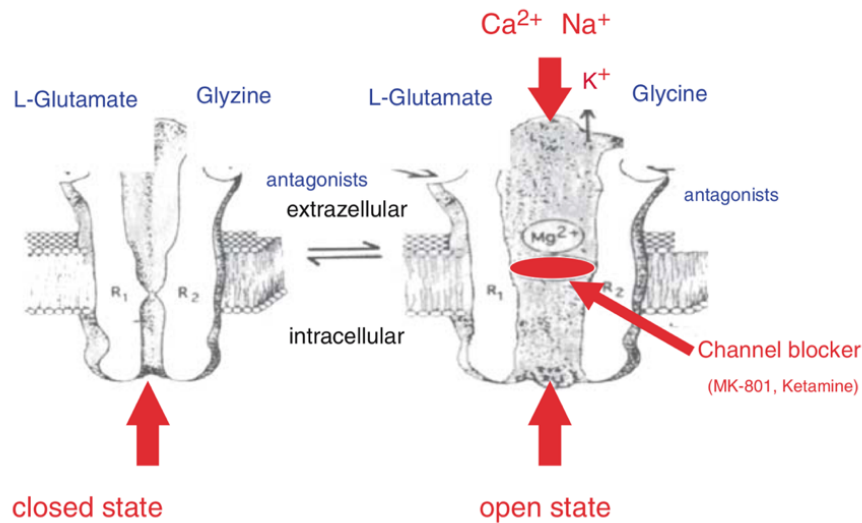
**Skjema 6:** Ringsyntese av rasematisk ketamin, med (*S*)-ketamin og (*R*)-ketamin som produkt. (*R*)-ketamin inverteres ved å reagere med 20 mol% aluminiumtriklorid for å tilbakedanne utgangsstoffet rasemisk ketamin (**1**).<sup>11</sup>

### 1.3 N-metyl-D-aspartatreseptor

NMDA-glutamatreseptoren, også kalt N-metyl-D-aspartatreseptoren på grunn av hjelpestoffet N-metyl-D-aspartat, er en ionekanal som blir aktivert av glutamat.<sup>17</sup> Reseptoren ligger i postsynapsen i nervecellene og spiller en stor rolle i nevropatisk smerte.<sup>18</sup> NMDA-reseptoren ansees som en av de mest grunnleggende neurotransmitterreseptorene i hjernen på grunnlag av dens nøkkelroller i blant annet læring og hukommelse, og eksitatorisk neurotransmitasjon.<sup>19</sup> Neurotransmitter er signalmolekyler som sendes mellom nerveceller og videresender informasjon på tvers av synapser,<sup>20</sup> der synapsene er kontaktpunkter for kommunikasjon mellom hjernens nerveceller. Virkningen avhenger av hvilken reseptor neurotransmitterne binder seg til, i dette tilfellet NMDA-reseptoren.

Ketamin fungerer som en ikke-konkurrerende inhibitor og blokkerer NMDA-reseptoren,<sup>21</sup> og på grunn av affiniteten til NMDA-reseptoren i nervecellene ansees ketamin som et legemiddel med mange ulike bruksområder. For at NMDA-reseptoren skal åpne seg slik at ioner som Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup> kan slippes gjennom, må glutamat feste seg på reseptoren. I reseptorens åpne tilstand, kan ketamin binde seg til bindingsstedet til fensyklidin som ligger i åpningen rett ved bindingsstedet til magnesium og dermed blokkere for ionene som skal passere.<sup>5</sup> Figur 3 viser både lukket og åpen tilstand av NMDA-reseptoren der ketamin er plassert i midten av den åpne

reseptoren og blokkerer veien for ionene.<sup>5</sup> Noen ganger kan den blokkerte kanalen lukke seg, og da vil ketamin bli fanget inni den lukkede kanalen.<sup>22</sup> Begge enantiomerene av ketamin binder seg til reseptoren i åpen tilstand og blokkerer ionkanalen, men med ulik affinitet, der (*S*)-ketamin har omtrent fire ganger større virkning enn (*R*)-ketamin.<sup>5</sup>



**Figur 3:** NMDA-reseptoren, både i lukket og åpen tilstand.<sup>5</sup> Ketamin binder seg til NMDA-reseptoren i åpen tilstand og blokkerer for ionene som skal passere.

## 1.4 Depresjon

Som nevnt er det flere hundre millioner mennesker på verdensbasis som lider av depresjon.<sup>1</sup> Depresjon blir i dag omtalt som *depressiv lidelse* (major depressiv disorder, MDD) og er en alvorlig sinnslidelse.<sup>23</sup> Symptomer på depressiv lidelse er blant annet depressivt humør, liten eller ingen livsglede, skyldfølelse og selvmordstanker, samt fysiske symptomer som utmattelse og lite energi.<sup>23</sup> Hvert år tar nesten 800 000 mennesker livet sitt på verdensbasis, og det er enda flere selvmordsforsøk.<sup>24</sup> På grunn av dette er det helt nødvendig at personer med depressiv lidelse får rask og effektiv behandling. Ulike metoder som blir benyttet er blant annet psykiatrisk- og medisinsk behandling og/eller ved utløsning av en kontrollert elektrisk stimulering som forårsaker elektriske utledninger i hjernen, lignende epileptiske anfall (elektrokonvulsiv behandling).<sup>23</sup>

Det er ikke alle pasientene som responderer på behandling, noe som blir kalt *behandlingsresistent depresjon* (treatment-resistant depression, TRD).<sup>23</sup> Derfor er depressiv lidelse, spesielt behandlingsresistent depresjon og depresjon med selvmordstanker avhengig av nye og mer effektive medisiner og behandlingsmetoder enn de som allerede er ute på markedet,

da mange av disse behandlingene ofte tar flere uker før det blir observert virkninger eller at de ikke virker i det hele tatt.<sup>2</sup>

### 1.5. Ketamin som legemiddel, samt virkningsmekanisme mot depresjon og smertelindring

I 1985 ble ketamin lagt til i WHO sin liste over essensielle medisiner basert på legemiddelets brede bruksområde og at det var enkelt å bruke, spesielt i akutte tilfeller der medisinsk utstyr og kliniske forhold ikke var tilgjengelig.<sup>6</sup> Ketamin er et lovlig legemiddel i minst 60 land, blant annet USA og flere land i EU, og selges som en injiserbar løsning i forskjellige doser.<sup>10</sup> I noen land er både rasemisk ketamin og (*S*)-ketamin tilgjengelig, men i USA er bare rasemisk ketamin på markedet.<sup>25</sup> I Norge selges ketamin som den rasemiske blandingen, Ketalar®.

Ketamin ble i utgangspunktet syntetisert som et alternativ til allerede eksisterende smertelindrende behandlinger, spesielt fensyklidin, og det er i utgangspunktet som et smertelindrende legemiddel ketamin blir assosiert med. Den smertelindrende effekten ketamin har, skyldes primært interaksjoner med NMDA- og opioidreseptorene.<sup>5</sup> Opioidreseptoren består av fire underenheter som tilhører gruppen av G-proteinkoblede reseptorer. (*S*)-Ketamin er antatt å være ca. to ganger mer effektiv som smertelindrende enn rasemisk ketamin,<sup>26</sup> og fire ganger så effektiv som R-entantiomerer,<sup>27</sup> som tilsvarer affinitetsforskjellen på NMDA-reseptoren.

Som nevnt konstaterte Berman *et al.* i 2000 at ketamin også fungerte mot depresjon. Flere studier viser slik som Berman *et al.*, at intravenøst ketamin hjelper mot depresjon allerede etter noen timer mens andre former for behandling ofte kan ta flere uker før det merkes forbedring.<sup>3, 8</sup> Intravenøst er den vanligste måten for inntak, men oralt, kontinuerlig subkutan infusjon og intramuskulær blir også brukt.<sup>28-30</sup> En dominerende hypotese for virkningsmekanismen til ketamin er at ketamin binder seg direkte til NMDA-reseptoren som deretter øker produksjonen av synaptisk glutamat i de områdene i hjernen som påvirker humøret.<sup>31</sup> Det blir ikke registrert antidepressive effekter av dizocilpin (MK-801), som også er en inhibitor som binder seg til det samme setet i NMDA-reseptoren som ketamin.<sup>32</sup> Dette indikerer at det kan eksistere NMDA-inhibitoruavhengige mekanismer som også påvirker depressivt humør.

Effekten av antidepressiv oppførsel avhenger også av rask syntese av et protein som kalles hjernederivert nevrotisk faktor (BDNF).<sup>33</sup> Hjernederivert nevrotisk faktor er involvert i blant annet stress, depresjon og schizofreni.<sup>34</sup> Studier viser at deprimerte pasienter har lavt innhold



av hjernederivert nevrotisk faktor, og at dette proteinet øker etter hvert som de deprimerte pasientene blir bedre.<sup>35</sup> Det skjer en økning av hjernederivert nevrotisk faktor ved at ketamin blokkerer NMDA-reseptoren og deaktiverer eukaryotisk forlengelsesfaktor 2 kinase (eEF2K) som defosforylerer eukaryotisk forlengelsesfaktor 2 (eEF2). Selv om ketamin utløser akutt dannelse av hjernederivert nevrotisk faktor, oppdages det ikke en økning av transkripsjon av mRNA av hjernederivert nevrotisk faktor.<sup>33</sup> Likevel er dette en mulig forklaring på hvorfor ketamin fungerer som medisin mot depresjon, siden det registreres en økning av hjernederivert nevrotisk faktor -nivåer som en konsekvens av ketamin sin blokade av NMDA-reseptoren.<sup>33</sup>

Den antidepressive effekten av ketamin antas å også kreve glutamat  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoxazolepropionsyre reseptor (glutamat AMPA-reseptor).<sup>36</sup> På bakgrunn av dette ble det funnet ut at en inhibitor av AMPA-reseptoren blant annet blokkerte induksjonen av rapamysin (mTOR). Det har blitt konstatert at rask aktivering av mTOR gir rask antidepressiv effekt på grunn av sin raske og langvarige dannelse av synapse-assosierte proteiner.<sup>37</sup> Aktivering av mTOR øker proteinsyntesen i synapsene, som øker produksjon av nødvendige proteiner i dannelse og funksjon av ryggsynapser. Virkningsmekanismen til mTOR mot depresjon er uklar, men det er vist at mTOR konsekvent påvirkes av aktiviteten til blant annet NMDA-reseptoren og AMPA-reseptoren, og ved dannelse av hjernederivert nevrotisk faktor.<sup>31, 37</sup>

Selv om ketamin er et stoff med mange kvaliteter innenfor medisin, bringer det også med seg en del uønskede bivirkninger som hallusinasjoner, mareritt og tendenser til schizofreni.<sup>38</sup> I tillegg rapporterer mange av pasientene som blir behandlet med ketamin at de opplever en «ut av seg selv opplevelse».<sup>39</sup> En mulig forklaring for disse bivirkningene kan skyldes dopaminhypotesen. Denne hypotesen går ut på at et dårlig dopamin neurotransmittersystem kan skyldes adferdsavvik knyttet til schizofreni. En alternativ forklaring kan være dysfunksjon i det glutaminergiske systemet.<sup>40</sup>

## 2. Diskusjon

Det eksisterer mye forskning rundt rasemisk ketamin, og (*R*)- og (*S*)-ketamin sin effekt og virkning mot depresjon. I denne delen vil effekten av rasemisk ketamin og enantiomerene (*R*)- og (*S*)-ketamin i behandling mot depresjon bli diskutert basert på resultater i ulike forskningsstatter opp mot hverandre.

Berman *et al.* var som nevnt de første til å gjennomføre en placebo-kontrollert behandling av pasienter med depressiv lidelse ved en enkel dose av ketamin, der de i år 2000 konstaterte at ketamin ga rask antidepressiv effekt.<sup>3</sup> Som et resultat av dette har det i senere tid blitt gjennomført flere studier knyttet til effektivitet og trygghet knyttet til å bruke ketamin i behandling mot depresjon. Zarate Jr. *et al.* er blant noen av de som har testet effektivitet av ketamin.<sup>8</sup> Av 42 pasienter, var det 18 pasienter bestående av menn og kvinner mellom 18 og 65 år, som tilfredstilte kriteriene for depressiv lidelse med behandlingsresistent depresjon. Studiet ble utført som en dobbelblind placebo-test der pasientene fikk to doser av enten intravenøst ketamin (0,5 mg/kg) eller placebo bestående av en salin-løsning med en ukes mellomrom. Av de 9 pasientene som fikk intravenøst ketamin, opplevde fire av dem en bedring i humør som varte over en uke, og de gikk derfor ikke videre med å få placebo. Av de 9 pasientene som fikk placebo, var det kun en som ikke gikk videre med å få intravenøst ketamin på grunn av medisinsk sykdom. Resultatet var at en enkel dose ketamin (0,5 mg/kg) ga en rask antidepressiv effekt (110 minutter etter objektiv rangering og 40 minutter etter selvrappport).<sup>8</sup>

Sing *et al.* gjennomførte et tilsvarende forsøk, en dobbelblind, tilfeldig placebokontrollert studie der 30 pasienter med behandlingsresistent depresjon fikk en dose med intravenøst (*S*)-ketamin (0,2 og 0,4 mg/kg) istedenfor rasemisk ketamin.<sup>41</sup> Resultatet var at det ble observert rask og kraftig antidepressiv effekt etter 40 minutter. I tillegg ble det konstatert at dosen på 0,2 mg/kg ga en bedre toleranse i tillegg til å gi samme antidepressiv effekt som dosen på 0,4 mg/kg.

Både Zarate Jr. *et al.* og Sing *et al.* konstaterte at henholdsvis rasemisk ketamin og (*S*)-ketamin fungerte mot depresjon etter kort tid. I tillegg ga en enkel dose med enten rasemisk ketamin eller (*S*)-ketamin forbedring i depresjon alt fra en dag og opp til over en uke.<sup>8, 41</sup> (*S*)-Ketamin antas å ha signifikante forskjeller sammenlignet til sin *R*-enantiomer. Det er observert at (*S*)-ketamin har opp mot fire ganger så god affinitet til NMDA-reseptoren, og gir opp mot fire ganger bedre effekt som smertelindrende enn (*R*)-ketamin.<sup>27</sup> I tillegg gir blant annet (*S*)-ketamin færre av de uønskede bivirkningene, og gir pasienten raskere oppvåkning og de føler seg raskere bedre etter for eksempel en operasjon. Disse egenskapene baserer seg på ketamin som et smertestillende legemiddel. Siden begge enantiomerene har liknende egenskaper og binder seg til de samme reseptorene i kroppen, kan en mulig antagelse være at (*S*)-ketamin i tillegg til å fungere bedre som et smertelindrende legemiddel, også fungerer bedre mot depresjon med færre bivirkninger. På grunn av dette ble hovedfokuset rund ketamin sin antidepressive effekt satt på (*S*)-ketamin, så det er denne av de to enantiomerene det finnes mest litteratur på.

I 2019 gjennomførte Chang *et al.* et forsøk der de sammenlignet antidepressiv effekt samt bivirkninger mellom rasemisk ketamin og begge de to entantiomerene, (*S*)- og (*R*)-ketamin i mus, da de rapporterte at det ikke eksisterte litteratur der det var forsket på *R*-enantiomeren alene.<sup>42</sup> Resultatet var at (*R*)-ketamin viste bedre antidepressiv effekt, i tillegg til å gi færre bivirkninger enn (*S*)-ketamin. Dette er motsatt av resultatene som rapporterer at *S*-enantiomeren har færre bivirkninger og egner seg best i analgetisk sammenheng. Da ketamin sin analgetiske effekt i hovedsak avhenger av NMDA- og opioid-reseptorene,<sup>5</sup> avhenger den antidepressive effekten i tillegg til NMRA-reseptoren, av blant annet dannelse av hjernederivert nevrotisk faktor<sup>33</sup> og aktivering av mTOR.<sup>37</sup> Siden virkningsmekanismen til ketamin er ulik basert på analgetisk effekt og antidepressiv effekt, kan det være en mulig forklaring på hvorfor (*R*)-ketamin gir best antidepressiv effekt, mens (*S*)-ketamin gir best analgetisk effekt. Samtidig er det nødvendig å nevne at studien til Chang *et al.* ble utført på mus og ikke mennesker. Selv om rotter har samme type sirkulasjonssystem som mennesker, finnes det biologiske forskjeller som for eksempel størrelse.

Zhang *et al.* har også utgitt en artikkel der de forsket på effekten av både (*R*)- og (*S*)-ketamin. Resultatet var at begge enantiomerene ga rask antidepressiv effekt, men i likhet med Chang *et al.* konstaterte også Zhang *et al.* at (*R*)-ketamin var en god og trygg behandlingsmetode mot depresjon, med en lengre virkningseffekt og færre bivirkninger enn *S*-enantiomeren.<sup>43</sup> I tillegg rapporterte både Zhang *et al.* og Chang *et al.* at en antidepressiv effekt av (*R*)-ketamin observeres i pasienter syv dager etter inntak, som kan gi en indikasjon på at (*R*)-ketamin besitter en lenger virkning enn sin entantiomer.<sup>42, 43</sup> Dette er en interessant påstand med tanke på studiene beskrevet tidligere. Både Zarate Jr. *et al.* og Sing *et al.* konstaterte at henholdsvis en enkel dose rasemisk ketamin og (*S*)-ketamin ga rask antidepressiv effekt.<sup>8, 38</sup> Førstnevnte rapporterte derimot at fire av de ni pasientene som fikk rasemisk ketamin ikke gikk videre i forskningen på grunn av en så stor forbedring i humør etter de syv dagene at de ikke trengte dose nummer to.<sup>8</sup> Sammenlignet med studiet gjort av Sing *et al.*, der pasientene ble behandlet med (*S*)-ketamin, ble det ikke rapportert at noen av pasientene opplevde en bedring slik at de ikke trengte flere behandlinger.<sup>41</sup> Dette kan være tilfeldigheter, spesielt med tanke på at dosene var noe forskjellig, i tillegg til at utvalget av pasientene også kan spille inn på resultatet. Antall mennesker kan også ha noe å si, spesielt med tanke på at det i begge studiene bare ble inkludert 16 og 30 personer. Et færre utvalg av personer øker sannsynligheten for tilfeldige feil. På en annen side, dersom resultatet til Chang *et al.* tas i betraktning, der de oppdaget effekt av (*R*)-ketamin syv dager etter inntak, kan det også tyde på at det var (*R*)-ketamin i den rasemiske

blandingen brukt i studien til Zarate Jr. *et al.* som ga best, og mest langvarig antidepressiv effekt.

Det er flere som har forsket på (*R*)-ketamin i behandling mot depresjon, og Zanos *et al.*<sup>32</sup> har i likhet med Chang *et al.* og Zhang *et al.* konkludert med at (*R*)-ketamin fungerer bedre i behandling mot depresjon enn (*S*)-ketamin. Begrunnelsen var de ulike metabolittene til enantiomerene av ketamin. Som nevnt omdannes ketamin raskt til (*R,S*)-norketamin og (*2R,6R,2S,6S*)-hydroksynorketamin etter inntak,<sup>14</sup> og det er disse to forbindelsene fra ketamin det registreres mest av i kroppen 24 timer etter inntak av intravenøst ketamin.<sup>44</sup> I disse artiklene forskes det spesielt på (*2R,6R*)-hydroksynorketamin, som er en metabolitt av (*R*)-ketamin, og deres virkningsmekanisme i kroppen da disse binder seg til AMPA-reseptoren og underenheter av NMDA reseptoren.

Zanos *et al.* konstaterte at (*2R,6R*)-hydroksynorketamin, en avløper fra (*R*)-ketamin, fungerte bedre mot depresjon enn blant annet (*2S,6S*)-hydroksynorketamin. I motsetning til ketamin, vil ikke (*2R,6R*)-hydroksynorketamin binde seg til NMDA-reseptoren, men det oppdages i stedet en kraftig økning i AMPA-reseptoren.<sup>32</sup> Det ble også testet om (*2R,6R*)-hydroksynorketamin påvirket fosforylering av mTOR eller økte BDNF nivåene i hjernen. Det ble ikke observert en endring i fosforyleringen av mTOR, men det ble derimot observert en økning av BDNF etter 24 timer, som kan være en forklaring på hvorfor denne metabolitten fungerer i behandling mot depresjon.<sup>32</sup>

Suzuki *et al.*<sup>45</sup> forsket også på (*2R,6R*)-hydroksynorketamin og dens virkning mot depressive lidelser. Artikkelen ble publisert som et svar til Zanos *et al.* da de ikke var tilfredse nok med virkningsmekanismen som ble beskrevet i artikkelen. Suzuki *et al.* fant ut at (*2R,6R*)-hydroksynorketamin blokkerte NMDA-reseptoren på samme måte som (*R,S*)-ketamin, og deretter ga lignende antidepressive signaler som (*R,S*)-ketamin, som var noe annet enn resultatet i Zanos *et al.* sin forskning. Samtidig er det nødvendig å sammenligne mengdene som ble brukt i de to studiene. Suzuki *et al.* gjennomførte studien med to ulike mengder på dosene (10  $\mu\text{M}$  og 50  $\mu\text{M}$ ),<sup>45</sup> mens Zanos *et al.* gjennomførte med én dose (10  $\mu\text{M}$ ).<sup>32</sup> Mengden på 10  $\mu\text{M}$  ble valgt utfra maksimal konsentrasjon for hjerneeksponering til mus. Ved å sammenligne resultatene der det ble brukt samme mengde på dosene (10  $\mu\text{M}$ ) fikk Suzuki *et al.* i likhet med Zanos *et al.* også at (*2R,6R*)-hydroksynorketamin ikke blokkerte NMDA-reseptoren. Da 50  $\mu\text{M}$  er en stor økning i konsentrasjonsmengde, konkluderte Zanos *et al.* at ved høyere konsentrasjoner ville (*2R,6R*)-hydroksynorketamin kunne angripe andre tilsvarende mål som

ligger utenfor det egentlige målet, for eksempel NMDA-reseptoren.<sup>46</sup> Suzuki *et al.* observerte en nedgang i deforforyleringen av eEF2 kun etter dosen på 50  $\mu\text{M}$ , som sannsynligvis har sammenheng med at (2*R*,6*R*)-hydroksynorketamin blokkerte NMDA-reseptoren ved denne konsentrasjonsmengden. Dette kan tyde på at dosen på 10  $\mu\text{M}$  ikke blokkerte NMDA-reseptoren, siden nedgang av eEF2 ikke ble observert ved inntak av denne mengden. Samtidig finnes det flere mekanismer enn NMDA-reseptoren som kan påvirke eEF2 defosforylering, så det skyldes ikke nødvendigvis blokkering av NMDA-reseptoren.<sup>47</sup>

Artiklene nevnt så langt omhandler forskning basert på hvordan ketamin og de ulike enantiomerene fungerer i enkeltdoser i løpet av en kort tidsperiode. Studiene viser stor enighet om at ketamin, både som rasemisk blanding og som (*R*)- og (*S*)-ketamin, gir rask antidepressiv effekt for personer med depressive lidelser, blant annet behandlingsresistent depresjon. Noe som er verdt å merke seg er at forskningen rundt behandling med ren (*R*)-ketamin er relativt ny, slik at denne forskningen foreløpig bare er utført på mus og ikke mennesker. Det betyr at selv om forskningen tyder på at (*R*)-isomeren er mer egnet og gir lenger antidepressiv effekt med færre bivirkninger, er det ikke sikkert dette stemmer i behandling av mennesker. Det er heller ikke gjort mye forskning rundt behandling med ketamin over en lenger periode, så det finnes ikke så mye litteratur rundt dette. For å få et perspektiv om (*R,S*)-ketamin eller en av enantiomerene kan brukes i behandling mot depresjon er det nødvendig å vite hvordan dette legemiddelet oppfører seg over lenger tid.

Murrough *et al.* og Daly *et al.* er blant noen av de få som har forsket på langtidsvirkningen av henholdsvis (*R,S*)-ketamin og (*S*)-ketamin. Førstnevnte utførte et studie der 24 pasienter med kronisk eller tilbakevendt depressiv lidelse gjennomgikk en behandling med (*R,S*)-ketamin over to faser.<sup>39</sup> I den første fasen ble pasientene gitt opptil seks separate doser med (*R,S*)-ketamin (0,5 mg/kg) over en 12 dagers periode (dag 1, 3, 5, 8, 10, 12). Av de 24 pasientene som begynte behandlingen, var det tre pasienter som ikke fullførte alle de seks behandlingene, hvor en av de tre var så fornøyd med forbedringen av pasienten droppet ut. 17 pasienter tilfredsstilte responskriteriene og gikk videre til fase to, der pasientene ble fulgt til de enten fikk et tilbakefall, eller til maksimal oppfølgingstid som var på 83 dager. Gjennomsnittstiden før tilbakefall var 18 dager, hvor fire av pasientene ikke opplevde tilbakefall før maksimal oppfølgingstid på 83 dager. Konklusjonen var at (*R,S*)-ketamin var et levedyktig alternativ til behandling mot depressive lidelser som behandlingsresistent depresjon.

Daly *et al.* gjennomførte en studie der 455 pasienter med behandlingsresistent depresjon først fikk (*S*)-ketamin (56 eller 84 mg) som nesenspray i tillegg til oral antidepressiva.<sup>48</sup> Etter 16 uker med behandling, gikk de pasientene (n=297) som enten hadde en stabil bedring (n=176) eller en stabil respons (n=121) videre til neste fase. Der ble det utført en tilfeldig dobbelblindet placebo studie der 152 av pasientene fikk (*S*)-ketamin i tillegg til oral antidepressiva, mens 145 fikk placebo i tillegg til oral antidepressiva. Gjennomsnittet på tilbakefall var 17,7 uker for de pasientene med stabil bedring som fikk (*S*)-ketamin, og 19,4 uker for de pasientene med stabil respons som fikk (*S*)-ketamin. Det ble rapportert bivirkninger som svimmelhet, døsighet og smaksforstyrrelser, men ingen nye eller uvanlige bivirkninger ble observert.<sup>48</sup>

I begge disse studiene ble det konkludert med at både (*R,S*)-ketamin og (*S*)-ketamin ga god respons over en lengre periode, og spilte en stor effekt under tilbakefallsforebygging sammenlignet med placebo og annen antidepressiva.<sup>39, 48</sup> Det ble også utført en studie der en 65 år gammel dame som hadde sin første episode med depresjon da hun var 23 år og hadde nå hatt unipolar depresjon i 22 år. Da ingen behandling fungerte godtok hun å prøve intravenøst ketamin. Behandlingen gikk over tre ketamin-serier, der hun fikk totalt seks infusjoner med intravenøst ketamin i første serie (38 mg).<sup>49</sup> Hun følte seg straks bedre, og denne bedringen varte i 4 måneder. Etter tilbakefallet begynte hun på den andre ketamin-serien med tre infusjoner over en uke. Også etter denne behandlingen begynte hun å føle seg bedre, og denne gangen kom tilbakefallet etter åtte måneder. Pasienten godtok å begynne på den siste ketamin-serien, også med tre infusjoner ketamin fordelt over en uke. Denne gangen tok det seks måneder før hun fikk tilbakefall. Under de tre seriene med behandling ble det ikke rapportert noen bivirkninger. Konklusjonen i denne studien var at ketamin fungerte både som kort-tid, og lang-tids behandling.

### 3. Konklusjon

Ketamin har helt siden sin oppdagelse og første syntese vært et viktig og anerkjent legemiddel brukt i hovedsak som et smertelindrende legemiddel. Da Berman *et al.* i 2000 publiserte en artikkel der de konstaterte at ketamin i tillegg til å fungere som et analgetisk legemiddel også fungerte mot depresjon, ble det diskutert og trukket paralleller mellom muligheten til at den mer egnete (*S*)-ketamin i analgetisk sammenheng også fungerte bedre mot depresjon sammenlignet med sin enantiomer, (*R*)-ketamin. Dette ble begrunnet med at (*S*)-ketamin hadde fire ganger høyere affinitet til NMDA-reseptoren, i tillegg til å gi færre bivirkninger samt en raskere og bedre oppvåkning etter narkose. Derfor ble (*S*)-isomeren prioritert i forskning, og

det eksisterer derfor mye litteratur rundt forskning på effektiviteten og tryggheten rundt det å bruke både rasemisk ketamin og (*S*)-ketamin i behandling mot depresjon.

Da det eksisterte lite forskningsdata rundt (*R*)-ketamin, har det i nyere tid blitt gjennomført studier for å sjekke effektiviteten til begge enantiomerene av ketamin. Resultatet til flere studier er at (*R*)-ketamin har en lengre og bedre effekt på pasienter med depressive lidelser, som er motsatt av resultatene knyttet til at (*S*)-ketamin er mer egnet som et analgetisk legemiddel. Begrunnelsen for at (*R*)-ketamin er mer egnet i behandling mot depresjon skyldes blant annet at metabolitter av (*R*)-ketamin også fungerer mot depresjon. Likevel er det viktig å være klar over at forskningen rundt *R*-enantiomeren er snever, og forskningen baserer seg foreløpig bare på mus, og ikke mennesker.

Basert på artiklene der det ble gjennomført en dobbelblindet placebo-studie med en enkel dose ketamin, er resultatene nærmest enstemmig, at en enkel dose gir rask og trygg antidepressiv effekt. Det blir rapportert alt fra noen dager, til over en uke før det blir observert tilbakefall. Likevel er det vanskelig å konkludere om ketamin fungerer, og ikke minst er trygt å bruke over en lenger periode da det eksisterer for få studier som inkluderer behandling med ketamin over en lenger periode. Både studier der ketamin brukes i behandling over kort- og langtidsperioder blir det rapportert bivirkninger som blant annet svimmelhet, hallusinasjoner og søvnighet. Disse bivirkningene er rapportert som milde, i tillegg til at de forsvinner en dag etter inntak. Det blir derfor ikke rapportert uventede og kraftige oppførsler. Ved å gi pasientene kontrollerte doser av ketamin, vil disse bivirkningene være kontrollerte. På bakgrunn av at ketamin i mange år har blitt ansett som et viktig og trygt analgetisk legemiddel, blir det derfor også konkludert med at ketamin er en trygg behandlingsmetode mot depresjon.

En konklusjon vil derfor være at ketamin er et viktig og trygt legemiddel brukt mot depresjon og som spiller en stor og viktig rolle i tilbakefallsforebygging. Likevel mener jeg at forskning rundt både kort-tids behandling av pasienter med depressiv lidelse, spesielt (*R*)-ketamin på mennesker, samt forskning rundt (*R,S*)-ketamin og begge enantiomerene i behandling over en lenger periode er nødvendig for å virkelig forså virkningsmekanismen og tryggheten rundt å bruke ketamin i behandling mot depresjon. Basert på påstanden at (*R*)-ketamin kan være best egnet mot depresjon, burde også forskningen rundt (*R*)-ketamin utvides kanskje i første omgang som en enkelt dose i mennesker, og deretter med tanke på lang-tids effekten.

## Litteraturliste

1. World Health Organization, W. [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1). (accessed 03.13).
2. Muller, J.; Pentylala, S.; Dilger, J.; Pentylala, S., Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* **2016**, *6* (3), 185-192.
3. Berman, R. M.; Cappiello, A.; Anand, A.; Oren, D. A.; Heninger, G. R.; Charney, D. S.; Krystal, J. H., Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry* **2000**, *47* (4), 351-354.
4. Forskning.no <https://forskning.no/psykiske-lidelser/na-er-ketamin-godkjent-som-legemiddel-mot-depresjon-i-norge/1622252>. (accessed 02.18).
5. Sinner, B.; Graf, B. M., Ketamine. In *Modern Anesthetics*, Schüttler, J.; Schwilden, H. S., 2008 #199}, Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp 313-333.
6. World Health Organization, W. [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/recommends\\_against\\_ick/en/](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/recommends_against_ick/en/). (accessed 03.13).
7. Vadivelu, N.; Schermer, E.; Kodumudi, V.; Belani, K.; Urman, R. D.; Kaye, A. D., Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* **2016**, *32* (3), 298-306.
8. Zarate, C. A., Jr; Singh, J. B.; Carlson, P. J.; Brutsche, N. E.; Ameli, R.; Luckenbaugh, D. A.; Charney, D. S.; Manji, H. K., A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry* **2006**, *63* (8), 856-864.
9. Pfizer [https://www.pfizer.com/about/history/pfizer\\_warner\\_lambert](https://www.pfizer.com/about/history/pfizer_warner_lambert). (accessed 03.21).
10. World Health Organization, W. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/6\\_2\\_Update.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_2_Update.pdf). (accessed 03.15).
11. Gao, S.; Gao, X.; Li, H.; Yang, A.; Yang, Z.; Zhang, F., Lewis Acid-Catalyzed Racemization and Recycling of the Undesired (R)-Ketamine. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24* (2), 301-305.
12. Shulgin, A. T.; MacLean, D. E., Illicit Synthesis of Phencyclidine (PCP) and Several of Its Analogs. *Clinical Toxicology* **1976**, *9* (4), 553-560.
13. Tyler, M. W.; Yourish, H. B.; Ionescu, D. F.; Haggarty, S. J., Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chemical Neuroscience* **2017**, *8* (6), 1122-1134.
14. Mion, G.; Villeveille, T., Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics* **2013**, *19* (6), 370-380.
15. Zanos, P.; Moaddel, R.; Morris, P. J.; Riggs, L. M.; Highland, J. N.; Georgiou, P.; Pereira, E. F. R.; Albuquerque, E. X.; Thomas, C. J.; Zarate, C. A., Jr.; Gould, T. D., Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* **2018**, *70* (3), 621-660.
16. Chen, C.-y.; Lu, X., Enantioselective Syntheses of (S)-Ketamine and (S)-Norketamine. *Organic Letters* **2019**, *21* (16), 6575-6578.
17. Kohrs, R.; Durieux, M. E., Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesthesia & Analgesia* **1998**, *87* (5), 1186-1193.
18. Xu, X.; Tao, X.; Huang, P.; Lin, F.; Liu, Q.; Xu, L.; Xu, J.; Huang, Y., N-methyl-d-aspartate receptor subunit 2B on keratinocyte mediates peripheral and central sensitization in chronic post-ischemic pain in male rats. *Brain, Behavior, and Immunity* **2020**.



19. Zito, K.; Scheuss, V., NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. In *Encyclopedia of Neuroscience*, Squire, L. R., Ed. Academic Press: Oxford, 2009; pp 1157-1164.
20. Grant, P., Neurotransmitters. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*, Wright, J. D., Ed. Elsevier: Oxford, 2015; pp 749-754.
21. Irifune, M.; Shimizu, T.; Nomoto, M.; Fukuda, T., Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-d-aspartate receptor-channel complex in mice. *Brain Research* **1992**, *596* (1), 1-9.
22. MacDonald, J. F.; Bartlett, M. C.; Mody, I.; Pahapill, P.; Reynolds, J. N.; Salter, M. W.; Schneiderman, J. H.; Pennefather, P. S., Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. *The Journal of Physiology* **1991**, *432* (1), 483-508.
23. Fröhlich, F., Chapter 27 - Major Depressive Disorder. In *Network Neuroscience*, Fröhlich, F., Ed. Academic Press: San Diego, 2016; pp 325-331.
24. World Health Organization, W. [https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab_2). (accessed 03.15).
25. Quibell, R.; Prommer, E. E.; Mihalyo, M.; Twycross, R.; Wilcock, A., Ketamine\*. *Journal of Pain and Symptom Management* **2011**, *41* (3), 640-649.
26. Zielmann, S.; Kazmaier, S.; Schnüll, S.; Weyland, A., S-(+)-Ketamin und Kreislauf. *Der Anaesthetist* **1997**, *46* (1), S43-S46.
27. Domino, E. F., M.D., Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* **2010**, *113* (3), 678-684.
28. Irwin, S. A.; Iglewicz, A.; Nelesen, R. A.; Lo, J. Y.; Carr, C. H.; Romero, S. D.; Lloyd, L. S., Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *Journal of palliative medicine* **2013**, *16* (8), 958-965.
29. Gálvez, V.; O'Keefe, E.; Cotiga, L.; Leyden, J.; Harper, S.; Glue, P.; Mitchell, P. B.; Somogyi, A. A.; DeLory, A.; Loo, C. K., Long-Lasting Effects of a Single Subcutaneous Dose of Ketamine for Treating Melancholic Depression: A Case Report. *Biological Psychiatry* **2014**, *76* (3), e1-e2.
30. Cristina Cusin, M.D. ; George Q. Hilton, M.D. ; Andrew A. Nierenberg, M.D. , and; Maurizio Fava, M.D., Long-Term Maintenance With Intramuscular Ketamine for Treatment-Resistant Bipolar II Depression. *American Journal of Psychiatry* **2012**, *169* (8), 868-869.
31. Duman, R. S.; Aghajanian, G. K.; Sanacora, G.; Krystal, J. H., Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine* **2016**, *22* (3), 238-249.
32. Zanos, P.; Moaddel, R.; Morris, P. J.; Georgiou, P.; Fischell, J.; Elmer, G. I.; Alkondon, M.; Yuan, P.; Pribut, H. J.; Singh, N. S.; Dossou, K. S. S.; Fang, Y.; Huang, X.-P.; Mayo, C. L.; Wainer, I. W.; Albuquerque, E. X.; Thompson, S. M.; Thomas, C. J.; Zarate Jr, C. A.; Gould, T. D., NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* **2016**, *533* (7604), 481-486.
33. Autry, A. E.; Adachi, M.; Nosyreva, E.; Na, E. S.; Los, M. F.; Cheng, P.-f.; Kavalali, E. T.; Monteggia, L. M., NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* **2011**, *475* (7354), 91-95.
34. Post, R. M., Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research* **2007**, *41* (12), 979-990.
35. Aydemir, O.; Deveci, A.; Taneli, F., The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary

- study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2005**, *29* (2), 261-265.
36. Maeng, S.; Zarate, C. A.; Du, J.; Schloesser, R. J.; McCammon, J.; Chen, G.; Manji, H. K., Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic Acid Receptors. *Biological Psychiatry* **2008**, *63* (4), 349-352.
37. Li, N.; Lee, B.; Liu, R.-J.; Banasr, M.; Dwyer, J. M.; Iwata, M.; Li, X.-Y.; Aghajanian, G.; Duman, R. S., mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science* **2010**, *329* (5994), 959-964.
38. Krystal, J. H.; Karper, L. P.; Seibyl, J. P.; Freeman, G. K.; Delaney, R.; Bremner, J. D.; Heninger, G. R.; Bowers, M. B., Jr; Charney, D. S., Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Archives of General Psychiatry* **1994**, *51* (3), 199-214.
39. Murrrough, J. W.; Perez, A. M.; Pillemer, S.; Stern, J.; Parides, M. K.; aan het Rot, M.; Collins, K. A.; Mathew, S. J.; Charney, D. S.; Iosifescu, D. V., Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry* **2013**, *74* (4), 250-256.
40. Narita, M.; Yoshizawa, K.; Nomura, M.; Aoki, K.; Suzuki, T., Role of the NMDA receptor subunit in the expression of the discriminative stimulus effect induced by ketamine. *European Journal of Pharmacology* **2001**, *423* (1), 41-46.
41. Singh, J. B.; Fedgchin, M.; Daly, E.; Xi, L.; Melman, C.; De Bruecker, G.; Tadic, A.; Sienaert, P.; Wiegand, F.; Manji, H.; Drevets, W. C.; Van Nueten, L., Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biological Psychiatry* **2016**, *80* (6), 424-431.
42. Chang, L.; Zhang, K.; Pu, Y.; Qu, Y.; Wang, S.-m.; Xiong, Z.; Ren, Q.; Dong, C.; Fujita, Y.; Hashimoto, K., Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2019**, *181*, 53-59.
43. Zhang, J.-c.; Li, S.-x.; Hashimoto, K., R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2014**, *116*, 137-141.
44. Zarate, C. A.; Brutsche, N.; Laje, G.; Luckenbaugh, D. A.; Venkata, S. L. V.; Ramamoorthy, A.; Moaddel, R.; Wainer, I. W., Relationship of Ketamine's Plasma Metabolites with Response, Diagnosis, and Side Effects in Major Depression. *Biological Psychiatry* **2012**, *72* (4), 331-338.
45. Suzuki, K.; Nosyreva, E.; Hunt, K. W.; Kavalali, E. T.; Monteggia, L. M., Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function. *Nature* **2017**, *546* (7659), E1-E3.
46. Zanos, P.; Moaddel, R.; Morris, P. J.; Georgiou, P.; Fischell, J.; Elmer, G. I.; Alkondon, M.; Yuan, P.; Pribut, H. J.; Singh, N. S.; Dossou, K. S. S.; Fang, Y.; Huang, X.-P.; Mayo, C. L.; Albuquerque, E. X.; Thompson, S. M.; Thomas, C. J.; Zarate, C. A.; Gould, T. D., Zanos et al. reply. *Nature* **2017**, *546* (7659), E4-E5.
47. Knebel, A.; Morrice, N.; Cohen, P., A novel method to identify protein kinase substrates: eEF2 kinase is phosphorylated and inhibited by SAPK4/p38 $\delta$ . *The EMBO journal* **2001**, *20* (16), 4360-4369.
48. Daly, E. J.; Trivedi, M. H.; Janik, A.; Li, H.; Zhang, Y.; Li, X.; Lane, R.; Lim, P.; Duca, A. R.; Hough, D.; Thase, M. E.; Zajecka, J.; Winokur, A.; Divacka, I.;

- Fagiolini, A.; Cubala, W. J.; Bitter, I.; Blier, P.; Shelton, R. C.; Molero, P.; Manji, H.; Drevets, W. C.; Singh, J. B., Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* **2019**, *76* (9), 893-903.
49. Hassamal, S.; Spivey, M.; Pandurangi, A. K., Augmentation Therapy With Serial Intravenous Ketamine Over 18 Months in a Patient With Treatment Resistant Depression. *Clinical Neuropharmacology* **2015**, *38* (5), 212-216.

