

**Diplomarbeit**

**Die Rolle des glutamatergen Systems in der Pathophysiologie  
und Therapie affektiver Störungen**

eingereicht von

**Bettina Simone Ganghofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von Betreuerin

**Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD**

Graz, am 14.11.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.11.2023*

*Bettina Ganghofer eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser Diplomarbeit, sowie im Laufe meines gesamten Studiums, auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Aitak Farzi, PhD bedanken, welche mich für dieses Thema begeistern konnte, mir stets mit ihrer kompetenten Beratung zur Seite stand und so die Vollendung dieser Arbeit erst möglich machte.

Ein großer Dank geht an auch an meine Freunde, sowohl in Graz, als auch in Eggenfelden. Ohne euch wäre diese Zeit nicht ansatzweise so schön gewesen. Danke für all die gemeinsamen Erlebnisse, die stets uneingeschränkte Unterstützung und die unzähligen lustigen Abende.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern danke ich sowohl für die emotionale, als auch die finanzielle Unterstützung und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben. Jetzt habt ihr es endlich geschafft! Meinen beiden Brüdern möchte ich dafür danken, dass sie mich immer motiviert haben meine Ziele zu verwirklichen und mich zu der Person gemacht haben, die ich heute bin.

Danke für alles!

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Affektive Erkrankungen spielen in unserer Gesellschaft eine immer größer werdende Rolle. Insbesondere die Prävalenz der Depression nimmt stetig zu. Diese führt einerseits zu einem enormen Leidensdruck bei den Betroffenen, andererseits auch zu einer großen Belastung des Gesundheitssystems. Damit einher geht oft ein erhöhtes Suizidrisiko bei den Erkrankten. Trotz der gravierenden Relevanz der Depression und anderer affektiver Störungen, ist die genaue Pathophysiologie dieser Erkrankungen nicht im Detail verstanden. Der Zusammenhang mit dem serotonergen System wurde in der Forschung schon vor längerer Zeit erkannt, wobei nun auch zunehmend das glutamaterge System in den Fokus neuester wissenschaftlicher Theorien rückt. Diese Erkenntnisse könnten in Zukunft auch für die Therapie völlig neue Möglichkeiten eröffnen, welche weit über die bisher genutzten Wirkstoffe hinausgehen könnten.

**Ziel:** Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Pathophysiologie der affektiven Störungen und hierbei insbesondere der Depression anhand der aktuellen Literatur, darzustellen. Wobei der Fokus hierbei vor allem auf der Rolle der glutamatergen Systems (NMDA- und AMPA-Rezeptoren) liegen soll. Jedoch wird im Zuge dessen auch das serotonerge System betrachtet. Des Weiteren soll auf die Therapie dieser Erkrankungen, in Anbetracht der pathophysiologischen Erkenntnisse eingegangen werden und diese anhand einer Zusammenfassung der derzeitigen Studienlage aufgearbeitet werden.

**Ergebnisse:** Zahlreiche Studien konnten den Einfluss glutamaterger Prozesse auf die Stimmung und die Entwicklung von Depressionen nachweisen. Insbesondere die Relevanz der verschiedenen Subtypen der Glutamaterezeptoren und ihr gegenseitiger Einfluss, sowie ihre Wirkung auf das gesamte Neurotransmittersystem, konnten aufgezeigt werden. Pharmakologisch wurde vor allem die signifikante positive Wirksamkeit von Ketamin und seinen Enantiomeren festgestellt. Außerdem konnten diverse Studien auch für einige andere Wirkstoffe, welche das glutamaterge System beeinflussen, antidepressive Effekte nachweisen. Jedoch müssen bei vielen dieser Medikamente, bis zu einer möglichen offiziellen Zulassung noch weitere Studien bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und potenziellen Nebenwirkungen durchgeführt werden.

**Konklusion:** Das Pathophysiologie affektiver Störungen, wie der Depression ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch immer nicht allumfassend verstanden. Es lassen sich jedoch deutliche Hinweise darauf finden, dass das glutamaterge Neurotransmittersystem hierbei

eine vordergründige Rolle spielt. Diese Erkenntnis öffnet die Tür für zahlreiche neue Therapieansätze, wovon derzeit in erster Linie Ketamin im klinischen Alltag Verwendung findet. Für die Entdeckung und Zulassung neuartiger pharmakologischer Optionen ist es unbedingt erforderlich, zukünftig weitere Forschung in diese Richtung zu investieren.

## **Abstract**

**Background:** Affective disorders or mood disorders are taking an increasing role in our society. The prevalence of depression is increasing. On the one hand, this leads to enormous suffering for those affected and, on the other hand, to a great burden for the healthcare system. This is often accompanied by an increased risk of suicide among affected patients. Despite the high relevance of depression and other mood disorders, their exact pathophysiology is still unclear. While a connection with the serotonergic system has been recognized in research for a long time, the glutamatergic system is now increasingly becoming the focus of the latest scientific theories. These findings could also open up completely new possibilities for therapeutic concepts in the future, which could go far beyond the drugs used until now.

**Purpose:** The aim of this thesis is to outline the pathophysiology of affective disorders and in particular depression based on the current literature. The focus should be primary on the role of the glutamatergic systems (NMDA and AMPA receptors).

**Results:** Numerous studies have demonstrated the influence of glutamatergic processes on the mood in general and the development of depression. In particular, the relevance of the different subtypes of glutamate receptors and their mutual influence, as well as their effect on the entire neurotransmitter system, could be shown. Pharmacologically, the significant positive effectiveness of ketamine and its enantiomers was primarily established. In addition, various studies have also been able to demonstrate antidepressant effects for some other medications that can influence the glutamatergic system. However, many of these drugs must wait for further studies regarding effectiveness, tolerability, and potential side effects in order to receive an official approval.

**Conclusion:** The pathophysiology of mood disorders, such as depression, is still not completely understood. However, clear indications can be found that the glutamatergic neurotransmitter system plays a primary role. This finding opens the door to numerous new therapeutic approaches, of which ketamine is currently the only one used in everyday clinical practice. For the discovery and approval of new possible pharmacological treatment options, future investment in research in this direction is necessary.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>i</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzung</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Affektive Störungen.....	1
1.1.1 Depression.....	2
1.1.1.1 Definition.....	2
1.1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	3
1.1.1.3 Symptomatik.....	4
1.1.1.4 Pathogenese und Pathophysiologie.....	4
1.1.1.5 Therapie.....	9
1.1.1.6 Komorbiditäten.....	14
1.2 Das glutamaterge System.....	15
1.2.1 Glutamat.....	15
1.2.2 Der NMDA-Rezeptor.....	16
1.2.3 Der AMPA-Rezeptor.....	17
1.2.4 Metabotrope Glutamatrezeptoren.....	19
1.2.5 Synaptische Plastizität.....	20
1.3 Das serotonerge System.....	21
1.3.1 Serotonin.....	21

1.3.2 Serotonin-Rezeptoren.....	22
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Glutamaterges System bei affektiven Störungen.....	24
3.1.1 Pathophysiologische Erkenntnisse.....	25
3.1.1.1 NMDA-Rezeptoren bei Depression.....	25
3.1.1.2 AMPA-Rezeptoren bei Depression.....	27
3.1.1.3 Metabotrope Rezeptoren.....	28
3.1.1.4 Kainat-Rezeptoren bei Depression.....	31
3.1.2 Therapieoptionen.....	32
3.1.2.1 Ketamin und Esketamin.....	32
3.1.2.2 R-Ketamin/Hydroxynorketamin.....	37
3.1.2.3 Modulation der Glyzinbindungsstelle am NMDA-Rezeptor..	38
3.1.2.4 GluN2B-spezifische NMDA-Rezeptor-Antagonisten.....	38
3.1.2.5 Antagonisierung der mGluR5-Glutamaterezeptoren.....	39
3.1.2.6 Antagonisierung der mGluR 2/3-Glutamaterezeptoren.....	39
3.1.2.7 Distickstoffmonoxid (N <sub>2</sub> O).....	40
3.1.2.8 Dextromethorphan (DXM) / Bupropion (BUP).....	41
3.2 Serotonerges System bei affektiven Störungen.....	42
3.2.1 Serotonerge Pathophysiologie der Depression.....	43
3.2.2 Therapieoptionen des serotonergen Systems.....	43
3.3 Interaktionen des glutamatergen und des serotonergen Systems.....	44
3.3.1 Die Rolle des 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptors.....	44
3.3.2 Die Rolle des 5-HT <sub>1B</sub> -Rezeptors.....	45
3.3.3 Die Rolle des 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptors.....	45
3.3.4 Der 5-HT <sub>7</sub> -Rezeptor und sein Einfluss auf das glutamaterge System.....	46
3.3.5 Vortioxetin.....	47
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>48</b>

<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
-------------------------------------	-----------

## Abkürzungen

5-HT.....	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HT1A-Rezeptor.....	Serotonin 1A-Rezeptor
5-HT1B-Rezeptor.....	Serotonin 1B-Rezeptor
5-HT1D-Rezeptor.....	Serotonin 1D-Rezeptor
5-HT2C-Rezeptor.....	Serotonin 2C-Rezeptor
5-HT3-Rezeptor.....	Serotonin 3-Rezeptor
5-HT7-Rezeptor.....	Serotonin 7-Rezeptor
ACTH.....	Adrenocorticotropes Hormon
AMPA .....	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
BDNF.....	Brain-Derived Neurotrophic Factor
Ca <sup>2+</sup> .....	Calciumionen
cAMP.....	cyclisches Adenosinmonophosphat
CRH.....	Corticotropin-releasing Hormone
CRP.....	C-reaktives Protein
CYP3A4.....	Cytochrom P450 3A4
DA.....	Dopamin
DM II.....	Diabetes mellitus Typ 2
DXM.....	Dextromethorphan
eEF-2K.....	eukaryoter Elongationsfaktor-2-Kinase
EKT .....	Elektrokonvulsionstherapie
EAAT1.....	Exzitatorischer Aminosäuretransporter 1
EAAT2.....	Exzitatorischer Aminosäuretransporter 2
FST.....	forced swim test
GABA.....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GH.....	Somatotropin
GLAST.....	Glutamat-Aspartat-Transporter
GLT1.....	Glutamatttransporter 1
GluA1 bis 4.....	verschiedene Untereinheiten des AMPA-Rezeptors
GluK1 bis 5.....	verschiedene Untereinheiten des Kainatrezeptors

GluN1, GluN2, GluN3.....verschiedene Untereinheiten des NMDA-Rezeptors  
 GRIN2A.....GluN2A-Untereinheit kodierendes Gen  
 GRIN2B.....GluN2B-Untereinheit kodierendes Gen  
 GSK-3.....Glykogensynthasekinase-3  
 HHN-Achse.....Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse  
 IL-6.....Interleukin-6  
 i.m.....intramuskulär  
 i.v.....intravenös  
 K+.....Kaliumionen  
 LTD.....Langzeitdepression  
 LTP.....Langzeitpotenzierung  
 MADRS.....Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale  
 MAO-Hemmer.....Monoaminoxidase-Hemmer  
 Mg<sup>2+</sup>.....Magnesiumionen  
 mGluR.....metabotroper Glutamatrezeptor  
 mGluR 1 bis 8.....verschiedene Subtypen der metabotropen Glutamatrezeptoren  
 MT1 & MT2 1 & 2 .....Melatoninrezeptoren  
 mTOR .....Mammalian Target of Rapamycin  
 NA.....Noradrenalin  
 Na<sup>+</sup>.....Natriumionen  
 NARI..... Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer  
 NaSSA .....Noradrenerg und spezifisch serotonerge Antidepressiva  
 NMDA.....N-Methyl-D-Aspartat  
 p.o.....per os/oral  
 REM.....rapid eye movement  
 SNDRI.....Selektive Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer  
 SSNRI.....Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor  
 SSRI.....Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
 T3.....Trijodthyronin  
 T4.....Thyroxin

TARP.....	transmembrane AMPA-Rezeptor regulierenden Proteine
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor-alpha
TrkB.....	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-B-Rezeptor
TST.....	Tail suspension test
TZA.....	Trizyklische Antidepressiva
ZNS .....	zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Die Einteilung der affektiven Störungen, eigene Abbildung nach Gauggel S., Konrad K. (6).....	2
Abbildung 2: Funktionsweise und grober Aufbau der ionotropen Glutamatrezeptoren, eigene Abbildung nach Schmitt et al (60).....	19

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gegenüberstellung diverser Studien bezüglich der Veränderungen der NMDA-, der AMPA-Rezeptoren und Glutamat bei Personen mit Depression.....	29
---	----

# 1. Einleitung

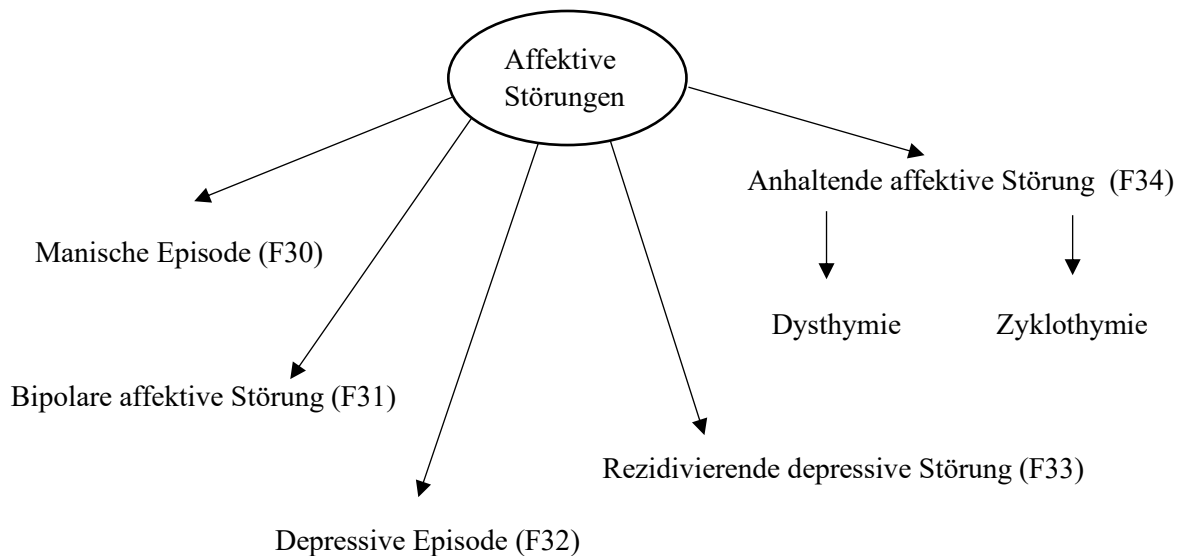
Die Erforschung affektiver Störungen, sowohl hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Hintergründe, als auch der therapeutischen Möglichkeiten, hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Hierbei ist vor allem das Krankheitsbild der Depression, aufgrund der extremen Häufigkeit (sehr hohe Lebenszeitprävalenz von ca. 20%) (1), vermehrt Untersuchungsgebiet klinischer Studien geworden. Die Entstehung dieser ist multikausal, hochkomplex und immer noch nicht allumfassend geklärt. Schon seit Längerem ist bekannt, dass das serotonerge System einen Einfluss auf die Entwicklung verschiedener affektiver Störungen hat, jedoch wurde in der jüngeren Vergangenheit entdeckt, dass auch dem glutamatergen System, bei der Entstehung insbesondere von Depressionen, eine gewisse Relevanz zukommt. Insbesondere die N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-Rezeptoren) und die  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren) sind jüngst in den Fokus der Forschung gerückt. Diese beiden Glutamaterezeptoren scheinen von pathophysiologischer Relevanz für die Entstehung einer Depression zu sein und können somit auch als Angriffspunkte für neue pharmakologische Therapieoptionen genutzt werden. Des Weiteren stehen das glutamaterge und das serotonerge System auch gegenseitig in Wechselwirkung miteinander, woraus sich ebenfalls neuartige therapeutische Optionen eröffnen.

Diese Diplomarbeit soll im Rahmen einer Literaturrecherche einen Überblick über die derzeitige Studienlage, bezüglich der pathophysiologischen Hintergründe der affektiven Störungen, sowie den therapeutischen Optionen, vor allem in Hinblick der oben genannten Zusammenhänge, verschaffen.

## 1.1 Affektive Störungen

Affektive Störungen werden primär durch eine Veränderungen der Grundstimmung definiert und lassen sich je nach Symptomatik in Depression, Manie, Bipolare Störung, Dysthymien und Zykllothymien unterteilen (2). Die beiden bekanntesten stellen hierbei vermutlich die (Major) Depression, sowie die bipolare Störung dar. Diese beiden Erkrankungen haben eine starke Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen, und unter anderem auch eine erhöhte Mortalität, zur Folge (3). Die Therapie der affektiven Störungen besteht in der Regel aus einer Kombination einer medikamentösen, sowie einer psychotherapeutischen Behandlung (4). Es herrscht eine ausgeprägte Variabilität in der Charakteristik der

Erkrankungen, was sich beispielsweise dadurch zeigt, dass das Auftreten zwischen akut, chronisch, aber auch rezidivierenden Episoden von Person zu Person unterschiedlich sein kann (5).



**Abbildung 1: Die Klassifikation der affektiven Störungen in Subgruppen, eigene Abbildung nach Gauggel S., Konrad K. (6)**

Die Einteilung der affektiven Störungen erfolgt in fünf größere Subkategorien, wobei sich diese wiederum in weitere Unterkategorien unterteilen lassen. Die Codierung dieser erfolgt mittels ICD-10. Das F steht hierbei für das Vorhandensein einer psychischen Störung. Durch die Nummerierung von 30-34 werden, wie in der oben angeführten Graphik ersichtlich, die einzelnen affektiven Störungen klassifiziert.

## 1.1.1 Depression

### 1.1.1.1 Definition

Die Depression (major depressive disorder) stellt die mit Abstand am häufigsten auftretende affektive Störung in der Bevölkerung dar. Sie ist in erster Linie definiert durch das Auftreten einer depressiven Verstimmung, einem allgemein verminderten Antrieb, sowie Interessen- und Freudlosigkeit der betroffenen Personen. Diese symptomatische Phase muss sich geringstenfalls über einen Zeitraum von zwei Wochen erstrecken und es müssen mindestens zwei dieser drei Kardinalsymptome erfüllt sein. Zusätzlich kann es bei Betroffenen zum Auftreten vegetative Störungen, wie beispielsweise Appetitlosigkeit oder Schlaflosigkeit, kommen (6). Aufgrund der belastenden Symptomatik ist der Leidensdruck der Erkrankten enorm, was sich auch in der bis zu 20 mal erhöhten Suizidrate depressiver Personen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung widerspiegelt (6). Die Ätiologie der Depression, sowie

sämtlicher weiterer affektiver Erkrankungen, ist äußerst komplex und in der Regel multifaktoriell bedingt, worauf im Folgenden noch genauer eingegangen werden soll.

### **1.1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Aufgrund des stark zunehmenden Interesses an affektiven Störungen, nicht zuletzt aus gesundheitspolitischer Sicht, werden vermehrt Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Depression durchgeführt. Das Lebenszeitrisko der Gesamtbevölkerung an einer Depression zu erkranken beträgt in diversen Studien in der Regel zwischen 16-26%, wobei diese bei Frauen rund doppelt so häufig diagnostiziert wird, als bei dem männlichen Bevölkerungsanteil (2). Etwa 6,5% der gesamten erwachsenen österreichischen Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Depression. Die Prävalenz für ein Erkranken ist in der Altersklasse zwischen 45 und 59 Jahren am höchsten. Jedoch sind auch bereits etwa 2,9% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren davon betroffen. Rund ein Fünftel der Patient\*innen mit Depressionen in der österreichischen Bevölkerung leiden unter einem chronischen Verlauf (7).

Es existieren zahlreiche endogene und exogene Faktoren, die das Risiko für die Entstehung einer Depression erhöhen können. Grundsätzliche Parameter, wie Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status spielen hierbei eine nicht zu verachtende Rolle, wobei sich feststellen lässt, dass Armut, sowie höheres Lebensalter und das weibliche Geschlecht mit einer höheren Prävalenz für das Auftreten einer Depression vergesellschaftet sind (8). Zudem stellen akut auftretende, oder chronische Belastungen/Burnout ausgeprägte Risikofaktoren dar. Hinsichtlich der akuten Stressoren können beispielsweise der Tod oder Verlust einer wichtigen Bezugsperson (Partner\*in, Eltern, Kinder, ...), sonstige Traumata, Arbeitsplatzverlust oder Überlastungssituationen angeführt werden (7). Soziale Risikofaktoren sind, neben den oben bereits genannten Faktoren, soziale oder emotionale Einsamkeit, sowie erfahrene Gewalt in jeglicher Form (7). Des Weiteren spielen Genetik und eine familiäre Häufung depressiver Erkrankungen eine Rolle. Bei bekannten Depressionen in der Verwandtschaft kann sich das Risiko selbst daran zu erkranken um das Fünffache erhöhen (7). Außerdem stellen sämtliche Suchterkrankungen, wie beispielsweise Medikamenten- und Drogenabhängigkeit, oder auch regelmäßiger Alkoholabusus, relevante Risikofaktoren für die Manifestation einer Depression dar (2). Es lässt sich somit feststellen, dass es unzählige risikosteigernde Auslöser für die Entwicklung dieser affektiven Störung existieren, weswegen deren Genese in der Regel multifaktoriell und durch ein

Zusammenspiel der individuellen Genetik, der einzelnen Neurotransmittersysteme, sowie psychosozialen und körperlichen Belastungen bedingt ist.

### **1.1.1.3 Symptomatik**

Die offizielle Diagnose „Depression“ kann erst gestellt werden, wenn zwei, der drei folgenden Hauptsymptome für mindestens zwei Wochen an den meisten Tagen in diesem Zeitraum vorliegen. Diese drei Kardinalsymptome lauten, wie bereits angeführt, depressive Stimmung, verminderter Antrieb, sowie Interessen-/Freudlosigkeit. Zusätzlich müssen bei einer leichten Depression zwei, bei einer mittelgradigen drei, und bei einer schweren Depression vier, weitere typische Symptome vorliegen (2). Hierbei kann es sich beispielsweise um psychische Beschwerden, wie dem Gefühl einer allgemeinen Wertlosigkeit, ausgeprägten Schuldgefühlen, pessimistischen Zukunftsgedanken oder stark vermindertem Selbstwertgefühl handeln (9). Häufig tritt bei den Betroffenen zudem eine Einschränkung des Konzentration- und Denkvermögens auf, da das Denken von wiederkehrenden Grübeleien beherrscht wird und infolge dessen ausgeprägte Denkhemmungen und Entscheidungsschwierigkeiten auftreten können (2). Etwa 70% der Betroffenen leiden zusätzlich an Appetitverlust mit konsekutiver Gewichtsabnahme (2,9). Aber auch Schlafstörungen, wie Insomnie, in seltenen Fällen auch Hypersomnie, gehören bei fast jeder Depression zur vorherrschenden Symptomatik (2). Suizidalität zählt ebenfalls zu den typischen Symptomen, wobei sich diese von reinen Gedanken an Lebensüberdruß bis hin zu konkreten Suizidplänen erstrecken kann und bei jeder Anamnese immer zwingend abzuklären ist (7). Daneben gibt es zahlreiche weitere vegetative Beschwerden, welche jedoch nicht zu den offiziellen Kriterien, die zur Definition einer Depression nötig sind, zählen. Dazu gehören beispielsweise Symptome, wie Obstipation, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und zahlreiche weitere unspezifische körperliche Leiden (2). Außerdem kommt es in vielen Fällen zu einer Reduzierung der Libido mit konsekutiver Einschränkung der grundsätzlichen Sexualfunktion, sowie zu vorübergehender Amenorrhoe der weiblichen Patientinnen (7).

### **1.1.1.4 Pathogenese und Pathophysiologie**

Es existieren in der Wissenschaft mittlerweile diverse neurobiologische Hypothesen zur Pathogenese und Pathophysiologie des Krankheitsbildes Depression. Da allgemein angenommen wird, dass die Ätiopathogenese multikausaler Art ist und sich, wie oben bereits

erklärt, aus dem Zusammenspiel biopsychosozialer und genetischer Faktoren (Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell) ergibt, stellt diese einen sehr komplexen Sachverhalt dar, weswegen der Schwerpunkt im Folgenden primär auf den neurobiologischen Hintergründen liegen soll (10).

Eine der ersten Hypothesen zur Pathophysiologie der Depression, stellt die mittlerweile über 30 Jahre alte und wissenschaftlich relativ gut belegte Monoaminmangelhypothese dar, welche darauf begründet ist, dass ein Mangel der monoaminergen Neurotransmitter Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA), den Auslöser für die depressive Symptomatik darstellt (11). Diese Feststellung beruht unter anderem auf der Beobachtung, dass die Gabe des Antihypertensivums Reserpin, welches die Konzentration der Transmitter DA, NA und 5-HT im synaptischen Spalt vermindert, depressive Symptome induzieren kann (2,11). Ebenfalls für diese Theorie spricht die Wirksamkeit der gängigen typischen Antidepressiva, wie beispielsweise die selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs), oder die Trizyklischen Antidepressiva (TZA), welche durch heterogene Funktionsweisen die Konzentration der monoaminergen Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen und vermutlich auf diese Weise einen antidepressiven Effekt erzielen (2,10). Jedoch lässt die Tatsache, dass auch atypische Antidepressiva, wie die selektiven Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer (SNDRIs) oder Trazodon, welche nicht in diesen Prozess eingreifen, eine stimmungsaufhellende Wirkung haben, darauf schließen, dass die Monoaminmangelhypothese nicht der einzige zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus sein kann (11). Auch die relativ lange Wirklatenz der typischen Antidepressiva kann durch diese Hypothese nicht vollständig erklärt werden (2).

Ein weiteres zusätzliches Erklärungsmodell bildet die glutamaterge Hypothese, welche erst in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt ist (12). Glutamat stellt einen der bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (ZNS) dar und ist unter anderem ausschlaggebend für die Entwicklung der synaptischen Plastizität (2). Unter synaptischer Plastizität versteht man die Modulation der Synapsen durch Adaptation und Lernprozesse, wobei es unter anderem zu einer Entstehung neuer Synapsen, einer Elimination oder einer Änderung der Stärke und Geschwindigkeit der synaptischen Übertragung kommt (13). Glutamat wirkt in erster Linie an den ionotropen AMPA- und NMDA-Rezeptoren. Die Hypothese, dass dieses System eine pathophysiologische Rolle bei der Entstehung einer Depression haben könnte, beruht vor allem auf Studien, in welchen durch die Gabe des Wirkstoffes Ketamin, bei dem es sich um

einen sogenannten NMDA-Rezeptorblocker handelt, eine sehr rasche und effektive antidepressive Wirkung erzielt werden konnte (12). Folglich besagt die glutamaterge Hypothese, dass der Depression eine gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems zugrunde liegen könnte, weswegen durch NMDA-Rezeptorantagonisten antidepressive Effekte erreicht werden könnten (10).

Weitere Forschungen zeigten zudem Hinweise darauf, dass auch das  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABAerge) System einen Einfluss auf die Pathogenese der Depression haben dürfte (14). Bei GABA handelt es sich um einen der relevanten inhibitorischen Neurotransmitter des ZNS (10). Diese Hypothese stützt sich in erster Linie auf eine nachgewiesene verminderte GABA-Konzentration in Liquor- und Plasmaproben depressiver Personen (14).

Eine andere Hypothese, auch beta-Down-Regulation genannt, besagt, dass die adrenergen beta-Rezeptoren bei Auftreten einer Depression hypersensitiv sind (2). Durch die dauerhaft Gabe bestimmter Antidepressiva, insbesondere der TZAs, kommt es zu einer Downregulation der beta-Rezeptoren (2).

Auch Störungen in der Signaltransduktion im ZNS stehen als potenzielle Einflussfaktoren zur Debatte. Bei einem Signaltransduktionsmechanismus wird das extrazelluläre Signal über die Neurotransmitter-Rezeptor-Bindung in das Zellinnere übertragen, woraufhin so genannte Second Messenger, in erster Linie das cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP), Überträger des Signals werden. Im Verlauf wird das Signal in den Zellkern transportiert und auf Third Messenger (Transkriptionsfaktoren) übertragen, diese führen zu Änderungen der Genexpression und dadurch zur Entwicklung möglicher Adaptierungsprozesse (14).

Darüber hinaus sind auch neuroendokrine an der Pathophysiologie beteiligt. Dazu zählen insbesondere die Dysregulationen von Wachstumshormonen (GH) und Schilddrüsenhormonen, sowie Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN), allen voran des Kortisols (11). In diversen Studien wurde festgestellt, dass sich bei bis zu 70% der depressiven Patient\*innen ein Hyperkortisolismus finden lässt, welcher mit Hilfe der Durchführung eines Dexamethason-Suppressionstest nachgewiesen werden konnte (14). Sowohl durch chronische Überlastung, als auch durch eine gestörte physiologische Stressantwort, kann der Spiegel des sogenannten Corticotropin-releasing Hormons (CRH) bei den Betroffenen dauerhaft erhöht sein (2). Eine Hyperaktivität der HHN-Achse soll auf einem gestörten Feedbackmechanismus durch Dysfunktion der beiden Steroidrezeptoren (Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptor) beruhen (10).

Im Falle einer Überexposition der Glukokortikoidrezeptoren durch Steroide, erfolgt eine konsekutive Reduzierung der Rezeptordichte, welche wiederum zur Verminderung des Feedbackmechanismus der HHN-Achse führt (2). In diversen Studien konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass es nach mehrwöchiger Therapie mit Antidepressiva, zu einer allgemeinen Reduzierung der Spiegel von CRH und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), sowie zu einer Hochregulation der Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren, kommt (10).

Eine weitere hormonelle Theorie befasst sich mit den Schilddrüsenfunktionsstörungen, von welchen schon länger bekannt ist, dass sie eng mit affektiven Erkrankungen einhergehen können (11). Bei einem Teil der depressiven Patient\*innen lassen sich im Serum verminderte Konzentrationen des Schilddrüsenhormons Trijodthyronin (T3) bei erhöhten Reverse-T3-Spiegeln feststellen. Dies entsteht durch eine Deiodierung des Hormons Thyroxin (T4). Es zeigte sich außerdem, dass eine Schilddrüsen-Hormonsubstitution mit T3 und/oder T4 die Wirksamkeit der Antidepressiva bei Patient\*innen mit vorbekannter latenter Hypothyreose deutlich verstärken kann (10,11).

Eine weitere neuroendokrinologische Hypothese beruht auf einer Störung des Wachstumshormons GH. So konnten bei depressiven Patient\*innen Auffälligkeiten, insbesondere im Hinblick auf die GH-Freisetzung, nachgewiesen werden (15). Diese Anomalie zeigte sich in erster Linie als eine verminderter GH-Antwort auf diverse GH-Stimulationstest (wie etwa Clonidin) bei Depressiven, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (11,15).

Darüber hinaus steht auch zur Debatte, ob der Einfluss gonadaler Steroide bei der Pathogenese der Depressionen von nennenswerter Relevanz ist. So wird teilweise davon ausgegangen, dass niedrige Östrogenspiegel, oder aber auch ein plötzlicher Östrogenabfall, wie beispielsweise postpartal vorkommend, das Risiko für das Auftreten einer depressiven Symptomatik erhöhen (16). Insbesondere in Phasen mit großen physiologischen Hormonschwankungen, wie der Pubertät, einer Schwangerschaft, postpartal, oder menopausal, scheint das Risiko für Depressionen bei Frauen stark erhöht zu sein (17). Diese Theorie könnte aufgrund der genannten Beobachtungen zumindest zum Teil erklären, weswegen die Inzidenz für die Entwicklung einer Depressionen bei Frauen fast doppelt so hoch ist (10). Dennoch wird nicht nur Östrogen, sondern auch dem Hormon Testosteron eine gewisse Rolle bei der Pathogenese zugeschrieben. Sowohl bei älteren Männern, als auch bei

Frauen, konnten erniedrigte Testosteronspiegel im Zusammenhang mit depressiven Symptomen erfasst werden (10,14).

Eine weitere Hypothese beruht auf den Grundsätzen der Neuroimmunologie. Hierbei gilt es die, besonders in den letzten Jahren immer relevanter gewordene, „Zytokin-Hypothese der Depression“ anzuführen (17). So konnte nachgewiesen werden, dass proinflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6), bei depressiven Patienten erhöht waren und somit vermutlich depressiogen wirken können (14,17). Im Zuge dieser Erkenntnis konnte festgestellt werden, dass sich die erhöhten Spiegel der besagten inflammatorischen Marker unter der Gabe von Antidepressiva rückläufig zeigten (14,15).

Schon seit längerem ist zudem bekannt, dass Schlafstörungen und depressive Symptome in einem bestimmten Zusammenhang stehen können und häufig gemeinsam auftreten (18). So sollen Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, und hierbei insbesondere des REM-Schlaf-Musters, Einfluss auf die Pathogenese der Depression haben (2,19). Charakteristisch ist vor allem die pathologische Ausdehnung der ersten REM-Schlaf-Phase, inklusive erhöhter REM-Intensität, was in Zusammenschau eine hohe Spezifität für Depressionen aufweist (2).

Bei Betrachtung struktureller und funktioneller Veränderungen im ZNS mittels diverser bildgebender Verfahren gibt es zwar insgesamt zahlreiche Studien, jedoch sind die erhaltenen Befunde teilweise sehr unspezifisch und in manchen Fällen sogar gänzlich voneinander abweichend, weswegen eindeutige Aussagen diesbezüglich, schwer zu treffen sind (2). Bei depressiven Patient\*innen konnte jedoch in zahlreichen Fällen eine Volumenminderung des präfrontalen Kortex, der Amygdala, sowie des Hippocampus festgestellt werden. Im präfrontalen Kortex ist dies vermutlich durch eine Verringerung der Dichte- und der Größe der Neuronen bedingt, wohingegen im Hippocampus wahrscheinlich primär eine Reduzierung der Neuronengröße auftritt (17,20). Bei vielen depressiven Patient\*innen lässt sich zusätzlich eine Abnahme des Amygdalavolumens erkennen (21). Die Amygdala stellt das primäre Zentrum für die Verarbeitung und Einordnung von Emotionen dar. Bei Depressiven lässt sich in der fMRT-Bildgebung zudem häufig eine Hyperaktivität im Bereich der Amygdala feststellen, welche sich unter antidepressiver Behandlung mit SSRI rückläufig zeigt (22).

Diese, oben genannten Hypothesen, stellen die derzeit bekanntesten Erklärungsmodelle und -ansätze bezüglich der Pathophysiologie und Pathogenese der Depression dar. Wobei es relevant ist, anzuführen, dass vieles davon noch nicht vollständig bewiesen, erklärt und allumfassend überprüft worden ist. In Forschungskreisen wird jedoch vermutet, dass es sich um ein Zusammenspiel zahlreicher ineinandergreifender Systeme handelt.

### **1.1.1.5 Therapie**

Die Therapie der Depression stützt sich auf mehrere verschiedenen Grundpfeiler. Sie baut sich aus einer psychologischen Behandlung (wie etwa der Verhaltenstherapie), Psychoedukation, Pharmakotherapie und gegebenenfalls einer Hospitalisierung, insbesondere bei Verdacht auf Selbstgefährdung, auf. Die Behandlungsstrategien lassen sich in eine Akut-, Erhaltungs- und prophylaktische Therapie untergliedern (14).

#### **Pharmakotherapie**

Für die pharmakologische Akutbehandlung stehen mittlerweile zahlreiche Antidepressiva zur Verfügung, welche in einzelne Wirkstoffgruppen unterteilt werden (2). Innerhalb dieser verschiedenen Wirkstoffklassen lässt sich keine eindeutige Überlegenheit, hinsichtlich der Wirkung, einer Gruppe feststellen, jedoch gibt es einige Differenzen bezüglich des Nebenwirkungsprofils (23,24)

- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) (wie etwa Amitriptylin, Imipramin, Doxepin) hemmen die Wiederaufnahme von NA und 5-HT im ZNS, wodurch diese im synaptischen Spalt vermehrt zur Verfügung (25). Zudem blockieren sie verschiedene postsynaptischer Rezeptoren der Transmitter Acetylcholin oder Histamin (25). Aufgrund des besonderen Einflusses auf die Histaminrezeptoren ist deren Wirkung, vor allem zu Beginn der Einnahme, primär sedativ und dämpfend (2). Auf dem oben genannten, anticholinergen Wirkmechanismus beruhen viele der spezifischen Nebenwirkungen, wie beispielsweise Mundtrockenheit, Obstipation, Tremor, Schwindel und Harnverhalt. Zusätzlich mögliche Nebenwirkungen können außerdem eine QT-Zeit-Verlängerung und Gewichtszunahme darstellen (2). Aufgrund dieser zahlreichen Nebenwirkungen gelten die TZA aus heutiger Sicht nicht mehr als „First line“ Therapie. Bei Beginn einer Behandlung mit TZAs ist ein Einschleichen des jeweiligen Medikaments erforderlich, wobei eine deutliche

Besserung der Symptome in der Regel erst nach zwei bis drei Wochen durchgehender therapeutischer Einnahme erkennbar ist (2,14).

- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) (Moclobemid, Tranylcypromin) steigern die Konzentration von 5-HT und NA, indem sie das, für den Abbau zuständige, Enzym Monoaminoxidase A hemmen (25). Diese beiden Wirkstoffe unterscheiden sich in erster Linie darin, dass Tranylcypromin sowohl MAO-A, als auch MAO-B irreversibel hemmt, wohingegen Moclobemid nur selektiv MAO-A reversibel hemmt (14). Bei der Einnahme des unselektiven MAO-Hemmers Tranylcypromin kann es, aufgrund der zusätzlichen MAO-B-Hemmung, im Fall der Aufnahme tyraminreicher Nahrungsmittel (Abbau erfolgt über MAO-B), zu einer geringgradigen Hypertonie bis hin zu hypertensiven Krisen kommen (2). Das Nebenwirkungsprofil für beide Wirkstoffe umfasst insbesondere Schlafstörungen, Unruhe, Kopfschmerzen und jegliche GI-Symptomatik (25). Auch bei dieser Wirkstoffklasse tritt der antidepressive Effekt meist erst zwei bis drei Wochen nach Beginn der Einnahme auf (2).
- Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, kurz SSRIs (Sertralin, Fluoxetin, Citalopram,...) hemmen die Funktion des Serotonintransporters der zuständig für die Wiederaufnahme von 5-HT aus dem synaptischen Spalt ist, wodurch sich die Konzentration von 5-HT in selbigem erhöht (26). Die SSRIs haben im Vergleich zu anderen Antidepressiva etwas weniger ausgeprägte Nebenwirkungen. Zu Beginn der Therapie treten vor allem Unruhe, Schlafstörungen und Übelkeit auf, im Verlauf kann es jedoch auch zu anhaltender sexueller Dysfunktion und bei gewissen Wirkstoffen zu einer potenziell gefährlichen Verlängerung der QT-Zeit kommen (2,25). Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern und SSRI ist aufgrund der Möglichkeit eines serotonergen Syndroms zwingend kontraindiziert (2). Viele der Patient\*innen sprechen, bei Therapie mit dieser Substanzgruppe, bereits nach ein oder zwei Wochen an (27).
- Die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (Venlafloxin, Duloxetin, Milnacipran) binden an die Transportsysteme der beiden Neurotransmitter NA und 5-HT, wodurch die Rückaufnahme selbiger gehemmt wird und folglich wiederum die Konzentration im synaptischen Spalt steigt (25). Bei der Behandlung mit SSNRIs zeigt sich, sowohl eine stimmungsaufhellende, als auch eine antriebssteigernde Wirkung (28). Das Nebenwirkungsprofil ähnelt zum Teil sehr dem der SSRIs (Unruhe, Kopfschmerzen, sexuelle Funktionsstörungen), jedoch kann

aufgrund der noradrenergen Komponente zusätzlich ein Anstieg des Blutdrucks erfolgen (2,28). Von einer Kombination mit MAO-Hemmern ist auch hier, aufgrund des potenziell letalen Serotonin Syndroms, zwingend abzusehen (2).

- Noradrenalin-Wiederaufnahmemer (SNRIs/NARIs), wie Reboxetin, binden hochselektiv an die NA-Transporter, wodurch die Wiederaufnahme von NA in die Präsynapse limitiert wird und die Konzentration dieses Neurotransmitters im synaptischen Spalt erhöht wird (2). Die Reuptake-Hemmung von DA und 5-HT ist sehr gering und ohne ausschlaggebenden Effekt (29). Hinsichtlich dieser Substanzklasse wurde, aufgrund des spezifischen Angriffspunktes am NA-Neurotransmittersystems, eine antriebssteigernde Wirkung vermutet, jedoch konnten neuere Studien keinen signifikanten antidepressiven Effekt nachweisen (14). Die vordergründigen Nebenwirkungen, wie Harnverhalt, Schlafstörungen und Mundtrockenheit, lassen sich ebenfalls aufgrund der adrenergen Funktionsweise erklären (2,25).
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer (Bupropion), kurz SNDRIs, (Bupropion) bilden eine neuere Substanzklasse (28). Diese blockieren die Transporter für NA und DA, was wiederum die Konzentration der beiden Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöht (25). Aufgrund dieses Mechanismus, wirkt Bupropion ebenfalls primär antriebssteigernd (28). Das Nebenwirkungsprofil umfasst Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen und Appetitverlust (2). Es kann, in höherer Dosierung, bei einigen Patient\*innen zu einer Senkung der individuellen Krampfschwelle kommen. Als positiv gilt jedoch anzuführen, dass es unter der Therapie mit SNDRIs kaum zu sexuellen Dysfunktionen kommt (2).
- $\alpha$ 2-Antagonisten/ Noradrenerg und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) (Mirtazapin, Mianserin) gehören zur Gruppe der tetrazyklische Antidepressiva. Deren Wirkprinzip beruht auf einer Hemmung der präsynaptischen  $\alpha$ 2-Rezeptoren, woraufhin es zu einer Reduzierung der Freisetzungshemmung von 5-HT und NA kommt und folglich die Konzentration der beiden Neurotransmitter im synaptischen Spalt deutlich ansteigt (2,25). Diese Substanzgruppe besitzt aufgrund einer H1-Rezeptorblockade eine eher sedierende Wirkung, weswegen diese Medikamente beispielsweise auch off-label bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen (28). Die häufigsten Nebenwirkungen sind unter anderem Sedierung, Gewichtszunahme und Schwindel (2).

- Der Melatonin-Agonist Agomelatin bewirkt durch agonistische Effekte an den Melatoninrezeptoren MT1- und MT2, sowie gleichzeitige antagonistische Bindung an den postsynaptische 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, sowohl eine Normalisierung der zirkadianen Rhythmen (stabilisierter Schlafwachrhythmus), als auch antidepressive Effekte (2,25). In diversen Studien konnte die Wirksamkeit von Agomelatin bei Depressionen in sämtlichen Schweregraden, sowie bei der Prävention von Rückfällen, nachgewiesen werden (30). Insbesondere das relativ geringe Nebenwirkungsprofil gilt hier als positiv hervorzuheben, da es weder zum Auftreten sexueller Funktionsstörungen, Gewichtszunahme oder sedierenden Effekten kommt (30). Eine potenzielle Begleiterscheinung kann in seltenen Fällen ein Anstieg der Lebertransaminasen sein, welcher jedoch in der Regel reversibel ist (25).
- Johanniskraut als Phytopharmakon findet vor allem bei leichten bis mittelschweren Depressionen Verwendung (14). Der pharmakologische Wirkmechanismus ist bislang größtenteils ungeklärt, dennoch konnten Studien einen deutlichen Wirkungsvorteil gegenüber Placebo, sowie ähnliche Effektivität, wie bei der Gabe herkömmlicher synthetischer Antidepressiva feststellen (2,31). Insbesondere die geringen Nebenwirkungen stellen einen Vorteil gegenüber den anderen klassischen Antidepressiva dar, es kann jedoch selten zum Auftreten von GI-Beschwerden und Fotosensibilisierung kommen (25). Als teilweise problematisch gelten hingegen die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Dies beruht insbesondere auf einer vermehrten Aktivierung von CYP3A4, was beispielweise zu reduzierter Wirkung oraler Kontrazeption führen kann (2).
- Ketamin als neuere schnell wirksame Therapieoption (genauerer dazu folgt).

Bei der Wahl eines geeigneten Antidepressivums müssen insbesondere die Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Interaktionen, das Wirkungsprofil, sowie mögliche Komorbiditäten und Wünsche der betroffenen Patient\*innen bedacht werden (2). Die medikamentöse Behandlung wird dem Auftreten einer mittelgradigen Depression dringend empfohlen, kann jedoch auch schon bei leichtgradiger angedacht werden (32). Die Wirklatenz der meisten Antidepressiva beträgt zwei bis drei Wochen und die antidepressive Erfolgsquote beträgt etwa 60%, wohingegen die Ansprechrate bei der Gabe eines Placebo nur bei 15-20% liegt (2,14).

## **Psychotherapie**

Im Fall von leichtgradigen Depressionen kann es durchaus möglich sein, die Psychotherapie als reine Monotherapie einzusetzen. Zudem kann sie dazu dienen den Betroffenen die Relevanz einer medikamentösen Therapie zu erläutern, was wiederum einer Steigerung der Compliance dient (2). Als effektive Behandlungsmethoden bei Depressionen gelten allen voran die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie (33). Es konnte zwar nachgewiesen werden, dass eine isolierte Psychotherapie etwas weniger effektiv ist, als die rein medikamentöse Therapie, jedoch zeigte sich auch, dass die Ergebnisse bei Kombination beider Therapieformen am besten sind (34). Aufgrund dessen wird dieser verbindende Ansatz heutzutage meist als Goldstandard angesehen.

## **Elektrokonvulsionstherapie/Elektrokrampftherapie**

Die Elektrokonvulsionstherapie gilt als effektive Behandlungsoption von resistenten schwerwiegenden Depressionen (35). Die Ansprechrate liegt bei bis zu 60-80% (35). Das Verfahren beruht, vereinfacht dargestellt, auf einer gewollten Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls, wobei der genaue antidepressive Wirkmechanismus bislang noch ungeklärt ist (2).

## **Schlafentzugstherapie**

Diese Art der Behandlung von Depressionen existiert bereits seit den frühen 1960er-Jahren (14). Sie gründet sich auf der Beobachtung, dass sich bei vielen Patient\*innen nach durchwachten Nächten eine, zumindest vorübergehende, Steigerung der Stimmungslage für ein bis zwei Tage einstellt (2,14). Die Schlafentzugstherapie gilt sowohl als Zusatztherapie zur klassischen antidepressiven Therapie, als auch zur Überbrückung der teilweise wochenlangen Latenzzeit der Antidepressiva (36). Da, wie bereits erwähnt, bei depressiven Patient\*innen häufig eine Störung der REM-Schlafphasen vorherrscht, wird durch partiellen oder totalen Schlafentzug versucht die normale physiologische Schlafarchitektur wiederzuerlangen (2,36).

## **Lichttherapie**

Diese Form der Therapie findet primär bei leicht- bis mittelgradigen saisonalen Depressionen (i.e.L. Winterdepression) Anwendung (2,14). Die Patient\*innen werden hierbei sehr hellem, weißem Licht ohne UV-Strahlung ausgesetzt, woraufhin einige bereits

nach vier bis sechs Tagen, andere erst nach vier Wochen, eine Besserung der depressiven Symptomatik bei sich feststellen konnten (37).

### **Repetitive transkranielle Magnetstimulation**

Bei diesem moderneren Behandlungsverfahren handelt es sich um eine nichtinvasive Therapieoption, die über ein von außen induziertes elektrisches Feld den (meist präfrontalen) Kortex stimuliert (36). In Anbetracht der aktuell mangelhaften Datenlage, gibt es jedoch bis jetzt keine eindeutigen Aussagen über die Evidenz der Auswirkung auf depressive Patient\*innen (2).

### **Vagusnervstimulation**

Ein ebenfalls neueres, aber im Gegensatz dazu invasives Verfahren, stellt die Vagusnervstimulation dar (36). Hierbei wird in der Regel der linke Nervus vagus über eine subkutan verlaufende Elektrode im Halsbereich stimuliert (2). Dieser Neurostimulator ist in der Lage intermittierende, repetitive Stimuli an die implantierten Elektroden abzugeben (36). Jedoch ist auch bei dieser Therapie die Datenlage bislang eher spärlich und die Wirkung letztendlich noch nicht endgültig bewiesen (2).

## **1.1.1.6 Komorbiditäten**

Bei einer Vielzahl der Patient\*innen mit Depression liegt zusätzlich eine weitere Komorbidität vor (14). Das Vorliegen einer solchen hinzukommenden Belastung, verschlechtert nicht nur das allgemeine Outcome der affektiven Störungen, sondern erhöht zudem die Suizidwahrscheinlichkeit bei den Betroffenen deutlich (38). Hinsichtlich der vorkommenden Komorbiditäten bei Depressionen muss zwischen psychiatrischen und somatischen Erkrankungen differenziert werden.

Bei den häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten handelt es sich um die sogenannten Angst- und Zwangsstörungen. Hierbei ist jedoch in vielen Fällen schwer feststellbar, welche der beiden simultan auftretenden Erkrankungen, die anfänglich bestehende war (2). Patient\*innen mit einer generalisierten Angst- oder Panikstörung weisen ein etwa 14-mal erhöhtes Risiko auf, an einer komorbiden Depression zu erkranken (7). Eine weitere relevante Gruppe der Komorbiditäten bildet die der Kategorie der Suchtkrankheiten. Darunter fallen sowohl die Drogen-, Alkohol-, als auch die Medikamentenabhängigkeit (14). Suchterkrankungen unterliegen einer sehr komplexen Genese und kommen selten isoliert vor, weswegen die Komorbiditätsrate zwischen Alkoholabhängigkeit, Angststörungen,

sowie depressiver Erkrankung sogar bei bis zu 70% liegt (7). Darüber hinaus haben vor allem ältere depressive Patient\*innen ein stark erhöhtes Risiko für die Ausbildung dementieller Erkrankungen (14). Da es bei Depressionen teilweise zu kognitiven Einschränkungen kommen kann, kann in diesen Fällen die Abgrenzung zwischen Demenz und depressiver Symptomatik erschwert sein (7). Weitere häufig vorkommende Komorbiditäten sind beispielsweise Persönlichkeitsstörungen, insbesondere vom Borderline- oder narzisstischen Typ, oder auch Essstörungen (Bulimie, Anorexie) (2).

Aber auch zahlreiche somatische Erkrankungen, sowohl internistischer, als auch neurologischer Genese, treten gehäuft simultan mit einer Depression auf (14). So zeigten einige Studien, dass Patient\*innen mit DM II etwa zweimal so häufig an einer Depression erkranken, als Patient\*innen ohne Diabetes. Es wird jedoch auch diskutiert, dass das Vorliegen einer Depression zu Diabetes führen kann, was wiederum für einen bidirektionalen Zusammenhang sprechen würde (39). Ebenso gilt als gesichert, dass Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, Parkinson, multipler Sklerose, oder onkologischen Erkrankungen häufiger an einer Depression leiden (14). Die Zusammenhänge sind jedoch noch größtenteils unerforscht, weswegen aktuell noch nicht eindeutig geklärt ist, ob die Depression ein Risikofaktor für somatische Erkrankungen ist oder umgekehrt, oder ob ein wechselseitiges Verhältnis zwischen den Komorbiditäten existiert (40).

## **1.2 Das glutamaterge System**

In den letzten Jahren ist das glutamaterge System, hinsichtlich der Ätiologie und somit auch neuer Therapieoptionen affektiver Störungen, vermehrt in den Fokus wissenschaftlicher Forschung gerückt (41). Dieses System besitzt unzählige verschiedene Wirkungsweisen und beeinflusst dadurch andere Neurotransmittersysteme (42). In Anbetracht dieser Tatsache ist es zwingend erforderlich zum einfacheren Verständnis zuerst kurz den grundsätzlichen Aufbau, sowie die physiologische Funktionsweise des glutamatergen Systems im Überblick darzustellen. Das glutamaterge Neurotransmittersystem setzt sich, überblicksartig, aus Glutamat, dem häufigsten exzitatorischen Transmitter im ZNS, sowie den ionotropen NMDA-, AMPA-, Kainatrezeptoren und den metabotropen Glutamatrezeptoren zusammen (2). Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte genauer beleuchtet.

### **1.2.1 Glutamat**

Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich bei der Aminosäure Glutamat um den wichtigsten erregenden Neurotransmitter im ZNS (43). Durch das Vorhandensein von Glutamat werden beispielsweise Veränderungen in der neuronalen Erregbarkeit, dem synaptischen Aufbau, sowie der neuronalen Plastizität erzielt, welche wiederum Lernen und Gedächtnisleistungen beeinflussen (42,43). Glutamat wird unter anderem im Hippocampus und den Pyramidenzellen im Kortex freigesetzt, welche wiederum Projektionen zum limbischen System und die Basalganglien bilden (42). Als typischer Neurotransmitter befindet sich Glutamat präsynaptisch vesikulär in den Neuronen. Durch ein einsetzendes Aktionspotential erfolgt die Freisetzung des Transmitters in den synaptischen Spalt, woraufhin sich die einzelnen Glutamatmoleküle an die dafür vorgesehenen Glutamatrezeptoren in den postsynaptischen Membranen der Neuronen binden (42,44). Dabei handelt es sich entweder um die ionotropen NMDA-, AMPA-, und Kainatrezeptoren oder um metabotropen Glutamatrezeptoren (8 Subtypen: mGluR1-mGluR8) (42,45). Anschließend entfernen die beiden Glutamattransporter Glutamat-Aspartat-Transporter (GLAST) und der Glutamattransporter 1 (GLT1), das Glutamat innerhalb von wenigen Millisekunden aus dem synaptischen Spalt (46). Daraufhin erfolgt die Aufnahme mit Hilfe spezifischer Transportermoleküle (EAAT1/2) in die benachbarten Astrozyten. In diesen kommt es zu einer Umwandlung von Glutamat mittels der Glutaminsynthetase in Glutamin, welches anschließend in die Neuronen zurück transportiert wird und dort letztendlich von dem Enzym Glutaminase wieder in Glutamat umgebaut wird (46). Der Gegenspieler zu Glutamat ist GABA, welche die Ausschüttung von Glutamat in den synaptischen Spalt inhibiert (42,47).

Eine erhöhte Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt, kann zu einer Überaktivierung der NMDA- und AMPA-Rezeptoren führen, was pathologisch hohe Kalziumspiegeln in der postsynaptischen Zelle zur Folge hat. Dadurch kann es letztendlich sogar zur Apoptose dieser Zellen kommen (46). Dieses Phänomen, welches die Relevanz des Vorhandenseins einer physiologischen Glutamatkonzentration verdeutlicht, bezeichnet man als Exzitotoxizität und kann beispielsweise durch gesteigerte neuronale Aktivität, oder infolge von Ischämien auftreten (44).

## **1.2.2 NMDA-Rezeptor**

Einer der wichtigsten Glutamatrezeptoren ist der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, kurz NMDA-Rezeptor genannt, bei dem es sich um einen membranständigen, ionotropen,

ligandengesteuerten Ionenkanal handelt (47). Sobald sowohl der Ligand Glutamat, als auch Glycin als Co-Agonist an die Bindungsstellen des NMDA-Rezeptor andocken, kommt es infolgedessen zu einem Einstrom von extrazellulären, positiv geladenen Natriumionen ( $\text{Na}^+$ ) und einen Ausstrom von Kaliumionen ( $\text{K}^+$ ), wodurch eine Membrandepolarisation in der postsynaptischen Zelle ausgelöst wird, welche wiederum ausschlaggebend für die Weiterleitung des Signals ist (45,47). Außerdem weist der NMDA-Rezeptor eine hohe Permeabilität für den Einstrom von Calciumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) auf, wodurch neuronale Entwicklungsvorgänge, Lernprozesse und die synaptische Plastizität beeinflusst werden (48). Im Ruhezustand erfolgt die Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Magnesiumionen, welche beispielsweise durch Depolarisation des postsynaptischen Zielneurons über Kainat- oder AMPA-Rezeptoren aufgehoben werden kann (45).

NMDA-Rezeptoren sind heterotetramere Proteine, welche sich aus GluN1-, GluN2-, und GluN3-Untereinheiten zusammensetzen, die wiederum jeweils mehrere individuelle Subtypen besitzen (48,49). Je nach Gruppierung und Zusammensetzung der Subgruppen, kann der Rezeptor unterschiedliche biophysikalische Eigenschaften vorweisen (48). Es existieren bei funktionsfähigen NMDA-Rezeptoren zumeist zwei glutamatbindende GluN2-Untereinheiten, sowie zwei glycinbindende GluN1-Untereinheiten (49). Die Verteilung der GluN2-Untereinheiten kann innerhalb diverser Hirnareale und je nach Lebensalter der Personen variieren. So dominiert bei Erwachsenen vermehrt die GluN2B-Untereinheit, welche ausschlaggebend für die neuronale Funktion ist und laut neuesten Erkenntnissen mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson in näherem Zusammenhang steht (49).

### **1.2.3 Der AMPA-Rezeptor**

Genauso wie der NMDA-Rezeptor, stellt der AMPA-Rezeptor ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) ebenfalls einen ligandengesteuerten Kationenkanal dar (45). Durch die Bindung von Glutamat an den AMPA-Rezeptor kommt es zum Einstrom von  $\text{Na}^+$ -Ionen im Austausch mit  $\text{K}^+$ -Ionen, wodurch die besonders rasche exzitatorische Signalübertragung bedingt ist (41,45). Im Gegensatz zum NMDA-Rezeptor wird der AMPA-Rezeptor weder durch Magnesium-, noch durch sonstige Ionen, blockiert.

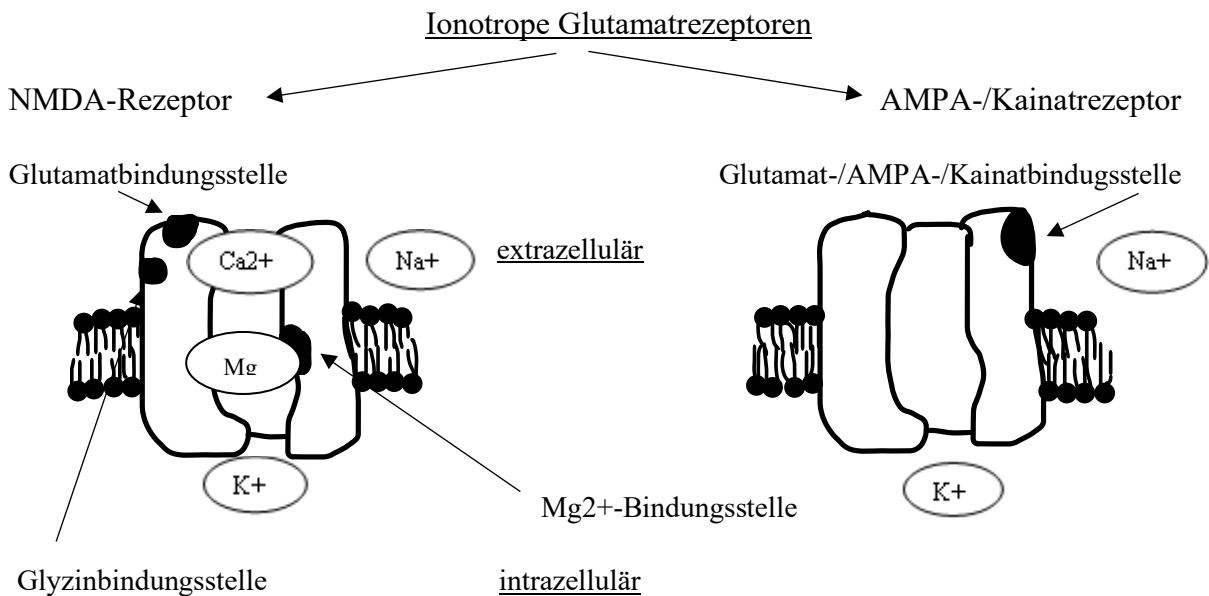
AMPA-Rezeptoren befinden sich im gesamten ZNS und haben ebenfalls Auswirkungen auf die Entwicklung langfristiger synaptischer Plastizität, sowie BDNF-Freisetzung und Aktivierung lokaler Proteinsynthese (50,51).

AMPA-Rezeptoren sind Tetramere, die aus vier verschiedenen Untereinheiten, welche als GluA1 bis 4 (oder auch GluRA bis D) bezeichnet werden, bestehen (50,52). Diese einzelnen Konfigurationen können sowohl homomer als auch heteromer sein (50). Zusätzliche Diversität beim Aufbau der Rezeptoren wird durch alternatives Spleißen der RNA der GluR-Untereinheiten erreicht, wodurch jeweils zwei unterschiedliche Formen (Flip- und Flop-Varianten) entstehen (52). Diese Flip- und Flop-Exons kodieren eine 38-Aminosäure-Sequenz an der Transmembrandomäne, was dazu führt, dass die Flip-Variante in etwa zwei- bis fünfmal langsamer desensibilisiert, als die Flop-Variante (50). Weitere Unterschiede bezüglich der Eigenschaften einzelner AMPA-Rezeptoren sind insbesondere durch die GluA2-Untereinheit bedingt (53). Dies resultiert daraus, dass Rezeptoren, die diese Untereinheit besitzen für  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen undurchlässig sind, sie weisen eine lineare Strom-Spannungskurve auf, was auf einen konstanten Widerstand schließen lässt, und besitzen zudem eine geringere Leitfähigkeit (53). Jene Rezeptoren ohne GluA2-Untereinheit sind für  $\text{Ca}^{2+}$  permeabel, wodurch eine höhere Leitfähigkeit zustande kommt (53). Jedoch ist die Existenz dieser speziellen kalziumpermeablen AMPA-Rezeptoren deutlich geringer (45). Hinzu kommt, dass die physiologischen Eigenschaften der Rezeptoren, zusätzlich durch die Interaktion mit auxiliären Proteinen, sogenannten transmembranen AMPA-Rezeptor regulierenden Proteinen (TARPs), im Zusammenhang stehen (50,53). Zu dieser Gruppe gehören sechs verschiedene Proteine (Stargazin,  $\gamma$ -3,  $\gamma$ -4,  $\gamma$ -5,  $\gamma$ -7 und  $\gamma$ -8) mit unterschiedlichen vordergründigen Expressionsorten, welche sowohl Einfluss auf die Stromeigenschaften als auch den Membrantransport nehmen können (50,53). Neueste Forschungen sprechen den TARPs eine Rolle hinsichtlich der Expression und Funktion der AMPA-Rezeptoren, der Entwicklung synaptischer Plastizität und ein therapeutisches Potenzial für die Behandlung affektiver Störungen zu (54).

## **Der Kainat-Rezeptor**

Kainatrezeptoren sind die bisher am wenigsten erforschten Rezeptoren des glutamatergen Systems. Es handelt sich hierbei um einen tetrameren Ionenkanal, welcher aus fünf verschiedenen Untereinheiten GluK1-3 (früher als GluR5, GluR6, GluR7 bezeichnet) und GluK4-5 (früher als KA1, KA2 bezeichnet) aufgebaut sein kann (55). Kainatrezeptoren werden durch Glutamat und dem pflanzlichen Struktur analog Kainat aktiviert und sind vor allem für  $\text{Na}^{+}$  und  $\text{K}^{+}$ , sowie teilweise auch für  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen leitfähig (56). Je nach Expression der diversen Untereinheiten, können den Kainat-Rezeptoren unterschiedliche elektrophysiologische und pharmakologische Charakteristika zugeschrieben werden (57).

Die Untereinheiten GluK4 und GluK5 können nur in Kombination mit anderen Untereinheiten heteromere Kanäle bilden, diese weisen jedoch eine deutlich höhere Affinität für Glutamat auf, als rein homomere GluK1-3-Kanäle (58). Die Rezeptoren sind sowohl, präsynaptisch, als auch postsynaptisch zur Signalübertragung, lokalisiert (59).



**Abbildung 2: Funktionsweise und grober Aufbau der ionotropen Glutamatrezeptoren, eigene, vereinfacht dargestellte Abbildung, nach Schmitt et al (60)**

Darstellung der Glutamat- und NMDA-Agonisten-, sowie der Glycin- und der  $Mg^{2+}$ -Bindungsstelle der NMDA-Rezeptoren, sowie der durchgängigen Ionen. Im Gegensatz dazu stehen die AMPA-/Kainatrezeptoren mit deutlich weniger Bindungsstellen und durchgängigen Ionen

## 1.2.4 Metabotrope Glutamatrezeptoren

Das glutamaterge System besteht nicht nur aus den oben beschriebenen ionotropen Rezeptoren, sondern auch aus metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR). Dabei handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, welche über Second-Messenger-Systeme wirken und im Zuge dessen Einfluss auf den intrazellulären Phospholipase C-Spiegel und die Adenylatcyclase nehmen (60). Über diesen speziellen Wirkmechanismus kann durch präsynaptisch exprimierte mGluR die Glutamatfreisetzung reguliert werden (41). Außerdem wird den mGluR ebenfalls eine Rolle in Bezug auf die synaptische Plastizität, das Langzeitgedächtnis und die Entstehung von Depressionen zugesprochen (60).

Es handelt sich bei dieser Gruppe der Rezeptoren um Homodimere, die vor allem in kortikolimbischen Bereichen lokalisiert sind und sich in drei Kategorien unterteilen lassen (41):

- Gruppe I (mGluR1 & 5) → Aktivierung der Phospholipase C
- Gruppe II (mGluR2 & 3) → Inhibition der Adenylatcyclase
- Gruppe III (mGluR4, 6,7 & 8) → Inhibition der Adenylatcyclase

## 1.2.5 Synaptische Plastizität

Neueste Forschungen gehen davon aus, dass die synaptische Plastizität, als Teilgebiet der neuronalen Plastizität, in der Pathophysiologie der Depression eine ausschlaggebende Rolle spielen könnte, weswegen auf diese im Folgenden noch näher eingegangen werden soll. Aufgrund von aktivitätsabhängigen funktionellen und strukturellen Veränderungen der neuronalen Verbindungsstärke, bildet die synaptische Plastizität die Grundlage der Gedächtnis- und Lernprozesse des menschlichen Gehirns (61). Diesem Vorgang liegen, unter anderem, der Abbau oder die Entstehung von Synapsen, sowie eine Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung, zugrunde (13). Falls es zu einer Verringerung der synaptischen Übertragung kommt, wird dies als synaptische Depression bezeichnet, eine Verstärkung hingegen nennt sich synaptische Potenzierung (13). Des Weiteren wird zwischen sogenannter Kurzzeit- und Langzeitplastizität (Veränderung der Übertragungsstärke > 1 Minute) differenziert, die sich wiederum in Langzeitpotenzierung (LTP), Kurzzeitpotenzierung, Langzeitdepression (LTD) und Kurzzeitdepression unterteilen lassen (13). Die Vorgänge der synaptischen Plastizität unterliegen der Einflussnahme des glutamatergen Systems. Bei normaler Nutzung sind in der postsynaptischen Membran meist in erster Linie die AMPA-Rezeptoren und nur wenige NMDA-Rezeptoren aktiv, da ein Großteil dieser durch  $Mg^{2+}$  blockiert ist. Kommt es jedoch zu rezidivierender synaptischer Übertragung wird vermehrt Glutamat frei und die Potenziale summieren sich, wodurch es zu einer Depolarisation kommt, welche die  $Mg^{2+}$ -Blockade aufhebt (13). Aufgrund des vermehrt intrazellulär vorhandenen  $Ca^{2+}$ , werden neue AMPA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran eingelagert und es kommt zur gesteigerten Ausschüttung des second-messengers Stickstoffmonoxid und letztendlich sogar zur Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren, welche die Genexpression von weiteren Synapsen fördern und somit die Signalübertragung dauerhaft verbessern (13). Bei der LTD hingegen, die eine längerfristig verminderte Effizienz der synaptischen Übertragung bedingt, sind, neben den

AMPA-Rezeptoren, die metabotropen Glutamatrezeptoren relevant (13,62). Die AMPA-Rezeptoren werden auf Dauer desensibilisiert, was sich in besonders ausgeprägter Form an den Synapsen der Purkinje-Zellen des Kleinhirns beobachten lässt (63).

Es wird derzeit davon ausgegangen, dass Störungen der synaptischen Plastizität, die Grundlage für zahlreiche Erkrankungen darstellen. Im Hinblick auf depressive Störungen konnte bei vielen Betroffenen eine verminderte Neuroplastizität festgestellt werden (64). Überdies werden mittlerweile auch die Alzheimer Demenz, Schizophrenie und zahlreiche weitere Krankheiten mit Funktionsstörungen der synaptischen Plastizität in Zusammenhang gebracht.

## **1.3 Das serotonerge System**

Neben dem glutamatergen System, spielt auch das serotonerge System eine nennenswerte Rolle hinsichtlich der Pathophysiologie affektiver Störungen, weswegen im Folgenden auch hierauf noch etwas genauer Bezug genommen werden soll (65). Es handelt sich dabei um ein hochkomplexes Neurotransmittersystem, welchem im ZNS ein großer Einfluss auf die Stimmungslage, sowie die Neurogenese zugesprochen wird (66). Im Mittelpunkt stehen hierbei in erster Linie der Neurotransmitter Serotonin (auch 5-Hydroxytryptamin, 5-HT), sowie die, für ihn zuständigen, Rezeptoren inklusive ihrer second-messenger (67).

### **1.3.1 Serotonin**

Ein Großteil (98%) des körpereigenen Monoamintransmitters 5-HT befindet sich außerhalb des ZNS in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts, während im ZNS Serotonin vor allem in den sogenannten dorsalen und medialen Raphe-Kernen des Hirnstamms lokalisiert ist (66). Von dort aus innervieren serotonerge Fasern zahlreiche zentrale Gehirnareale, wie beispielsweise den Hippocampus, den Kortex und die Amygdala, wodurch, über die Wirkung von 5-HT, Einfluss auf die Gedächtnis- und Merkfähigkeit, zirkadiane Rhythmen, die individuelle Stimmungslage, emotionale und soziale Verhaltensweisen, Ess- und Sexualverhalten, die Schmerzschwelle sowie die Thermoregulation, genommen wird (14,66). Die Bildung von 5-HT im ZNS erfolgt mittels Hydroxylierung der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan durch das Enzym Tryptophanhydroxylase Typ 2 und anschließender Decarboxylierung (14,66). Aufgrund der Decarboxylierung kann 5-HT die Blut-Hirn-Schranke, im Gegensatz zu seinen Vorstufen, nicht passieren (66). Die Speicherung erfolgt in präsynaptischen Vesikeln, welche sich bei

Erhalt eines entsprechenden Signals in den synaptischen Spalt entleeren und das freigesetzte Serotonin dort an spezielle 5-HT-Rezeptoren binden kann (66). Die Transport von 5-HT aus dem synaptischen Spalt zurück in das präsynaptische Neuron erfolgt über sogenannte Serotonintransporter (SERT), welche die Wirkungsorte zahlreicher Antidepressiva (z.B. SSRIs) darstellen (14).

### **1.3.2 Serotonin-Rezeptoren**

Es kann derzeit zwischen 14 verschiedenen 5-HT-Rezeptortypen unterschieden werden, die aufgrund ihrer teilweise unterschiedlichen Wirkungsweise und ihrer strukturellen Eigenschaften wiederum in bis zu sieben Familien zusammengefasst werden können (68). Fast alle 5-HT-Rezeptoren sind metabotrope G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, mit einer einzigen Ausnahme, den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, welche Ionenkanäle bilden (66).

Die größte Gruppe bilden die 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren mit ihren 5 Subtypen (A, B, D, E und F). Sie werden sowohl durch 5-HT, als auch durch 5-Carboxamidotryptamin aktiviert und führen daraufhin zu einer Hemmung der Adenylatcyclase (14,66). Die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren lassen sich in die Subtypen A, B und C unterteilen, deren Aktivierung durch  $\alpha$ -Methyl-5-HT und 5-HT erfolgt (66). Eine besondere Rolle spielen die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren, da sie, aufgrund ihrer Lokalisation in den Thrombozyten, mitunter auch relevant für die Blutgerinnung sind (66). Der Ionenkanalgekoppelte 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist für Natrium- und Kalium-Einstrom selektiv permeabel. Außerdem ist dieser Rezeptor für die Auslösung des Brechreflexes verantwortlich, weshalb 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten wie Ondansetron bei Emesis, insbesondere durch Chemotherapie induziert, indiziert sind (66). Die 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren sind sowohl in der Peripherie, als auch im ZNS lokalisiert, wo sie über Acetylcholin in der Peripherie die Darmaktivität steuern und im Gehirn Einfluss auf die Gedächtnisbildung und Neurogenese nehmen (66,68). Sowohl die 5-HT<sub>5</sub>, als auch die 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren sind bislang nur wenig erforscht. Es lässt sich jedoch sagen, dass die 5-HT<sub>5</sub>-Rezeptoren zu einer Inhibition der Adenylatcyclase führen, wohingegen der 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor zu einer Aktivierung selbiger führt (14,68). Bei der letzten Gruppe handelt es sich um die 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren. Diese regulieren unter anderem den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur und bestimmte Lernprozesse im Gehirn (66,68).

Aufgrund der Unmenge an unterschiedlichen Rezeptoren inklusive ihrer individuellen Subtypen und der teilweisen Verteilung im gesamten Organismus, ist das serotonerge System als hochkomplex anzusehen.

## 2. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine reine Literaturarbeit. Um den gesamten, aktuell vorhandenen Wissensstand zum glutamatergen System und seiner Rolle in der Behandlung affektiver Störungen zu erfassen, wurde im Sommer 2023 eine gründliche Literaturrecherche mithilfe diverser medizinischer Datenbanken und Suchmaschinen durchgeführt. Diese beschäftigte sich primär mit dem glutamatergen System und seinem Einfluss auf Depressionen, jedoch wurden im Zuge dessen auch andere affektive Störungen betrachtet. Es wurde sowohl auf die Pathophysiologie, als auch auf die daraus folgenden Therapiemöglichkeiten besonders Wert gelegt. Wissenschaftliche Artikel zu diesen Themen wurden insbesondere mithilfe der Datenbank *Web of Science*, *Pubmed* und der Suchmaschine *Google Scholar* aufgesucht. Außerdem wurde in Fachbüchern sowie Fachzeitschriften nach relevanten Fakten recherchiert. Zum Verfassen dieser Arbeit wurde englische oder deutsche Literatur herangezogen. Die Verarbeitung der recherchierten Quellen erfolgt mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramm Zotero. Bei der verwendeten Zitierweise handelt es sich um den Vancouver-Stil. Der Aufbau dieser Diplomarbeit gliedert sich in Einleitung mit Grundinformationen zum Thema, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion sowie Konklusion.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Glutamaterges System bei affektiven Störungen

Störungen der Neurotransmission werden in der Wissenschaft schon lange als ein wichtiger Faktor für die Entstehung affektiver Erkrankungen betrachtet, wobei bisher primär das serotonerge und das noradrenerge System im Fokus der Forschung standen. Aufgrund der Therapieresistenz und des verzögerten Ansprechens zahlreicher Patient\*innen auf eine Therapie mit herkömmlicher Antidepressiva, wurden immer neuere Ansätze hinsichtlich der Pathophysiologie und Therapie der Depression entwickelt, wobei vor allem dem glutamatergen System eine tragende Rolle zukommt (69). Bereits in den 1930er Jahren konnte bei depressiven Patient\*innen zum ersten Mal eine erhöhte Glutamatkonzentration, sowohl im Liquor, als auch im Blut, nachgewiesen werden (70). Mittlerweile konnte in diversen Studien wiederholt bestätigt werden, dass bei depressiven Patient\*innen und Suizidopfern, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, ein höherer Glutamatspiegel sowohl im Serum, als auch im Plasma vorherrscht, welcher durch die Gabe von Antidepressiva gesenkt werden kann (70,71). Jedoch gilt es hierbei das post-mortem Intervall zwischen dem Todeszeitpunkt und der Durchführung der Gewebsuntersuchung zu beachten, da sich dadurch abweichende Ergebnisse ergeben können (71). Auch entnommene Biopsien (frontaler Cortex) aus der Neurochirurgie zeigten ein anderes Ergebnis, da sich hierbei keine Unterschiede bezüglich der Glutamatkonzentration im Abgleich mit einer gesunden Kontrollgruppe feststellen ließen (71). Eine aktuellere in-vivo Studie mit Personen die an einer schwerer Depression leiden, konnte im Gegensatz dazu verringerte Glutamatspiegel, insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Cortex nachweisen (72). In post-mortem Studien wurde zusätzlich die Expression der Glutamat-Rezeptoren in verschiedenen Hirnarealen von depressiven Personen untersucht, wobei sich eine reduzierte Expression von NMDA- und AMPA-Rezeptoren im medialen Temporallappen, sowie eine verringerte Expression des NMDA-Rezeptors und mGluR5 im präfrontalen Kortex feststellen ließ (69). Die Reduktion der AMPA-Rezeptoren bei Depressionen beruht auf dem Einfluss von chronischem Stress (73). Im Gegensatz dazu wurden vermehrt NMDA-Rezeptoren im Locus coeruleus nachgewiesen (69). Außerdem konnte herausgefunden werden, dass die Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten (insbesondere des Anästhetikums Ketamin) einen raschen antidepressiven, in manchen Fällen sogar antisuizidalen, Effekt bei betroffenen Patient\*innen erzielen kann (69). Diese

Zusammenhänge legen die Vermutung nahe, dass das glutamaterge System eine bedeutendere Rolle in der Entwicklung und Therapie affektiver Störungen spielt, als bislang angenommen. Demzufolge wurden in den letzten Jahren zahlreiche weitere Studien bezüglich des Einflusses des glutamatergen Neurotransmittersystems mit umfangreichen neuen Erkenntnissen und Kausalitäten durchgeführt (70). Insbesondere die NMDA- und AMPA-Rezeptoren bieten, aktuellen Forschungsergebnissen nach, gänzlich neue therapeutische Ansatzpunkte für eine gezieltere Behandlung (41).

### **3.1.1 Pathophysiologische Erkenntnisse**

#### **3.1.1.1 NMDA-Rezeptoren bei Depression**

Da durch Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten in diversen Tierversuchen eine antidepressive Wirkung erzielt werden konnte, lag die Vermutung nahe, dass dem NMDA-Rezeptor eine wichtige pathophysiologische Rolle hinsichtlich affektiver Störungen zukommt (74). Aufgrund dessen wurden, vor allem in den letzten 20 Jahren, vermehrt Studien zu der Hypothese einer Dysfunktion der NMDA-Rezeptoren als Ätiopathogenese der (therapieresistenten) Depression durchgeführt (75). Bei nicht medikamentös behandelten, depressiven Patient\*innen konnten im Blut erhöhte Glutamatkonzentrationen nachgewiesen werden und es zeigte sich zudem, dass in einigen Hirnarealen eine veränderte Expression der NMDA-Rezeptoren vorherrscht. Aufgrund dessen wird davon ausgegangen, dass die vermutete glutamaterge Überstimulation kompensatorisch zu einer Down-Regulation der entsprechenden Rezeptoren führt. Für diese Hypothese spricht beispielsweise eine verminderte Bindungskapazität des NMDA-Agonisten MK-801, sowie eine zusätzliche Abnahme der Glyzinbindungsstellen am NMDA-Rezeptor von Suizidopfern (10). Konträr dazu gibt es aber auch, wie oben bereits erwähnt, Evidenzen dafür, dass die Glutamatkonzentration im Gehirn Depressiver vermindert sein soll. Auf dieser Hypothese beruht die Therapie mit Ketamin, durch welche sich die Glutamatkonzentration im Gehirn wieder erhöhen soll (72,73).

Eine besondere Bedeutung scheinen zudem die verschiedenen Untereinheiten des NMDA-Rezeptors zu haben. Wobei insbesondere die GluN2B-Untereinheit, welche durch das GRIN2B-Gen kodiert wird und auf dem Chromosom 12 liegt, im Vordergrund der aktuellen Forschung steht (49,75). Bei genauerer Untersuchung dieses Gens, lassen sich drei mögliche Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNPs) feststellen, welche zur Regulierung der GRIN2B-Genexpression beitragen und dadurch unterschiedlichen Einfluss auf die Aktivität der

Glutamatfreisetzung haben (75,76). Einige Studien berichten über eine vermehrte Expression von GRIN2B im Locus coeruleus bei Patient\*innen mit schwerer Depression, was sich vor allem in post-mortem Untersuchungen von Suizidopfern beobachten ließ (77). Außerdem zeigten die verschiedenen Polymorphismen des GRIN2B-Gens eindeutige Unterschiede bei drogenabhängigen Patienten mit chronischem Ketaminabusus im Vergleich zu der Normalbevölkerung, weswegen die Hypothese entwickelt wurde, dass das GRIN2B-Gen einen Risikofaktor für eine (therapieresistente) Depression darstellt und eine Relevanz für den therapeutischen Ansatz mit Ketamin vermittelt (76).

Diverse Tiermodelle zeigten wenn sie chronischem Stress ausgesetzt wurden, nicht nur eine Zunahme der GluN2B-Untereinheit, sondern auch der Subtypen GluN1 und GluN2A in einigen Gehirnarealen (75). Post-mortem Untersuchungen an Menschen ließen ebenfalls Rückschlüsse auf höhere Expressionsniveaus von GluN1 und GluN2A bei Depressiven zu, wohingegen in der suizidalen Kontrollgruppe die Expression von GluN2B deutlich überwiegt (75). In einigen Tierversuchen mit Mäusen wurde, mittels der Gabe des bakteriellen Endotoxins Lipopolysaccharid, depressives Verhalten induziert, wobei sich bei den Mäusen, denen die GluN2A-Untereinheit fehlte, weder Zeichen eines depressives Auftretens, noch Rückschlüsse auf eine Neuroinflammation mit IL-6 Erhöhung, zeigten (78). Der GRIN2A-Polymorphismus steht vermutlich auch mit der raschen antidepressiven Wirkungsweise von Ketamin in Zusammenhang (75).

Zudem konnte in einigen Studien bei depressiven Patient\*innen eine Erhöhung der GluN2C-Untereinheit des NMDA-Rezeptors im Locus coeruleus nachgewiesen werden (77).

Des Weiteren induzieren Stressfaktoren eine übermäßige NMDA-Rezeptor-Aktivität, wodurch möglicherweise aufgrund der dadurch bedingten Exzitotoxizität, ebenfalls eine Depression ausgelöst werden könnte (77). Dies geschieht vermutlich durch eine vermehrte stressbedingte Glukokortikoidfreisetzung und einer darauffolgenden raschen extrazellulären Glutamatfreisetzung im Hippocampus, dem frontalen Kortex und der Amygdala. Diese ausgeprägte Glutamatfreisetzung bedingt eine Überstimulierung des NMDA-Rezeptors (69,79). Aufgrund der dadurch induzierten Exzitotoxizität, kommt es zu einer Abnahme der dendritischen Vernetzungen und somit zu einer Reduzierung der Gesamtzahl an Synapsen, insbesondere im medialen präfrontalen Kortex (80).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, obwohl einige Aspekte der Rolle des NMDA-Rezeptors bezüglich der Ätiopathogenese depressiver Störungen mittlerweile besser

erforscht sind, immer noch deutliche Lücken im Hinblick auf das genaue Verständnis der Funktionsweise, herrschen.

### **3.1.1.2 AMPA-Rezeptoren bei Depression**

Neben den NMDA-Rezeptoren, könnten auch die AMPA-Rezeptoren bei der Entwicklung der Depression eine Schlüsselrolle spielen. Es wird vermutet, dass diese Rezeptorgruppe bei depressiven Patient\*innen durch bestimmte Stressoren unterdrückt ist (41,81).

In einigen Mausmodellen der Stress-induzierten Depression, konnte eine erhöhte Expression von AMPA-Rezeptoren beobachtet werden. Ebenso wurde, in post-mortem Studien, eine gesteigerte Expression der Subtypen GluA2-4 im präfrontalen Kortex bei schwerdepressiven und vom Typ GluA3 bei suizidalen Patient\*innen festgestellt (75). Bei weiblichen Patientinnen mit schwerer Depression, fiel im Gegensatz zu den männlichen Betroffenen, eine vermehrte Expression der GluA2-4 Untereinheiten auf (75). Wohingegen in einer anderen Studie bei Depressiven, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, eine verminderte Expression von AMPA-Rezeptor-Untereinheiten im medialen Temporallappen festgestellt werden konnte (69). Jedoch ist die vorherrschende Datenlage in Bezug auf die Expression der AMPA-Rezeptoren in den einzelnen Hirnarealen teils widersprüchlich.

Außerdem konnten im Tierexperiment nach der Gabe einiger Antidepressiva (vor allem Fluoxetin, Tianeptin und Imipramin) eine Potenzierung von AMPA-Rezeptoren, insbesondere im Hippocampus, nachgewiesen werden. Diese Effekte könnten ein zusätzlicher Erklärungsansatz der antidepressiven Wirksamkeit gängiger Antidepressiva sein (50,82). Durch die vermehrte Aktivierung des AMPA-Rezeptors, leiten sich weitere neuronale Einflüsse ab, insbesondere hervorzuheben ist die deutliche Erhöhung des BDNF-Spiegels im Gehirn (50,70). BDNF, als neuronaler Wachstumsfaktor, wirkt sich in erster Linie positiv auf die neuronale Plastizität, die Neurogenese und die Neuroprotektion aus. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei depressiven Personen eine verminderte periphere oder zentrale Expression von BDNF vorliegt und die Therapie mittels herkömmlicher Antidepressiva zu einer Normalisierung des BDNF-Spiegels führt (50,69).

Darüber hinaus führt auch die Gabe sogenannter AMPAkine (positiv allosterische Modulatoren des AMPA-Rezeptors) zu einer gesteigerten Aktivität und insbesondere in Kombination mit SSRIs zu einer Potenzierung der antidepressiven Wirkung (41). Dies

beruht unter anderem auf der direkten Einflussnahme der AMPA-Kine auf die Ionenkanalfunktion des AMPA-Rezeptors, wodurch sie eine Erweiterung des kortikalen Netzwerks, eine akute Erhöhung der BDNF-Spiegel und dadurch einen positiven Einfluss auf die LTP auslösen können (83).

**Tabelle 1: Gegenüberstellung diverser Studien bezüglich der Veränderungen der NMDA- und AMPA-Rezeptoren, sowie Glutamat bei Personen mit Depression**

	Studiendesign; Probandenanzahl	Methode	NMDA- Rezeptoren	AMPA- Rezeptoren	Glutamat
Hashimoto et al. (84)	N=60 dep.: n=15 bip.: n=15 schiz.: n=15 Kontroll.: n=15	post-mortem Entnahme von Proben aus dem frontalen Cortex mit Bestimmung des Glutamatspiegels	k.A.	k.A.	bei bipolaren und depressiven im präfrontalen Cortex erhöht
Feyissa et al. (85)	N=28 dep.: n=14 Kontroll.: n=14	post-mortem Entnahme von Gewebeproben aus dem präfrontalen Cortex von Personen mit schwerer Depression	reduzierte Untereinheiten GluN2A und GluN2B im präfrontalen Cortex	k.A.	k.A.
Levine et al. (86)	N=40 dep.: n=18 Kontroll.: n=22	Bestimmung der Glutamatspiegel im Liquor bei Patienten mit unipolarer oder bipolarer Depression	k.A.	k.A.	im Liquor erhöht, Anstieg (17 %) des mittleren Liquor-Glutamatspiegels in der depressiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe
Beneyto et al. (87)	N=60 dep.: n=15 bip.: n=15 schiz.: n=15 Kontroll.: n=15	Post-mortem Gewebeproben mit In-situ-Hybridisierung	reduzierte Expression von GluN2A und GluN2B	reduzierte Expression von GluA1 und GluA3	k.A.

### 3.1.1.3 Metabotrope Rezeptoren

Neben den beiden oben genannten Rezeptoren, wird vermutet, dass auch die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGlu) an der Entstehung einer schweren Depression beteiligt sein könnten.

Präklinische Modelle konnten, sowohl eine antidepressiven, als auch eine anxiolytischen Effekt von mGlu5- und mGlu1-negativen allosterischen Modulatoren (NAMs) nachweisen (69,88). Auch nach der Gabe von Ketamin konnte eine Herabregulierung von mGluR5 festgestellt werden, was zu dem besagten antidepressiven Effekt beitragen soll (89). Bei den beiden oben genannten Rezeptoren, handelt es sich um Typen der Gruppe I, welche überwiegend postsynaptisch lokalisiert sind und über die Aktivierung der Phospholipase C für die Freisetzung von second messengern sorgen (88). Die höchste Dichte, der besser erforschten mGlu5-Rezeptoren, befindet sich im Hippocampus, gefolgt vom Putamen (89). Die mGlu5-Rezeptoren werden sowohl von positiven als auch von negativen allosterischen Modulatoren (PAMs bzw. NAMs) beeinflusst, welche die Freisetzung des endogenen Glutamats, sowohl verstärken als auch hemmen können (NAMs hemmen und PAMs erhöhen die Affinität und die Wirksamkeit des Agonisten) (89). Aufgrund diverser intrazellulärer Vorgänge sind die NMDA-Rezeptoren funktionell über intrazelluläre Prozesse und räumlich beispielsweise über das postsynaptische Dichteprotein-95, ein Gerüstprotein, mit den mGlu5-Rezeptoren verbunden, wodurch eine direkte gegenseitige Einflussnahme erfolgen kann (88,90). Eine Aktivierung der mGlu5-Rezeptoren verstärkt somit ebenfalls die NMDA-Rezeptor-Aktivität, wohingegen die Gabe bestimmter mGluR5-NAMs die Effektivität von NMDA-Rezeptorantagonisten potenzieren könnten (89).

Neben der Gruppe I der metabotropen Glutamatrezeptoren, stehen noch weitere Subgruppen im Verdacht, eine Rolle in der Pathophysiologie affektiver Störungen zu spielen. Neuere Erkenntnisse, sowohl aus präklinischen, als auch klinischen Studien sprechen dafür, dass unter anderem mGlu2/3-Rezeptorantagonisten (mGlu2- & mGlu3-Rezeptoren der Gruppe II) ebenfalls ein antidepressives Wirkungspotenzial besitzen (69,88). Insbesondere bei therapieresistenten Depressionen soll die Blockade dieser beiden Rezeptoren, ähnlich zu Ketamin, einen raschen antidepressiven und anxiolytischen Effekt erzielen, nur mit einem deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil (88,91). Lokalisiert sind die mGlu2/3-Rezeptoren in emotionsregulierenden und stimmungsregulierenden Arealen, vor allem im präfrontalen Kortex, Amygdala, Thalamus, Hippocampus und dem anterioren cingulären Kortex (91). Es handelt sich um G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welche eine Hemmung der Adenylylcyclase bedingen, zudem treten sie in Wechselwirkung mit anderen Ionenkanälen

und beeinflussen über die Freisetzung diverser Signalmoleküle die Genexpression (z.B. von BDNF) (91). In einigen Studien, sowohl post-mortem bei Depressiven, als auch in Tierversuchen, konnte eine modifizierte Expression in manchen Gehirnarealen nachgewiesen werden. So zeigte sich in zwei Studien eine erhöhte Expression von mGluR2/3 im präfrontalen Kortex und im Hippocampus, was auf eine gesteigerte Funktion von mGluR2/3 bei Depression schließen lässt (91,92). Des Weiteren konnte herausgefunden werden, dass die Gabe von mGluR2/3-Antagonisten zu einer Steigerung der synaptischen Glutamatkonzentration führt, was folglich wiederum die AMPA-Rezeptor-Übertragungsrate erhöht (91).

Auch aus der Gruppe III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 & mGlu8) der metabotropen Glutamatrezeptoren, konnte mittlerweile in Tiermodellen für Depressionen- und Angstzustände ein Einfluss auf die Ätiopathogenese von schweren Depressionen nachgewiesen werden (69). Dennoch stellen sie die mit Abstand am wenigsten erforschte Untergruppe der metabotropen Rezeptoren dar. Bei diesen Subtypen handelt es sich um präsynaptische lokalisierte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Aktivierung eine Hemmung der Adenylylcyclase, sowie eine Reduzierung der cAMP-Produktion bedingt (88).

Klinische Studien zeigten eine vermehrte Expression der mGlu4-Rezeptors im präfrontalen Kortex depressiver, suizidgefährdeter Patient\*innen, was auf eine prodepressive Wirkungen der Stimulation dieses Rezeptors hindeutet und infolgedessen darauf schließen lässt, dass mGlu4-Rezeptorantagonisten möglicherweise antidepressives Wirkungspotenzial aufweisen (75,88).

Die Expression des mGlu7-Rezeptor erfolgt vor allem in depressionsrelevanten Hirnarealen, wie der Amygdala, dem Hippocampus und dem Locus coeruleus, weswegen dieser metabotrope Glutamatrezeptor ebenfalls im Verdacht steht, ein wichtiger Angriffspunkt, sowohl für antidepressive, als auch anxiolytische Effekte, zu sein (88,93). Bei Aktivierung dieses Rezeptors kommt es physiologisch zu einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern und zu einer herabgesetzten GABA-Freisetzung im Hippocampus (94). In Mausmodellen wurde das Verhalten von Mäusen mit einer gezielten Deletion des Gens für mGluR7 (mGluR7<sup>-/-</sup>) mit Wildtypmäusen (mGluR7<sup>+/+</sup>) verglichen, wobei sich sowohl im forced swim test (FST), als auch im tail suspension test (TST) eine deutlich geringere Immobilität bei den behandelten Mäusen feststellen ließ (93). Auf dieser Tatsache beruht die

Hypothese des antidepressiven Potenzials einer Deletion des mGluR7-Genes. Durch diese Erkenntnis ergeben sich gänzlich neue pharmakologische Optionen für die Therapie chronischer stressbedingter Funktionsstörungen oder Depressionen, beispielsweise mittels einer medikamentösen Blockade des mGlu7-Rezeptors (88,93).

Auch der mGlu8-Rezeptor soll teilweise eine Rolle bei der Pathophysiologie von Depressionen spielen können. Einige Studien wiesen einen Angstphänotyp bei mGluR8-Knockout-Mäuse nach, was auf eine gewisse Mitwirkung des selbigen Rezeptors bei Depressionen und Angststörungen schließen lässt (95). Die Gabe eines positiven allosterischen Modulators von mGluR8, konnte bei Wildtyp-Mäusen, die Angstreaktion der Tiere deutlich reduzieren (96). Darauf lässt sich eventuell auch ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt bei der Behandlung von Angststörungen und Depressionen begründen (96).

### **3.1.1.4 Kainat-Rezeptoren bei Depression**

Die ionotropen Kainatrezeptoren liegen zum einen präsynaptisch vor, wo sie unter anderem die Glutamat- und GABA-Freisetzung kontrollieren, die Erregbarkeit regulieren und an der synaptischen kurzzeitigen Plastizität beteiligt sind, zum anderen sind sie auch postsynaptisch lokalisiert, wo sie eine wichtige Rolle bei der Übertragung erregender postsynaptischer Signale spielen (59). Bei Patient\*innen mit bipolarer Störung und Major Depression konnten diverse Studien das Auftreten spezifischer genetischer Varianten der GluK3-Untereinheit der Kainatrezeptoren feststellen (59). Zudem zeigte sich eine erhöhte Expression von GluK3 bei suizidgefährdeten Patient\*innen, weswegen dieser Faktor als Biomarker für die Wahrscheinlichkeit eines Suizids herangezogen werden kann (75).

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass ein Nukleotidpolymorphismus in der GluK4-Subeinheit, welche vor allem in der CA3-Region des Hippocampus exprimiert wird, einen gewissen Schutz vor dem Auftreten einer bipolaren Störung bieten kann (59,97). Mäuse mit einer genetischen Variation im GRIK4-Gen (Phänotyp GRIK4<sup>-/-</sup>) auf Chromosom 11 (kodiert für die Kainatrezeptor-Untereinheit GluK4), weisen eine deutlich reduzierte Anfälligkeit für Depressionen und Schizophrenie auf. Weswegen darauf geschlossen werden kann, dass bei GRIK4-Knockout Mäusen (GRIK4<sup>-/-</sup>) Ablation von GRIK4 antidepressives und anxiolytisches Verhalten erzielt werden kann (97).

Überdies bestätigten Studien mittlerweile auch andere Zusammenhänge der Kainatrezeptoren mit psychischen Erkrankungen, so liegen beispielsweise eine reduzierte

Expression der GluK1-3-Subtypen im orbitofrontalen Kortex bei Schizophrenen, oder polymorphe Modifikationen der GluK2-Untereinheit bei Patient\*innen mit Schizophrenie, Zwangsstörungen oder Autismus vor (98).

### **3.1.2 Therapieoptionen**

Aufgrund dieser neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der Pathophysiologie der Depression und insbesondere der einflussreichen Rolle des glutamatergen Systems, konnten in den letzten Jahren zahlreiche Studien hinsichtlich neuartiger Therapiemöglichkeiten durchgeführt werden. Dadurch veranlasst, konnten mittlerweile einige fortschrittliche pharmakologische Ansatzpunkte, mit durchaus großem Potenzial, detektiert werden.

#### **3.1.2.1 Ketamin und Esketamin**

Der Wirkstoff Ketamin ist in der Medizin bisher vordergründig als Schmerzmittel und Anästhetikum mit hypnotischen Eigenschaften bekannt (99). Es handelt sich hierbei um eine dissoziative Anästhesie, die zwar sowohl narkotisch als auch analgetisch wirkt, dabei jedoch die Schutzreflexe des Körpers nicht beeinflusst und sich zudem kaum auf den Kreislauf auswirkt (100,101). Aufgrund dieser Eigenschaften findet der Einsatz von Ketamin in erster Linie in der notfallmedizinischen Versorgung Verwendung (100). Aufgrund der besagten dissoziativen Eigenschaften, kann es bei Gebrauch zum Auftreten sogenannter Horror-Trips oder Bad-Dreams kommen, worin auch der häufige Missbrauch als illegale Rausch- und Partydroge resultiert (101). In den letzten 20 Jahren konnte das klinische Einsatzgebiet von Ketamin deutlich erweitert werden, da in zahlreichen Studien zu therapieresistenten Depressionen, durch die Gabe dieses Wirkstoffes, ein rasch einsetzender antidepressiver, teils sogar antisuizidaler Effekt, erzielt werden konnte (100,102).

Es handelt sich dabei meist um das synthetisierte Razemat R-/S-Ketamin, welches zu gleichen Teilen aus den Enantiomeren R- und S-Ketamin besteht (100). Jedoch existiert für diese Form des Ketamins keine offizielle Zulassung für die Verwendung als Antidepressivum, aufgrund der außergewöhnlich guten Resultate erfolgt die Anwendung dennoch oft als Off-label-Gabe (100). Seit 2019 ist Esketamin (Spravato), das S-Enantiomer des Ketamins, offiziell in den USA und mittlerweile auch in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen zugelassen (100,102). Diese Zulassung beruht auf der Tatsache, dass das S-Enantiomer, im Gegensatz

zum R-Enantiomer, deutlich weniger zu psychischen Nebenwirkungen und vermehrt zu der gewünschten Wirkung führt (101). Zudem weist Esketamin eine bis zu vierfach höhere Affinität für den NMDA-Rezeptor auf (103). Als Indikationen für eine Therapie gelten allen voran akute psychiatrische Notfälle bei schwer depressiven, teils suizidalen Patient\*innen, sowie die Behandlung schwerer oder mittelschwerer therapieresistenter Depressionen in Kombination mit einem SNRI oder SSRI (100).

Ketamin greift durch seinen Wirkmechanismus, als nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist, vor allem in die Vorgänge des glutamatergen Systems ein (101). Die antagonistische Wirkung beruht auf einer hochaffinen Bindung an der Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors, welche zu einer allosterischen Blockade des Kanals führt (101,104). Durch die Verhinderung der NMDA-Rezeptor-abhängigen Ausschüttung von Acetylcholin wird außerdem das cholinergene System des menschlichen Körpers beeinflusst (105). Zudem weist Ketamin eine schwache agonistische Wirkung am Opioidrezeptor, sowie eine geringe Affinität zu den GABA-Rezeptoren auf (101,105). Außerdem wirkt es hemmend auf die Wiederaufnahme von Katecholaminen wie Noradrenalin und 5-HT (101). Die Aufnahme von Ketamin kann unter anderem intranasal, p.o., i.v., oder i.m. erfolgen, wobei die Art der Applikation starke Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit (ca. 16% p.o., 100 i.v.) hat (101). Als Anästhetikum wird die i.v.-Gabe von ca. 1–2 mg/kg Körpergewicht empfohlen, was in dieser Dosierung zu einer etwa 30-minütigen Analgesie und einer 10-minütigen Bewusstlosigkeit führt (105). Im Falle eines gewünschten antidepressiven Effekts, fällt die Dosierung mit circa 0,5 mg/kg S-Ketamin, oft als Kurzinfusion, dementsprechend deutlich geringer aus (101).

Für die rasche antidepressive Wirkung von Ketamin gibt es mittlerweile einige pathophysiologische Erklärungsansätze. Nach der Verabreichung von Ketamin, kann bereits innerhalb eines Tages mikroskopisch eine Verstärkung der Dichte an Dendriten von Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (101). Diese Entwicklung ist von ausschlaggebender Relevanz, da bei depressiven Patient\*innen meist eine Atrophie dieser Dendriten, sowohl im präfrontalen Kortex, als auch im Hippocampus vorliegt (101).

Durch die Blockade der NMDA-Rezeptoren kommt es folglich zu einer gesteigerten Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt, sowie einer Erhöhung der Signaltransduktion über die AMPA-Rezeptoren (99,101). Die vermehrte Aktivierung der AMPA-Rezeptoren mit Depolarisation führt zu zahlreichen weiteren Effekten, wie unter anderem einer

gesteigerten BDNF-Freisetzung, einer zusätzlichen Aktivierung des Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-B-Rezeptor (TrkB), sowie einer daraus resultierenden Mobilisierung von mTOR (99,106). Über diese Mechanismen kommt es zu einer schnellen Verbesserung der synaptischen Plastizität (107). Die NMDA-Blockade bedingt unter anderem auch eine herabgesetzte Aktivität der eukaryoten Elongationsfaktor-2-Kinase (eEF-2K), welche für die Phosphorylierung von eEF-2 zuständig ist, wodurch es normalerweise zu einer Hemmung der Translation kommt (101). Durch die Gabe von Ketamin wird die Funktion von eEF-2K inhibiert, was wiederum zu einer vermehrten lokalen BDNF-Translation führt (108). Aufgrund der, durch diese Mechanismen, ausgelösten neuroplastischen Veränderungen, wie der Neurogenese und der Synaptogenese, kommt es zum Auftreten besagter antidepressiver Effekte (109). In Tiermodellen konnte mittlerweile plausibel nachgewiesen werden, dass bei kurzfristiger vorheriger Blockade der AMPA-Rezeptoren, vor der Verabreichung von Ketamin, keine antidepressive Wirkung erzielt werden konnte (109). Zudem steigern herkömmliche Antidepressiva zwar beispielsweise die BDNF-Expression, jedoch nicht die direkte Freisetzung, weswegen diese zwar wirksam sind, jedoch einen langsameren Wirkungsweg vorweisen (107). Diese Erkenntnisse sprechen für die essenzielle Rolle der AMPA-Rezeptoren bei einer Behandlung mit Ketamin.

Über die Ketamin-vermittelte vermehrte mTOR-Phosphorylierung, wird die Regulierung der Proteinsynthese, sowie deren Einbau in die Membran gesteigert (109). Dieser Mechanismus löst eine kontinuierliche Synapsenbildung und infolgedessen eine Änderung des Verhaltens depressiver Patient\*innen aus (107). Die induzierte Synaptogenese stellt die normalen synaptischen Verhältnisse wie bei psychisch gesunden Personen wieder her. Bei Depressiven zeigt sich oft ein gravierender Verlust von Verknüpfungen zwischen den einzelnen Neuronen (107). Bereits eine einmalige Ketamingabe induzierte innerhalb von 30 Minuten eine Aktivierung von mTOR, wobei die Werte der mTOR-Signalmoleküle innerhalb von zwei Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückkehren (110).

Eine etwas langsamere antidepressive Wirkungsweise von Ketamin ergibt sich über die direkte Blockade extrasynaptischer GluN2B-haltiger NMDA-Rezeptoren (107). Diese werden in der Regel durch chronisch niedrige Glutamatkonzentration im extrazellulären Raum tonisch aktiviert (104,105). Die Regulierung der Glutamatspiegel erfolgt primär durch den Glutamattransporter EAAT2, welcher auf den Gliazellen exprimiert wird (110). In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Blockierung der GluN2B-Aktivierung einen antidepressiven Effekt mit sich bringt (111). Versuche mit Mäusen, denen

lokalisierte GluN2B-spezifische NMDA-Rezeptoren fehlen, zeigten bei der Gabe von Ketamin keine Verhaltensänderung, was darauf hinweisen könnte, dass Ketamin über die Blockade der GluN2B-Rezeptoren einen antidepressiven Effekt erzielt (110). Eine spezifische Hemmung der GluN2B-Rezeptoren mittels selektiver Antagonisten, führt ebenfalls zum Einsetzen einer antidepressiven Wirkung, jedoch dauerte das Auftreten dieses Effekts wesentlich länger, als bei der Einnahme von Ketamin (110). Statt einigen Stunden waren hierbei zwischen fünf und acht Tagen bis zu einer signifikanten Beschwerdebesserung nötig (110).

Ein weiterer potenziell antidepressiver Mechanismus von Ketamin, liegt in der Inhibition von Glykogensynthasekinase-3 (GSK-3) (99,101). GSK-3 ist in zahlreiche biologische Prozesse, insbesondere Neurogenese, oxidativer Stress und Entzündung, involviert (112). Es konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden, dass der nicht-selektive GSK-3-Hemmer Lithium verstärkend antidepressiv wirkt, sowie, dass bei Versuchen mit GSK-3-Knock-out-Mäusen durch die Gabe von Ketamin keine antidepressive Wirkung erzielt werden konnte (101). Zusätzliche Studien ergaben Hinweise auf eine Hochregulation der AMPA-GluA1-Untereinheiten, eine allgemeine Vermehrung der AMPA-Rezeptoren, sowie eine Stabilisierung selbiger an der Zelloberfläche durch eine Ketamin vermittelte, GSK-3-Hemmung (112).

Bereits im Jahr 2006 konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Crossover-Studie mit 18 Patient\*innen ein Nachweis der schnellen und antidepressiven Wirksamkeit nach nur einmaliger i.v. Applikation einer subanästhetischen Dosis (0,5 mg/kg KG) bei depressiven Patient\*innen, erbracht werden (113). Multiple klinische Studien bestätigten mittlerweile die eindeutige Überlegenheit gegenüber der Verabreichung eines Placebos (100). Die Wirkung tritt bei rund 70% der Depressiven bereits innerhalb von 40 Minuten bis zu wenigen Stunden ein, selbst bei therapieresistenten Depressionen ist dieser Effekt zu beobachten (99). Eine große aktuelle randomisierte Phase 3 Studie verglich die Effektivität von Esketamin nasal (336 Patient\*innen) oder Quetiapin (340 Patient\*innen), bei Personen mit therapieresistenten Depressionen, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI (114). Es zeigt sich nach 8 Wochen, dass in der Ketamin-Gruppe 91 von den 336 Patient\*innen (27,1 %) in Remission waren, wohingegen es in der Quetiapin-Gruppe nur 60 von 340 Patient\*innen (17,6 %) waren. Auch die Rückfallquote nach 32 Wochen, gemessen am MADRS-Score, zeigte sich bei Esketamin deutlich geringer, als bei Quetiapin (114). Auch bei bipolaren Personen wurde ein

antidepressiver Effekt wissenschaftlich bestätigt, es zeigten sich bisher auch keine Hinweise darauf, dass eine Verwendung von Ketamin das Risiko einer manischen Phase erhöht (100,113). Jedoch zeigte sich der Einfluss bei bipolaren affektiven Störung deutlich geringer ausgeprägt (115). Zahlreiche Studien bestätigten ebenfalls die antisuizidale Wirksamkeit von Ketamin i.v., welche jedoch nur für drei Tage bis zu einer Woche anhält (113). Die antidepressive Wirksamkeitsdauer beschränkt sich, nach einmaliger i.v.-Gabe, in der Regel auf maximal zwei Wochen (99). Die meisten Patient\*innen erleiden innerhalb eines Monats nach der erstmaligen Anwendung einen Rückfall, weswegen eine wiederholten Verabreichung nötig ist (116). Zu einer langfristigen Anwendung über mehrere Wochen, oder sogar Monate, liegen noch relativ wenige Daten vor, da die meisten Studien den Fokus primär auf die kurzzeitige Wirkung legen, was eine klare Aussage darüber zum derzeitigen Zeitpunkt schwierig macht (99). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die antidepressive Wirkung durch mehrmalige i.v. oder intranasale Verabreichungen bis zu 6 Wochen anhalten soll (117). Eine Erhaltungsstudie mit Esketamin nasal bei Patient\*innen mit Depression in Remission (nach erfolgreicher Ketamintherapie) im Vergleich zu einer Placebogruppe, konnte deutlich bessere Ergebnisse als die Placebogruppe aufweisen. Bei einer wöchentlichen, oder alle zwei Wochen gegebenen Dosis Ketamin, kam es zu wesentlich weniger Rückfällen (118).

Seit kürzerem ist insbesondere die intranasale Anwendung mittels Nasenspray vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt (117). Es gilt hierbei anzuführen, dass nur das Enantiomer Esketamin intranasale Anwendung findet, R/S-Ketamin hingegen wird primär i.v. verabreicht (117). Der optimale Dosisbereich bei i.v.-Gabe liegt bei etwa 0,5 mg/kg über 40 min mit einer Frequenz von 2 Infusionen pro Woche, wohingegen das Optimum für intranasales S-Ketamin bei 28–84 mg über 15 min (alle fünf Minuten ein Pumpstoß in jeden Nasenvorhof) mit ebenfalls einer Häufigkeit von 2 Gaben wöchentlich liegt (117)

Trotz der offensichtlichen Vorteile des pharmakologischen Einsatzes von Ketamin bei therapieresistenter und/oder schwerer Depression, ergeben sich dennoch potenzielle Nebenwirkungen, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

Die kurzfristigen Nebenwirkungen der Ketamintherapie sind treten relativ selten auf. Jedoch berichten Patient\*innen teilweise über subjektiv empfundene Erscheinungen, wie Wahrnehmungsstörungen, Hypästhesie, Schwindel, Libidosteigerung, sowie Angst- oder starke Euphoriegefühl, welche als unangenehm empfunden werden können (101). Zudem

kann es, trotz der vermeintlich geringen Dosis, zu objektiven Nebenwirkungen, insbesondere einer Blutdrucksteigerung kommen (101,119). Sämtliche dieser Symptome sind transient und verschwinden etwa zwei Stunden nach der i.v.-Verabreichung wieder (120). Aufgrund der angeführten Hypertonie, wird jedoch empfohlen ein Blutdruckmonitoring bei Ketamingabe durchzuführen, wobei die Messungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollten (117). Patient\*innen mit vorbekannten kardiovaskulären Komorbiditäten und Personen in bereits fortgeschrittenem Lebensalter, sollten einer strengen Indikationsstellung für die Ketamintherapie unterliegen, da auf diese entweder vollständig verzichtet werden sollte, oder aber die Durchführung unter strenger Observanz erfolgen sollte (121). Einige Studien konnten auch eine signifikante QT-Zeit-Verlängerung nachweisen (113). Neben den kardiovaskulären Nebenwirkungen, kann es in seltenen Fällen auch zum Auftreten von diversen psychotropen Effekten, wie „Out-of-Body-Erfahrungen“ und dissoziativen Symptomen kommen, wobei Halluzinationen und starke Rauschzustände meist erst in höherer Dosierung auftreten (101). Es gilt zu beachten, dass es sich bei Ketamin um eine Substanz mit einem, sowohl physisch, als auch psychisch mittleren Abhängigkeitspotenzial handelt (101). Das Missbrauchspotenzial ist bei i.v.-Konsum in der Regel höher, als bei p.o.-Verabreichung, da eine Aufnahme über die Vene zu einer deutlich intensiveren und rascheren Wirkung führt (120). Im Falle eines langfristigen missbräuchlichen Ketaminkonsums kann es zudem zu Schäden des Urogenitaltrakts kommen, diese reichen von einfacher Dysurie, Hämaturie, Polyurie und Zystitiden, bis hin zum Auftreten eines Urothelkarzinoms (117). Dieser Zusammenhang ist vermutlich durch die urotoxische Wirkung des Ketamins bedingt, wobei das Risiko einer urologischen Komplikationen sowohl dosis-, als auch frequenzabhängig ist und bei einer therapeutischen Anwendung somit kaum besteht (111).

### **3.1.2.2 R-Ketamin/Hydroxynorketamin**

Dem rechtsdrehenden Enantiomer R-Ketamin wurde, bis zum jetzigen Zeitpunkt, deutlich weniger Aufmerksamkeit geschenkt, als dem bekannteren S-Ketamin, da R-Ketamin eine geringere Affinität zum NMDA-Rezeptor aufweist (100). Trotz dieser Tatsache konnte in präklinischen Studien festgestellt werden, dass R-Ketamin sowohl effektiver, als auch länger antidepressiv wirkt, als Ketamin oder S-Ketamin (122). Dies lässt darauf schließen, dass die Hemmung des NMDA-Rezeptors der einzige Mechanismus für die antidepressive Wirkung ist (123). Zudem soll das Nebenwirkungsprofil von R-Ketamin, insbesondere hinsichtlich der dissoziativen und psychotropen Effekte, wesentlich geringer ausfallen (122). Diese

positiven Erkenntnisse stammen bis zum jetzigen Zeitpunkt jedoch in erster Linie aus tierexperimentellen Studien, oder Pilotstudien mit nur sieben eingeschlossenen Proband\*innen (100, 124). Vor allem 2R,6R-Hydroxynorketamin (2R,6R-HNK), der Metabolit von R-Ketamin, gilt als besonders vielversprechende pharmakologische Therapiemöglichkeit, da er, trotz der niedrigeren Affinität zum NMDA-Rezeptor, eine schnelle Linderung einer ausgeprägten depressiven Symptomatik bedingt und zusätzlich kaum Nebenwirkungen auslöst (109,124). Daher fällt das Missbrauchspotenzial von HNK vermutlich deutlich geringer aus, als das des herkömmlichen Ketamins (124).

### **3.1.2.3 Modulation der Glyzinbindungsstelle am NMDA-Rezeptor**

Neben Ketamin und seinen Metaboliten, gibt es noch weitere pharmakologische Möglichkeiten, den NMDA-Rezeptor zu modifizieren. Einen Angriffspunkt hierfür bietet beispielsweise die Glyzinbindungsstelle des Rezeptors (100). Klinische Studien zeigten, dass es über die Aktivierung der Glyzinbindungsstelle mittels der partiellen Agonisten D-Cycloserin oder Rapastinel, zu einer Verbesserung der LTP im motorischen Kortex bei depressiven Patient\*innen kommt (125,126). Eine weitere randomisierte, doppelblinde Placebo-Kontrollstudie untersuchte die Monotherapie mit D-Cycloserin bei Patient\*innen mit therapieresistenten Depressionen. Es zeigte sich hierbei zwar nur eine geringe antidepressive Wirksamkeit, als Augmentationstherapie in einer Kombination mit Ketamin, konnte jedoch eine deutliche Steigerung der antidepressiven und antisuizidalen Wirkung erzielt werden. Zudem hielt der eingetretene Effekt länger an, als bei einer alleinigen Behandlung mit Ketamin (127). Dieser Effekt konnte insbesondere bei bipolaren Störungen beobachtet werden (72). Dennoch ist der Wirkmechanismus des Breitbandantibiotikums D-Cycloserin bisher nur gering erforscht, weswegen klare Aussagen, zu einer optimalen Dosierung und Anwendungsgebieten zum aktuellen Zeitpunkt kaum möglich sind. Es wird derzeit, neben dem Einfluss des Medikaments auf depressive Störungen, unter anderem auch die Wirkung auf andere psychiatrische Erkrankungen, wie Angststörungen, Schizophrenie, oder Sucht untersucht (128).

### **3.1.2.4 GluN2B-spezifische NMDA-Rezeptor-Antagonisten**

Bei einer weiteren potenziell antidepressiv wirkende Medikamentengruppe, handelt es sich um die spezifischen Antagonisten der GluN2B-NMDA-Rezeptor-Untereinheit,

insbesondere um den Wirkstoff Traxoprodil (129). In Mausmodellen konnte durch die intravenöse Gabe einer Einzeldosis von Traxoprodil, ein rasch einsetzender, antidepressiver Effekt mit geringen Nebenwirkungen ausgelöst werden (130). Es wird derzeit vermutet, dass die antidepressive Wirkung von Traxoprodil zum Teil auf der vermehrten Expression von BDNF im Hippocampus beruht (130). Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Antidepressiva, wie Fluoxetin oder Escitalopram, jeweils in subtherapeutischen Dosen, führte ebenfalls zu einer ausgeprägten antidepressiven Verhaltensänderung der Tiere im FST (131).

### **3.1.2.5 Antagonisierung der mGluR5-Glutamatrezeptoren**

Auch die metabotropen Rezeptoren bilden Angriffsstellen des glutamatergen Systems für mögliche neue Antidepressivaklassen (132). Dabei handelt es sich vor allem um die negativ allosterischen Modulatoren, sogenannte NAMs, insbesondere MPEP, MTEP, GRN-529 und Basimglurant (132). Diverse Studien mit Tiermodellen, in denen NAMs des mGlu5-Rezeptors zum Einsatz kamen, konnten von einer antidepressiven und anxiolytischen Wirkung berichten (132). Bei präklinischen Versuchen mit Ratten, die chronischem Stress ausgesetzt wurden, zeigte sich nach einer wiederholten Verabreichung von Basimglurant zudem eine Verminderung der Immobilität im TST und FST (90). Aufgrund zahlreicher durchgeführter präklinischer und klinischer Studien wird mittlerweile vermutet dass ihre Wirksamkeit in etwa der von monoaminergen Antidepressiva entspricht (90). Eine medikamentöse Blockade der mGluR5-Rezeptoren bedingt aufgrund ihrer Assoziation mit den NMDA-Rezeptoren, zusätzlich eine Hemmung dieser (109). Der genaue Wirkmechanismus ist bislang noch unklar, jedoch wird vermutet, dass das serotonerge System an der antidepressiven Wirkung der mGluR5-NAMs beteiligt ist. Dieser Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch zeigte sich in diversen Tierversuchen, in denen eine Entfernung von 5-HT, sowie die Gabe eines 5-HT<sub>2A/2C</sub>-Rezeptorantagonisten erfolgte, bei Verabreichung eines mGluR5-Rezeptor-NAMs keine antidepressive Wirkung mehr (132). Außerdem könnte eine reduzierte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6 zu einer verminderten Entzündungsreaktion führen, was sich wiederum antidepressiv auswirken kann. In einer Studie mit mGluR5<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen konnten antidepressive Effekte festgestellt werden, welche einer verminderten Inflammationsreaktion zugeschrieben werden (132).

### **3.1.2.6 Antagonisierung der mGluR2/3-Glutamatrezeptoren**

Auch eine pharmakologische Einflussnahme auf die metabotropen mGluR2/3-Glutamatezeptoren könnte eine Rolle in der Therapie der Depression spielen (133). So wird den mGlu2/3-Rezeptorantagonisten ebenfalls eine rasche antidepressive Wirkung zugeschrieben (132). Präklinische Studien zeigten, dass die mGluR2/3-Antagonisten durch die Blockade der präsynaptischen Rezeptoren, zu einer allgemeinen Erhöhung der Glutamataktivität führen (134). In diversen Tierversuchen wurde sowohl ein anxiolytischer als auch ein antidepressiver Effekt festgestellt, jedoch konnte diese Wirkung in klinischen Studien bislang nicht bestätigt werden (132). In präklinischen Stressmodellen (FST, TST) zeigte sich, dass bereits eine einzelne Injektion eines mGlu2/3-Rezeptorantagonisten eine antidepressive Wirkung von bis zu mindestens einer Woche herbeiführt, weswegen davon ausgegangen wird, dass es nach Verabreichung zu Veränderungen in der synaptischen Plastizität kommt (88). Jedoch ist die Aussagekraft bezüglich der antidepressiven Wirkung aufgrund der limitierten Anzahl an klinischen Studien, aktuell noch sehr begrenzt (134). Aufgrund dessen sollen zukünftig Testungen durchgeführt werden, in welchen genau bestimmt werden soll, ob eine alleinige selektive mGlu2- oder mGlu3-Hemmung ebenfalls einen antidepressiven Effekt hervorruft (135). Mithilfe der mGlu2/3-Rezeptorantagonisten könnte es möglich sein, durch Kombination mit Ketamin die notwendige Ketamindosis zu reduzieren, zudem treten bei ihrer Verabreichung kaum Nebenwirkungen auf (132).

Im Gegensatz zu der Erkenntnis, dass NAMs antidepressive Wirkungen zur Folge haben, konnten einige präklinische Studien aufzeigen, dass eine Stimulation des mGlu2-Rezeptors mit sogenannten positive allosterische Modulatoren (PAMs), ebenso eine antidepressive Wirkung bedingt (132). Die Gruppe der mGlu2/3-Rezeptoragonisten erwies sich in präklinischen, sowie klinischen Studien, vor allem hinsichtlich der Behandlung von Angststörungen, als potenzielle neue pharmakologische Möglichkeit. Hierbei wird vermutet, dass die Gabe eines mGlu2/3-Agonisten zu einer Reduzierung eines erhöhten DA-Spiegels führt, welcher typisch für Angststörungen ist (88). Dennoch sind vor einer fraglichen Zulassung noch zahlreiche präklinische und klinische Studien bezüglich Verträglichkeit und Sicherheit von Nöten. Ein positiver Effekt konnte bisher nur bei einem bestimmten PAM (THIIC) nachgewiesen werden, die übrigen PAMs konnten dieses Potenzial zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht bestätigen (132).

### **3.1.2.7 Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O)**

Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O), auch als Lachgas bekannt, ist ein inhalatives Narkotikum, welches dem Wirkmechanismus von Ketamin ähnelt (72). Die Inhalation von N<sub>2</sub>O führt zu einer nicht-kompetitiven Hemmung des NMDA-Rezeptors (72). Studien konnten bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen einen antidepressiven Effekt, der innerhalb von 24 Stunden nach der Inhalation auftritt, nachweisen (136,137). Die Besserung ihrer Symptome hielt in vielen Fällen bis zu zwei Wochen an (136). Ein Teil der Studienteilnehmer\*innen blieb nach dem dreimonatigen Studienzeitraum sogar vollständig in Remission (137). Trotz dieser durchaus positiven Ergebnisse, kann es beim Konsum zu einigen, ausgesprochen unangenehmen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Angstzuständen, kommen (72,136). Aufgrund der aktuell noch geringen Datenlage, sind künftige Studien zur Verwendung von Lachgas, sowohl in präklinischen als auch in klinischen Modellen, von entscheidender Bedeutung (137). Ob N<sub>2</sub>O auch antisuizidale Effekte erzielen kann, ist bislang ebenfalls noch nicht genauer erforscht (137).

### **3.1.2.8 Dextromethorphan (DXM)/Bupropion (BUP)**

Der bisher, vor allem als orales Antitussivum verwendete Wirkstoff Dextromethorphan (DXM), ist in den letzten Jahren als mögliches Antidepressivum zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt. Dieser wirkt, ähnlich wie Ketamin, als NMDA-Rezeptor-Antagonist (138). Des Weiteren hemmt DXM die Wiederaufnahme von 5-HT und NA, und antagonisiert zusätzlich nikotinische Acetylcholinrezeptoren (138). Aufgrund der raschen Metabolisierung durch CYP2D6 ist, für eine Verwendung als Antidepressivum, eine gleichzeitige Hemmung von CYP2D6 unabdingbar (138,139). Durch diese Hemmung mittels zeitgleicher zusätzlicher Gabe von Chinidin oder Bupropion können die Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit deutlich verlängert und das pharmakologische Potenzial somit besser ausgeschöpft werden (138). Bei Bupropion handelt es sich um ein Antidepressivum der Klasse SNDRI, welches die Transporter für NA und DA blockiert, wodurch sich die Konzentration der beiden Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöht und eine antriebssteigernde Wirkung erzielt wird (25). Diverse Studien konnten mittlerweile nachweisen, dass insbesondere das Kombinationspräparat Auvelity (45 mg DXM, 105 mg Bupropion), eine überzeugende und schnelle antidepressive Wirksamkeit in der Behandlung depressiver Patienten\*innen mit sich bringt (138). In einer doppelblinden Phase 3 Studie mit besagtem Kombipräparat, stellten sich bei den Patient\*innen mit schwerer Depression schon nach einer Woche signifikante Verbesserungen der Symptome im Vergleich zu der

Placebogruppe ein (140). Das Ausmaß der Symptomlinderung wurde mittels der Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bestimmt, wobei es sich um einen Fragebogen zur Quantifizierung des Schweregrades einer Depression handelt. Von 327 randomisierten Patient\*innen erhielten 163 DXM/Bupropion und 164 das Placebo, wobei die mittleren MADRS-Werte zu Beginn der Studie bei 33,6 in der DXM/Bupropion-Gruppe bzw. 33,2 in der Placebo-Gruppe lagen. Nach 6 Wochen betrug die mittlere Änderung vom Ausgangswert der DXM/Bupropion-Gruppe MADRS-Score  $-15,9$  Punkte, in der Placebogruppe hingegen nur  $-12,0$  Punkte, was auf eine Überlegenheit des Kombipräparats hinsichtlich eines Placebos schließen lässt. Zudem zeigte sich das Medikament relativ gut verträglich in der Anwendung, dennoch traten in der Medikamentengruppe bei 61.7% der Teilnehmer\*innen und in der Placebogruppe nur bei 45.1% unerwünschte Nebeneffekte auf, welche sich jedoch auch Schwindel, Kopfschmerzen oder Mundtrockenheit beschränkten (140). Es muss jedoch gesagt werden, dass DXM in hoher Dosis, wie Ketamin, zu halluzinogenen und dissoziativen Erscheinungen führen kann, was wiederum ein gewisses Missbrauchspotenzial bedingt (138). Außerdem kann es, vor allem in Kombination mit serotonergen Medikamenten, zum Auftreten eines potentiell letalen Serotonin-Syndroms kommen (138).

### **3.2 Serotonerges System bei affektiven Störungen**

Neben dem glutamatergen, spielt auch das serotonerge System, bei der Entstehung affektiver Störungen eine wichtige Rolle. Die Serotonin-Hypothese der Depression besteht, im Gegensatz zur Glutamat-Hypothese, schon deutlich länger und soll im Folgenden grob erläutert werden, um die Interaktion der beiden Systeme untereinander besser darstellen zu können (141). Ein Zusammenhang zwischen einem vermindertem 5-HT-Spiegel und dem Auftreten von Depression wurde schon vor über 60 Jahren vermutet und durch die Wirksamkeit der Antidepressiva, welche an diesem System angreifen, immer bekannter und in der Bevölkerung akzeptierter (66,141). Jedoch gibt es laut einigen Studien eigentlich keine eindeutigen Beweise für eine derartige Pathogenese der schweren Depression, da die Serotoninspiegel in zahlreichen Studien mit depressiven Patient\*innen stark schwanken und sich somit kein klarer Zusammenhang zwischen einem veränderten Serotoninspiegel und der depressiven Symptomatik finden lässt (141). Zudem erklärt die Serotonin-Hypothese weder, warum bis zum Wirkungseintritt der typischen Antidepressiva mehrere Wochen vergehen können, noch warum nur ein Teil der Bevölkerung auf diese anspricht (141). Dennoch gibt

es auch einige wissenschaftliche Erklärungsansätze, welche pathophysiologische Rolle 5-HT bei affektiven Störungen haben könnte.

### **3.2.1 Serotonerge Pathophysiologie der Depression**

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Aminosäure Tryptophan, aus welcher 5-HT letztendlich entsteht, bei depressiven, nicht medikamentös behandelten Patient\*innen im Plasma vermindert ist, und so an der Entstehung einer Depression beteiligt ist (142). Es ist jedoch bekannt, dass ein alleiniger Tryptophanmangel bei gesunden Personen ohne Risikofaktoren für das Auftreten einer Depression, zu keinem Stimmungsabfall führt (142). Daraus lässt sich ableiten, dass eine reine Reduzierung des Serotoninspiegels nicht der einzige Auslöser für diese psychische Erkrankung sein kann (142). Bei Patient\*innen hingegen, welche in ihrem Leben bereits eine vorangegangene depressive Episode hatten und somit ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten einer solchen aufweisen, kann eine Verminderung des Serotoninspiegels im Gehirn, ausgelöst durch einen Tryptophanmangel, einen klinischen Rückfall bedingen (142). Der genaue Zusammenhang und Wirkmechanismus hierfür ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht im Detail verstanden.

Bildgebende PET-Studien untersuchten untherapierte bipolare, sowie depressive Patient\*innen und konnten eine stark reduzierte 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorbindung im mesofrontalen Kortex beobachten (142). Unter anderem wird auch davon ausgegangen, dass es bei affektiven Störungen sowohl im Hirnstamm und im Mittelhirn, als auch in der Amygdala, zu einer Verringerungen der Bindung von 5-HT an den SERT kommt (136). Jedoch zeigten einige Studien auch andere Ergebnisse, weswegen eine konkrete Schlussfolgerung kaum möglich ist. Außerdem wird vermutet, dass diese Reaktion durch eine kompensatorische Anpassungen auf die bereits vorangegangene Einnahme von serotoninwirksamen Antidepressiva entsteht (141).

### **3.2.2 Therapieoptionen des serotonergen Systems**

Wie bereits in der Einleitung angeführt, gibt es aktuell zahlreiche Antidepressiva auf dem Markt, welche auf das serotonerge System der Patient\*innen Einfluss nehmen.

Die sogenannten SSRIs sind für die Behandlung depressiver Erkrankungen oft die erste medikamentöse Wahl (143). Die antidepressive Wirkung beruht auf einer Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT, wodurch sich die Serotoninaktivität im synaptischen Spalt erhöht, zudem haben sie kaum Auswirkungen auf andere Transmittersysteme und somit nur

eine verhältnismäßig geringe Anzahl an potenziellen Nebenwirkungen im Gegensatz zu den sonstigen bekannten Antidepressivaklassen (144). Die Wirkung der SSRIs beruht vermutlich unter anderem auf einer Steigerung der synaptischen Plastizität und der Neurogenese, welche bei depressiven Patient\*innen häufig beeinträchtigt ist. Die Mechanismus beruht möglicherweise auf einer vermehrten Expression von BDNF, wodurch es wiederum zu einer Steigerung der Transkriptionsfaktoren kommt (145). Es wird jedoch vermutet, dass sich durch die Gabe von SSRIs, das Suizidrisiko in der Gruppe der Kinder und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) erhöht (143,144). Zudem sprechen nicht alle Patient\*innen auf eine Monotherapie mit SSRIs an, weswegen eine Kombination mit weiteren Antidepressiva nötig sein kann (146).

Es gibt, wie bereits angeführt, noch zahlreiche weitere Antidepressiva, wie beispielsweise die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, oder die Serotonin Modulatoren (5-HT<sub>2</sub>-Blocker), welche ebenfalls über das serotonerge System wirken. Der antidepressive Effekt beruht hierbei vermutlich, ähnlich den SSRIs, auf einer Erhöhung des 5-HT-Spiegels im synaptischen Spalt.

### **3.3 Interaktionen des glutamatergen und des serotonergen Systems**

Die verschiedenen Neurotransmittersysteme stehen nicht für sich allein, sondern beeinflussen sich gegenseitig. Dieser Effekt kann unter anderem auch bei affektiven Störungen beobachtet werden. So konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass diverse 5-HT-Rezeptor-Subtypen in Bezug auf die Glutamatmodulation eine vermittelnde Rolle spielen (147). Diese Hypothese wird unter anderem durch eine präklinische Studie gestützt, in welcher beobachtet wurde, dass die rasche einsetzende antidepressive Wirkung von Ketamin durch die Depletion von 5-HT aufgehoben werden konnte, was für eine 5-HT abhängige Wirkungsweise sprechen könnte (147,148).

#### **3.3.1 Die Rolle des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors**

Ein relevanter Ansatzpunkt der gegenseitigen Interaktion scheint der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor zu sein. Es wird derzeit vermutet, dass dieser insbesondere mit dem glutamatergen mGlu4-Rezeptor eng interagiert (149). In diversen Tierversuchen erfolgte die Verabreichung subtherapeutischer Dosen von mGlu4-Agonisten und PAMs. Durch die zusätzliche Gabe ebenfalls subeffektiver Dosierungen eines selektiven 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten, zeigten sich die

antidepressiven Wirkungen in den durchgeführten Verhaltenstests deutlich ausgeprägter (149). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Verabreichung von mGlu2/3-Rezeptorantagonisten bei Ratten, sowohl die Aktivität der 5-HT-Neuronen vor allem in den dorsalen Raphe-Kernen, als auch die extrazellulären 5-HT-Spiegel im präfrontalen Kortex, erhöht (150). Die mGlu2/3-Rezeptorantagonisten können über die Stimulation der AMPA-Rezeptoren im präfrontalen Cortex zu einer Aktivierung der 5-HT-Neuronen führen, welche in Folge dessen zu einer gesteigerten 5-HT-Freisetzung und insbesondere einer Stimulation der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren führen (150). Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass die Gabe selektiver 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorantagonisten zu einer Abschwächung der akuten antidepressiven Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin führt, wodurch sich wiederum Hinweise auf eine gegenseitige Einflussnahme des glutamatergen und serotonergen Systems ergeben (148).

### **3.3.2 Die Rolle des 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptors**

Neben dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor, wird auch dem 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor eine gewisse Rolle, hinsichtlich der Interaktion der beiden Neurotransmittersysteme zugeschrieben. Die 5-HT<sub>1B</sub>-Autorezeptoren sind präsynaptisch auf serotonergen Neuronen lokalisiert und regeln einen Rückkopplungsmechanismus, welcher die Freisetzung von 5-HT hemmt. Wohingegen die 5-HT<sub>1B</sub>-Heterorezeptoren auf glutamatergen, GABAergen, noradrenergen, dopaminergen, und cholinergen Neuronen liegen und in der Lage sind auf diese eine hemmende Wirkung auszuüben (151). In diversen Versuchen mit Primaten wurde festgestellt, dass eine Verabreichung von Ketamin die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptorbindung über die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren, sowohl im Nucleus accumbens, als auch im ventralen Globus pallidus, erhöht (148,150). Aufgrund dessen wird vermutet, dass die Hochregulierung der postsynaptischen 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren in jenen Arealen, an den antidepressiven Effekten von Ketamin beteiligt ist (150,151). Zudem kann der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor über Modulation glutamaterger Mechanismen, sowohl positiven, als auch negativen Einfluss auf das Gedächtnis und die Lernfähigkeit nehmen und somit mit der Entstehung von Depressionen im Zusammenhang stehen (147). Auf dieser Hypothese beruhend, lassen sich mögliche neue therapeutische Ansätze andenken. So könnte sich ein agonistisch wirkendes Medikament am 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor möglicherweise antidepressiv, sowie ein antagonistisches Pharmakon, positiv auf die Merkfähigkeit auswirken (147). Trotz dieser Erkenntnisse ist die genaue Wirkweise, sowie das therapeutische Potenzial noch nicht allumfassend geklärt.

### **3.3.3 Die Rolle des 5-HT3-Rezeptors**

Einige Studien zeigen, dass 5-HT3-Rezeptoren vor allem in den postsynaptischen Dendriten der GABAergen Interneuronen lokalisiert sind, worüber sie die 5-HT-vermittelte Erregung von GABA-Neuronen beeinflussen können (147). Ein Tierversuch mit Ratten konnte aufzeigen, dass die Gabe des 5-HT3-Rezeptorantagonisten Ondansetron zu einer Abnahme der Aktivität der GABAergen CA1-Interneuronen im Hippocampus, sowie zu einer signifikanten Aktivitätssteigerung der glutamatergen Pyramidenzellen führt und somit die Glutamatübertragung verstärkt (147,152). Zudem konnten präklinische Studien nachweisen, dass durch die Antagonisierung des 5-HT3-Rezeptors eine signifikante Verbesserung der Merkfähigkeit erzielt werden kann (147,153). Außerdem zeigte sich im FST bei Verabreichung eines Rezeptorantagonisten eine antidepressive Wirkung (142). Äquivalent dazu, führte die Verabreichung von 5-HT3-Rezeptoragonisten zu einer vermehrten Suppression der Glutamatfreisetzung, sowie der über NMDA-Rezeptoren vermittelten Reaktion von Pyramidenneuronen im medialen präfrontalen Kortex (152).

### **3.3.4 Der 5-HT7-Rezeptor und sein Einfluss auf das glutamaterge System**

Erst vor kurzem ist, neben den oben genannten Rezeptoren, auch der 5-HT7-Rezeptor in den Fokus der Erforschung affektiver Störungen gerückt. So konnten mittlerweile zahlreiche präklinische Studien nachweisen, dass über eine medikamentöse Hemmung, oder auch eine vollständige genetische Deletion des 5-HT7-Rezeptors, antidepressive Effekte ausgelöst werden können (147,154). Bezüglich der Interaktion mit dem glutamatergen System, konnte festgestellt werden, dass die Glutamatfreisetzung über den 5-HT7-Rezeptor in den Raphe-Kernen des Mittelhirns gehemmt wird, was wiederum zu einer herabgesetzten Aktivität der serotonergen Neuronen führt (155). Zudem kann sowohl eine Aktivierung, als auch eine Blockade von 5-HT7-Rezeptoren im Nucleus habenularis lateralis, Auswirkungen auf die Aktivität von Glutamat-Neuronen haben, wodurch die Dopamin- und 5-HT-Spiegel in den limbischen Hirnarealen, je nachdem erhöht oder vermindert werden können (155). Auf diese Weise kann depressives Verhalten bedingt werden (155). Neben den antidepressiven Effekten, zeigte sich in einigen präklinischen Studien durch die Antagonisierung des 5-HT7-Rezeptors, zusätzlich eine deutliche Verbesserung der Gedächtnis- und Merkfähigkeit (147).

Trotz dieser neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse sind bezüglich des Wirkungsmechanismus und der klinisch-pharmakologischen Einsetzbarkeit noch zahlreiche Fragen offen, weswegen die Durchführung weiterer Studien für das Treffen eindeutigerer Aussagen, zwingend erforderlich ist.

### **3.3.5 Vortioxetin**

Ein neuartiges Antidepressivum, welches sich dieses multimodalen Wirkmechanismus bedient, ist Vortioxetin (147). Die Substanz wirkt antagonistisch an den 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren, partiell agonistisch am 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor, sowie agonistisch am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor, zudem hemmt es den SERT (147,156). Präklinische Studien zeigten eine Veränderung der Neurotransmitterfreisetzung in zahlreichen Systemen. Es zeigte sich eine Erhöhung der NA-, DA-, 5HT-, Acetylcholin- und Histaminspiegel, eine Reduktion von GABA und eine Steigerung von Glutamat in spezifischen Hirnarealen (157). Aufgrund dieser Modifikationen konnte mittlerweile, sowohl eine antidepressive, als auch kognitionssteigernde Wirkung nachgewiesen werden (147). Dieses Medikament stellt somit ein gutes Beispiel dafür dar, wie das serotonerge System die Glutamatübertragung über diverse 5-HT-Rezeptorziele beeinflussen kann. Über diesen Ansatz könnten zukünftig eventuell weitere Optionen für Monotherapien entstehen, welche zwar über das serotonerge System wirken, jedoch nur indirekt die Glutamatübertragung modulieren und somit den direkten Einsatz glutamaterg wirkender Verbindungen überflüssig machen könnten (147).

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es mittels Durchführung einer Literaturrecherche den derzeitigen Wissensstand, sowohl über die Pathophysiologie affektiver Störungen und hierbei primär der Depression, als auch die potenziellen Therapieoptionen dieser Erkrankung darzustellen. Insbesondere sollte die Rolle des glutamatergen Systems im Hinblick auf Depressionen herausgearbeitet werden. Die genauere Auseinandersetzung mit diesem Neurotransmittersystem führt zur Erkenntnis neuartiger Erklärungs- und Behandlungsansätze. Dennoch sollen in dieser Arbeit die anderen Neurotransmittersysteme, insbesondere das serotonerge System, aufgrund der ausgeprägteren Bekanntheit nicht vollständig außer Acht gelassen werden, weshalb auch auf dieses System kurz eingegangen wurde. Ebenso erfolgte die Herausarbeitung der vorherrschenden Interaktionen zwischen dem glutamatergen und dem serotonergen Transmittersystem bei depressiven Patient\*innen. In diesem Teil folgt deshalb eine abschließende kurze Zusammenschau der mittels Literaturrecherche gewonnenen Erkenntnisse.

Die maßgebliche Rolle des glutamatergen Systems in Bezug auf die Pathophysiologie affektiver Störungen, zeigt sich in dieser Arbeit. Es stellte sich heraus, dass bei zahlreichen depressiven Patient\*innen, oder auch in post-mortem Untersuchungen von Suizidopfern eine signifikant erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration vorlag (73, 74). Zudem konnten in einigen Gehirnarealen Veränderungen bezüglich der Expression der NMDA-Rezeptoren festgestellt werden. Aufgrund dessen wird vermutet, dass die vorherrschende glutamaterge Überstimulation kompensatorisch zu einer Down-Regulation der betroffenen Rezeptoren führt (11).

Es zeigte sich bei genauerer Betrachtung der Subtypen der NMDA-Rezeptoren, dass bei suizidgefährdeten Patienten mit besonders schweren Depressionen eine vermehrte Expression der Rezeptoren mit einer spezifischen NR2B-Untereinheit, welche durch das GRIN2B-Gen kodiert wird, auftritt (49, 76). Auch die beiden Subtypen NR1 und NR2A zeigten, sowohl in Tierversuchen, als auch in postmortalen Untersuchungen depressiver Personen in einigen Gehirnarealen ein höheres Expressionsniveau (76). Bei den suizidalen Patient\*innen hingegen überwiegt die Expression der NR2B-Untereinheit (76). Zusätzlich kann es aufgrund der ausgeprägten Glutamatfreisetzung zu einer Überstimulierung des NMDA-Rezeptors kommen, was wiederum das Auftreten der Exzitotoxizität bedingt,

welche möglicherweise eine Depression auslösen kann (78). Durch die Exzitotoxizität kommt es zu einer Abnahme der dendritischen Vernetzungen und somit zu einer Reduzierung der Gesamtzahl an Synapsen, insbesondere im medialen präfrontalen Kortex (81).

Zudem konnte festgestellt werden, dass nicht nur die relativ bekannten NMDA-Rezeptoren, sondern auch die übrigen Glutamatrezeptoren, wie die AMPA-, die Kainat-, sowie die metabotropen Rezeptoren essenzielle Auswirkung auf die Entwicklung von Depressionen haben.

Studien bezüglich einer veränderten Expression des AMPA-Rezeptors in diversen Hirnarealen ergaben teils widersprüchliche Ergebnisse. Jedoch konnte eine gesteigerte Expression der speziellen Subtypen GRIA2-4 im präfrontalen Kortex bei schwer depressiven und vom Typ GRIA3 bei suizidalen Patient\*innen festgestellt werden (76). Zudem zeigte sich in Tierversuchen, dass die Verabreichung einiger Antidepressiva zu einer Potenzierung der AMPA-Rezeptoren, insbesondere im Hippocampus, führt (50, 83). Diese vermehrte Aktivierung des AMPA-Rezeptors bedingt einen starken Anstieg des BDNF-Spiegels im Gehirn, was sich wiederum positiv auf die neuronale Plastizität und die Neurogenese auswirkt (50, 73). Bei depressiven Patient\*innen konnte häufig eine verminderte Expression von BDNF festgestellt werden (50, 72).

Bei Patient\*innen mit bipolarer Störung oder einer Major Depression zeigten diverse Studien ein gehäuftes Auftreten von Kainatrezeptoren mit einer spezifischen genetischen Variation der GluK3-Untereinheit (58). Diese erhöhte Expression von GluK3 konnte in besonders auffälligem Ausmaß bei suizidgefährdeten Patient\*innen nachgewiesen werden. Zudem bietet ein Nukleotidpolymorphismus in der GluK4-Subeinheit einen gewissen Schutz vor dem Auftreten einer bipolaren Störung (58,94). Tierversuche mit einer genetischen Variation im für GluK4 codierenden GRIK4-Gen (Knockout-Mäuse mit GRIK4<sup>-/-</sup>) zeigten eine deutlich reduzierte Anfälligkeit für depressives Verhalten (94).

Den beiden metabotropen Glutamatrezeptoren mGlu5 und mGlu1 der Gruppe I wird ebenfalls ein Einfluss auf Depressionen nachgesagt. Durch die Verabreichung von negativen allosterischen Modulatoren konnten sowohl antidepressive, als auch anxiolytische Effekt erzielt werden (72,85). Zudem wurde nach Ketamingabe eine Herabregulierung von mGluR5 festgestellt (86). Die mGlu5-Rezeptoren werden sowohl von positiven als auch von negativen allosterischen Modulatoren (PAMs bzw. NAMs) beeinflusst, wodurch die

Freisetzung des Glutamats, verstärkt oder gehemmt werden kann (86). Außerdem steht eine Aktivierung der mGlu5-Rezeptoren in enger Relation mit einer gesteigerten NMDA-Rezeptor-Aktivität (86).

Auch der Gruppe II der metabotropen Glutamatrezeptoren (mGlu2- & mGlu3-Rezeptoren) konnte eine Rolle in der Entstehung affektiver Störungen nachgewiesen werden (72,85). Insbesondere bei therapieresistenten Depressionen konnte mittels einer Blockade dieser beiden Rezeptoren ein rasch einsetzender antidepressiver und anxiolytischer Effekt erzielt werden (85,88). In einigen Studien, sowohl postmortem, als auch in Tierversuchen, konnte eine modifizierte Expression in einigen Gehirnarealen nachgewiesen werden. So zeigte sich in zwei Studien eine erhöhte Expression von mGluR2/3 im präfrontalen Kortex und im Hippocampus, was auf eine gesteigerte Funktion von mGluR2/3 bei Depression schließen lässt (88,89).

Unter anderem konnte mittlerweile auch der Gruppe III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 & mGlu8) der metabotropen Glutamatrezeptoren, ein Einfluss auf die Ätiopathogenese von schweren Depressionen nachgewiesen werden (72). Klinische Studien zeigten eine gesteigerte Expression der mGlu4-Rezeptors im präfrontalen Kortex depressiver, suizidgefährdeter Patient\*innen, was auf eine prodepressive Wirkung der Stimulation dieses Rezeptors hindeutet und infolgedessen darauf schließen lässt, dass mGlu4-Rezeptorantagonisten möglicherweise antidepressives Wirkungspotenzial aufweisen (76,85). In einigen Mausmodellen wurde das Verhalten von Mäusen nach einer gezielten Deletion des codierenden Gens für mGluR7 (mGluR7<sup>-/-</sup>) mit Wildtypmäusen (mGluR7<sup>+/+</sup>) verglichen, wobei sich sowohl im FST, als auch im TST eine deutlich geringere Immobilität bei den behandelten Mäusen feststellen ließ (90). Auf dieser Tatsache beruht die Hypothese des anxiolytischen Potenzials einer Deletion des mGluR7-Genes. Auch der mGlu8-Rezeptor spielt teilweise eine Rolle bei der Pathophysiologie von Depressionen. Unter anderem konnte die Gabe eines PAMs von mGluR8 bei Wildtyp-Mäusen zu einer verminderten Angstreaktion führen (93). Auf dieser Erkenntnis lässt sich möglicherweise auch ein weiterer therapeutischer Ansatz bei der Behandlung von Angststörungen und Depressionen begründen (93).

Aufgrund dieser pathophysiologischen Erkenntnisse hinsichtlich des glutamatergen Systems bei affektiven Störungen, lassen sich Rückschlüsse auf neue pharmakologische Therapieoptionen schließen. Zahlreiche Studien bestätigten mittlerweile die rasche

antidepressive und antisuizidale Wirkung des Anästhetikum Ketamin. Die Verwendung des S-Ketamin als Antidepressivum ist bereits seit einigen Jahren offiziell zur Behandlung therapieresistenter Depressionen zugelassen (97). Es konnte festgestellt werden, dass das S-Enantiomer, im Gegensatz zum R-Enantiomer, geringere psychotrope Nebenwirkungen auslöst und zu einer verstärkten antidepressiven Wirkung führt (98). Einige Studien konnten bereits innerhalb eines Tages eine Verstärkung der Dichte an Dendriten von Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex nachweisen (98). Zudem führt Ketamin zu einer vermehrten Aktivierung der AMPA-Rezeptoren was nachweislich zu einer gesteigerten BDNF-Freisetzung, einer zusätzlichen Aktivierung des Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-B-Rezeptor (TrkB), sowie einer daraus resultierenden Mobilisierung von mTOR führt (96,103). So verbessert Ketamin die synaptischen Plastizität der Patient\*innen (104). Multiple Studien bestätigten mittlerweile die schnelle antidepressive Wirksamkeit nach nur einmaliger Applikation einer subanästhetischen Dosis (0,5 mg/kg KG) i.v. bei depressiven Patient\*innen, welche deutlich bessere Effekte erzielt als die Gabe eines Placebos (110). Bisher gilt die Wirksamkeitsdauer als limitierender Faktor, da sie nach einmaliger i.v.-Gabe, maximal zwei Wochen anhält (96). Es sind bisher kaum Studien zu einer langfristigen Anwendung über mehrere Wochen vorherrschend, weswegen sich hier noch Potenzial für zukünftige Forschungen finden lässt (96). Des Weiteren lässt sich das relativ geringe Nebenwirkungsprofil positiv hervorheben, jedoch sollte aufgrund einer möglichen Hypertonie bei Verabreichung ein Monitoring erfolgen (112). Zudem gilt es das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial zu beachten (114).

Präklinischen Studien konnten mittlerweile zu dem rechtsdrehenden Enantiomer R-Ketamin eine äußerst effektive, länger anhaltende antidepressive Wirkung als die von Ketamin oder S-Ketamin feststellen (116). Besonders positiv ist hierbei das Fehlen dissoziativer und psychotischer Effekte (116). Trotz dieser vielversprechenden Erkenntnisse ist die Studienzahl von R-Ketamin für eine offizielle klinische Zulassung noch zu gering (97,118).

Der weitere mögliche pharmakologische Ansatz direkt an der Glyzinbindungsstelle des Rezeptors mittels der partiellen Agonisten D-Cycloserin oder Rapastinel, führt laut einigen Studien ebenfalls zu einer Verbesserung der synaptischen Plastizität im motorischen Kortex bei depressiven Patient\*innen (119,120). Besonders als Augmentationstherapie in Kombination mit Ketamin, konnte großes Potenzial hinsichtlich zukünftiger antidepressiver Therapien festgestellt werden (121).

Auch durch den spezifischen Antagonisten der GluN2B-NMDA-Rezeptor-Untereinheit wurde, bisher jedoch nur in Tierversuchen, bei einmaliger i.v.-Gabe ein rasch einsetzender, antidepressiver Effekt mit geringen Nebenwirkungen ausgelöst (125).

Die negativ allosterischen Modulatoren, die an den metabotropen Glutamatrezeptoren wirken, bewiesen ebenfalls Potenzial als zukünftiges Antidepressivum (127). NAMs des mGlu5-Rezeptors bewirkten bei Ratten eine antidepressive und anxiolytische Wirkung (127). Der genaue Wirkmechanismus ist bislang noch unklar, jedoch wird vermutet, dass das serotonerge System an der antidepressiven Wirkung der mGlu5-Rezeptor-NAMs beteiligt ist (127). Auch bei den metabotropen mGluR2/3-Glutamatezeptoren konnten Studien eine ähnliche Wirksamkeit aufzeigen (128). Durch Kombination mit Ketamin könnten diese die notwendige Ketamindosis maßgeblich reduzieren (127). Jedoch ist die Aussagekraft, aufgrund der limitierten Anzahl an klinischen Studien, aktuell noch sehr begrenzt (129).

Die Inhalation von Distickstoffmonoxid führt zu einer nicht-kompetitiven Hemmung des NMDA-Rezeptors (122). Aufgrund dessen konnten diverse Studien bei Patient\*innen mit therapieresistenten Depressionen einen antidepressiven Effekt, der innerhalb von 24 Stunden nach der Inhalation auftritt, nachweisen (131,132). Die Wirkung erstreckte sich meist über zwei Wochen, wobei ein Teil der Studienteilnehmer\*innen nach einem dreimonatigen Studienzeitraum sogar vollständig in Remission blieb (132). Probleme ergeben sich bislang jedoch aus den unangenehmen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Angstzuständen (122,131). Die Datenlage zur Verwendung von Lachgas bei Depression, sowie eine fragliche antisuizidale Wirkung, ist bisher ebenfalls stark begrenzt (132).

Die Verabreichung von DXM in Kombination mit Bupropion zeigte in zahlreichen Studien eine überzeugende und schnelle antidepressive Wirkung im Vergleich zu der Placebogruppe (133). Problematisch sind hierbei jedoch die potenziellen halluzinogenen und dissoziativen Nebenwirkungen.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die verschiedenen Neurotransmittersysteme gegenseitig beeinflussen, stehen diverse 5-HT-Rezeptor-Subtypen in engem Zusammenhang mit einer Glutamatfreisetzung, was besonders im Hinblick auf affektive Störungen einen spannenden Ansatzpunkt darstellen könnte (142).

Da affektive Störungen, hier als primäres Beispiel die Depression, äußerst komplexe Pathogenesen aufweisen, welche immer neue potenzielle pharmakologische Angriffspunkte für Therapien aufzeigen, bietet dieses Fachgebiet sicherlich auch in Zukunft noch einiges an Forschungspotenzial. Die einzelnen, oben angeführten, Medikamentengruppen bieten aus meiner Sicht viele neue Ansatzpunkte, sind jedoch in den meisten Fällen bislang noch zu wenige erforscht. Vermutlich wird die optimale Behandlung schwerer Depressionen zukünftig aus einer multimodalen Kombinationstherapie, welche genau auf den\*die Patient\*in als Individuum und die speziellen Bedürfnisse abgestimmt ist, bestehen. Es sollte diesbezüglich, sowohl auf seine spezifischen genetischen Voraussetzungen, das individuelle Risikoprofil, als auch auf die neuesten pathophysiologischen Erkenntnisse und Medikamente eingegangen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Durbin CE. Depression 101 [Internet]. Ney York: Springer Publishing Company; 2014 [zitiert 12. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://web-1p-1ebscohost-1com-1wnxzqia10175.han.medunigraz.at/ehost/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzY3MjkyOV9fQU41?sid=dda9358f-30cb-49d7-bf48-801f450cb2c2@redis&vid=0&format=EB&rid=1>
2. Berger M. Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie. 6. Aufl. Elsevier; 2019.
3. J R, M R. Mood Disorders. Contin Minneap Minn [Internet]. Juni 2018 [zitiert 12. Juli 2023];24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5a101b0.han.medunigraz.at/29851879/>
4. Cucciare MA, Weingardt KR. Using Technology to Support Evidence-Based Behavioral Health Practices: A Clinician's Guide. Routledge; 2009. 312 S.
5. DeRubeis RJ, Strunk DR. The Oxford Handbook of Mood Disorders. Oxford University Press; 2017. 537 S.
6. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, u. a. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primer. 15. September 2016;2(1):1–20.
7. Nowotny, Monika; Kern, Daniela; Breyer, Elisabeth; Bengough, Theresa; Griebler, Robert. Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. 2019;
8. Dobson KS, Dozois DJA. Risk Factors in Depression. Elsevier; 2011. 510 S.
9. Hammen C, Watkins E. Depression. Routledge; 2018. 279 S.
10. Schüle C, Baghai TC, Rupprecht R. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression. Nervenarzt. 1. August 2007;78(3):531–50.
11. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment [Internet]. [zitiert 14. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy?needAccess=true&role=button>
12. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. Trends Neurosci. 1. Januar 2012;35(1):47–56.
13. Hallermann S, Schmidt RF. Synaptische Plastizität. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 27. Juli 2023]. S. 115–20. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_11)
14. Kapfhammer, Hans-Peter, Möller, Hans-Jürgen, Laux, Gerd. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 5. Aufl. Bd. 3. Springer; 2017.
15. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? Behav Brain Res. 2. April 2018;341:79–90.
16. Naninck EFG, Lucassen PJ, Bakker J. Sex Differences in Adolescent Depression: Do Sex Hormones Determine Vulnerability? J Neuroendocrinol. 2011;23(5):383–92.
17. Himmerich H. Neuroimmunologie. In: Gründer G, Benkert O, Herausgeber. Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 [zitiert 17. Juli 2023]. S. 435–40. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1\\_42](https://doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1_42)
18. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. Neuropsychopharmacology. Januar 2020;45(1):74–89.
19. Steiger A, Pawlowski M. Depression and Sleep. Int J Mol Sci. Januar 2019;20(3):607.

20. Vollmert C, Tost H, Brassens S, Jatzko A, Braus DF. Depression und moderne Bildgebung: Eine Übersicht des aktuellen Forschungsstandes zur Anwendung bildgebender Verfahren bei depressiven Störungen. *Fortschritte Neurol · Psychiatr.* August 2004;72(8):435–45.
21. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry.* November 2008;13(11):993–1000.
22. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp.* Juni 2008;29(6):683–95.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, u. a. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 7. April 2018;391(10128):1357–66.
24. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Bschor T, Gensichen J, Harfst T, u. a. Evidenzbasierte Therapie der Depression. *Nervenarzt.* 1. September 2010;81(9):1049–68.
25. Antidepressiva | SpringerLink [Internet]. [zitiert 18. Juli 2023]. Verfügbar unter: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-19851-9\\_16](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-19851-9_16)
26. Homberg JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci.* 1. Februar 2010;31(2):60–5.
27. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects [Internet]. [zitiert 18. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://medilib.ir/uptodate/show/14675>
28. Psychopharmaka in der Schweiz | OBSAN [Internet]. 2022 [zitiert 18. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://www.obsan.admin.ch/de/publikationen/2022-psychopharmaka-der-schweiz>
29. Kuenzel H, Murck H, Ziegenbein M, Held K, Antonijevic IA, Steiger A. 265. Effects of reboxetin on the sleep EEG of patients with depression. *Biol Psychiatry.* 15. April 2000;47(8):S80–1.
30. Kathmann W. Major-Depression: Agomelatin punktet doppelt. *DNP - Neurol Psychiatr.* 1. September 2013;14(9):77–77.
31. Facharztmagazine R. Therapieempfehlung der mittelschweren Depression. *CME.* 1. Dezember 2022;19(12):63–63.
32. Baghai T, Lieb M, Möller HJ, Bschor T, Härter M, Schauenburg H. Antidepressiva bei leichten depressiven Störungen. *Psychiatr Prax.* August 2011;38(06):270–3.
33. Cuijpers P, Huibers M, Daniel Ebert D, Koole SL, Andersson G. How much psychotherapy is needed to treat depression? A metaregression analysis. *J Affect Disord.* 1. Juli 2013;149(1):1–13.
34. Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, van Oppen P, Hollon SD, Andersson G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 1. Februar 2010;30(1):51–62.
35. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med.* 17. Februar 2022;386(7):667–72.
36. Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E. Schlafentzugstherapie. In: Gründer G, Benkert O, Herausgeber. *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 [zitiert 19. Juli 2023]. S. 817–21. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1\\_64](https://doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1_64)
37. Clinical Department of General Psychiatri, University Clinic of Psychiatria and Psychotherapy, Medical University, Vienna, Austria, Bartova L, Kasper S, Clinical Department of General Psychiatri, University Clinic of Psychiatria and Psychotherapy, Medical University, Vienna, Austria, Center for Brain Research, Medical

- University Vienna, Vienna, Austria. *CHRONOBIOLOGY OF DEPRESSION*. *Psychiatr Danub*. 17. November 2021;33(3):446–53.
38. Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P, Jullagate S. Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 10. November 2014;10:2097–103.
39. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. Diabetes and Depression. *Curr Psychiatry Rep*. 1. Februar 2011;13(1):26–30.
40. Wittchen HU, Jacobi F, Klose M, Ryl L, Koch-Institut R. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 5.
41. Khodoruth MAS, Estudillo-Guerra MA, Pacheco-Barrios K, Nyundo A, Chapa-Koloffon G, Ouanes S. Glutamatergic System in Depression and Its Role in Neuromodulatory Techniques Optimization. *Front Psychiatry*. 14. April 2022;13:886918.
42. Römer KD, Bleich S, Kornhuber J. Glutamat - Ein Transmitter im Spannungsfeld zwischen Toxin und Trophin. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. Juli 2003;71(S 1):3–9.
43. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm*. 1. August 2014;121(8):799–817.
44. Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of Glutamate Transport. *Physiol Rev*. Oktober 2013;93(4):1621–57.
45. 1.2 Exzitotoxizität [Internet]. 2004. Aufl. *Neurodegenerative Erkrankungen des Alters*. Thieme Verlag; 2004 [zitiert 20. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-21246>
46. Lewerenz J, Methner A. Mechanismen und Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität. *E-Neuroforum*. 1. September 2006;12(3):222–7.
47. Institute of Medicine (US) Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders. *Glutamate-Related Biomarkers in Drug Development for Disorders of the Nervous System: Workshop Summary* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [zitiert 20. Juli 2023]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62179/>
48. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett MVL, u. a. Regulation of NMDA receptor Ca<sup>2+</sup> signalling and synaptic plasticity. *Biochem Soc Trans*. Dezember 2009;37(Pt 6):1369–74.
49. Hanson JE, Yuan H, Perszyk RE, Banke TG, Xing H, Tsai MC, u. a. Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology*. 27. Juni 2023;1–16.
50. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem Pharmacol*. 28. April 2006;71(9):1273–88.
51. Jourdi H, Hsu YT, Zhou M, Qin Q, Bi X, Baudry M. Positive AMPA Receptor Modulation Rapidly Stimulates BDNF Release and Increases Dendritic mRNA Translation. *J Neurosci*. 8. Juli 2009;29(27):8688–97.
52. O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. AMPA Receptor Potentiators for the Treatment of CNS Disorders. *Curr Drug Targets - CNS Neurol Disord*. 1. Juni 2004;3(3):181–94.
53. Monyer H, Engelhardt J von, Wichert P von. Modulation der Funktion von AMPA-Rezeptoren durch auxiliäre Proteine. *E-Neuroforum*. 1. Juni 2015;21(2):53–63.
54. Payne HL. The role of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins (TARPs) in neurotransmission and receptor trafficking (Review). *Mol Membr Biol*. 1. Januar 2008;25(4):353–62.
55. Lerma J. Kainate receptor physiology. *Curr Opin Pharmacol*. 1. Februar 2006;6(1):89–97.

56. Kempf HG, Brändle TU, Weber BP, Wisden W. Kainat-2-Rezeptor-mRNA-Nachweis in der Mausotozyste. In: Feldmann H, Freigang B, Herausgeber. Sitzungsbericht. Berlin, Heidelberg: Springer; 1994. S. 110–1. (Verhandlungsbericht 1994 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie).
57. Pinheiro P, Mulle C. Kainate receptors. *Cell Tissue Res.* 1. November 2006;326(2):457–82.
58. Lerma J, Paternain AV, Rodríguez-Moreno A, López-García JC. Molecular Physiology of Kainate Receptors. *Physiol Rev.* Juli 2001;81(3):971–98.
59. Matute C. Therapeutic Potential of Kainate Receptors. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):661–9.
60. Manahan-Vaughan D. Die Regulation der hippokampalen Informationsenkodierung durch metabotrope Glutamaterezeptoren. *Neuroforum.* 28. August 2018;24(3):187–93.
61. Magee JC, Grienberger C. Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Annu Rev Neurosci.* 2020;43(1):95–117.
62. Kotaleski JH, Blackwell KT. Modelling the molecular mechanisms of synaptic plasticity using systems biology approaches. *Nat Rev Neurosci.* April 2010;11(4):239–51.
63. Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie.* Springer-Verlag; 2006. 861 S.
64. Ameri AA. Depression: Verbesserung der synaptischen Plastizität als Therapieziel. *DNP - Neurol Psychiatr.* 1. Februar 2014;15(2):74–74.
65. Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Cook EH. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol.* 27. Dezember 2000;410(2):165–81.
66. Kriegebaum C, Gutknecht L, Schmitt A, Lesch KP, Reif A. Serotonin Kompakt – Teil 1. *Fortschritte Neurol · Psychiatr.* Juni 2010;78(6):319–31.
67. Valentino RJ, Commons KG. Peptides that fine-tune the serotonin system. *Neuropeptides.* 1. Februar 2005;39(1):1–8.
68. Vahid-Ansari F, Albert PR. Rewiring of the Serotonin System in Major Depression. *Front Psychiatry [Internet].* 2021 [zitiert 31. Juli 2023];12. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.802581>
69. Paslakis G, Gass P, Deuschle M. Die Bedeutung des glutamatergen Systems für Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Depression: präklinische und klinische Daten. *Fortschritte Neurol · Psychiatr.* April 2011;79(4):204–12.
70. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder. *Drugs.* 1. Juli 2012;72(10):1313–33.
71. Gruenbaum BF, Zlotnik A, Frenkel A, Fleidervish I, Boyko M. Glutamate Efflux across the Blood–Brain Barrier: New Perspectives on the Relationship between Depression and the Glutamatergic System. *Metabolites.* Mai 2022;12(5):459.
72. Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(6):307–19.
73. Lee MT, Peng WH, Kan HW, Wu CC, Wang DW, Ho YC. Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain—Focusing on AMPA Receptor. *Biomedicines.* Mai 2022;10(5):1005.
74. Ates-Alagoz Z, Adejare A. NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Depression. *Pharmaceuticals.* 3. April 2013;6(4):480–99.
75. Saez E, Erkoreka L, Moreno-Calle T, Berjano B, Gonzalez-Pinto A, Basterreche N, u. a. Genetic variables of the glutamatergic system associated with treatment-resistant depression: A review of the literature. *World J Psychiatry.* 19. Juli 2022;12(7):884–96.
76. Lv S, Yao K, Zhang Y, Zhu S. NMDA receptors as therapeutic targets for depression treatment: Evidence from clinical to basic research. *Neuropharmacology.* 1. März 2023;225:109378.

77. Adell A. Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. *Biomolecules*. Juni 2020;10(6):947.
78. Francija E, Petrovic Z, Brkic Z, Mitic M, Radulovic J, Adzic M. Disruption of the NMDA receptor GluN2A subunit abolishes inflammation-induced depression. *Behav Brain Res*. 1. Februar 2019;359:550–9.
79. Müller N, Schwarz MJ. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt*. 1. November 2007;78(11):1261–73.
80. Gass P, Vasilescu AN, Inta D. Schnell wirksame Antidepressiva – neurobiologische Wirkprinzipien. *Nervenarzt*. 1. März 2022;93(3):223–33.
81. Müller T. Neue Ansätze gegen Depressionen. *InFo Neurol Psychiatr*. 1. Mai 2014;16(5):60–1.
82. Mitchell ND, Baker GB. An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(3):192–210.
83. Ampakine - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [zitiert 4. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/ampakine>
84. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients with Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 1. Dezember 2007;62(11):1310–6.
85. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1. Februar 2009;33(1):70–5.
86. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 1. April 2000;47(7):586–93.
87. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. September 2007;32(9):1888–902.
88. Dogra S, Conn PJ. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders. *Neuropharmacology*. 15. September 2021;196:108687.
89. Esterlis I, Holmes SE, Sharma P, Krystal JH, DeLorenzo C. mGluR5 and Stress Disorders: Knowledge Gained from Receptor Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 15. Juli 2018;84(2):95–105.
90. Barnes SA, Sheffler DJ, Semenova S, Cosford NDP, Beshpalov A. Metabotropic glutamate receptor 5 as a target for the treatment of depression and smoking: robust preclinical data but inconclusive clinical efficacy. *Biol Psychiatry*. 1. Juni 2018;83(11):955–62.
91. Jiang Y, Zou M, Ren T, Wang Y. Are mGluR2/3 Inhibitors Potential Compounds for Novel Antidepressants? *Cell Mol Neurobiol*. 1. Juli 2023;43(5):1931–40.
92. Campo B, Kalinichev M, Lambeng N, Yacoubi ME, Royer-Urios I, Schneider M, u. a. Characterization of an mGluR2/3 Negative Allosteric Modulator in Rodent Models of Depression. *J Neurogenet*. 1. Dezember 2011;25(4):152–66.
93. Cryan JF, Kelly PH, Neijt HC, Sansig G, Flor PJ, van Der Putten H. Antidepressant and anxiolytic-like effects in mice lacking the group III metabotropic glutamate receptor mGluR7. *Eur J Neurosci*. Juni 2003;17(11):2409–17.
94. Dickson L, Teall M, Chevalier E, Cheung T, Liwicki GM, Mack S, u. a. Discovery of CVN636: A Highly Potent, Selective, and CNS Penetrant mGluR7 Allosteric Agonist. *ACS Med Chem Lett*. 13. April 2023;14(4):442–9.

95. Gosnell HB, Silberman Y, Grueter BA, Duvoisin RM, Raber J, Winder DG. mGluR8 Modulates Excitatory Transmission in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in a Stress-Dependent Manner. *Neuropsychopharmacology*. Juli 2011;36(8):1599–607.
96. Duvoisin RM, Pfankuch T, Wilson JM, Grabell J, Chhajlani V, Brown DG, u. a. Acute pharmacological modulation of mGluR8 reduces measures of anxiety. *Behav Brain Res*. 15. Oktober 2010;212(2):168–73.
97. Catches JS, Xu J, Contractor A. Genetic ablation of the GluK4 kainate receptor subunit causes anxiolytic and antidepressant-like behavior in mice. *Behav Brain Res*. 17. März 2012;228(2):406–14.
98. Chałupnik P, Szymańska E. Kainate Receptor Antagonists: Recent Advances and Therapeutic Perspective. *Int J Mol Sci*. Januar 2023;24(3):1908.
99. Ritter PS, Bauer M, Pilhatsch M. [Ketamine as antidepressant: the current study situation]. *Nervenarzt*. November 2014;85(11):1432–5.
100. Vestring S, Domschke K, Normann C. [Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor modulators in treatment of depression]. *Nervenarzt*. März 2022;93(3):234–42.
101. Köhler S, Betzler F. [Ketamine--a new treatment option for therapy-resistant depression]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. Februar 2015;83(2):91–7.
102. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*. 31. Dezember 2019;13:3051–67.
103. Zhang Y, Ye F, Zhang T, Lv S, Zhou L, Du D, u. a. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*. August 2021;596(7871):301–5.
104. Zorumski CF, Izumi Y, Mennerick S. Ketamine: NMDA Receptors and Beyond. *J Neurosci*. 2. November 2016;36(44):11158–64.
105. Scherbaum N. Ketamin. *Suchttherapie*. November 2021;22(4):170–2.
106. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9.
107. Shin C, Kim YK. Ketamine in Major Depressive Disorder: Mechanisms and Future Perspectives. *Psychiatry Investig*. März 2020;17(3):181–92.
108. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, u. a. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 1. Mai 2015;6(3):97–114.
109. Gass P, Vasilescu AN, Inta D. [Rapid-acting antidepressants-neurobiological mechanisms of action]. *Nervenarzt*. März 2022;93(3):223–33.
110. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. *Mol Psychiatry*. April 2018;23(4):801–11.
111. Welberg L. GluN2B mediates ketamine's antidepressant effect. *Nat Rev Neurosci*. Dezember 2014;15(12):769–769.
112. Zarate CA, Machado-Vieira R. GSK-3: a key regulatory target for ketamine's rapid antidepressant effects mediated by enhanced AMPA to NMDA throughput. *Bipolar Disord*. Dezember 2016;18(8):702–5.
113. Gilles M, Sartorius A, Deuschle M. Ketamin in der Behandlung affektiver Störungen. *InFo Neurol Psychiatr*. 1. Mai 2019;21(5):28–34.
114. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, u. a. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 5. Oktober 2023;389(14):1298–309.
115. Lima T de M, Visacri MB, Aguiar PM. Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *Eur J Clin Pharmacol*. 1. März 2022;78(3):311–38.
116. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, u. a. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant

- Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 1. Mai 2021;178(5):383–99.
117. Findeis H, Ludwig V, Mikolas P, Graff J, Bauer M, Ritter P. Praktische Aspekte der Ketaminbehandlung – Sicherheit, Kombinationstherapien und Komorbiditäten. *Nervenarzt*. 1. März 2022;93(3):243–53.
118. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, u. a. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. September 2019;76(9):893–903.
119. Schumacher B. Depressionen: Ketamin bei schweren Verläufen. *CME*. 1. Mai 2021;18(5):36–7.
120. Schoevers RA, Chaves TV, Balukova SM, Rot M aan H, KorteKaas R. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry*. Februar 2016;208(2):108–13.
121. Eduardo TQ, Angela A, Mateo L, Melanie LZ, Valentina PF, David C, u. a. Ketamine for resistant depression: a scoping review. *Actas Esp Psiquiatr*. Mai 2022;50(3):144–59.
122. Scotton E, Antqueviezc B, Vasconcelos MF de, Dalpiaz G, Paul Géa L, Ferraz Goularte J, u. a. Is (R)-ketamine a potential therapeutic agent for treatment-resistant depression with less detrimental side effects? A review of molecular mechanisms underlying ketamine and its enantiomers. *Biochem Pharmacol*. 1. April 2022;198:114963.
123. Yang C, Yang J, Luo A, Hashimoto K. Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites. *Transl Psychiatry*. 7. November 2019;9(1):1–11.
124. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. Februar 2021;35(2):109–23.
125. Cole J, Sohn MN, Harris AD, Bray SL, Patten SB, McGirr A. Efficacy of Adjunctive D-Cycloserine to Intermittent Theta-Burst Stimulation for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1. Dezember 2022;79(12):1153–61.
126. Kato T, Duman RS. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: Convergent mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav*. 1. Januar 2020;188:172827.
127. Chen MH, Cheng CM, Gueorguieva R, Lin WC, Li CT, Hong CJ, u. a. Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion: a double-blind randomized placebo–control study. *Neuropsychopharmacology*. November 2019;44(12):2112–8.
128. Schade S, Paulus W. D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1. April 2016;19(4):pyv102.
129. Ketamin und andere alternative glutamaterge Antidepressiva [Internet]. Rosenfluh Publikationen AG. 2017 [zitiert 14. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.rosenfluh.ch/psychiatrie-neurologie-2017-03/ketamin-und-andere-alternative-glutamaterge-antidepressiva>
130. Wang Y, Liang Z, Song W, Qin Y, Todd N, Gao M. Traxoprodil Produces Antidepressant-Like Behaviors in Chronic Unpredictable Mild Stress Mice through BDNF/ERK/CREB and AKT/FOXO/Bim Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 10. Februar 2023;2023:1131422.
131. Poleszak E, Stasiuk W, Szopa A, Wyska E, Serefko A, Oniszczyk A, u. a. Traxoprodil, a selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, potentiates

- the antidepressant-like effects of certain antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Metab Brain Dis.* 2016;31:803–14.
132. Chaki S, Koike H, Fukumoto K. Targeting of Metabotropic Glutamate Receptors for the Development of Novel Antidepressants. *Chronic Stress.* 3. April 2019;3:2470547019837712.
133. Li SH, Abd-Elrahman KS, Ferguson SSG. Targeting mGluR2/3 for treatment of neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *Pharmacol Ther.* 1. November 2022;239:108275.
134. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research.* 24. Mai 2018;7:F1000 Faculty Rev-659.
135. Tyler RE, Besheer J, Joffe ME. Advances in translating mGlu2 and mGlu3 receptor selective allosteric modulators as breakthrough treatments for affective disorders and alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 1. September 2022;219:173450.
136. Patzer KH. Mit Lachgas gegen schwere Depressionen. *MMW - Fortschritte Med.* 1. Juni 2021;163(12):10–10.
137. Quach DF, de Leon VC, Conway CR. Nitrous Oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression. *J Neurol Sci.* 15. März 2022;434:120092.
138. Shapira I, Burk BG, Hill H, Pruett BS. Playing with a full dex of cards: Treatment resistant depression with suicidality responds to inpatient dextromethorphan therapy. *Psychiatry Res Case Rep.* 1. Juni 2023;2(1):100105.
139. Tabuteau H, Jones A, Anderson A, Jacobson M, Iosifescu DV. Effect of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* Juli 2022;179(7):490–9.
140. Iosifescu DV, Jones A, O’Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, u. a. Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry.* 30. Mai 2022;83(4):41226.
141. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 20. Juli 2022;1–14.
142. Jauhar S, Cowen PJ, Browning M. Fifty years on: Serotonin and depression. *J Psychopharmacol (Oxf).* 1. März 2023;37(3):237–41.
143. Lagerberg T, Matthews AA, Zhu N, Fazel S, Carrero JJ, Chang Z. Effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment following diagnosis of depression on suicidal behaviour risk: a target trial emulation. *Neuropsychopharmacology.* 28. Juli 2023;1–9.
144. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 19. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
145. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, u. a. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry.* 8. Februar 2017;17:58.
146. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, u. a. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int.* 5. August 2021;13(3):387–401.
147. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.* April 2014;19(2):121–33.

148. du Jardin KG, Müller HK, Elfving B, Dale E, Wegener G, Sanchez C. Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3. November 2016;71:27–38.
149. Burnat G, Brański P, Solich J, Kolasa M, Chruścicka B, Dziedzicka-Wasylewska M, u. a. The functional cooperation of 5-HT1A and mGlu4R in HEK-293 cell line. *Pharmacol Rep*. 2020;72(5):1358–69.
150. Chaki S, Fukumoto K. Role of Serotonergic System in the Antidepressant Actions of mGlu2/3 Receptor Antagonists: Similarity to Ketamine. *Int J Mol Sci*. Januar 2019;20(6):1270.
151. Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Kurai S, Finnema SJ, Halldin C, u. a. A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT1B receptors underlying the antidepressant action of ketamine: a PET study with macaques. *Transl Psychiatry*. Januar 2014;4(1):e342–e342.
152. Gupta D, Prabhakar V, Radhakrishnan M. 5HT3 receptors: Target for new antidepressant drugs. *Neurosci Biobehav Rev*. 1. Mai 2016;64:311–25.
153. Fakhfouri G, Mousavizadeh K, Mehr SE, Dehpour AR, Zirak MR, Ghia JE, u. a. From Chemotherapy-Induced Emesis to Neuroprotection: Therapeutic Opportunities for 5-HT3 Receptor Antagonists. *Mol Neurobiol*. 1. Dezember 2015;52(3):1670–9.
154. Bijata M, Bączyńska E, Müller FE, Bijata K, Masternak J, Krzystyniak A, u. a. Activation of the 5-HT7 receptor and MMP-9 signaling module in the hippocampal CA1 region is necessary for the development of depressive-like behavior. *Cell Rep*. 15. März 2022;38(11):110532.
155. Rodnyy AYa, Kondaurova EM, Bazovkina DV, Kulikova EA, Ilchibaeva TV, Kovetskaya AI, u. a. Serotonin 5-HT7 receptor overexpression in the raphe nuclei area produces antidepressive effect and affects brain serotonin system in male mice. *J Neurosci Res*. 2022;100(7):1506–23.
156. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*. Januar 2019;14(1):81–9.
157. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectr*. August 2015;20(4):331–6.