

**Diplomarbeit**

# **Ketamin in der Behandlung von Depressionen**

eingereicht von

**Elena Nikitina**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und**

**Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi**

**Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Hans-Bernd Rothenhäusler,**

**MSc**

Graz, am 30.10.22

*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 30.10.22*

*Elena Nikitina eh.*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	11
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Depression.....</b>	<b>14</b>
3.1.1 Definition.....	14
3.1.2 Epidemiologie.....	14
3.1.3 Ätiologie.....	15
3.1.4 Klassifikationssystemen.....	17
3.1.5 Therapieresistente Depression (TRD).....	20
3.1.6 Verlauf.....	21
3.1.7 Komorbidität.....	21
3.1.8 Therapie.....	22
<b>3.2 Ketamin.....</b>	<b>25</b>
3.2.1 Geschichtliches.....	25
3.2.2 Allgemein.....	26
3.2.3 Ketamin Charakteristika.....	26
3.2.4 Anwendungsbereiche.....	27
3.2.5 Pharmakokinetik.....	27
3.2.6 Allgemein bekannte Nebenwirkungen von Ketamin.....	30
3.2.7 Wechselwirkungen.....	31
3.2.8 Besondere Warnhinweise zu Ketamin und Esketamin.....	32
3.2.9 Kontraindikationen von Ketamin, Esketamin.....	33
3.2.10 Missbrauch und Suchtpotential.....	33

3.2.11	Mögliche Folgen des Missbrauchs von Ketamin.....	35
3.2.12	Wirkungsmechanismus.....	37
<b>3.3</b>	<b>Antidepressive und antisuizidale Wirkung.....</b>	<b>41</b>
<b>3.4</b>	<b>Nebenwirkungen.....</b>	<b>55</b>
3.4.1	Kurzzeitige Nebenwirkungen.....	55
3.4.2	Langfristige Nebenwirkungen.....	58
<b>3.5</b>	<b>Alter.....</b>	<b>59</b>
<b>3.6</b>	<b>Geschlechtsspezifische Unterschiede.....</b>	<b>59</b>
<b>3.7</b>	<b>Mögliche Ketamin-Wirkung beeinflussende Faktoren.....</b>	<b>60</b>
<b>3.8</b>	<b>Ketamin und EKT.....</b>	<b>65</b>
<b>3.9</b>	<b>Aktueller Einsatz von Ketamin.....</b>	<b>65</b>
3.9.1	USA.....	65
3.9.2	Europäische Union / Europäischer Wirtschaftsraum (EWR).....	66
3.9.3	Schweiz.....	67
3.9.4	Großbritannien.....	67
3.9.5	Kanada.....	68
3.9.6	Australien.....	68
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>70</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat
BD	bipolar disorder
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
CADSS	Clinician Administered Dissociative States Scale
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reaktives Protein
DALY	disability-adjusted life years
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokrampftherapie
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
HRDS	Hamilton Depression Rating Scale
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
ICP	intracranial pressure
LSD	Lysergsäurediethylamid
LUTS	lower-urinary tract symptoms
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDD	Major depressive disorder
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NaSSA	noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressiva
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number needed to treat
NPSG	Neuen Psychoaktive Substanzen Gesetz
p.o.	per os
PCP	Phencyclidin
RAAD	rapid-acting antidepressant drug
RCT	randomized controlled trial
REM	rapid eye movement
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAMHA	Substance Abuse and Health Services Administration
SNRI	selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
TGA	Therapeutic Goods Administration
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TRD	Therapieresistente Depression
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TRKB	tyrosine kinase receptor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TZA	tri-/tetrazyklische Antidepressiva
VEGF	vascular endothelial growth factor
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Haupt- und Zusatzsymptome und Schweregrade einer depressiven Episode (nach 11,24) .....	18
Abbildung 2: Metabolismus. Vereinfachte Darstellung nach (33,42).....	28
Abbildung 3: Ablauf der Therapie nach (53,56).....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: S-Ketamin vs. R-Ketamin .....	29
Tabelle 2: Übersicht der Applikationsformen von Ketamin .....	29
Tabelle 3: Randomisiert kontrollierte Studien, in denen die antidepressiven und antisuizidalen Wirkungen von Ketamin und Esketamin bei i.v., i.n. und p.o. Applikation untersucht wurde .....	44

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Eine Depression ist eine, weltweit verbreitete oft schwere psychische Erkrankung. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde Ketamin als eine neue Behandlungsoption für Depressionen intensiv erforscht.

In dieser Arbeit wird der aktuelle Wissensstand zum Einsatz von Ketamin in der Behandlung von Depressionen beschrieben.

## **Material und Methoden**

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde eine Literaturrecherche in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. In erster Linie fand die Suche in PubMed und Google Scholar statt. Darüber hinaus wurde medizinische Fachliteratur benutzt.

## **Ergebnisse**

Eine Reihe von Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Ketamin und von seinem Enantiomer, Esketamin, zu beurteilen. Untersucht wurden auch verschiedene Applikationsarten. In zahlreichen Studien zeigten Ketamin bzw. Esketamin eine effektive antidepressive Wirkung.

Esketamin ist derzeit für die intranasale Behandlung von therapieresistenten Depressionen von der EMA (European Medicines Agency) und der FDA (Food and Drug Administration), nach mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapieversuchen mittels Antidepressiva, zugelassen. Im Jahr 2020 wurde die Zulassung von der FDA für Patient\*innen mit MDD (Major depressive disorder) und akuter Suizidalität veröffentlicht. Darüber hinaus ist Esketamin als Nasenspray für den „psychiatrischen Notfall“ im Rahmen der mittelschweren bis schweren depressiven Episode von der EMA zugelassen. Für alle oben beschriebenen Indikationen erfolgt die Therapie in einer Kombination mit einem oralen Antidepressivum.

## **Diskussion**

Trotz der Einführung von Esketamin als Antidepressivum bleibt derzeit vieles unklar. Der genaue Wirkungsmechanismus, antisuizidale Wirkung, Abhängigkeitspotential, Langzeitfolgen, mögliche Biomarker und potentielle Prädiktoren der Wirkung etc.

sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt und bedürfen weiterer Forschung.

# **Abstract**

## **Introduction**

Depression is a frequent severe psychiatric disorder that is widespread worldwide. Over the past two decades, ketamine has been intensively researched as a new treatment option for depression.

This thesis describes the current knowledge on the use of ketamine in the treatment of depression.

## **Methods**

Literature research in English and German was conducted to prepare this paper. Primarily, the research was conducted using PubMed and Google Scholar platforms. Additionally, specialized medical literature was used.

## **Results**

A range of studies have been conducted to assess the efficacy and safety profile of ketamine and its enantiomer, esketamine. Different routes of administration have also been investigated. In the numerous studies, ketamine and esketamine showed an effective antidepressant effect.

Esketamine is currently approved for the intranasal treatment of treatment-resistant depression by EMA (European Medicines Agency) and FDA (Food and Drug Administration), after at least 2 failed treatment attempts using antidepressants. In 2020, approval was published by the FDA for patients with MDD (major depressive disorder) and acute suicidality. Furthermore, esketamine is approved by EMA as a nasal spray for "psychiatric emergency" in the setting of moderate to severe depressive episode. For all indications described above, therapy occurs in a combination with an oral antidepressant.

## **Discussion**

Despite the advent of esketamine as an antidepressant, much still remains unclear. The exact mechanism of action, antisuicidal effect, dependence potential, long-term effects, possible biomarkers and potential predictors of effect etc. are not fully explored at this time and require further research.

# 1 Einleitung

Eine Depression ist eine schwere psychische Erkrankung, die die Lebensqualität deutlich einschränken kann und als wichtigste Ursache für Suizide gilt. (1)

Laut WHO belegte die Unipolare Depression im Jahr 2004 den dritten Platz bei der Berechnung von DALYs (disability-adjusted life years). Dieser 3. Platz wird sich laut Berechnungen im Jahr 2030 auf den ersten Platz verschieben. (1,2)

Bei Ketamin handelt es sich um eine innovative antidepressive Behandlungsstrategie. Ketamin ist bereits aus den Bereichen der Anästhesie (3) und Veterinärmedizin (4) bekannt.

Im Jahr 2000 wurde die erste randomisierte placebokontrollierte Studie veröffentlicht, in der über die antidepressiven Effekte von Ketamin, bei den Teilnehmer\*innen mit einer Depression, berichtet wurde. (5) Später haben weitere Studien und Metaanalysen gezeigt, dass Ketamin eine schnelle antidepressive Wirkung aufweist. (6)

Aktuell ist intranasales S-Ketamin für die Behandlung der therapieresistenten Depressionen in Europa und USA zugelassen. (7,8)

Zuerst werden in den Kapiteln 3.1 und 3.2 dieser Diplomarbeit die Grundbegriffe der depressiven Erkrankung und allgemeine Charakteristika von Ketamin beschrieben. Im Hauptteil der Arbeit in Kapiteln 3.2.11 bis 3.9. werden mögliche Wirkungsmechanismen, Wirksamkeit, mögliche Ketamin-Wirkung beeinflussende Faktoren und der gegenwärtige Einsatz beschrieben.

## **2 Material und Methoden**

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde eine umfangreiche Literaturrecherche über die Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „Major Depressive Disorder“, „Depression“, „Ketamine“, „mechanism of action“. Außerdem wurden einschlägige medizinische Fachbücher verwendet.

Aktuelle offizielle wissenschaftliche Webseiten werden einbezogen, um den aktuellen Einsatz von Ketamin darstellen zu können.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Depression**

#### **3.1.1 Definition**

Allgemein charakterisiert sich eine Depression durch die Hauptsymptome: gedrückte Stimmungslage, verminderter Antrieb, Interessen- und Freudelosigkeit bei Handlungen, die sonst von Interesse waren und früher Freude bereitet hatten, sowie auch durch eine Reihe von anderen zusätzlichen Symptomen, wie: Schuldgefühlen, geringes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitveränderung, Müdigkeit und Schwierigkeit sich zu konzentrieren etc. (9,10)

Viele Lebensbereiche, wie z.B.: die Arbeit, Sozialleben, Beziehungsleben etc. können von einer Depression beeinträchtigt sein. Ferner kann eine Depression zum Suizid führen. (9,10)

Eine Depression kann in ca. 30% der Fälle im Rahmen einer Bipolaren Erkrankung auftreten, allerdings treten Depressionen in 65% der Fälle als unipolare Depressionen auf. Im Rahmen der bipolaren Störung werden die Bipolar I Störung, bei der es zu den manischen Episoden kommt, und die Bipolar II Störung, die hypomanischen Episoden beinhaltet, unterschieden. (11)

#### **3.1.2 Epidemiologie**

Jährlich erkranken laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ca. 7% der Population an einer schweren Depression. (12) Auf der ganzen Welt dürften im Jahr 2015 mehr als 300 Millionen Menschen von Depressionen betroffen sein, 40,27 Millionen, oder 12%, davon im europäischen Raum. (13) Nahezu 800 000 Menschen begehen jährlich weltweit Suizid, davon 128 000 in Europa. Die Suizidversuchsrate liegt jedoch höher. (14) Laut Gesundheit Österreich GmbH gab es in Österreich im Jahr 2015 1.249 Suizide. (15) Die Suizidrate bei depressiven Patienten liegt etwa bei 4%, und ist ca. 30-mal höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. (16) Bis zu 70% der Personen, die einen Suizid begehen, waren davor depressiv. (11)

Jede\*r 10. Patient\*in, der zu einem Allgemeinmediziner kommt, ist von einer Depression betroffen, diese wird in weniger als der Hälfte der Fälle erkannt. (11)

Im Zuge der Gesundheitsbefragung in Österreich vom Jahr 2014 wurden Teilnehmer\*innen gefragt, ob sie eine Depression in den letzten 12 Monaten gehabt hätten und ob diese von einem Arzt bzw. Ärztin diagnostiziert wurde.

7,7% aller Teilnehmer\*innen, darunter 5,7% der männlichen Teilnehmer und 9,5% der weiblichen Teilnehmerinnen, beschrieben in den letzten 12 Monaten eine Depression. Ärztlich diagnostiziert wurde eine Depression bei 5,7% aller Teilnehmer\*innen, darunter bei 3,9% der befragten Männern und bei 7,5% der befragten Frauen.

Die Teilnehmer\*innen in der Altersgruppe 15 bis 29 Jahre waren am wenigsten betroffen (Prävalenzrate: 2,1% bei Männern, 4,3% bei Frauen). Die höchsten Prävalenzzahlen waren in der Altersgruppe 75 und älter und betragen 8,7% bei männlichen Teilnehmern und 15,9% bei weiblichen Teilnehmerinnen. (17)

### **3.1.3 Ätiologie**

Es wird davon ausgegangen, dass das Auftreten einer Depression meist ein multifaktorielles und heterogenes Geschehen ist. (18) Dieses ist als Interaktion von biologischen Dispositionen und psychosozialen Belastungsfaktoren („life events“) zu verstehen. Also können mehrere Faktoren bzw. Kombinationen dafür verantwortlich sein, dass eine Person an einer Depression erkrankt. Folgende Faktoren sind von Bedeutung: (16)

#### **Genetische Aspekte**

Aktuell sind mehr als 100 Genloci identifiziert, die mit dem Risiko an einer depressiven Störung zu erkranken, in Verbindung stehen. (19)

Vergleicht man das Erkrankungsrisiko in der Allgemeinbevölkerung mit dem Erkrankungsrisiko einer Person, bei der Verwandte ersten Grades von einer Major Depression betroffen sind, hat diese Person ein zwei- bis vierfach höheres Risiko auch an einer Depression zu erkranken. (20) Ist die Mutter oder der Vater an einer unipolaren Depression erkrankt, beträgt das Erkrankungsrisiko bei einem Kind ca. 10%. (16)

### **Immunologisch-entzündliche Aspekte**

Man geht davon aus, dass erhöhte Zytokine u.a. Interleukin 1 und 6, TNF-alpha und CRP für depressive Symptome mitverantwortlich sein können und mit der Schwere der Symptomatik korrelieren. (21) Dies führte zur Entstehung der immunologischen Hypothese der Depression.

### **Chronobiologische Aspekte**

Eine Sonderform der Depression ist die Saisonale Depression, welche nur im Herbst und Winter zum Vorschein kommt. Hier tritt eher eine für eine Depression atypische Symptomatik auf: Appetit sowie Schlafbedürfnis sind häufig erhöht. Zeichen einer zirkadianen Störung sind Tageschwankungen, Durchschlafstörungen und Früherwachen. (16)

### **Neurotransmitter**

In den Jahren 1965 und 1967 (Schildkraut und Coppen) entstand die Monoamin-Hypothese, laut der bei einer Depression ein Mangel von Noradrenalin und Serotonin vorliegt. Durch Studien hat man herausgefunden, dass die Erkrankten niedrigere Konzentrationen an Noradrenalin bzw. Serotonin aufweisen. Diese Hypothese wurde hauptsächlich durch die Wirkungsweise von Antidepressiva, die die Konzentration der obengenannten Amine im synaptischen Spalt erhöhen, unterstützt. Derzeit geht man in erster Linie von einer Neurotransmitter-Dysbalance aus, bei der auch eine veränderte Dichte und Empfindlichkeit der Rezeptoren von Bedeutung sein dürfte. Außerdem wird als eine weitere mögliche Ursache eine gestörte synaptische Plastizität vermutet. Auch Veränderungen der Dopamin- und Glutamatkonzentration bei depressiven Patient\*innen wurden beschrieben. (11,16)

### **Neuroendokrinologische Aspekte**

Es werden häufig Störungen im Bereich der HPA-Achse mit folgendem Hyperkortisolismus beschrieben. Störungen im thyreotropen Regelkreis können sich als verminderte Produktion von TSH nach einer Stimulation mittels der Gabe von TRH zeigen. (11,16)

### **Sonstige Aspekte**

Das Darmmikrobiom scheint ebenfalls eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung der Depression zu spielen. (22)

Eine Störung der Neurogenese stellt eine weitere Hypothese dar. (11,16)

### **Persönlichkeitsaspekte**

Persönlichkeitsfaktoren, wie Neurotizismus, Introvertiertheit, negative Selbstbetrachtung, Vermeiden der sozialen Interaktionen (23) und eine Typus-melancholicus-Persönlichkeitsstruktur (11) können bei der Entstehung einer Depression von Bedeutung sein. Eine Typus melancholicus Person nach Tellenbach weist folgende Persönlichkeitszüge auf: „pathologische Normalität“ mit Überkorrektheit, Genauigkeit, Bereitschaft zur Aufopferung und Ordentlichkeit. Auch zwanghafte Elemente des Charakters sind beschrieben. (16)

### **Psychosoziale Aspekte**

Hier sind lebensverändernde, stressassoziierte bzw. kritische Ereignisse gemeint, die mitverantwortlich für das Auftreten der Depression sein können, z.B.: eine schwere Erkrankung, die eine Einschränkung mit sich zieht, eine Scheidung, Tod eines nahestehenden Menschen, Verlust des Arbeitsplatzes, Umzug etc. (11,16)

### **Somatische Auslöser und pharmakologisch induzierte Depressionen**

Viele Erkrankungen, wie z.B.: Hypothyreose, Morbus Parkinson, Insult etc. können als Auslöser einer depressiven Störung fungieren. Auch manche Pharmaka, wie z.B.: Antihypertensiva, Antiepileptika, Antibiotika, Antimykotika, Interferon- $\alpha$  etc. können zu einer pharmakogen ausgelöste Depression führen. (11,16)

## **3.1.4 Klassifikationssystemen**

### **International Classification of Diseases (ICD-10)**

Im ICD-10 gehört die Depression zu der Gruppe der affektiven Störungen.

Unter F32 wird die Diagnose „Depressive Episode“ kodiert. Man unterscheidet leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) und schwere (ohne psychotische Symptome - F32.2, mit psychotischen Symptomen -F32.3) Episoden. Außerdem werden unter

F32.8 sonstige depressive Episoden und unter F32.9 unspezifische, nicht näher bezeichnete depressive Episode kodiert.

Störungen, die einer depressiven Episode entsprechen und wiederholend vorkommen werden als „Rezidivierende depressive Störung“ unter F33 kodiert. (24)

Eine depressive Episode laut ICD-10 wird wie folgt definiert:

1. Zeitkriterium: mindestens 2 Wochen.
2. Anamnestisch keine Symptome, die Kriterien einer Hypomanie oder Manie erfüllen würden.
3. Ausschlusskriterien: Symptomatik durch psychotrope Substanzen oder organische Störungen.

Weiters unterscheidet man nach ICD-10 Haupt- und Zusatzsymptome, die die Schwere der Episode bestimmen. Diese sind in der Abbildung 1 dargestellt. (11,24)

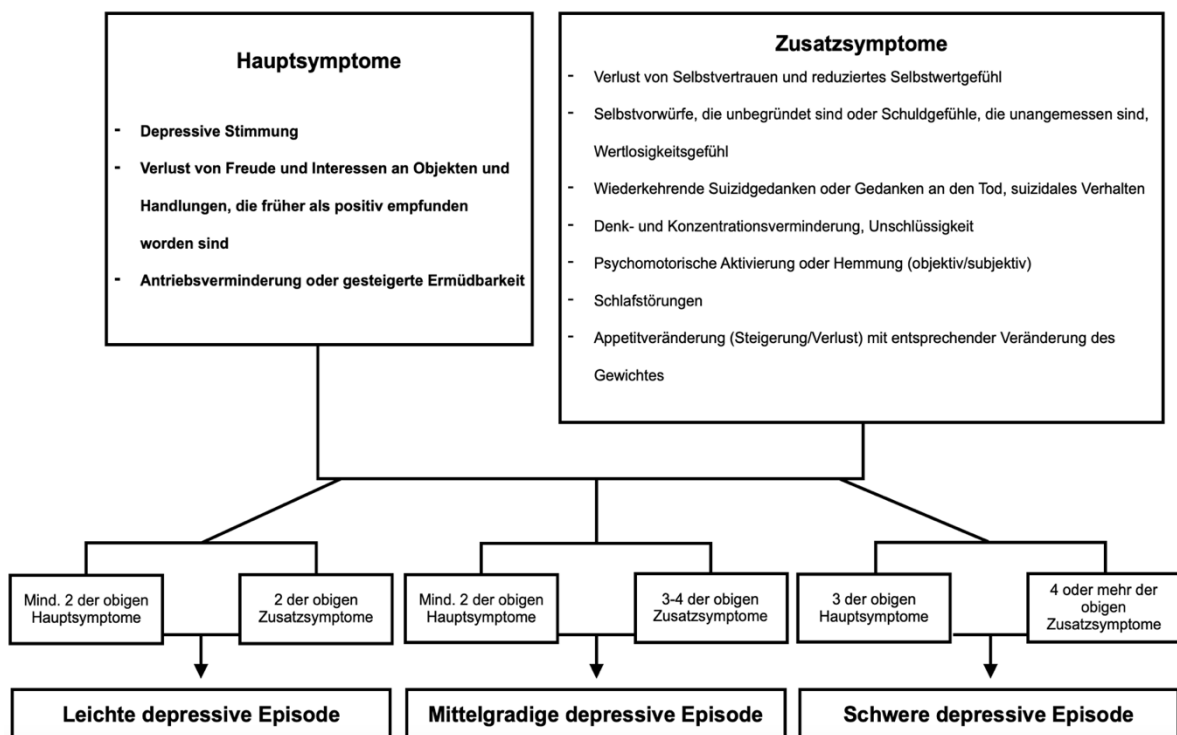


Abbildung 1: Haupt- und Zusatzsymptome und Schweregrade einer depressiven Episode (nach 11,24)

Von einer rezidivierenden depressiven Störung spricht man, wenn es mindestens 2 depressive Episoden innerhalb von 5 Jahren gab. (11)

## **International Classification of Diseases (ICD-11)**

Das ICD-11 tritt am 01.01.2022 in Kraft. (25) Aus der Version 11 ist ersichtlich, dass im Gegensatz zu ICD-10, in dem psychiatrischen Diagnosen unter dem Buchstabe F kodiert werden (10), im ICD-11 psychiatrische Erkrankungen unter der Ziffer 6 kodiert werden. Es gibt ein Kapitel „Mood disorders“ innerhalb der psychiatrischen Erkrankungen. Ferner werden die affektiven Erkrankungen in Bipolare Erkrankungen, Depressive Erkrankungen, Rezidivierende depressive Erkrankung, Dysthymie, Gemischte depressive-ängstliche Erkrankung und andere spezifische und unspezifische depressive Erkrankungen unterteilt.

Bei der „einmaligen depressiven Episode/Erkrankung (6A70)“ werden milde (leichte), moderate (mittelgradige), schwere und unbestimmte Form unterschieden. Weiters unterscheidet man depressive Erkrankung, die zurzeit in partieller oder kompletter Remission sind.

Unter 6A71 wird die Rezidivierende depressive Erkrankung kodiert. Die weitere Unterteilung erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie bei 6A70. (26)

## **Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM)**

Diagnostische Kriterien der Major Depression in DSM-5 (20):

Zeitkriterium: 2 Wochen.

Symptome, die während diesen 2 Wochen vorhanden sind, bewirken eine Veränderung zu dem davor gewöhnlichen Funktionsniveau. Mindestens eines dieser Symptome ist entweder eine depressive Stimmung oder Anhedonie.

Der Medizinische Krankheitsfaktor muss beachtet werden.

Symptome nach DSM:

- Depressive Stimmung, die meiste Zeit des Tages an fast allen Tagen (fremd- oder selbstanamnestisch)
- Anhedonie an allen/fast allen Aktivitäten die meiste Zeit des Tages an fast allen Tagen
- Appetit- oder Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust/-zunahme)
- Insomnie oder Hypersomnie an fast allen Tagen
- Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung
- Müdigkeit/Energieverlust
- Gefühle der Wertlosigkeit, unangemessene Schuldgefühle

- Denk- oder Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit ist an fast allen Tagen vermindert
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod; Suizidvorstellungen; Suizidversuch
- Durch die Symptomatik verursachtes Leiden oder Beeinträchtigungen in den sozialen, beruflichen oder anderen Bereichen. (20)

Ausschlusskriterien:

- Wirkung einer Substanz
- Medizinischer Krankheitsfaktor, im Sinne einer somatischen Erkrankung
- Erklärung der Symptomatik durch eine andere Diagnose
- Hypomanie, Manie (20)

### **3.1.5 Therapieresistente Depression (TRD)**

Der Anteil von therapieresistenten und therapierefraktären Depressionen wird mit bis zu 15% beschrieben. (27) In der STAR\*D Studie von Rush et al. im Jahr 2006 wurden 4 Behandlungsschritte mittels Antidepressiva bei insgesamt 3671 Teilnehmer\*innen durchgeführt. Die Behandlungsschritte umfassten sowohl verschiedene Pharmaka einzeln und Kombinationen dieser, u.a. Citalopram, das als 1. Behandlungsschritt fungierte, Bupropion, Sertralin etc. als auch kognitive Verhaltenstherapie. Die Teilnehmer\*innen, die keine Remission nach dem ersten Behandlungsschritt erreichten, nahmen am zweiten Behandlungsschritt teil etc. Die Remissionsrate lag nach insgesamt vier Therapieschritten bei 67%. Je mehr Behandlungsschritte notwendig waren um einen Therapieerfolg zu erreichen, desto niedriger waren die Remissionsraten. So betrug nach dem ersten Behandlungsschritt die Remissionsrate 36,8%, nach dem zweiten und dritten jeweils 30,6% und 13,7%. Nach dem vierten Behandlungsschritt betrug die Remissionsrate 13%. (28)

Im Review von Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G, et al. im Jahr 2018 sind die Autoren zum Schluss gekommen, dass keine einheitliche Definition der TRD vorhanden ist. Die am häufigsten verwendete Definition beinhaltet zwei fehlgeschlagene Versuche der Therapie mit Antidepressiva mit unterschiedlichem psychopharmakologischem Ansatz in adäquater Dosierung und von adäquater

Dauer. Die Definitionen der adäquaten Dosierung und der Dauer sind jedoch inkonsistent. (29)

In der Ausgabe vom CliniCum neuropsy vom November 2011 mit dem Titel „Therapieresistente Depression“ wird berichtet, dass es oft zu Überlappungen zwischen den Begriffen „therapieresistent“ und „therapierefraktär“ bzw. „chronischer Depression“ kommt. Auch muss eine TRD von einer „Pseudoresistenz“ abgegrenzt werden, dabei handelt es sich um eine fehlende Besserung in Folge einer nicht ausreichenden Dosierung des Antidepressivums bzw. Dauer der Anwendung. Als Therapieresistenz wird das ungenügende Ansprechen auf zwei Therapien mit unterschiedlichem psychopharmakologischem Ansatz trotz optimaler Dauer und Dosis definiert. Als terapierefraktär dagegen wird eine Depression bezeichnet, bei der Patient\*innen ebenfalls unzureichend auf mehrere Therapieansätze ansprechen. Zu den vorgeschlagenen Kriterien einer terapierefraktären Depression von Thase und Rush zählen: fehlender Therapierfolg mittels SSRI und mit einem Antidepressivum anderer Klasse, sowie mit TZA, mit MAO-Hemmer und mittels EKT. (30)

### **3.1.6 Verlauf**

Die Depression kann akut oder schleichend beginnen. Charakteristisch sind häufig Episodenhaftigkeit und ein phasenhafter Verlauf. Behandelt man eine Episode nicht, dauert diese meist 6-12 Monate. Je häufiger es zu einer Krankheitsepisode kommt, desto kürzer werden meist die symptomfreien Intervalle dazwischen. (11)  
Im Laufe der depressiven Erkrankung haben 40-80% der Patienten\*innen Suizidgedanken, in 20-60% kommt es zu Suizidversuchen und 15% nehmen sich das Leben. (16)

### **3.1.7 Komorbidität**

Komorbiditäten kommen öfter bei schweren depressiven Verläufen vor, z.B.: bei Chronizität, bei geringem Ansprechen auf die Therapien, bei funktioneller Beeinträchtigung etc. Erkrankt eine Person an einer Depression, ist für sie das Risiko ca. 2-mal höher auch eine somatische Erkrankung zu erleiden. (23)

Laut einer Studie von Steffen et al. (2020) waren die häufigsten somatischen Komorbiditäten: Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, arterielle Hypertonie und Stoffwechselerkrankungen. (31)

Dies kann mehrere Ursachen haben: ungesundes Verhalten, z.B. Tabak- oder Alkoholkonsum, mangelnde Bewegung, keine ausgewogene Ernährung, mangelnde Adhärenz, mit einer Depression assoziierte neuroendokrine Störung, entzündliche Komponenten, wie z.B. erhöhte Spiegel von Interleukinen, TNF-Alpha oder CRP. (31)

Es besteht eine bidirektionale Assoziation zwischen somatischen Erkrankungen und einer Depression. Eine körperliche Erkrankung kann ebenfalls ein Auslöser einer depressiven Symptomatik sein. (32)

Zu den häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten gehören (nach Häufigkeit geordnet): neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen; psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen und Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen. In der zuvor erwähnten Studie von Steffen et al. (2020) litten 64% der Patient\*innen mit einer leichten depressiven Episode, 72% mit einer mittelgradigen depressiven Episode und 78% mit schwerer depressiven Episode an einer psychischen Komorbidität. (31)

### **3.1.8 Therapie**

Unabhängig vom Schweregrad der depressiven Episode wird eine ausführliche Aufklärung und Psychoedukation der Patient\*innen empfohlen (Leitlinie S3 für unipolare Depression). (18)

Generell unterscheidet man drei Phasen der Therapie: Akuttherapie mit dem Ziel der Minderung des Leidendruckes und einer Remission, Erhaltung der Remission und Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe. (23)

#### **Medikamentös**

Bei der Wahl eines geeigneten Antidepressivums soll man das Wirkungsprofil inklusive Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Interaktionen und eventuelle Komorbiditäten beachten. (23)

Leidet ein\*eine Patient\*in an einer leichtgradigen depressiven Episode, deren Symptomatik auch ohne therapeutische Maßnahmen abklingen kann oder lehnt dieser eine medikamentöse Behandlung ab, kann unter Umständen ein „watchfull waitig“ im Ausmaß von 2 Wochen in Erwägung gezogen werden. Jedoch sollen in dieser Zeit Reevaluierungen erfolgen. (18) Besteht die depressive Symptomatik weiter oder nimmt diese zu ist eine Behandlung indiziert. (23)

Bei mittelgradigen depressiven Episoden wird empfohlen jedem\*r Patienten\*in eine pharmakologische antidepressive Therapie anzubieten. (18)

Eine Kombinationstherapie aus Psychotherapie und Pharmakotherapie ist sowohl bei der mittelgradigen als auch der schweren depressiven Episode empfohlen. Ein Vorteil der Kombinationstherapie gilt als nachgewiesen. (18, 23)

Man unterscheidet verschiedene Klassen der Antidepressiva: TZA (tri-/tetrazyklische Antidepressiva), SSRI (selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren), SNRI (selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren), NDRI (Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer), NaSSA (noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressiva), SSNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren) und Melatonin-Agonisten, irreversible und reversible MAO-Hemmer, Phytopharmaka. (18,23) Eine neue Therapieoption besteht durch Ketamin.

Bei einer medikamentösen Therapie ist die Wirklatenz, die meist ca. 2-4 Wochen beträgt, zu beachten. (23) Bei den älteren Patienten\*innen kann die Wirklatenz bis zu 6 Wochen anhalten. (18)

### **Psychotherapie**

Die Psychotherapie kann als Monotherapie bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden. Auch im Falle, dass die medikamentöse Therapie kontraindiziert ist oder von Seiten des\*der Patient\*in nicht erwünscht ist. (23)

Die Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie und der interpersonellen Psychotherapie sind in ihre Wirkung am meisten belegt. (23)

### **Weitere nicht medikamentöse Therapiemethoden**

Zu dieser Gruppe gehören folgende Therapieverfahren: EKT (Elektrokrampftherapie), Schlafentzug (Wachtherapie), Lichttherapie, rTMS (Repetitive transkranielle Magnetstimulation), Vagusnervstimulation. (11)

### **Elektrokrampftherapie (EKT)**

Der genaue Wirkungsmechanismus ist derzeit noch ungeklärt. Es ist aber davon auszugehen, dass die sequenzielle Stimulierung von Transmittersystemen einen antidepressiven Effekt auslöst. Diese Methode gilt als wirksam und sicher. Bei einer schweren depressiven Episode liegt die Remissionsrate bei 60-80%. (11)

### **Schlafentzug bzw. Wachtherapie**

Diese Therapieoption wird als eine ergänzende Maßnahme zur medikamentösen Therapie bzw. zur Psychotherapie empfohlen. Ein Vorteil der Wachtherapie ist die mögliche Überbrückung der Wirklatenzzeit von Antidepressiva. (11)

Bei einem\*iner depressiven Patienten\*in kommt es zur Umgestaltung des REM-Schlafes. Die REM-Schlafphase wird länger und findet im Vergleich zu einem Gesunden früher statt. Die Schlafentzugstherapie soll den gestörten Biorhythmus wieder ins Gleichgewicht bringen, was stimmungsaufhellend wirken dürfte. Der genaue Wirkungsmechanismus gilt jedoch als ungeklärt. (11)

Man unterscheidet partielle und totale Wachtherapie, diese sind nahezu gleich wirksam. Es kommt bei ca. 50 % der Patienten am nächsten Tag nach der Behandlung zu einer merkbaren Verbesserung der Stimmung. Diese hält jedoch nur 1-2 Tage an (16), eine leichte langfristige Besserung findet in max. 15% der Fälle statt. (11)

### **Lichttherapie (Phototherapie)**

Die Hauptindikation ist die saisonale Depression, diese wird auch Winterdepression genannt. Die aktuelle photochemische Hypothese geht davon aus, dass der Impuls über den Tractus retinohypothalamicus an das Gehirn weitergeleitet wird und so serotonerge und teilweise noradrenerge Wirkung auslöst. 60-90% der Patienten sprechen auf die Therapie an, die Wirklatenz beträgt aber 3-7 Tage. (11)

### **Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

Die Stimuli werden präfrontal mittels eines rTMS-Gerätes ohne direkten Kontakt abgegeben. Diese Stimuli erfolgen regelmäßig in einer Sequenz mit einer Frequenz von 1-20 Hertz. (11)

## **Vagusnervstimulation (VNS)**

Hier kommt es zu einer intermittierenden repetitiven elektrischen Reizung des linken nervus vagus. VNS stellt eine Therapiemöglichkeit bei therapieresistenter Depression dar. Für diese Therapie ist eine Operation zur Implantation des Gerätes notwendig. (11)

## **3.2 Ketamin**

Esketamin oder S-Ketamin von Ketamin ist seit 18. Dezember 2019 unter dem Handelsnamen Spravato® in der EU in der Form eines Nasensprays zur Therapie von Depressionen zugelassen. Als Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gilt Janssen-Cilag International NV. (7)

In diesem Kapitel werden allgemeine Merkmale von Ketamin bzw. Esketamin beschrieben.

### **3.2.1 Geschichtliches**

Der Vorgänger von Ketamin, die Substanz mit dem Namen CI-395 (Synonym: Phencyclidin, N-1-phenyl-cyclohexylpiperidine [PCP] chlorhydrat), wurde im Jahr 1926 entdeckt. (33, 34)

Durch den Gebrauch von PCP konnten analgetische und anästhetische Effekte mit nur minimalen unerwünschten kardiovaskulären und respiratorischen Wirkungen erreicht werden. (34) Jedoch verursachte die Substanz häufig starke Nebenwirkungen, wie lebhaftere Träume, Halluzinationen etc. (33)

Im Jahr 1963 war PCP in den USA unter den Handelsnamen Sernyl auf den Markt gekommen und wurde nur bis 1967 aufgrund postoperativ auftretender Dysphorie und Halluzinationen in der Chirurgie und danach nur mehr in der Veterinärmedizin eingesetzt. (33, 34) Die Produktion wurde im Jahr 1978 wegen Missbrauch, wieder eingestellt. (33)

Ketamin (oder CI-581) wurde im Jahr 1962 von der amerikanischen Firma Parke-Davis von Calvin Stevens erstmals erzeugt und wies weniger psychische Nebenwirkungen auf. (6,33) Außerdem besaß Ketamin eine geringere Wirkung und eine kürzere Wirkdauer im Vergleich zu PCP. (33) Im darauffolgenden Jahr wurde Ketamin in Belgien patentiert. (4)

Im Jahr 1985 wurde Ketamin zu der „WHO Essential Medicines List“ hinzugefügt. (35)

Die mögliche Rolle der NMDA-Antagonisten in der antidepressiven Therapie wurde bereits früher unter anderem von Skolnik et al. (1996) thematisiert. (5,36)

Seit 2000 wird über den Einsatz von Ketamin zur Behandlung von Depressionen geforscht. (35)

### **3.2.2 Allgemein**

Ketamin gehört zu Gruppe der Injektionsnarkotika. Es wirkt auch analgetisch, bronchodilatatorisch, Blutdruck- und frequenzsteigernd. Der schnelle Wirkungseintritt ist den lipophilen Eigenschaften zu verdanken, durch die Ketamin die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden kann. (37)

Der Begriff der dissoziativen Anästhesie in Bezug auf Ketamin wurde in der Studie von Domino, Chodoff und Corssen im Jahr 1965 vorgeschlagen. (38) Dieser Zustand wird als veränderter Bewusstseinszustand beschrieben, bei dem die pharyngeale, laryngeale und corneale Schutzreflexe weiter vorhanden und die Augen offen bleiben. (3,4,33) Es wird eine Entkoppelung des Geistes vom Körper, eine sog. außerkörperliche Erfahrung, beschrieben. (4)

In Österreich gehört Ketamin nicht zur Gruppe der Suchtgifte. In den USA gehört Ketamin seit 1999 zur Gruppe der „Class-III-drug“ und zu den kontrollierten Substanzen. (6)

### **3.2.3 Ketamin Charakteristika**

Die chemische Formel von Ketamin lautet: 2-O-chloro-phenyl-2-methylamino-cyclohexanone.(33)

In einem Ketamin als Racemat sind die Enantiomere, S-Ketamin und R-Ketamin, in gleichem Verhältnis enthalten. (33,39)

Das S(+)-Ketamin ist viermal so stark wie das R(-)-Ketamin und doppelt so stark im Vergleich zum Racemat. (33) S-Ketamin ist in Österreich unter dem Handelsnamen Ketanest® S (40) und als Spravato® zur Behandlung von Depressionen (7) bekannt.

### 3.2.4 Anwendungsbereiche

Neben der Depressionsbehandlung wird Ketamin außerdem in der Notfallmedizin eingesetzt, beim Intubieren zur Analgesie, in der Allgemein- und Regionalanästhesie, und als Therapieoption beim Status asthmaticus. (40) Weiters wird Ketamin bei chronischen Schmerzsyndromen eingesetzt. In der Palliativmedizin ist Ketamin eine Möglichkeit zur Vermeidung hoher Opioid-Dosen und eine Alternative im Falle einer Opioidtoleranz. (3)

Eine besondere Rolle spielt Ketamin in Ländern mit niedrigen bzw. mittleren Einkommen und in Kriegs- und Katastrophengebieten, wo zum Teil die Möglichkeit der Monitorisierung nicht ausreichend gegeben ist und fehlende Atemdepression und kardiovaskuläre Stabilität wichtige Faktoren sind. (41)

### 3.2.5 Pharmakokinetik

#### Applikation und Verteilung

Die Halbwertszeit bei einer i.v. Applikation von Racemat beträgt  $132 \pm 32$  min, bei S-Ketamin  $158 \pm 45$  Minuten. Die maximale Wirkung wird sowohl bei Racemat, als auch bei S-Ketamin nach  $3 \pm 1$  min erreicht. (3)

Ketamin besitzt eine hohe Lipophilie und eine niedrige Plasmaproteinbindung (3), diese wird zwischen 10 und 50% beschrieben. (42)

#### Metabolismus

Durch eine nitrogene Demethylierung von Ketamin entsteht Norketamin (42), das als aktiver Metabolit gilt (33). Die Demethylierung von S-Ketamin durch CYP3A4 erfolgt schneller als bei R-Ketamin. Norketamin wird in weiterer Folge zu Hydroxynorketaminen und Dehydronorketamin metabolisiert. Je nach hydrolysiertes Position des Cyclohexylringes werden verschiedene Hydroxynorketamine unterschieden. Ein alternativer Weg der Entstehung von Dehydronorketamin erfolgt durch die Dehydrierung von 5-Hydroxynorketamin. (42)

Es werden auch andere Metaboliten von Racemat beschrieben: Hydroxyphenylketamin und 4- und 6-Hydroxyketamine. (42)

Die Toleranzbildung gegenüber Ketamin kann zum Teil durch eine inhibierende Wirkung auf manche Cytochrome, die zu dem Komplex P450 gehören, erklärt werden. (33)

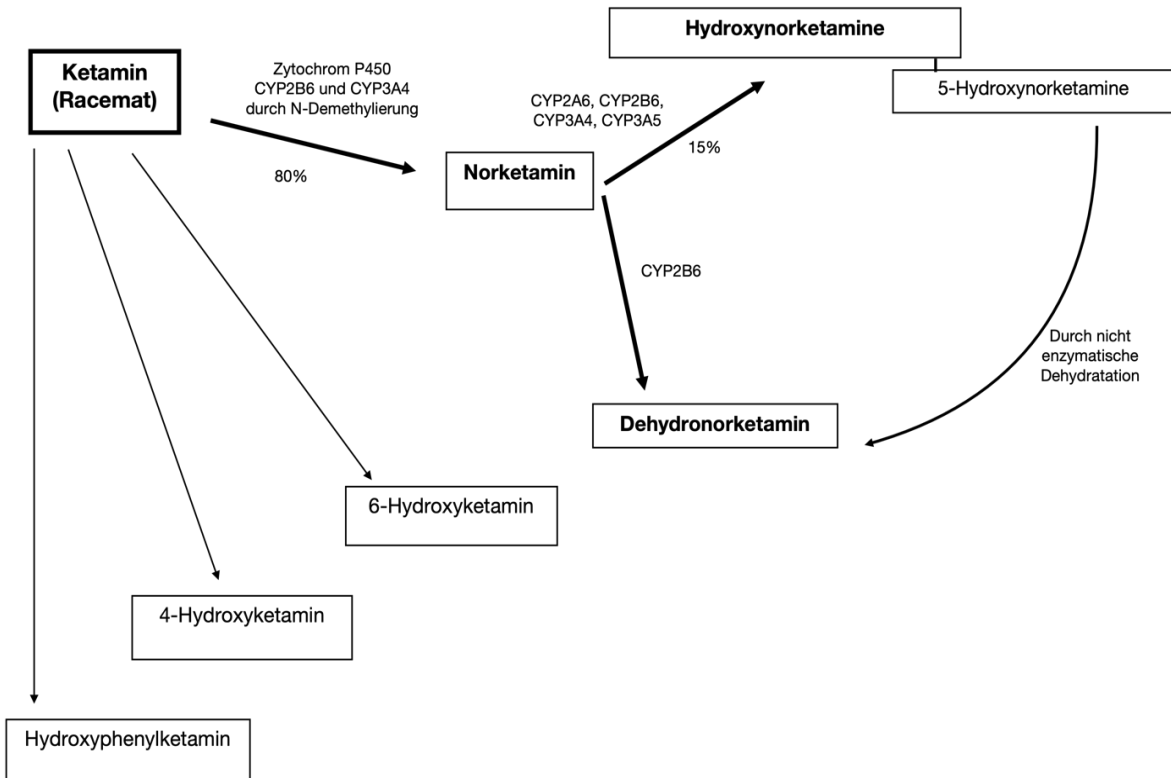


Abbildung 2: Metabolismus. Vereinfachte Darstellung nach (33,42)

### Elimination von Ketamin

In erster Linie wird Ketamin renal ausgeschieden. Ungefähr 80% wird nach der Glucuronidierung von Hydroxyketamin und Hydroxynorketamin mit dem Harn und der Galle ausgeschieden. (42) Fäkal werden ca. 3% ausgeschieden. (3)

Die Clearance von Ketamin entspricht dem Leberblutfluss und beträgt 1000-1600 ml/min. Bemerkenswert ist auch der Unterschied der Clearance je nach Geschlecht, diese kann bei Frauen um 20% höher sein als bei Männern. (33)

Unterschiede zwischen den Eliminierungshalbwertszeiten und der systemischen Clearance von Racemat (2-4 Stunden;  $14,8 \pm 1,7 \text{ ml/kg}$ ) und S-Ketamin (ca. 5 Stunden;  $26,3 \pm 3,5 \text{ ml/kg}$ ) werden beschrieben. (42)

## Unterschiede S und R Ketamin

Tabelle 1: S-Ketamin vs. R-Ketamin

<b>S-Ketamin</b>	<b>R-Ketamin</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ca. 4-mal höhere Affinität für den NMDA-Rezeptor(42, 43)</li> <li>▪ Ausgeprägtere analgetische und anästhetische Wirkung (39,37)</li> <li>▪ Potenterer Agonist am <math>\mu</math> Opioid-Rezeptor (39)</li> <li>▪ Weniger potenterer Agonist am Sigma Rezeptor (39)</li> <li>▪ Weniger Schläfrigkeit, Trägheit und kognitiven Störungen (39)</li> <li>▪ Bessere Steuerbarkeit (3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 16% geringere Clearance (44)</li> <li>▪ Zeigt stärkere und längere antidepressive Wirkung in Nagetiermodellen (43)</li> <li>▪ Scheint geringere Missbrauchsanfälligkeit bei Nagetieren zu haben (43)</li> <li>▪ Scheint weniger psychomimetische Nebenwirkungen bei Nagetieren zu haben (43)</li> </ul>

## Applikationsarten von Ketamin

Tabelle 2: Übersicht der Applikationsformen von Ketamin

<b>Darreichungsform</b>	<b>Bioverfügbarkeit</b>	<b>Besonderheiten</b>
<b>Intravenös</b>		Wirkungseintritt: innerhalb von Sekunden (3, 45)
<b>Intramuskulär</b>	93% (3,42)	Vorteil: schnelle Resorption (3), Applikation im Notfall möglich (42) Wirkungseintritt: 3-5 min (45)
<b>Intranasal</b>	45-50%(3,42)	Möglicherweise unkontrolliertes Schlucken (3); Vorteil: weniger invasiv, schnelle systemische Absorption (42) Maximaler Effekt nach 20 min (3)
<b>Oral</b>	17-24% bei Racemat	First-pass-Effekt (46)

	8-11% bei Esketamin (46)	
<b>Rektal</b>	25-30% (42)	Wirkungseintritt: 5-10 min (45)
<b>Epidural</b>		Obsolet, da neurotoxisch (47)

### 3.2.6 Allgemein bekannte Nebenwirkungen von Ketamin

Zu den häufigsten Nebenwirkungen (6-12% der Patient\*innen) zählen: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Doppelbilder, Schläfrigkeit, Dysphorie und Verwirrtheit. (48)

In Bezug auf kardiovaskuläres System werden folgende Nebenwirkungen beschrieben: Tachykardie, Hypertonie (48), Zunahme der Ejektionsfraktion und des Verbrauchs von Sauerstoff durch das Myokard (49), Arrhythmien (48). Bei den Patient\*innen, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, kann es zur einer linksventrikulären Dysfunktion kommen. (48)

Darüber hinaus werden aber auch Hypotonie und Bradykardie als mögliche Nebenwirkungen angegeben. (48) Dies wurde in Verbindung mit Hypovolämie und hoher Dosierung beschrieben. (50)

Respiratorisch kann eine zu schnelle i.v. Gabe oder Überdosierung von Ketamin zu einer Atemdepression führen (45, 37). Außerdem zählen Laryngospasmus, Apnoe und Hypersekretion (laryngeal und tracheal) zu respiratorischen Nebenwirkungen (48). Darüber hinaus wirkt Ketamin bronchodilatatorisch (49).

Eine mögliche Erhöhung des intrakraniellen Druckes wird infolge von einer gesteigerten Gehirndurchblutung beschrieben. (37,49). Jedoch wird eine Senkung der ICP durch Applikation von S-Ketamin ebenfalls beschrieben. (51)

Zu den möglichen psychiatrischen Nebenwirkungen gehören: Amnesie, Dissoziation, Angstzustände, irrationales Verhalten, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Dysphorie, Delirium, Flashbacks, Schlafstörungen, ungewöhnliche Gedanken und Erregungszustände. (48) In einem dissoziativen Zustand können sog. „bad trips“ mit visuellen Halluzinationen auftreten. Diese können durch akustische Reize verstärkt

werden und trotz des erzeugten amnestischen Effekts erinnerlich sein. Das Auftreten und die Ausprägtheit dieser „bad trips“ kann durch die Gabe von Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika vermindert werden. (49)

Allergische Reaktionen sind in unterschiedlicher Ausprägung (Anaphylaxie, Schwellung der Lippen oder Zunge etc.) möglich. (48)

Weiters werden Hyperakusis, Hypersalvation (51), Anstieg des Augeninnendruckes, Doppelbilder, Auftreten von Nystagmus und Krämpfe (48) als Nebenwirkungen aufgelistet.

Selten können Schmerzen, ein Erythem oder ein Ausschlag an der Stelle der Injektion auftreten. (48) Appetitlosigkeit wird ebenfalls beschrieben. (48)

Erhöhter Muskeltonus, Muskelbewegungen und Muskelsteifigkeit und Spasmen werden ebenfalls aufgeführt. (48)

Bei einer Anwendung, die länger als 3 Tage dauert ist die Möglichkeit der Entwicklung der Hepatotoxizität zu beachten. (52)

Zu den Schäden, die nach einer Anwendung von einem Monat bis Jahre entstehen können, zählen: Nierenschädigung, Hydronephrose, Zystitis (inklusive hämorrhagischer Zystitis) und Harnleiterstörungen. (52)

Mögliche Nebenwirkungen von Spravato® laut der Zulassung der European Medicines Agency (EMA) sind am häufigsten: Dissoziation, Schwindel, Cephalaea, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, eine Erhöhung des Blutdruckes, Vertigo, Emesis und Nausea. (53) Im Kapitel 3.4 wird auf die Nebenwirkungen von Ketamin bzw. Esketamin im Rahmen einer antidepressiven Therapie näher eingegangen.

### **3.2.7 Wechselwirkungen**

Ketamin verstärkt die Wirkung anderer Sympathomimetika und der Sedativa. (45)

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe mit Vasopressin, Hypnotika, Neuroleptika und Opiaten geboten. (54)

Benzodiazepine scheinen der Demethylierung von Ketamin entgegenwirken zu können, demzufolge wird die Ketamin- Wirkung verlängert. (33, 55)

Eine gleichzeitige Ketamin-Gabe mit Xanthinen (Theophyllin oder Aminophyllin) und Ergmetrin ist kontraindiziert. (40)

Eine gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut, Rifampizin) und Ketamin führt zur Verminderung der Ketamin- Wirkung. Auch der Konsum eines Grapefruitsaftes (CYP3A4-Hemmer) kann die Wirkung des Ketamins beeinflussen, indem der Saft den Plasmaspiegel des Ketamins erhöht. (54) Clarithromycin gehört ebenfalls zu den Enzyminhibitoren. (33)

Eine Wechselwirkung mit Schilddrüsenhormonen führt zur Erhöhung des Blutdruckes und der Herzfrequenz. (55)

### **3.2.8 Besondere Warnhinweise zu Ketamin und Esketamin**

Bei der Anwendung von S-Ketamin bei Patient\*innen mit Störungen der Leberfunktion, z.B.: bei Leberzirrhose und damit verbundener möglicher verlängerter Wirkung ist eine Dosisreduktion zu beachten. (40)

Laut EMA ist keine Anpassung der Dosierung für nasale Verabreichung von Esketamin bei leichter bis mittelschwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung notwendig. Allerdings ist Esketamin in einer Dosierung von 84mg (empfohlene Höchstdosis) bei einer mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig einzusetzen. Vor einer Applikation bei Patient\*innen mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird abgeraten. (53)

Weiters ist Ketamin vorsichtig einzusetzen bei: (40)

- Glaukom und sonstigen Erkrankungen oder Eingriffen, bei denen keine Augeninnendrucksteigerung stattfinden darf
- Instabiler Angina pectoris
- Herzinsuffizienz
- Aktuell alkoholisierte Zustand, chronischer Alkoholkonsum
- Nicht ausreichend eingestellter Hyperthyreose
- Gefahr der Uterusruptur, Nabelschnurvorfal

### **3.2.9 Kontraindikationen von Ketamin, Esketamin**

Die folgenden Kontraindikationen beziehen sich auf die intranasale Anwendung von Esketamin in der Psychiatrie: (53, 56)

- nicht ausreichend eingestellte arterielle Hypertonie
- Z.n. kardiovaskulären Ereignissen innerhalb der vergangenen 6 Wochen
- Anamnestisch Z.n. intrazerebraler Hämorrhagie
- Aneurysmen, inkl. Aneurysmen der intrakraniellen Gefäße, der Aorta thoracica oder der Aorta abdominalis sowie der peripheren Arterien
- Bei Patient\*innen, bei denen es zu einem schwerwiegenden Risiko durch die Erhöhung des Blutdruckes oder des intrakraniellen Druckes kommen kann
- Überempfindlichkeit gegen Ketamin oder Esketamin, sowie sonstige Inhaltsstoffe
- Schwangerschaft (mögliche fetale Schäden), Stillen (8,53,56)

Darüber hinaus ist Esketamin bei Präeklampsie und Eklampsie kontraindiziert. (40)

### **3.2.10 Missbrauch und Suchtpotential**

Bei der Verwendung von Ketamin ist die Entstehung der Toleranz im Falle einer positiven Anamnese von Missbrauch oder Abhängigkeiten von einem Arzneimittel mit einem Abhängigkeitspotential in Betracht zu ziehen. Außerdem kann dies zu einer erneuten Abhängigkeit führen. (52)

Ketamin kann Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Desorientierung und das erneuerte Erleben von Gefühlen aus der Vergangenheit auslösen. (52)

Bei einem Ketaminkonsum kommt es in der Regel schnell zu einer Toleranzentwicklung. (57)

Laut dem europäischen Drogenbericht von 2018 wurden etwa 1800 Beschlagnahmen im Ausmaß von ca. 83 kg Ketamin in 14 Ländern gemeldet, in erster Linie: in Dänemark, Italien und im Vereinigten Königreich. Es werden ebenfalls 50 Beschlagnahmen in Norwegen beschrieben. (58) Aus dem

Drogenbericht aus dem Jahr 2019 sind folgende Daten zu entnehmen: Meldungen von 16 Ländern mit etwa 2000 Beschlagnahmen. Am meisten betroffene Länder waren Belgien, Frankreich und das Vereinigte Königreich. (59)

Die Prävalenzschätzungen des missbräuchlichen Ketaminkonsums sind niedrig. Im Jahr 2016 lag die 1-Jahres-Prävalenz unter 15-34 jährigen im Vereinigten Königreich bei 0,8% und in der Tschechischen Republik und Rumänien bei 0,1%. (58) Im Jahr 2017 betragen die Prävalenzschätzungen für missbräuchlichen Ketaminkonsum unter 16-34-jährigen 1,7% im Vereinigten Königreich und 0,6% in Dänemark. (59)

Im „The Surgeon General’s Report on Alcohol, Drugs, and Health“ wird die Lebenszeitprävalenz (anhand der Daten aus dem Jahr 2015) in der Altersgruppe ab 12 Jahren für den illegalen Konsum von Ketamin mit 1,1% beschrieben. (60)

Aktuelle Konsumraten werden als niedrig beschrieben. Ketamin befand sich im Jahr 2017 jedoch unter den wichtigsten 25 Drogen bei 7267 Notfällen in den teilnehmenden Krankenhäusern in 18 europäischen Ländern auf der Stelle 17 (nach Cannabis, Clonazepam, Diazepam etc.) (59)

Im Jahr 2007 haben Nutt et al. mittels Neun-Kategorien-Matrix (drei Hauptgruppen, jeweils 3 Untergruppen) und mithilfe von zwei Expertengruppen die Schädlichkeit verschiedener illegaler Substanzen bewertet. Als Referenz dienten 5 legale Substanzen (Alkohol, Khat, Alkylnitrite, Tabak und Lösungsmittel). Zu den 9 Kategorien gehörten körperliche Schäden (akut, chronisch, durch intravenöse Verabreichung verursacht), Abhängigkeit (Intensität der Freude, psychische Abhängigkeit, physische Abhängigkeit) und soziale Schäden (durch Intoxikation, andere soziale Schäden und Kosten im Gesundheitswesen). Gemäß dieser Beurteilung besaß Ketamin ein niedrigeres psychisches und physisches Abhängigkeitspotential als Heroin, Kokain, Barbiturate, Alkohol, Straßen-Methadon, Benzodiazepine und Amphetamine. Jedoch wies Ketamin ein höheres psychisches und physisches Abhängigkeitspotential als zum Beispiel LSD, Gammahydroxybuttersäure auf. (61)

Laut SAMHA (Substance Abuse and Health Services Administration) ist die ketaminbedingte Anzahl der drogeninduzierten Aufenthalte in der Notaufnahme im Jahr 2005 von 303 auf 1550 im Jahr 2011 gestiegen. (62)

Im Dezember 2015 wurde von der WHO zum vierten Mal entschieden, Ketamin nicht unter internationale Kontrolle zu setzen, da eine Kontrolle den Zugang zu einem einzig verfügbaren Anästhetikum und Analgetikum in manchen Ländern limitieren würde und es dadurch zum Überwiegen des medizinischen Nutzens gegenüber den Gefahren des Missbrauchs und seinen Folgen kommt. (41)

Rechtlich wird Ketamin in Österreich im neuen „Psychoaktive Substanzen Gesetz“ (NPSG) erfasst und fällt nicht ins Suchtmittelgesetz. (6,63)

In einer Phase 1 placebokontrollierten crossover Studie mit 41 Teilnehmer\*innen wurde das Missbrauchspotential von Esketamin in der Form von Nasenspray in einer Dosierung von 84 und 112 mg bewertet. Dabei diente intravenös appliziertes Ketamin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg für 40 Minuten als positive Kontrolle. Die Teilnehmer\*innen bewerteten die Beliebtheit (engl.: „drug liking“) der verabreichten Substanz. Die Bewertungen erfolgten mittels 100-Punkte visueller Analogskala. Die Beliebtheit von Ketamin und Esketamin wurde ähnlich bewertet. Sowohl Esketamin, als auch Ketamin wurden im Vergleich zu Placebo höher bewertet. (64)

### **3.2.11 Mögliche Folgen des Missbrauchs von Ketamin**

Zu den neurokognitiven Folgen eines Ketaminmissbrauchs gehören Beeinträchtigung des Redeflusses, des verbalen Lernens, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses und des visuellen Erkennungsgedächtnisses. (65)

Morgan, Muetzelfeldt und Curran (2010) haben im Rahmen einer Längsschnittstudie mit 150 Teilnehmer\*innen die langfristigen Folgen von Ketamin-Konsum untersucht. Bei den häufigen Nutzer\*innen, die Ketamin häufiger als 4 mal pro Woche konsumiert haben, wurde eine anhaltende Herabsetzung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und des Gedächtnisses in Bezug auf Mustererkennung beschrieben. Die Verschlechterung der Leistungen korrelierte mit der Zunahme des Konsums. Außerdem wurde in dieser Gruppe eine tendenziell schlechtere Leistung beim verbalen Erkennungsgedächtnis beschrieben. (66)

In der Gruppe der häufigen Nutzer\*innen zeigten sich außerdem stärkere dissoziative Symptome und ein häufigeres Auftreten einer Wahnsymptomatik. (66)

In der Studie von Tang et al. wurden 51 aktuell Ketaminkonsumierende, 49 ehemals konsumierende und 100 Kontrollpersonen untersucht. Kognitive Defizite konnten nur bei aktuell konsumierenden Personen festgestellt werden. (67)

Im Jahr 2019 haben Tang et al. eine Längsschnittstudie durchgeführt in der 114 Ketamin konsumierende Personen zum Anfang der Studie und nach 12 Wochen Abstinenz mittels verschiedener Instrumente bezüglich ihren verbalen und visuellen Gedächtnisfunktionen und Exekutivfunktionen untersucht wurden. Diese besserten sich zu dem Zeitpunkt der zweiten Messung. (68)

Bei der Langzeitanwendung relevante urologische Störungen sind auch bei Missbrauch von Ketamin von Bedeutung. (52) Die urologischen Symptome können sowohl den oberen (als Hydronephrose und Flankenschmerzen), als auch den unteren Harntrakt (lower-urinary tract symptoms, sog. LUTS) betreffen. Die Beteiligung des unteren Harntraktes kann sich als Blasenfunktionsstörungen, als Beeinträchtigung der Häufigkeit, Dringlichkeit der Harnentleerung, als Nykt- und Dysurie, Dranginkontinenz und manchmal als dolente Hämaturie äußern. (65)

Mögliche hepatobiliäre Folgen werden im Sinne von erweiterten Gallengängen und Schädigung dieser beschrieben. Klinisch präsentierten sie sich als rezidivierende epigastrische Schmerzen.

Darüber hinaus wird über gastrointestinale Beschwerden in Form von rezidivierender Emesis, welche gehäuft vor oder zeitgleich mit den urologischen Symptomen auftreten, berichtet. (65)

Außerdem werden als mögliche langfristige Folgen Flashbacks und Depressionen erwähnt. (60)

Nach dem Absetzen von Ketamin kommt es in der Regel zu keiner Entzugssymptomatik, jedoch ist diese auch möglich. Die Symptome können innerhalb von 24 Stunden auftreten. Zu den möglichen akuten Symptomen gehören: Zittern, Tremor, Übelkeit, Tachypnoe, Fatigue, Wut, Depressionen, Wahnideen, Halluzinationen und Schlaflosigkeit. Die akute Symptomatik kann ca. 3 Tage

anhalten. Danach mildern sich die Entzugssymptome, können jedoch für 2 Wochen bestehen bleiben und anschließend kommt es zur Stabilisierung. (57)

### **3.2.12 Wirkungsmechanismus**

Ketamin gilt als nicht kompetitiv wirkender Antagonist an N-Methyl-D-Aspartat- oder kurz NMDA-Glutamat-Rezeptoren. (3,5,6,33,49)

Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, um den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus zu erforschen, der für die antidepressiven Effekte von Ketamin bzw. Esketamin verantwortlich sein könnte. Jedoch scheint dieser noch nicht vollständig geklärt zu sein und bedarf weiterer Forschung. (69,70,71,72,73) In diesem Kapitel werden mögliche Ansätze bzw. Faktoren, die für die Ketaminwirkung von Bedeutung sein dürften, beschrieben.

#### **Glutamat**

Glutamat, ein exzitatorischer Neurotransmitter, wird an den verschiedenen Rezeptoren gebunden. Es werden inotrope und metabotrope Rezeptoren unterschieden. Zu den inotropen gehören NMDA-, AMPA- ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat) und Kainat Rezeptoren. (74)

Laut einem hypothetischen Wirkungsmechanismus führt die Gabe von Ketamin zur Blockierung der NMDA-Rezeptoren, dadurch zum Glutamatanstieg, dieser aktiviert die AMPA-Rezeptoren und infolgedessen wird mTOR (mechanistic taret of rapamycin) aktiviert. Als Ergebnis kommt es zur Verstärkung der synaptischen Plastizität. (75,76,72)

Auch ein Anstieg von GABA wird beschrieben. (76)

#### **NMDA**

Hiermit handelt es sich um einen für Na und Ca, nach einer Aktivierung, durchlässigen Kationenkanal. Der Kanal wird mittels Mg blockiert. Diese Blockade wird durch eine Vordepolarisation aufgehoben. NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität und für das Gedächtnis und Lernen. (74)

Im Jahr 1990 haben Trullas und Skolnick die Wirkung der NMDA Antagonisten an

Tiermodellen untersucht und es wurde über Antidepressiva-ähnliche Wirkungen berichtet. (77)

Memantine ist ein selektiver NMDA Antagonist, der jedoch eine geringere Affinität zu dem NMDA Rezeptor aufweist. In einer placebokontrollierten Studie von Zarate et al. erwies sich Memantine bei Patient\*innen mit Major Depression als nicht wirksam. (78)

In einer Folgestudie von Omranifard et al. wurde Memantine in Kombination mit Citalopram im Vergleich mit der Kombination von Placebo und Citalopram untersucht. Die Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen von Zarate et al. überein, die Memantine-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Placebo-Gruppe. (79)

Die Habenulae stellen sogenannten Anti-Belohnungszentrum dar. In den Nagetiermodellen der Depression wurde eine erhöhte Burst-Aktivität beschrieben. Eine antidepressive Wirkung von Ketamin könnte durch die Blockade der Burst-Aktivität in den lateralen Habenulae erfolgen, indem die NMDA und T-Typ Kalziumkanäle blockiert werden. (69)

## **AMPA**

Bei den AMPA-Rezeptoren findet in erster Linie Na-Einstrom in die Zelle statt, was eine schnelle Depolarisation und Reizweitergabe bewirkt. (74)

Im Jahr 2011 wurde an Tiermodellen ein Versuch der Aufhebung der Ketaminwirkung mittels subkutan applizierter AMPA-Rezeptor Antagonisten durchgeführt. Dies führte teilweise zur Aufhebung der Wirkung und lässt darauf schließen, dass eine Aktivierung der AMPA-Rezeptoren eine wichtige Rolle für die antidepressive Wirkung von Ketamin spielen könnte. (80)

In einer, im Jahr 2018 publizierten Studie, von Yang et al. wurde berichtet, dass AMPA-Rezeptor Antagonisten die antidepressive Wirkung von S-Norketamin nicht blockierten. (70)

## **BDNF und VEGF**

Bei BDNF (brain-derived neurotrophic factor) handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, der die Aufrechterhaltung der Neuronen sowie die Neuro- und Synaptogenese bewirkt. (71)

Eine Upregulierung von BDNF dürfte von Bedeutung für die synaptische Plastizität sein. In einer Studie von Woelfer et al. (2019) wurde ein Anstieg von BDNF nach einer Ketamin-Gabe beschrieben. An dieser Studie nahmen gesunde Personen teil. Darüber hinaus wird eine Abnahme der RSFC (resting state functional connectivity) im Bereich des dorsomedialen präfrontalen Kortex beschrieben. (81)

In einer späteren Studie von Caliman-Fontes et al. (2021) wurde Ketamin und Esketamin den Patient\*innen mit behandlungsresistenter Depression einmalig appliziert. Die Autoren berichten über keine signifikanten Änderungen des BDNF-Spiegels nach der Gabe von Ketamin bzw. Esketamin. Die Messungen vom BDNF-Spiegel fanden 24 Stunden und 7 Tage nach der Applikation statt. (82)

TRKB (tyrosine kinase receptor) ist ein Rezeptor für BDNF. Eine im März 2021 veröffentlichte Studie von Casarotto et al. postuliert, dass sich Ketamin an TRKB bindet und dadurch wird die synaptische Plastizität gefördert. Der Cholesterin Spiegel scheint für die Bindung an TRKB Rezeptor auch von Bedeutung zu sein. (83)

In einer Tierstudie berichten Choi et al., dass hippocampale VEGF (engl.: vascular endothelial growth factor) Expression ein notwendiger, jedoch nicht der einzige Faktor, in der antidepressiven Wirkung von Ketamin sei. (84)

Deyama et al. beschreiben, dass es zur, durch Ketamin ausgelösten, Freisetzung und Expression von BDNF und VEGF kommt. Dies erfolgt in den Bereichen von medialem präfrontalem Kortex und Hippocampus und beeinflusst die Neurogenese positiv. Außerdem kommt es zur Anzahlerhöhung und Funktionsverbesserung der Synapsen auf den Dornenfortsätzen (engl. spine synapses). (72)

## **Opiod-Rezeptoren**

In einer im Jahr 2018 publizierten randomisierten doppelblinden crossover Studie wurde Naltrexon 50mg (Opiodrezeptor-Antagonist) mit Placebo verglichen. Eine Gruppe erhielt Placebo und Ketamin, die andere dagegen Naltrexon und Ketamin, wobei Naltrexon bzw. Placebo vor Ketamin appliziert wurde. Die Ketamin Dosierung betrug 0,5mg/kg. Es wird eine signifikant geringere Besserung bei Naltrexon-Ketamin beschrieben. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Aktivierung der Opiodrezeptoren für die akute antidepressive Wirkung des Ketamins erforderlich ist. (85)

In einem Letter warnt Sanacora vor einer Überinterpretation der Ergebnisse der obengenannten Studie von Williams et al. Es sei anhand der vorliegenden Daten nur eine Aussage bezüglich erforderlicher, funktionierender Opiodrezeptoren für die antidepressive Wirkung des Ketamins möglich. (86)

In einer Studie von Klein et al. an Nagetieren aus dem Jahr 2020 wurde versucht, durch die Aktivierung von  $\mu$ -Rezeptoren mittels Morphin, Ketamin-ähnliche Effekte auszulösen. Da es dadurch zu keiner antidepressiven Wirkung gekommen ist, gehen die Autoren davon aus, dass eine Aktivierung von  $\mu$ -Rezeptoren nicht ausreichend ist. Die Autoren gehen von einer Interaktion zwischen NMDA und Opiod-Rezeptoren für die antidepressiven Effekten von Ketamin aus. (87)

## **Sonstige mögliche Ansätze**

Aus Studien an Rattenmodellen geht hervor, dass bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor involviert sein könnte. (88)

Es gibt Hinweise, dass Metabolite von Ketamin von Bedeutung sein können. Laut Zanos et al. spielt ein Metabolit von Ketamin, nämlich (2R,6R)-Hydroxynorketamin bei Mäusen eine wichtige Rolle bei der antidepressiven Wirkung. (89)

In einer klinischen Studie von Grunebaum et al. wird postuliert, dass ein hoher Plasmaspiegel von (2R,6R)-Hydroxynorketamin mit einer geringeren antidepressiven und antisuizidalen Wirkung verbunden ist. (90)

Auch die Veränderungen der Größe der Astrozyten im Hippocampus bei Nagetieren infolge der Esketamin Applikation werden beschrieben. (91)

Darüber hinaus gibt es Daten über eine Senkung der inflammatorischen Zytokinspiegel infolge der Ketamin Applikationen und eine Assoziation mit der Besserung der Symptomatik. (92)

Park et al. berichten dagegen über keinen bestehenden Zusammenhang zwischen den Zytokinspiegeln und antidepressiven Veränderungen infolge einer Ketamin-Gabe. (93)

### **3.3 Antidepressive und antisuizidale Wirkung**

Es wurde eine Reihe von randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt, in denen die Wirkung von Ketamin oder seinem Enantiomer, Esketamin, auf die Depression und Suizidalität untersucht wurde. (5, 94-137) Bei den TRANSFORM 1-3 (123, 124, 127), SUSTAIN-1,2 (117,139) und ASPIRE I (132) und II (135) Studien handelt es sich um Phase 3 Studien. Derzeit wird SUSTAIN-3 mit 1148 Teilnehmer\*innen als open-label Studie zur weiteren Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Esketamin in Form von Nasenspray durchgeführt. (138)

Bei der in Tabelle 3 nicht aufgeführten Studie von Wajs et al. (SUSTAIN-2) handelt es sich um eine open label Studie, in der Esketamin intranasal adjuvant zu einem oralen Antidepressivum appliziert wurde. Die Dosierungen betragen 28 oder 56 oder 84 mg. Die Gabe erfolgte zweimal pro Woche für 4 Wochen und anschließend einmalig jede Woche oder jede zweite Woche für 48 Wochen, bei denjenigen, die auf die Therapie ansprachen. Die von Wajs et al. beschriebene Responserate betrug 76,5% und die Remissionsrate 58,2% nach 48 Wochen. (139)

Bei einer intranasalen Applikation beschreiben Popova et al. nach 28 Tagen eine Ansprechrate von 70,2% und eine Remissionsrate von 52,5%. Laut Popova et al. betrug die NNT (number needed to treat) 6 für das Ansprechen und 5 für eine Remission. (123)

In der TRANSFORM-3 Studie betrug die NNT am 28. Tag für das Ansprechen 8 und für eine Remission 10. (127)

Anhand der Daten aus vier Phase 3 Studien lag die NNT bei der Gabe von Esketamin in Form eines Nasensprays zusätzlich zu den oralen Antidepressiva laut Citrome et al. bei 8. Außerdem beschreiben die Autoren, dass eine akute Besserung durch die Gabe von Ketamin als Nasenspray in einer Kombination mit

Antidepressivum dreimal wahrscheinlicher ist, als der Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. (140)

Bei der oralen Applikation in einer Studie von Domany et al. betrug die NNT 3,7. (125)

In dem im Jahr 2013 von Harihar et al. publizierten Case Report werden zwei (23- und 21-jährigen) Patienten, mit einer aktuellen Depression bzw. einer vorbehandelten rezidivierenden depressiven Episode beschrieben. In beiden Fällen wird über die Suizidideen berichtet. Die psychiatrische Einschätzung fand mittels Hamilton Depression Rating Scale statt. Beide Patienten erhielten zweimalig Ketamin i.m. in einer Dosierung von 0,5 mg/kg in einem Abstand von 3 Tagen. Die HRDS wurde immer 2 Std nach der Applikation bewertet. Nach dem ersten Bolus konnte beim ersten Patienten eine Verbesserung der Punktzahl von ursprünglich 17 auf 4 erreicht werden. Nach dem zweiten Bolus von 10 auf 7. Bei dem zweiten Patienten sanken die Scores von 21 auf 6 bzw. von 13 auf 6. (141)

In einer Studie von Ionescu et al. im Jahr 2016 erhielten 26 an MDD erkrankte Teilnehmer\*innen Ketamin in einer Dosierung von 0.5 mg/kg über 45 min oder Placebo. Werte der Concise Health Risk Tracking und der Hamilton Depression Rating Scale sanken stärker ab, bei denjenigen, die an einer ängstlichen Depression litten. Dies lässt vermuten, dass Ketamin bei ängstlichen Depressionen eine besonders gute Wirkung zeigt. (110)

In einem weiteren RCT mit 99 Teilnehmer\*innen von Salloum et al. (2019) wurde im Gegensatz kein signifikanter Unterschied zwischen den Patient\*innen mit einer ängstlichen und nicht ängstlichen therapieresistenten Depression beobachtet. (142)

Interessant ist auch, dass Ketamin bei gesunden Personen eine depressive Symptomatik auslösen kann. (120)

Die antisuizidale Wirkung von Ketamin scheint nicht mit der antidepressiven Wirkung verbunden zu sein. (143)

Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Esketamin in einer Langzeitbehandlung muss noch weiter erforscht werden. (144)

### **Racemat, Esketamin, R-Ketamin**

In den meisten randomisiert kontrollierten Studien wurde Racemat untersucht. (5, 94-107, 109-115, 118-122, 125, 126, 128-131, 133, 134,137)

Bei Spravato ® handelt es sich um Esketamin. (7)

In einer Studie an jungen Mäusen zeigte R-Ketamin eine schnelle und langanhaltende antidepressive Wirkung nach einer einmaligen Gabe. (145) In den Nagetiermodellen gibt es die Evidenz, dass R-Ketamin eine effektivere und länger anhaltende Wirkung als S-Ketamin besitzt. (146,147)

Correlia-Melo et al. verglichen als erste in einer randomisiert kontrollierten Studie Ketamin und Esketamin. Die Autoren postulieren, dass Esketamin dem Ketamin bei therapieresistenter Major Depressive Disorder 24 Stunden nach den Infusionen nicht unterlegen ist. (128)

In einer Metaanalyse verglichen Bahji, Vazquez und Zarate (2021) intravenös appliziertes Racemat und intranasal verabreichtes Esketamin. In der Analyse waren 24 Studien mit insgesamt 1877 Teilnehmer\*innen inkludiert. Das Racemat führte zu signifikant höheren Ansprech- und Remissionsraten. Außerdem wurde die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen beim Racemat geringer als bei Esketamin beschrieben. Zwischen den Gruppen der Patient\*innen mit einer Diagnose Major Depressive Disorder und einer bipolaren Depression sowie zwischen denen, die an therapieresistenten Depressionen litten und denen, die den Kriterien einer therapieresistenten Depression nicht erfüllten, wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung festgestellt. (148)

Tabelle 3: Randomisiert kontrollierte Studien, in denen die antidepressiven und antisuizidalen Wirkungen von Ketamin und Esketamin bei i.v., i.n. und p.o. Applikation untersucht wurde

Studie	Studienart	Erkrankung	N	Substanz	Dosierung	Form	Änderung der depressiven Symptomatik	Änderung der Suizidalität
Berman et al. (2000) (5)	RCT Doppelblind Crossover	MDD	9	Ketamin oder Placebo	0.5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	HDRS (25): Signifikante Verbesserung innerhalb der 72 Std. nach der Applikation	HDRS: Signifikante Verringerung der Suizidalität (p=0,02)
Kudoh et al. (2002) (94)	RCT Parallelisiert	MDD	95	Gruppe A und C: Propofol + Fentanyl + Ketamin Gruppe B: Propofol + Fentanyl	1.0 mg/kg; einmalig	i.v.	HDRS (21): Signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B am 1. Tag nach der Applikation; jedoch nicht am Tag 3	HDRS: Signifikanter Unterschied in Bezug auf suizidale Tendenzen am nächsten Tag in der Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B
Zarate et al. (2006) (95)	RCT Doppelblind Crossover	TR-MDD	18	Ketamin oder Placebo	0.5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	- Signifikante Verbesserung innerhalb von 110 min nach der Ketamin-Gabe, - anhaltend für 1 Wo	
Diazgranados et al. (2010) (96)	RCT Doppelblind	MDD	33	Ketamin oder Placebo	0.5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	HDRS, MADRS: Signifikante Besserung der Depression und Angst BDI: Signifikante Besserung der Hoffnungslosigkeit	SSI: signifikante Verbesserung innerhalb von 40 min.; anhaltend für 4 Std.
Diazgranados et al. (2010) (97)	RCT Doppelblind Crossover	TR-BD	18	Ketamin oder Placebo	0.5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	- Signifikante Besserung der depressiven Symptome innerhalb von 40 min - anhaltend für 3 Tage	Bei einem Patienten 1 Tag nach der Applikation wird eine Verschlechterung der Suizidgedanken beschrieben

Zarate et al. (2012) (98)	RCT Doppelblind Crossover	BD	15	Ketamin oder Placebo	0.5 mg/kg; einmalig	i.v.	Signifikante Besserung der depressiven Symptome innerhalb von 40 min	MARDS: signifikante Besserung in Bezug auf Suizidgedanken von 40 min bis 3 Tagen nach der Applikation HDRS: 40-80 min nach der Gabe und am 2. Tag BDI: 40 min-2.Tag und 10. Tag
Sos et al. (2013) (99)	RCT Doppelblind Crossover	MDD	30	Ketamin oder Placebo	0.54 mg/kg über 30 min; einmalig	i.v.	MARDS: Wirkungsstärke in der Ketamin Gruppe am 1.,4.,7. Tag (nach der Applikation) der Placebo Gruppe überlegen	
Murrough et al. (2013) (100)	RCT Doppelblind Parallelisiert	TR-MDD	73	Ketamin oder Midazolam	0.5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	MARDS: in der Ketamin- Gruppe um 7,95 Punkte niedriger als in der Midazolam-Gruppe; Deutliche Verbesserung nach 24 Stunden; Nach 7 Tage kein signifikanter Unterschied mehr	
Lapidus et al. (2014) (101)	RCT Doppelblind Crossover	MDD	20	Ketamin oder Placebo	50mg; einmalig	i.n.	MARDS: Signifikante Besserung nach 40 min, 24 Std; für 7 Tage anhaltender antidepressiver Effekt	
Price et al. (2014) (102)	RCT	TRD	57	Ketamin oder Midazolam	0.5 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.	Signifikanter Rückgang der Suizidgedanken nach 24 Std. nach der Applikation	

Murrough et al. (2015) (103)	RCT Doppelblind Parallelisiert	Affektive Störungen, Angststörungen	24	Ketamin oder Midazolam	0.5 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.	Kein Unterschied zwischen den Gruppen	- BSI: kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nach 24, nach 72 Std und nach 7 Tagen; signifikanter Unterschied nach 48 Std - MADRS-SI: signifikanter Unterschied nach 24 Std, jedoch kein signifikanter Unterschied 48 Std, 72 Std und 7 Tage nach der Applikation
Downey et al. (2016) (104)	RCT Doppelblind Parallelisiert	MDD	60	Ketamin oder Lanicemin oder Placebo	Ketamin: 0.5 mg/kg über 60 min Lanicemin: 100 mg; einmalig	i.v.	Keine antidepressive Wirkung in der Ketamin-Gruppe	
Hu et al. (2016) (105)	RCT Doppelblind Parallelisiert	MDD (55,6% TR)	30	Escitalopram + Ketamin oder Escitalopram + Placebo	Escitalopram: 10 mg Ketamin: 0,5 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	MADRS: Niedrigerer Score bei Escitalopram+Ketamin Gruppe im Zeitraum 2 Std - 2 Wochen; QIDS-SR: Niedrigere Score bei Escitalopram+Ketamin Gruppe im Zeitraum 2 Std - 72 Std	QIDS-SR (12): signifikante Reduktion der Suizidalität im Zeitraum von 2 Std bis 72 Std nach der Applikation
Burger et al. (2016) (106)	RCT Doppelblind	Depression, Suizidgedanken	10	Ketamin oder Placebo	0,2 mg/kg innerhalb von 2 min; einmalig	i.v.		Besserung nach 40 min bei 2 von 3 Patienten, die Ketamin erhielten (Diese Studie wurde aufgrund von

									Schwierigkeiten bei der Datenerfassung vorzeitig beendet)
Singh et al. (2016-A) (107)	RCT Doppelblind	TR-MDD	67	Ketamin oder Placebo	0,5 mg/kg über 40 min 2- oder 3-Mal pro Woche für 4 Wochen	i.v.	MARDS: in den ersten 8-11 Tagen zunehmende Verbesserung, danach stabil; signifikante Besserung am Tag 15		
Singh et al. (2016-B) (108)	RCT Doppelblind	TR-MDD	30	Esketamin oder Placebo	0,2 mg/kg oder 0,4 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	Antidepressiver Effekt bei Esketamin-Gabe innerhalb von 2 Std. MADRS: signifikant höhere Reduktion nach 24 Std nach der Applikation in den Esketamin-Gruppen		
Li et al. (2016) (109)	RCT Doppelblind	TR-MDD	48	Ketamin oder Placebo	0,2 mg/kg oder 0,5 mg/kg; einmalig	i.v.	HRDS-17: Beste Ergebnis nach 40 min nach der Applikation		
Ionescu et al. (2016) (110)	RCT Doppelblind	MDD (anxious/nonanxious), chronische Suizidgedanken	26	Ketamin oder Placebo	0,5 mg/kg über 45 min; 6 Infusionen innerhalb von 3 Wochen	i.v.	HDRS: signifikant größere Abnahme in der Ketamin Gruppe bei den Teilnehmern mit den ängstlichen Depressionen	CHRT: signifikant größere Abnahme bei den Teilnehmern in der Ketamin Gruppe mit den ängstlichen Depressionen	
Jafarina et al. (2016) (111)	RCT Doppelblind Parallelisiert	MDD (mild-moderat), chronische Schmerzen	42	Ketamin oder Diclofenac	150 mg (50mg x 3 tgl.) Dauer: 6 Wochen	p.o.	HDRS: niedriger in der Ketamin-Gruppe 6 Wochen nach der Behandlung		
Fan et al. (2017) (112)	RCT Doppelblind	Suizidgedanken bei vor kurzem diagnostizierten Krebspatienten	42	Ketamin oder Midazolam	0,5 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.	MADRS: Signifikante Besserung nach 1 und 3 Tagen; Am 7. Tag nicht mehr signifikant	BSI und MADRS-SI: signifikante Rückgang am Tag 1 und 3	

Grunebaum et al. (2017) (113)	RCT	Bipolare Depression	16	Ketamin oder Midazolam	0,5 mg/kg einmalig	i.v.	HDRS (17) und BDI am nächsten Tag nach der Ketamin-Gabe: Kein signifikanter Unterschied	SSI: Kein signifikanter Unterschied, trotz beobachteter Effekte
Su et al. (2017) (114)	RCT Doppelblind Parallelisiert	TR-MDD	71	Ketamin oder Placebo	0,2 oder 0,5 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.	HAMD: signifikante dosisabhängige Wirkung; im Vergleich mit der Dosis von 0,2 mg/kg war die Wirkung von 0,5 mg/kg signifikant besser als Placebo	
Arabradeh et al. (2018) (115)	RCT Doppelblind Parallelisiert	MDD	90	Ketamin oder Placebo	50 mg (25mg x 2 tgl.)	p.o.	Signifikant frühere Verbesserung und Ansprechrate in der Ketamin-Gruppe; kein signifikanter Unterschied bei den Remissionsraten	
Canuso et al. (2018) (116)	RCT Doppelblind	MDD	68	Esketamin oder Placebo	84 mg 2-Mal wöchentlich für 4 Wochen	i.n.	MADRS: signifikante Besserung nach 4 und 24 Std. nach der Applikation, aber nicht nach dem 25. Tag	MADRS: signifikante Verbesserung der Suizidgedanken nach 4 Std; aber nicht nach 24 Std und am 25. Tag
Daly et al. (2018) SUSTAIN-1 (117)	RCT Doppelblind (erste 2 Wochen, danach open label) Parallelisiert	TR-MDD	67	Esketamin oder Placebo	28 oder 56 oder 84 mg 2-Mal pro Woche für 2 Wochen, 1-Mal pro Woche für 3 Wochen, danach jede 2. Woche	i.n.	Veränderung des MADRS-Scores in allen drei Ketamin-Gruppen signifikant größer als in der Placebo-Gruppe; signifikanter Zusammenhang von Dosis-Wirkung Beziehung	
Grunebaum et al. (2018) (118)	RCT Doppelblind Parallelisiert	MDD, Suizidgedanken	80	Ketamin oder Midazolam	0,5 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.	POMS: größere Verbesserung in der Ketamin-Gruppe am 1. Tag	Durchschnittlicher SSI-Score am Tag 1: 4,96 Punkte weniger nach der

Sinyor et al. (2018) (119)	RCT	MDD (7 von 9 mit TR-MDD), Suizidgedanken	9	Ketamin oder Midazolam	0,5 mg/kg 6 Infusionen Dauer: 12 Tagen	i.v.	Verringerung des MADRS Scores: um 47% von 42,2±5,3 auf 22,4±8,0	Ketamin Infusion als bei Midazolam Verringerung von SSI-Score um 84% von 14,0±4,5 auf 2,2±2,5
Nugent et al. (2019) (120)	RCT Doppelblind Crossover	TR-MDD, Suizidgedanken	35	Ketamin oder Placebo	0,5 mg/kg einmalig	i.v.	Signifikant niedrigere Werte im MADRS Score bei der Ketamin-Gruppe	Signifikante Verbesserung der Suizidalität
Cao et al. (2019) (121)	RCT Doppelblind	TR-MDD	55	Ketamin oder Placebo	0,5 und 0,2 mg/kg einmalig	i.v.	Gruppe mit 0,2 mg/kg: 5 von 19 und in der Gruppe mit 0,5 mg/kg: 11 von 18 Patienten zeigten signifikante Response 240 min nach der Applikation	
Ionescu et al. (2019) (122)	RCT Doppelblind	MDD, chronische Suizidgedanken	26	Ketamin oder Placebo	0,5 mg/kg über 45 min 6 Infusionen Dauer: 3 Wochen	i.v.	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Popova et al. (2019) TRANSFORM-2 (123)	RCT Doppelblind	TR-MDD	227	Esketamin oder Placebo	56 mg oder 84 mg 2x pro Woche	i.n.	MARDS Veränderung: signifikant stärker in der Gruppe Esketamin + Antidepressivum am 28. Tag	
Fedchin et al. (2019) TRANSFORM-1 (124)	RCT Doppelblind	TR-MDD	346	Esketamin oder Placebo	Esketamin 56 mg oder 84 mg 2-Mal pro Woche	i.n.	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: Esketamin 84mg + orales Antidepressivum bzw. Placebo + orales Antidepressivum	

Domany et al. (2019) (125)	RCT Doppelblind	TR-MDD	41	Ketamin oder Placebo	1 mg/kg 3-Mal pro Woche für 21 Tage	p.o.	MARDS am 21. Tag: stärkere Reduktion in der Ketamin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe	
Fava et al. (2020) (126)	RCT Doppelblind Parallelisiert	TR-MDD	99	Ketamin oder Midazolam	0,1 oder 0,2 oder 0,5 oder 1,0 mg/kg; einmalig	i.v.	Größter Unterschied am Tag 1; 0,5 und 1,0 mg/kg Ketamin-Gruppen waren am 1. Tag der Placebo-Gruppe statistisch überlegen	
Ochs-Ross et al. (2020) TRANSFORM-3 (127)	RCT Doppelblind	TR-MDD	138	Esketamin oder Placebo	28mg oder 56 mg oder 84 mg 2-Mal pro Woche für 4 Wochen	i.n.	Kein signifikanter Unterschied am 28. Tag	
Correlia-Melo et al. (2020) (128)	RCT Doppelblind Parallelisiert	TR-MDD	63	Ketamin oder Esketamin	Ketamin 0,5 mg/kg oder Esketamin 0,25 mg/kg über 40 min; einmalig	i.v.	Ketamin- Gruppe nach 24 Std: Remission bei 24,1% der Teilnehmer*innen; MADRS Score von 33 (SD± 9,3) auf 16,2 (SD±10,7). Esketamin-Gruppe nach 24 Std: bei 29,4% der Teilnehmer*innen Remission; MADRS Score von 33 (SD±5,3) auf 17,5 (SD±12,2).	
Chen et al. (2020) (129)	RCT Doppelblind	TR-MDD	71	Ketamin oder Placebo	0,5 oder 0,2 mg/kg über 40 min einmalig	i.v.		Dosierung von 0,5 mg/kg signifikant effektiver (Verringerung der HAMD und MADRS Scores) als 0,2 mg/kg

Phillips et al. (2019) (130); (2020) (131)	RCT Doppelblind Crossover	TR-MDD (130) Suizidgedanken (131)	41 (130) 37 (131)	Ketamin oder Midazolam	0,5 mg/kg über 40 min	i.v.	Signifikante Verringerung der depressiven Symptome 24 Std. nach der Applikation (130)	Maximaler Effekt am 7. Tag nach der Applikation (131)
Fu et al. (2020) ASPIRE I (132)	RCT Doppelblind	MDD, akute Suizidgedanken mit Intention	226	Esketamin oder Placebo	84 mg 2-Mal wöchentlich Für 4 Wochen	i.n.	MADRS: größere Verbesserung 24 Std nach der Applikation in der Esketamin-Gruppe	CGI-SS: kein signifikanter Unterschied
Domany, Shelton, McCullumsmith (2020) (133)	RCT Doppelblind	Akute Suizidgedanken	18	Ketamin oder Placebo	0,2mg/kg über die Dauer von 5 min	i.v.	Keine signifikante Verringerung des MADRS Scores	Reduktion der Suizidgedanken nach 90-180 min; Nach 90 min: Reduktion bei 88% in der Ketamin Gruppe und bei 33% in der Placebo Gruppe
Shiroma et al. (2020) (134)	RCT Doppelblind	MDD nach zwei erfolglosen Therapiever suchen mit AD	54	Ketamin oder Midazolam	6-mal Ketamin (0,5 mg/kg über 40 min) oder 5-mal Midazolam und einmalig Ketamin innerhalb von 12 Tagen	i.v.	MADRS: kein signifikanter Unterschied 24 Std nach 6. Applikation; Mittlere MADRS-Werte vor 5., vor 6. sowie 24 Std nach 5. Applikation waren signifikant niedriger als Midazolam-Gruppe	
Ionescu et al. (2021) ASPIRE II (135)	RCT Doppelblind	MDD, akute Suizidgedanken mit Intention	230	Esketamin oder Placebo	84 mg 2-Mal wöchentlich Für 4 Wochen	i.n.	MADRS: Größere Verbesserung in der Esketamin Gruppe 24 Std nach der Applikation	Kein signifikanter Unterschied
Takahashi et al. (2021) (136)	RCT Doppelblind	TRD	202	Esketamin oder Placebo	28mg oder 56mg oder 84mg	i.n.	Kein signifikanter Unterschied zwischen Ketamin und Placebo Gruppen	

Abbar et al. (2022) (137)	RCT Doppelblind	Aktuell Suizidgedanken	156	Ketamin oder Placebo	0,5mg/kg über 40 min zweimalig	i.v.	Am Tag 3: Abnahme der Suizidalität bei 63,0 % Teilnehmer*innen in der Ketamin-Gruppe und bei 31,6 % in Placebo-Gruppe
---------------------------	-----------------	------------------------	-----	----------------------	--------------------------------	------	---

Abkürzungen:

BD: bipolar disorder, BDI: Beck depression Inventory, BSI: Beck Scale for Suicidal Ideation, CGI-SS-r: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised version, CHRT: Concise Health Risk Tracking, HAMD, HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression, RCT: randomized controlled trial, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS-SI: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - Suicidal Ideation, MDD: major depressive disorder, POMS: Profile of mood states, QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report, SD: standard deviation, SI: suicidal ideation, SSI: Scale for suicidal ideation, TR: treatment-resistant

### **Wirkungseintritt und Wirkungsdauer, Wirksamkeit**

Marcantoni et al. berichten, dass nach einer einmaligen i.v. verabreichten Ketamin Dosis, der antidepressive Effekt sein Maximum nach 24 Stunden erreicht und etwas gemildert, für 7 Tage bestehen bleibt. Der Wirkungseintritt wird innerhalb von 4 Stunden beschrieben. (149)

Die mittlere Zeit bis zur Rückkehr der Symptome variierte zwischen 6,8 und 30 Tagen. (149)

Die wiederholten Applikationen führten in der Studie von Phillips et al. zur Verdoppelung der Ansprechrate. Außerdem wird bei den Patient\*innen, die nach einer einmaligen Gabe einen Rückfall erlitten, über ein erneutes Ansprechen berichtet. (130)

In einer Metaanalyse von Zheng et al. wird der Beginn der antidepressiven Wirkung bei einer intranasalen Gabe in weniger als 2 Stunden beschrieben. Das Maximum des Effekts lag bei 24 Stunden und die Effekte hielten mindestens 28 Tage lang an. (150)

Abbar et al. berichten über rasche antisuizidale Effekte nach der intravenösen Applikation von Ketamin. Diese zeigten sich auch nach 6 Wochen noch. (137)

Die durch die Ketamin-Gabe ausgelösten antisuizidalen, Effekte in der Studie von Murrough et al. waren nach 7 Tage nicht mehr signifikant. (103) Im Vergleich dazu hielten die antisuizidalen Effekte in der Studie von Chen et al. bis zu 14 Tage an. (129)

Darüber hinaus werden signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen (Verarbeitungsgeschwindigkeit und verbales Lernen) bei Patient\*innen beschrieben, die sechsmalig Ketamin-Infusionen erhielten, beschrieben. Dies wird unter anderem mit der Verbesserung der depressiven Symptomatik in Verbindung gebracht. (151)

## **Dosis**

Su et al. (2017) beschreiben eine dosisabhängige Wirkung von Ketamin. Es wird keine Wirkung bei leichtgradiger Depression beschrieben, jedoch eine steigende Wirkung bei den Teilnehmer\*innen mit schwereren Depression. Die Dosierung von 0,5 mg/kg wird als „optimal“ beschrieben, dagegen wies in der gleichen Studie die Dosierung von 0,2 mg/kg keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo auf. (114)

Chen et al. berichteten, dass die Dosierung von 0,5 mg/kg bessere antisuizidale Effekte auslöste, als die Dosierung von 0,2 mg/kg. (129)

In einer anderen Studie wurden die Dosierungen von 1,0 mg/kg, 0,5 und 0,1 mg/kg im Rahmen einer einmaligen Ketamin Gabe i.v. verglichen. Die niedrigste Rückfallrate lag bei der höchsten Dosierung. (152)

Die geeignetste Frequenz einer i.v. Gabe von Ketamin scheint in der Studie von Sigh et al. (2016) 2- mal pro Woche zu sein. Es wurden 2 Gruppen jeweils mit der Gabe 2-mal und 3-mal pro Woche untersucht. Zwischen diesen zwei Dosierungsfrequenzen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. (107)

Phillips et al. haben zuerst eine einmalige Infusion von Ketamin untersucht. Anschließend folgte die Phase 2, in der die Teilnehmer\*innen Ketamin ohne Verblindung 3-mal wöchentlich für insgesamt 2 Wochen erhielten. Danach wurde die Frequenz auf 1-mal pro Woche reduziert. Die Autoren beschreiben trotz der Dosisreduktion eine erhaltene antisuizidale Wirkung. (131)

In der SUSTAIN-1 Studie betrug die Responderate am Ende der Doppelblindphase: 38% in der Gruppe, in der die Teilnehmer\*innen 28 mg Esketamin i.n. erhielten, 36% in der der Dosierung von 56 mg und 50% in der der Dosierung von 84 mg. Dagegen betrug die Response 10% in der Placebo-Gruppe.

Die Remissionsraten betragen: 13% bei 28mg, 27% bei 56 mg, 40% bei 84 mg, 10% bei Placebo. (117)

## **Applikationsweg**

Die Ketamin Gabe wurde zum Teil i.v. untersucht. (5, 94-100, 102-110, 112-114, 118-122, 126, 128-131, 133, 134, 137) Es gibt viele Daten zur intranasalen (101, 116, 117, 123, 124, 127, 132, 135, 136) und oralen (111, 115, 125) Applikation.

Bei dem derzeit zugelassenen Esketamin (Handelsname: Spravato®) handelt es sich um eine intranasale Applikationsform. (8)

Die orale Darreichungsform bringt ein paar Besonderheiten mit sich: niedrige Bioverfügbarkeit und die damit verbundene eventuell notwendige höhere Dosierung, praktische Applikationsform und dadurch mögliche Einnahme im häuslichen Bereich oder bei einem Notfall, niedrigere Kosten, unangenehmer Geschmack. (153) Eine intramuskuläre Darreichungsform könnte ebenfalls für das akute Setting von Bedeutung sein. (141)

Im Jahr 2016 wurde die erste Studie publiziert, in der der subkutane Applikationsweg von Ketamin bei Teilnehmer\*innen mit therapieresistenten Depressionen untersucht wurde. (154) In dem Review von Cavenaghi et al. wird ein eventueller Vorteil dieser Darreichungsform angesprochen, denn dies könnte eine kostengünstige Alternative in den Entwicklungsländern darstellen. (155)

Außerdem gibt es randomisierte kontrollierten Studien, in denen intramuskuläre (156) und sublinguale Anwendung (157) untersucht werden.

## **3.4 Nebenwirkungen**

### **3.4.1 Kurzzeitige Nebenwirkungen**

In der ersten randomisierten kontrollierten Studie, von Bermann et al. (2000), in der die Wirkung von i.v. verabreichten Ketamin untersucht wurde wird das Gefühl des vorübergehenden „high“-seins beschrieben. (5) Außerdem werden in den weiteren Studien gelegentlich Euphorie und Steigerung der Libido (98, 99) beschrieben. Lapidus et al. beschreiben eventuelle Gedächtnisstörungen, Schwäche und Fatigue innerhalb von 4 Stunden nach der intranasalen Ketamin Applikation. (101) In der randomisierten kontrollierten Studie von Murrough et al. werden auch eine Koordinationsschwäche und Ruhelosigkeit in der Ketamin-Gruppe erwähnt. (103)

Im Fallbericht von Correia-Melo wird das traumatische Erleben von dissoziativen Nebenwirkungen beschrieben. (158)

Singh et al. berichten, dass die Dissoziation, als eine mögliche Nebenwirkung, sich durch wiederholte i.v. Ketamin-Gabe abschwächte. (107)

Besonders bei geriatrischen Patient\*innen ist das Erleben von schweren dissoziativen Nebenwirkungen möglich. Dies könnte auf die altersbedingte Veränderung der NMDA-Rezeptoren zurückzuführen sein und eine Anpassung der Dosis notwendig machen. (159)

In der Studie von Popova et al. werden auch Geschmacksstörungen (bei 28 von 114 Teilnehmer\*innen, die Ketamin i.n. erhielten), verschwommenes Sehen (14 von 114) und Parästhesien (13 von 114) beschrieben. Außerdem wurden in der Ketamin-Gruppe in unter 10 % der Fälle Insomnie, Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit, das Gefühl wie „betrunken zu sein“, Hypo- und Parästhesien im Mund, Halsirritationen, orthostatischer Schwindel, Hypästhesie und Nasenbeschwerden beschrieben. In unter 5% kam es zu einer Fatigue. (123)

Bei der randomisierten kontrollierten Studie von Burger et al. wurde Ketamin in einer Dosierung von 0,2 mg/kg über 2 min appliziert. In dieser Studie wurden keine Nebenwirkungen beschrieben. Jedoch bekamen nur 3 Patienten eine Ketamin Infusion. (106)

In der Studie von Grunebaum et al. im Jahr 2017 wird über mögliche verstärkte Suizidgedanken nach einer Ketamin- Infusion bei Patient\*innen mit bipolaren Depressionen berichtet. (113) Grunebaum et al. (2018) berichten ebenfalls über mögliche verstärkte Suizidgedanken. (118)

Fava et al. führten 1050 Beobachtungen durch. In 3,8% wurden erhöhte systolische ( $\geq 155$ ) und in 1,2 % erhöhte diastolische Blutdruckwerte ( $\geq 99$ ) beschrieben. (126) In einer Metaanalyse von Vankawala et al. wurde untersucht, wie sich Ketamin und Esketamin in einer subanästhetischen Dosis auf die hämodynamischen Verhältnisse auswirken. Es konnte ein signifikanter Blutdruckanstieg festgestellt werden. Der durchschnittliche maximale systolische Blutdruck nach der Applikation betrug  $132,48 \text{ mmHg} \pm 10,19$ , der diastolische  $82,92 \pm 5,80$ . Der Anstieg war

transient und sank nach der Beendigung der Behandlung wieder. (160) In der Studie von Murrugh et al. wird in einem Fall ein Blutdruckanstieg beschrieben, bei dem Werte von 187/91 mmHg erreicht wurden. Trotz der Verabreichung von Antihypertensiva normalisierten sich die Werte nicht. Nach dem Unterbrechen der Infusion stabilisierte sich der Blutdruck. (100, 160)

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der Teilnehmer\*innen festgestellt. Die Einnahme von Antihypertensiva könnte einen möglichen Blutdruckanstieg nach der Ketamin Applikation entgegenwirken. (160)

Die mittlere maximale Herzfrequenz betrug  $77,58 \pm 6,35$ , was als normocard gilt. (160)

In einem systematischen Review von Short et al. wird über das Abklingen möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen innerhalb von 90 min nach der Ketamin Gabe berichtet. (161)

In einer Metaanalyse untersuchten Acevedo-Diaz et al. die Nebenwirkungen, die nach einer intravenösen Gabe von Ketamin auftraten. Die Autoren berichten, dass die häufigen Nebenwirkungen einen meist vorübergehenden Charakter besaßen und innerhalb von 4 Stunden verschwanden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren dissoziativer Natur. Darüber hinaus traten folgende Nebenwirkungen bei mehr als 20% der Behandlungen auf: verschwommenes Sehen, Taubheitsgefühl, Schwindel oder Müdigkeit. Bemerkenswert ist auch, dass kein Delirium und keine Anaphylaxie beobachtet wurde. (162)

Darüber hinaus wird in zwei Fallberichten ein „Switch“ der Stimmung in Richtung Manie beschrieben. In einem Fall handelte es sich um einen 52-jährigen Patienten, der an Unipolaren Depression seit 10 Jahren litt und Ketamin i.m. in einer Dosierung von 0,3 mg/kg dreimalig bekommen hat. (163)

In einem anderen Fall wird eine 28-jährige Patientin beschrieben, bei der BD I diagnostiziert wurde. Sie bekam Ketamin in oraler Form, 8-Mal in einer Dosierung von 2,5 mg/kg. (164)

In der Studie von Wajs et al. (SUSTAIN-2) werden Schwindel bei 29,3%, Dissoziation bei 23,4%, Übelkeit bei 20,2%, Kopfschmerzen bei 17,6% und

Somnolenz bei 12,1% der Teilnehmer\*innen während der ersten 4 Wochen als am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen angegeben. (139)

In mehreren obengenannten Studien wurden Patient\*innen mit psychotischer Symptomatik und Suchterkrankungen ausgeschlossen. (116, 117, 123, 132-137, 139)

In der SUSTAIN-2 Studie verschwanden psychoseähnliche Symptome nach der Applikation am gleichen Tag. (139)

### **3.4.2 Langfristige Nebenwirkungen**

In der zweiten Phase der SUSTAIN-2 Studie, die 48 Wochen dauerte, gehörten ebenfalls, wie in der ersten Phase Schwindel, Dissoziation, Übelkeit und Kopfschmerzen zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen. (139)

Esketamin könnte möglicherweise Nebenwirkungen auf die Leber haben, jedoch gibt es diesbezüglich nur wenig Daten. (161, 165)

In der oben bereits erwähnten Metaanalyse von Acevedo-Diaz wurde kein erhöhtes Craving, keine Tendenz zu Missbrauch und keine signifikanten kognitiven oder mnestischen Störungen, innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten beschrieben. (162)

In der SUSTAIN-2 Studie wird intranasales Esketamin als effektiv und verträglich bei einer kurzzeitigen Anwendung und akzeptabel verträglich bei der Anwendung bis zu einem Jahr beschrieben. Keine negativen Auswirkungen auf kognitive Leistungen und keine Atemdepression wurden berichtet. (139)

Im Rahmen dieser Studie wird zusätzlich über insgesamt 17% der Teilnehmer\*innen mit urologischen Nebenwirkungen berichtet, bei 8,1% davon handelte es sich um eine Harnwegsinfektion. Bei keinem der Zystitis Fälle handelte es sich um eine interstitielle bzw. ulzerative Zystitis. (139)

Die Bewertung der harnblasebezogene Symptome erfolgte mittels BPIC-SS (Bladder Pain Interstitial Cystitis Symptom Score). Der Gesamtwert wird als niedrig beschrieben. (139)

Die Ketamin-Gabe im Rahmen einer antidepressiven Therapie scheint laut einem Review von Ng et al. mit den möglichen ketaminbedingten urotoxischen Effekten nicht in Verbindung zu stehen. Die Autoren empfehlen jedoch auf die entsprechenden möglichen Symptome zu achten und beschreiben eine Notwendigkeit der weiteren Forschung in diesem Bereich. (166)

### **3.5 Alter**

In der Studie von Ochs-Ross et al. wurden Teilnehmer\*innen, die  $\geq 65$  Jahre alt waren eingeschlossen. Verglichen wurden zwei Gruppe, die jeweils Esketamin in Form von Nasenspray oder Placebo erhielten. Zusätzlich bekamen Teilnehmer\*innen beider Gruppen ein orales Antidepressivum. Die Patient\*innen, die bereits vor ihrem 55. Lebensjahr erkrankt sind und die zum Zeitpunkt der Studie zwischen 65 und 74 Jahre alt waren, hatten die größte Verringerung der MADRS-Werte, im Vergleich zu den Teilnehmer\*innen, die Placebo erhielten. Bei der Teilnehmer\*innen, die 75 oder älter waren, wurde dieser Unterschied nicht beobachtet. (127)

In einer Fallbericht-Reihe von Szymkowicz et al. wurden vier ältere Patient\*innen mit einem Durchschnittsalter von  $72,25 (\pm 5,38)$  Jahren beschrieben. Ketamin wurde i.v. in einer Dosierung von  $0,5 \text{ mg/kg}$  wiederholt verabreicht. Drei dieser Patient\*innen berichten von keiner Veränderung der depressiven Symptomatik. Eine Patientin beschrieb eine kurzzeitige  $<50\%$  Reduktion der Symptome nach der ersten Infusion und danach die Rückkehr zum ursprünglichen Zustand. (159)

### **3.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Die weiblichen Nagetiere scheinen besonders empfindlich für Missbrauchspotential von Ketamin zu sein. Dagegen stehen die möglichen Gedächtnisstörungen und kognitive Störungen bei den männlichen Nagetieren im Vordergrund. Ovarialhormone scheinen protektiv für die möglichen kognitiven Störungen zu wirken, wogegen die Empfindlichkeit zum Missbrauchspotential durch diese Hormone erhöht sein könnte. (167)

Ebenfalls berichteten Derntl et al. im Rahmen einer Studie mit insgesamt 69 Teilnehmer\*innen, darunter 14 Frauen und 21 Männer, die Ketamin erhielten, über stärkere Amnesie und mehr Depersonalisationserleben, insbesondere bei jüngeren Männern, im Vergleich mit Frauen. (168)

In einer placebokontrollierten Studie von Freeman et al. wurde kein signifikanter Unterschied in der Effektivität bei Männern und Frauen, sowie zwischen prä- und postmenopausalen Frauen beschrieben. (169)

### **3.7 Mögliche Ketamin-Wirkung beeinflussende Faktoren**

Im Review von Kadriu et al. kommen die Autoren zur Conclusio, dass derzeit kein prognostischer und wirkungsvermittelnde Marker für den klinischen Einsatz ausreichend erforscht ist und die Forschung sich diesbezüglich derzeit in dem Anfangsstadium befindet. (170)

#### **Kognition**

In einer Studie von Murrough et al. mit 25 Teilnehmer\*innen mit einer behandlungsresistenten Depression wurden neurokognitive Fähigkeiten im Zusammenhang mit einer intravenösen Gabe von Ketamin untersucht. Ketamin wurde dabei unverblindet appliziert. Es wird ein umgekehrter Zusammenhang zwischen geringerer, am Anfang der Studie gemessener, neurokognitiver Leistung und dem Ansprechen auf Ketamin beschrieben. Dieser betraf insbesondere die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Darüber hinaus wird ein geringeres Ansprechen dagegen bei den Personen beschrieben, bei denen unmittelbar nach der Ketamin Applikation negative kognitive Effekte auftraten. Die Autoren sind der Auffassung, dass erfasste neurokognitive Leistungen möglicherweise als potentieller Prädiktor dienen könnten. (171) In einer späteren Studie beschreiben die Autoren ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der langsamen Verarbeitungsgeschwindigkeit am Anfang der Studie und einer besseren Response auf Ketamin. (172) In den beschriebenen Zusammenhängen beider Studien handelte es sich um das Ansprechen auf Ketamin nach 24 Stunden nach der Applikation. (171,172)

In der Studie von Zheng et al. (2018) wird dagegen über keinen signifikanten Zusammenhang zwischen, am Anfang der Studie bewerteten, neurokognitiven

Leistungen und Verbesserung der antidepressiven Symptomatik im Laufe der Behandlung berichtet. Ketamin wurde in dieser Studie sechsmalig in Form von Infusionen verabreicht. (151)

### **Dissoziation**

Zu dem jetzigen Zeitpunkt bleibt unklar, ob es sich bei einer Dissoziation um eine Nebenwirkung oder eine Begleiterscheinung einer antidepressiven Wirkung handelt. (173)

Luckenbaugh et al. beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der antidepressiven Wirkung von Ketamin in der 230. Minute nach der Gabe der Infusion und erhöhten Werte im CADSS (Clinician Administered Dissociative States Scale) in der 40. Minute. Außerdem wurden Blutdruck- und HF-Veränderung untersucht. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. (174) Als eine Art von möglicher Depersonalisation wird „Floating“ beschrieben. Acevedo-Diaz et al. haben Daten aus drei Studien, mit insgesamt 82 Patient\*innen, die Ketamin i.v. bekommen haben, analysiert und postulieren, dass das Ansprechen auf Ketamin und die antidepressiven Effekte nach der Applikation nicht durch Floating bedingt sind. (175)

In der Analyse dieser beiden Studien wurden Teilnehmer\*innen mit den Diagnosen bipolare Störung und MDD eingeschlossen. (174, 175)

In einem Review von Mathai et al. wurden 8 Studien mit Teilnehmer\*innen mit diagnostizierter MDD analysiert. Bei 37,5% der Studien korrelierten dissoziative und psychotomimetische Effekte mit der antidepressiven Wirkung von Ketamin. (176)

### **Bildgebung**

Zahlreiche Studien untersuchten mögliche Marker mittels Bildgebung und elektrophysiologischen Untersuchungen. (177)

Unter anderem wurden Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz des Gehirns infolge einer Ketamin-Gabe als potentieller Marker beschrieben. Sydnor et al. untersuchten die Mikrostruktur der weißen Substanz vor und nach Verabreichung von Ketamin. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen der

Struktur der weißen Substanz vor der Applikation und der Wirksamkeit von Ketamin beschrieben. (178)

## **BDNF**

Haile et al. berichten über die Rolle von BDNF-Spiegel als Prädiktor für das Outcome und als Biomarker für das Ansprechen auf eine Ketaminbehandlung. Der Plasmaspiegel von BDNF stieg bei Ketamin-Respondern an und dieser Anstieg korrelierte umgekehrt mit der Veränderung der depressiven Symptomatik. Darüber hinaus sagte der BDNF-Spiegel 4 Stunden nach der Ketamin Applikation antidepressive Effekte bis zu 3 Tagen nach der Ketamin-Gabe voraus. (73) Duncan et al. (2012) berichteten ebenfalls über einen erhöhten BDNF-Spiegel im Plasma 230 min nach der i.v. Verabreichung von Ketamin. (179)

Im Gegensatz dazu beschreiben Grunebaum et al. im Jahr 2017 eine Korrelation zwischen der Verminderung von Suizidgedanken nach der intravenösen Ketamin-Gabe und dem reduzierten Serumspiegel von BDNF. (113)

In einer Studie von Zheng et al., die im Jahr 2020 publiziert wurde, wurde die Assoziation zwischen der antisuizidalen Wirkung von Ketamin bei depressiven Patienten und BDNF Spiegel im Plasma untersucht. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. (180)

Auch Genetik scheint eine Rolle zu spielen. Chen et al. berichten, dass der Val66Met- Polymorphismus vom BDNF- Gen von Bedeutung für die antisuizidalen Effekten von Ketamin sein könnten. (129)

## **Schlaf**

In der oben erwähnten Studie von Duncan et al. (2012) untersuchten die Autoren auch mittels EEG verschiedene Schlafparameter vor und nach der einmaligen i.v. verabreichten Ketamin-Gabe. Zum einen waren die Gesamtschlafdauer, slow-wave Aktivität, Wellen mit hohen Amplitude und REM Schlaf im EEG nach der Ketamin-Applikation höher, zum anderen wird die Reduktion der Wachzeitdauer und REM-Latenz in der folgenden Nacht beschrieben. Bemerkenswert ist auch, dass die oben

erwähnte Änderung des BDNF-Spiegels und der slow-wave Aktivität positiv miteinander korrelierten. (179)

In einer Studie von Vande Voort et al. im Jahr 2017 wurde bei 34 Personen nächtliche EEG-Untersuchungen, vor und nach einmaliger i.v. Gabe von Ketamin durchgeführt. Es wurden ein signifikant reduziertes Wachsein in der Nacht bei den Patient\*innen beschrieben, bei denen Ketamin antisuizidal gewirkt hatte. Der Unterschied zu der Kontroll-Gruppe war jedoch nicht signifikant. (181)

Auch die Delta Sleep Ratio könnte als Prädiktor für das Ansprechen auf Ketamin dienen. Diese wird als Verhältnis von langsamer Schlafwellenaktivität in der ersten Phase von non-REM-Schlaf zu der langsamer Schlafwellenaktivität in der zweiten Phase definiert. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Delta Sleep Ratio vor der Ketamin-Gabe und einer Verbesserung der depressiven Symptomatik am nächsten Tag beschrieben. (182)

Es wurde ein Protokoll von einer prospektiven placebokontrollierten Studie von Zhuo et al. veröffentlicht, in der untersucht wird, wie sich die i.v. Verabreichung von Ketamin zu verschiedenen Uhrzeiten, auf die antidepressive Wirkung auswirkt. (183) Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

### **Body-Mass-Index (BMI)**

In einer Arbeit von Niciu et al. wurden mögliche Prädiktoren bei 108 Patient\*innen mit MDD und BD I oder II Depressionen analysiert. Ein erhöhter BMI, eine Alkoholabhängigkeit (bei Verwandten ersten Grades) und keine Suizidversuche in der Vorgeschichte erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren für das Ansprechen auf die einmalige intravenöse Gabe von Ketamin. Bedeutsam erscheint auch, dass der Baseline BMI mit einer akuten Wirksamkeit von Ketamin assoziiert war. (184)

Freeman et al. berichten ebenfalls darüber, dass es einen umgekehrten signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und dem Depressionsscore 24 Std nach der i.v. Applikation von Ketamin gibt. Die Autoren erwähnen jedoch auch, dass die Ursache dieser Assoziation noch unklar ist. Eventuell könnte es an der Lipophilie des Ketamins liegen. (185)

In einem Review von Rashidian et al. hypothesieren die Autoren das Umgehen der Leptinresistenz als mögliche Ursache, warum Ketamin bei Patient\*innen mit Adipositas ein höheres Ansprechen, als herkömmlichen Antidepressiva besitzen dürfte. (186)

### **Alkoholabhängigkeit**

Phleps et al. haben als erste in einer Studie mit 26 Teilnehmer\*innen mit der Diagnose einer therapieresistenten MDD untersucht, wie eine positive Familienanamnese in Bezug auf Alkoholabhängigkeit sich auf den antidepressiven Effekt von Ketamin auswirkt. Die kurzzeitige Remissionsrate in der Gruppe mit einer positiven Familienanamnese war innerhalb der ersten 230 Minuten nach Ketamin-Gabe höher als in der Gruppe ohne positive Familienanamnese. (187)

Im Jahr 2012 haben Luckenbaugh et al. ebenfalls den Einfluss der positiven Familienanamnese bezüglich Alkoholabhängigkeit (bei zumindest einem Verwandten ersten Grades) auf die antidepressiven Effekte von Ketamin untersucht. In dieser Analyse wurden die Teilnehmer\*innen mit der Diagnose der bipolaren Depression eingeschlossen. Bei den Teilnehmer\*innen mit positiver Familienanamnese waren die psychomimetischen und dissoziativen Effekte weniger stark ausgeprägt und die Verbesserung der depressiven Symptomatik größer, als bei den Personen mit blander Familienanamnese. Interessant ist auch, dass eine Alkoholabhängigkeit in der eigenen Vorgeschichte auch mit einer größeren Verbesserung der Depressionswerte assoziiert war. (188)

### **Sonstige Faktoren**

Außerdem gibt es Hinweise, dass Kynurenin, ein Metabolit des Tryptophans, und Kynurensäure, möglicherweise als Prädiktoren für antidepressive Effekte von Ketamin dienen könnte. (189) Ebenfalls könnten Adipokine als ein potenzieller Prädiktor für das Ansprechen auf Ketamin fungieren. (190)

Zudem wird D-Serin als potenzieller Biomarker beschrieben. (191)

Interessant ist auch, dass in einer Studie von Chen et al. mit 71 Teilnehmer\*innen das Glücksgefühl während einer Ketamininfusion, signifikant die antidepressive Effekte voraussagte. (192)

### **3.8 Ketamin und EKT**

Im Jahr 2014 verglichen Ghasemi et al. die Wirkung einer dreimalig durchgeführten EKT mit dreimaligen Ketamininfusionen. Ketamin zeigte im Vergleich zur EKT einen schnelleren Wirkungseintritt und eine vergleichbare Wirksamkeit. (193)

Kheirabadi et al. verglichen i.m. appliziertes, orales Ketamin und die EKT. In allen drei Gruppen wurden signifikante antidepressive und antisuizidale Effekte beobachtet, jedoch zeigten sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede. (194)

In einer Studie von Sharma et al. wurden eine wiederholte EKT und i.v. verabreichtes Ketamin verglichen. Die Autoren berichten über eine bessere antidepressive Wirkung in der EKT-Gruppe. (195)

In einem systematischen Review von Veraart et al. dagegen beschreiben die Autoren einen möglichen Vorteil von Ketamin gegenüber einer Therapie mittels EKT, in der Form von geringeren kurzfristigen kognitiven Nebenwirkungen. Weiters wird über schnellere, aber nicht so langanhaltende antidepressive Effekte im Vergleich zur Therapie mittels EKT berichtet. (196)

Es wurden zwei Protokolle für Studien veröffentlicht, die eine größere Anzahl der Teilnehmer\*innen inkludieren und in denen Ketamin und EKT verglichen werden. (197, 198)

In einer Metaanalyse von Zheng et al. wird berichtet, dass eine Verwendung von Ketamin verglichen mit den anderen Anästhetika im Rahmen der EKT-Therapie zu keinem besseren Effekt führt. (199)

### **3.9 Aktueller Einsatz von Ketamin**

#### **3.9.1 USA**

Im Jahr 2018 gab es schätzungsweise 300 Kliniken, die damals noch Off-Label Ketamin zur Behandlung der Depressionen angeboten haben. (200)

Esketamin wurde am 5. März 2019 von der FDA zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen bei Erwachsenen, in einer Kombination mit einem oralen Antidepressivum, zugelassen. Esketamin wurde in Form von einem Nasenspray unter dem Handelsnamen Spravato® zugelassen.

Als therapieresistente Depression wird eine Major Depression definiert, nach mindestens zwei erfolglosen psychopharmakologischen Therapieversuchen mit adäquater Dosis und Dauer. (8)

Um den Missbrauch und die nicht zweckmäßige Verwendung zu verhindern und aufgrund der Nebenwirkungen, ist Spravato® nur eingeschränkt erhältlich. Dafür wird eine Strategie der Risikoabschätzung und -minimierung (engl.: REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy) angewendet. (8)

Am 3. August 2020 wurde Spravato® von der FDA für eine weitere Indikation, MDD mit akuten Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten, zugelassen. Bei dieser Zulassung handelt es sich ebenfalls um eine Kombination mit einem oralen Antidepressivum. (201)

### **3.9.2 Europäische Union / Europäischer Wirtschaftsraum (EWR)**

Nach einer positiven Empfehlung vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) vom 17.10.2019, wurde Spravato® für die Anwendung in der EU mit 18.12.2019 zugelassen. (7, 202) Zugelassen wurde Esketamin in einer Kombination mit einem SSRI oder SNRI zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen. Dies gilt für Patient\*innen, die aktuell an einer mittelgradigen bis schweren depressive Episode leiden und bei denen mindestens zwei bisherige Therapien mit Antidepressiva erfolglos waren. (203)

Laut CHMP soll der Nasenspray unter Supervision von Gesundheitspersonal, also in einer Ordination oder in einem Krankenhaus, verwendet werden. Dies ist notwendig, um mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und bei Bedarf notfallmedizinische Maßnahmen ohne Verzögerung durchführen zu können. (7)

Am 10. September 2020 wurde Ketamin für eine weitere Indikation zugelassen: mittelschwere bis schwere depressive Episode. Bei dieser Indikation handelt es sich um eine kurzzeitige Notfall-Behandlung. Die Behandlung erfolgt ebenfalls in einer

Kombination mit einem oralen Antidepressivum. Beide Indikationen beziehen sich auf Patient\*innen im erwachsenen Alter. (203)

In der Abbildung 3 wird Ablauf der Therapie nach Empfehlung der EMA inklusive Anmerkungen aus dem Konsensus Statement der JATROS Neurologie & Psychiatrie aus dem Jahr 2021 schematisch dargestellt. (53,56)

### **3.9.3 Schweiz**

In der Schweiz wurde Spravato ® ebenfalls in Form eines Nasensprays am 25.02.20 zugelassen. Als Indikation wird die therapieresistente Depression angegeben. Vorausgesetzt sind zwei fehlgeschlagene Therapieversuche mittels Antidepressiva im Rahmen der gegenwärtigen depressiven Episode. (204)

Die Erweiterung der Zulassung für die akute Therapie der schweren depressiven Episode im erwachsenen Alter erfolgte am 27.08.2021. Diese Therapie setzt eine Einstufung des Falles als „psychiatrischer Notfall“ voraus und wird nur kurzzeitig eingesetzt. (205)

### **3.9.4 Großbritannien**

Derzeit wird im UK eine Leitlinie bezüglich Esketamin und TRD entwickelt. Bei der 2. Beratung, die im September 2020 stattfand, wurde Ketamin als Nasenspray seitens des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nicht empfohlen. Es wurden folgende Punkte als Grund für diese Entscheidung angesprochen: die Dauer des Effektes und die daraus folgende Lebensqualität des\*der Patienten\*in, Kosten für die wiederholte Gabe, Kosten aufgrund von benötigtem Personal, da Ketamin zu Schedule 2 gehört, muss die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal erfolgen und überwacht werden. (206, 207)

In dem finalen Entwurf vom 27. Mai 2022, nach einer Kosten-Nutzen-Analyse, kam der Ausschuss zum Conclusio, dass Esketamin zur Behandlung von TRD (therapieresistenten Depressionen) nicht empfohlen wird. (208)

Die endgültige Version der Leitlinie ist noch nicht veröffentlicht. (209)

Eine Leitlinie zu Behandlung einer MDD (Major Depressive Disorder) mit akutem Suizidrisiko wird derzeit ebenfalls entwickelt und ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht. (210)

### **3.9.5 Kanada**

Esketamin wurde als Spravato® am 20. April 2020 in Kanada für die Behandlung einer MDD, nach mindestens zwei fehlgeschlagene Therapieversuchen in der aktuellen Krankheitsperiode (mittelgradig oder schwer), in einer Kombination mit SSRI oder SNRI, zugelassen. (211)

In den im Jahr 2021 veröffentlichten Empfehlungen der CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) wird die einmalige Applikation von intravenösem Racemat bei Patient\*innen mit behandlungsresistenten Depression mit einem Evidenz-Level 1 bewertet. Die orale Applikationsform wird mit Evidenz-Level 3 beschrieben. Für die intranasale und sublinguale Darreichungsformen von Ketamin wurden Evidenz-Level 4 angegeben. (212)

### **3.9.6 Australien**

Spravato wurde von der Therapeutic Goods Administration (TGA) am 5. März 2021 zugelassen. Die Zulassung gilt für Patient\*innen mit therapieresistenten Depressionen, die mindestens auf zwei unterschiedliche Antidepressiva in der gegenwärtigen Depressionsepisode (mittelgradig oder schwer) nicht angesprochen haben. Esketamin wird in einer Kombination mit einem oralen Antidepressivum verordnet. (213)

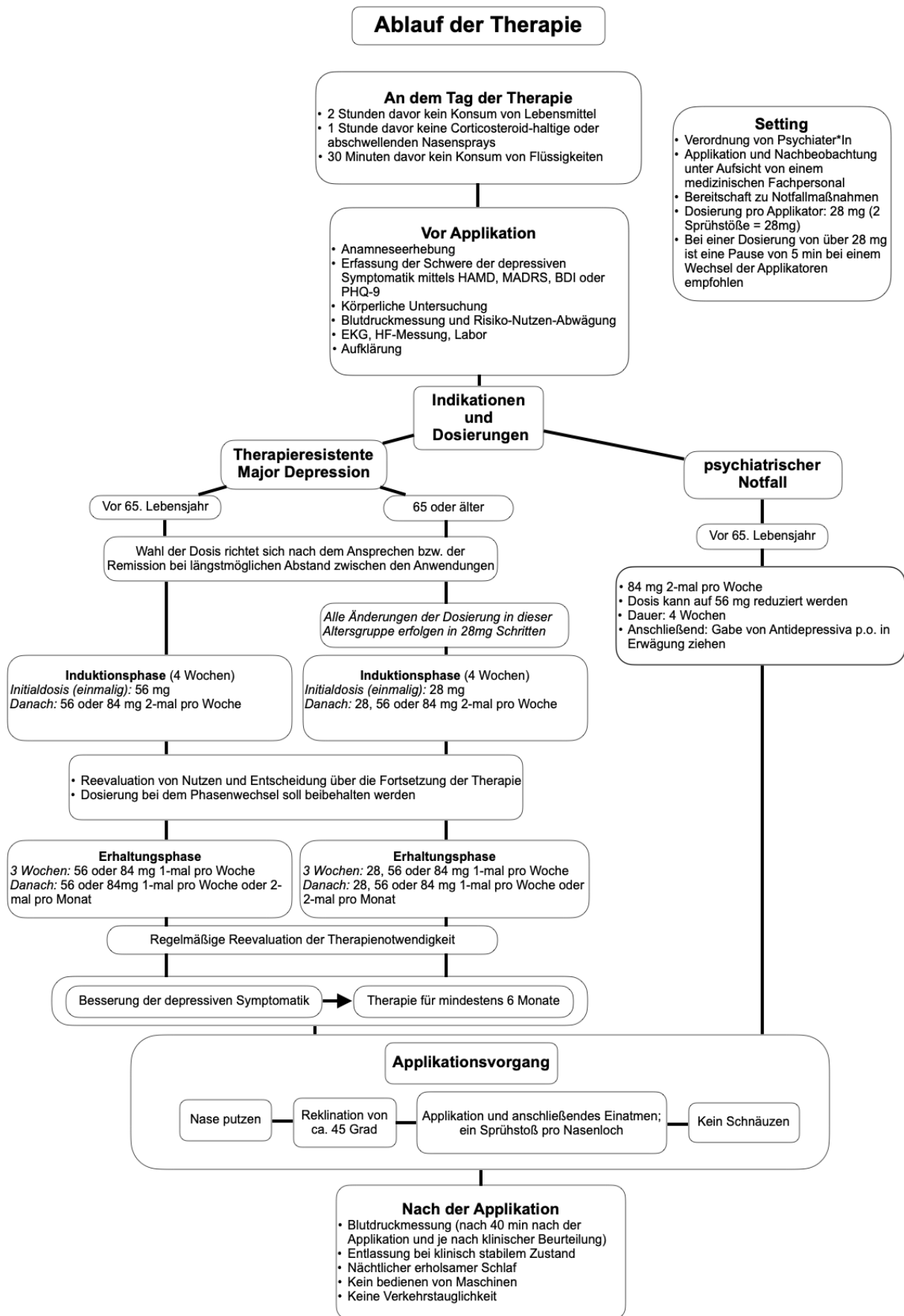


Abbildung 3: Ablauf der Therapie nach (53,56)

## 4 Diskussion

Eine Depression ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, die zahlreiche gesundheitliche, soziale und ökonomische Folgen mit sich zieht. (214)

Bis zu 40 - 80% der an Depression erkrankten Patient\*innen haben einmal oder öfters Suizidgedanken. (16) Mehr als die Hälfte der Suizide ereignen sich im Zuge einer akuten Depression. (214)

Ketamin ist ein im Alltag aus den Bereichen der Anästhesie und Veterinärmedizin bekanntes Anästhetikum, das in die Liste der essentiellen Arzneimittel der WHO seit 1985 eingetragen ist. (35)

In einer Reihe von Studien wurde die antidepressive Wirkung von Ketamin (5, 94-107, 109-115, 118-122, 125, 126, 128-131, 133, 134, 137) und Esketamin (108,116, 117,123,124, 127, 128, 132, 135,136) untersucht.

Bei Esketamin handelt es sich um ein Enantiomer des Ketamins. (33)

Wird Ketamin intravenös appliziert, erreicht die antidepressive Wirkung ihr Maximum nach 24 Stunden und bleibt in einer mildereren Form meist für 7 Tage bestehen. (149) Nach einer intranasalen Gabe von Esketamin tritt die Wirkung nach weniger als 2 Stunden ein und erreicht die maximale Wirkung nach 24 Stunden. (150)

Diese rasch auslösbaren antidepressiven Effekte könnten vorteilhaft bei einer Überbrückung der Wirklatenz der herkömmlichen Antidepressiva sein. (116)

Im Jahr 2019 wurde Esketamin in Form eines Nasensprays von der FDA zur Behandlung einer therapieresistenten Depression, in einer Kombination mit einem oralen Antidepressivum, zugelassen. (8) Im Jahr 2020 erhielt dieser Nasenspray eine Zulassung für die Major depressive disorder mit akuten Selbstmordgedanken oder -Handlungen. (201)

Etwas später, im Jahr 2019, wurde die Empfehlung des Committees for Medicinal Products for Human Use (CHMP) veröffentlicht und anschließend erfolgte auch die Zulassung durch die EMA. (7,202) Die Zulassung der EMA gilt derzeit für zwei

Indikationen, zum ersten zur Behandlung der therapieresistenten Depression in einer Kombination mit einem SSRI oder SNRI unter Voraussetzung zweier erfolgloser Therapieversuche. (203) Zum zweiten wurde Esketamin im Jahr 2020 für die kurzzeitige Notfall-Behandlung von mittelschweren oder schweren Episoden der MDD zugelassen. (203)

Am besten sind zum jetzigen Zeitpunkt i.v. (5, 94-100, 102-110, 112-114, 118-122, 126, 128-131, 133, 134, 137) und i.n. (101, 116, 117, 123, 124, 127, 132, 135, 136) Applikationsformen erforscht.

Die peroralen, intramuskulären und subkutanen Darreichungsformen sind weniger erforscht. Jede Applikationsform bringt Vorteile bzw. Nachteile, wie leichte Applizierbarkeit ggf. in einer akuten Situation, Kosten, unterschiedliche Bioverfügbarkeit, unangenehmer Geschmack (bei der oralen Form), mit sich. (141,153,155) Eine weitere Erforschung möglicher Applikationsformen wäre sinnvoll.

Darüber hinaus beschäftigen sich die Forscher\*innen mit den antisuizidalen Effekten von Ketamin und Esketamin. (5, 94, 96-98, 102, 103, 105, 106, 110, 112, 113, 116, 118-120, 122, 129-133, 135, 137) Zheng et al. beschreiben die derzeitigen gewonnenen Ergebnisse als inkonsistent. (150)

Auch in diesem Bereich wäre eine weitere Forschung von einer großen Wichtigkeit.

Bis dato bleibt der genaue Wirkungsmechanismus von Ketamin bzw. Esketamin nicht vollständig geklärt. Die Haupttheorien beziehen sich auf NMDA, AMPA und Opioidrezeptoren. Eine wichtige Rolle bei der Wirkung von Ketamin scheinen BDNF und die erhöhte synaptische Plastizität zu spielen. Weitere Forschung wäre notwendig, um den Wirkungsmechanismus in Detail zu identifizieren. Dies könnte helfen, neue mögliche Therapieansätze zu erkennen. (69-72,90,212)

Weiters wäre eine weitere Forschung zum anderen Enantiomer von Ketamin, R-Ketamin, sinnvoll, da es eine stärkere und längere antidepressive Wirkung in Nagetiermodellen zu haben scheint. (43,145-147)

Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zählen laut EMA: Schwindelgefühl, Dissoziation, Nausea, Cephalaea, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Vertigo, Hypästhesie, Emesis und Anstieg vom Blutdruck. (53) Diese tragen jedoch einen transienten Charakter. (139,160,161,162)

Zu den langfristigen Nebenwirkungen existieren vergleichsweise wenig Daten.

Das Abhängigkeitspotential von Ketamin ist vermehrt zu erforschen. Laut den Ergebnissen der Phase 1 Studie wurde die Beliebtheit (engl.: „drug liking“) von Ketamin (intravenös) und Esketamin (intranasal) von Teilnehmer\*innen ähnlich bewertet. Beide Substanzen wurden höher als das Placebo bewertet. (64)

Die Konsumraten wurden im Jahr 2019 von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht als niedrig beschrieben. (59)

Zahlreiche potenzielle Prädiktoren einer erfolgreichen Ketamintherapie kommen in Frage und werden aktuell intensiv erforscht, wie z.B.: Kognition oder Ängstlichkeit der Patient\*innen, das Erleben von dissoziativen Phänomenen, Veränderungen des Schlafes, BDNF-Spiegel etc. (142-191) Es bleibt jedoch weitgehend unklar, welche davon für den klinischen Alltag nützlich wären. Eine weitere Forschung in diesem Bereich wäre sinnvoll, um zu erkennen, welche Patient\*innen-Gruppen besonders von einer Ketaminbehandlung profitieren könnten. (110,113,129,170)

Ketamin gilt als Vertreter der Gruppe der sogenannten RAADs (engl.: rapid-acting antidepressants). Die antidepressive Wirksamkeit des Ketamins hat weitere glutamaterge Modulatoren, wie z.B. Rapastinel, Dextromethadon, D-Cycloserin. als weitere mögliche therapeutische Optionen für Depressionen zum Gegenstand der Forschung gemacht. (215)

Darüber hinaus wurde eine „Ketamin assistierte Psychotherapie“ beschrieben, bei der Ketamin während der psychotherapeutischen Sitzung eingenommen wird, um den sogenannten Trancezustand zu erreichen. (216) Zu der ketaminunterstützten Methode der Psychotherapie gibt es allerdings wenig Daten.

Der Metabolit von Ketamin, (2R,6R)-Hydroxynorketamin, wird derzeit auch erforscht, da er bedeutsame Effekte als potentiell Antidepressivum aufweisen könnte. (217)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ketamin bzw. Esketamin als Antidepressiva eine Reihe von Vorteilen mit sich bringen: der rasche Wirkungseintritt im Vergleich zu herkömmlichen Antidepressiva (116,149,150), praktische Darreichungsform, günstiges kurzzeitiges Nebenwirkungsprofil. (56) Zudem öffnet das Ketamin eine neue Perspektive in der Forschung der antidepressiven Therapie, indem weitere Wirkstoffe thematisiert und erforscht werden, die ebenfalls ein antidepressives Potential besitzen könnten. (215)

Der Ketamin-Einsatz ist jedoch derzeit mit vielen noch unbeantworteten Fragen verbundenen, die einer weiteren Forschung bedürfen.

## Literaturverzeichnis

1. Kasper S, Lehofer M, Doering S, Geretsegger C, Frey R, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Jelem H, Kalousek M, Kapfhammer HP, Klier C, Oberlerchner H, Rados C, Rothenhäusler HB, Sachs GM, Praschak-Rieder N, Psota G, Rainer M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M. Depression – Medikamentöse Therapie. CliniCum neuropsy. Sonderausgabe November 2012
2. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization, Herausgeber. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. S. 61
3. Springer Medizin. Die Anästhesiologie. Ketamin in der Anästhesiologie [Internet]. [Zitiert am 05.05.2020]. URL: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/ketamin-in-der-anaesthesiologie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5\\_19#](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/ketamin-in-der-anaesthesiologie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_19#)
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2002.
5. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
6. Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie. Rasche antidepressive und antisuizidale Wirkung [Internet]. [Zitiert am 15.03.2019]. URL: <https://oegpb.at/2017/11/02/rasche-antidepressive-und-antisuizidale-wirkung/>
7. European Medicines Agency. Spravato [Internet]. [Zitiert am 13.03.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato#overview-section>
8. US Food and Drug Administration. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic [Internet]. March 6, 2019 [Zitiert am 13.03.2020]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new->

nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified

9. WHO-Regionalbüro für Europa. Definition einer Depression [Internet]. [Zitiert am 15.11.2018]. URL: <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>
10. WHO. Depression [Internet]. 22 March 2018 [Zitiert am 15.11.2018]. URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
11. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. Wien: Springer; 2013: S.147-155, 298-312
12. WHO-Regionalbüro für Europa. Depression in Europa [Internet]. 10-10-2012 [Zitiert am 15.11.2018]. URL: <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>
13. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates [Internet]. 2017 [Zitiert am 19.11.2018]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
14. WHO Regional Office for Europe. Depression and suicide [Internet]. [Zitiert am 01.08.2021]. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/areas-of-work/suicide>
15. Gesundheit Österreich gmbH. Suizidpräventions-Info im Gesundheitsportal [Internet]. [Zitiert am 20.11.2018]. URL: [https://goeg.at/Suizidpraevention\\_Gesundheitsportal](https://goeg.at/Suizidpraevention_Gesundheitsportal)
16. Möller H, Laux G, Deister A et al., Hrsg. Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
17. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014 [Internet]. [zitiert am 21.11.2018]. URL: [https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/6/8/CH1066/CMS1448449619038/gesundheitsbefragung\\_2014.pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/6/8/CH1066/CMS1448449619038/gesundheitsbefragung_2014.pdf)
18. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare

- Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [Internet]. [zitiert am 28.11.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/2-auflage>
19. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, Lu Y. The genetic basis of major depression. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(13):2217-2230.
  20. Association AP, Falkai P, Wittchen HU. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – DSM-5® [Internet]. Hogrefe Verlag; 2018: 213-221 [Zitiert am 15.03.2019]. URL: [https://books.google.at/books?id=\\_FxDwAAQBAJ](https://books.google.at/books?id=_FxDwAAQBAJ)
  21. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:199–229.
  22. Wilkowska A, Szałach ŁP, Cubała WJ. Gut Microbiota in Depression: A Focus on Ketamine. *Front Behav Neurosci*. 2021 Jun 23;15:693362.
  23. Schneider FM, Weber-Papen S, Herausgeber. *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer; 2012. S.100-101, 304-308.
  24. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016 [Internet]. [zitiert am 23.11.2018]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/V>
  25. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). ICD-11. [Internet] [zugegriffen am 20.08.21]URL: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases>
  26. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) [Internet]. [zitiert am 23.11.2018]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f76398729%2fmmms%2fother?view=G0>
  27. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2007 Nov;17(11):696–707.
  28. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and Longer-Term

- Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
29. Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G, Hoffman V, Green J, Boland E, Lux L, Weber RP, Randolph C, Bann C, Coker-Schwimmer E, Viswanathan M, Lohr KN. Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb 9.
  30. Kasper S, Bach S, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Hofman P, Jelem H, Kapfhammer HP, Klier C, Konstantinidis A, Lentner S, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Schosser-Haupt A, Spindelegger C, Windhager E, Winkler D, Wrobel M. „Therapieresistente Depression“ Klinik und Behandlungsoptionen. *CliniCum neuropsy*. Sonderausgabe November 2011
  31. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry*. 2020 Mar 30;20(1):142.
  32. Benkert Otto, Hippus Hanns (Hrsg.). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 25
  33. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jun;19(6):370–80.
  34. Journey JD, Bentley TP. Phencyclidine Toxicity. [Internet]. Updated 2021 Sep 12 [Zitiert am 18.02.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507865/>
  35. World Health Organisation. Fact file on ketamine [Internet]. März 2016 [Zitiert am 20.03.2019]. URL: [https://www.who.int/medicines/news/20160309\\_FactFile\\_Ketamine.pdf](https://www.who.int/medicines/news/20160309_FactFile_Ketamine.pdf)
  36. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(1):23-26.
  37. Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016.

38. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmakologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1965 May-Jun;6:279-291.
39. Andrade C. Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? *J Clin Psychiatry.* 2017 Jun;78(6):e674-e677.
40. Austria Codex online. KETANEST S 25 mg/ml – Ampullen. [Internet]. 28.03.2019 [Zitiert am 19.08.2021]. 2021 Österreichische Apotheker-Verlagsges.m.b.H. URL: <http://austriacodex.ohsjd.global/SpecDetail.aspx?zlnumm=122525>
41. World Health Organisation. WHO Recommends against International Control of Ketamine [Internet]. [Zitiert am 18.02.2019]. URL: [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/recommends\\_against\\_ick/en/](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/recommends_against_ick/en/)
42. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul;70(3):621-660.
43. Scotton E, Antqueviezc B, Vasconcelos MF, Dalpiaz G, Paul Géa L, Ferraz Goularte J, Colombo R, Ribeiro Rosa 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.* 2022 Apr;198:114963.
44. Henthorn TK, Avram MJ, Dahan A, Gustafsson LL, Persson J, Krejcie TC, Olofsen E. Combined Recirculatory-compartmental Population Pharmacokinetic Modeling of Arterial and Venous Plasma S(+) and R(-) Ketamine Concentrations. *Anesthesiology.* 2018 Aug;129(2):260-270.
45. Bechtold H. *Pharmakologie für den Rettungsdienst: Medikamente in der Notfallversorgung.* 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. S.47-48
46. Jaksch W, Likar R, Aigner M. Ketamin: Einsatz bei chronischen Schmerzen und Depression. *Wien Med Wochenschr.* November 2019;169(15–16):367–76.
47. Zink Wolfgang, Graf Bernhard, Zausig York, Heppner Hans Jürgen. *Anästhesie beim geriatrischen Patienten.* 1. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2019. [Internet]. [Zitiert am 01.03.2020]. URL:

[https://books.google.at/books?id=dwmuDwAAQBAJ&pg=PT219&lpg=PT219&dq=epidural+ketamin+bioverfuegbarkeit&source=bl&ots=uactmlphMA&sig=ACfU3U1to\\_9x92UGTAMQoelFXkxJYLp5YQ&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwiLnIW4nc3pAhVq16YKHWu2CDQQ6AEwBHoECAkQAQ#v=onepage&q=epidural%20ketamin%20bioverfuegbarkeit&f=false](https://books.google.at/books?id=dwmuDwAAQBAJ&pg=PT219&lpg=PT219&dq=epidural+ketamin+bioverfuegbarkeit&source=bl&ots=uactmlphMA&sig=ACfU3U1to_9x92UGTAMQoelFXkxJYLp5YQ&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwiLnIW4nc3pAhVq16YKHWu2CDQQ6AEwBHoECAkQAQ#v=onepage&q=epidural%20ketamin%20bioverfuegbarkeit&f=false)

48. Rosenbaum SB, Gupta V, Palacios JL. Ketamine [Internet]. Last Update: November 20, 2021 [zugegriffen am 12.02.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>
49. Freissmuth, Offermanns, Böhm. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2012. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. S. 250-251
50. Cabbabe EB, Behbahani PM. Cardiovascular reactions associated with the use of ketamine and epinephrine in plastic surgery. *Ann Plast Surg.* 1985;15(1):50-56.
51. Bernhard M, Bein B, Böttiger BW, Bohn A, Fischer M, Gräsner JT, Hinkelbein J, Kill C, Lott C, Popp E, Roessler M, Schaumberg A, Wenzel V, Hossfeld B. Handlungsempfehlung zur prähospitalen Notfallnarkose beim Erwachsenen. *Notfall Rettungsmed März 2015; 18, 395–412*
52. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. PHV-issue: Ketamin. 25.09.2019 [Internet]. [Zitiert am 18.08.2021]. URL: [https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/07\\_Unternehmen/PV-Mustertexte/190925-Ketamin.pdf](https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/07_Unternehmen/PV-Mustertexte/190925-Ketamin.pdf)
53. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [Internet]. Last Updated 19/05/2021 [Zitiert am 10.10.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_de.pdf)
54. Gilles M., Sartorius A. & Deuschle M. Ketamin in der Behandlung affektiver Störungen. *InFo Neurologie & Psychiatrie.* 2019; 21, 28–34
55. Bäumel M, Hergeth K, Bein T. Intensivbuch Pharmakotherapie: Wirkstoffprofile, Behandlungsstrategien, Fehler und Gefahren in der Intensivmedizin [Internet] [Zitiert am 13.03.22]. Med. Wiss. Verlag-Ges.; 2009. URL: <https://books.google.at/books?id=3rfKTZpw6KcC>
56. Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova L, Bengesser S, Buchmayer F, Deisenhammer E, Di Pauli J, Dold M, Falkai P, Frey R, Glück

- K, Hofer A, Holsboer-Trachsler E, Kautzky A, Konstantinidis A, Kraus C, Lehofer M, Marksteiner J, Mitschek M, Mörkl S, Oberlerchner H, Plener P, Psota G, Rados C, Rainer M, Schosser A, Seifritz E, Silberbauer C, Winkler D, Wunsch C, Zwanzger P: Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021
57. Lerner A, Klein M. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development. *Brain Commun.* 2019 October 16; 1(1):fcz025.
  58. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2018), Europäischer Drogenbericht 2018: Trends und Entwicklungen, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg. [Internet]. 2018 [Zitiert am 01.05.2020]. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816\\_TD\\_AT18001DEN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TD_AT18001DEN_PDF.pdf)
  59. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2019), Europäischer Drogenbericht 2019: Trends und Entwicklungen, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg. [Internet]. 2019 [Zitiert am 29.05.2020]. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001DEN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001DEN_PDF.pdf)
  60. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Office of the Surgeon General, Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health. Washington, DC: HHS, November 2016.
  61. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet.* March 2007;369(9566):1047–53
  62. Drug Abuse Warning Network, 2011: Selected Tables of National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, SAMHSA, 2013 [Internet] [zitiert 31. März 2021]. URL: <https://www.samhsa.gov/data/report/national-estimates-drug-related-emergency-department-visits-2004-2011-illicits-excluding>
  63. Checkit! Suchthilfe Wien gGmbH. [Internet]. [Zitiert am 01.04.2020] URL: <https://checkit.wien/substanzen/ketamin/>

64. Janssen Research & Development, LLC Advisory Committee Briefing Document. Esketamine Nasal Spray for Patients with Treatment-resistant Depression JNJ-54135419 (esketamine) [Internet] [zugegriffen am 17.4.22] URL: <https://www.fda.gov/media/121377/download>
65. Hong YL, Yee CH, Tam YH, Wong JH, Lai PT, & Ng CF. Management of complications of ketamine abuse: 10 years' experience in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2018 April; 24(2):175-181.
66. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):121-133.
67. Tang WK, Liang HJ, Lau CG, Tang A, Ungvari GS. Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013 May;74(3):460-8.
68. Tang WK, Lau CG, Ungvari GS, Lin SK, Lane HY. Recovery of cognitive functioning following abstinence from ketamine. *Addict Behav*. 2019 Dec;99:106081.
69. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, Hu H. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. 2018 Feb 14;554(7692):317-322.
70. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu Y, Ren Q, Zhang JC, Ma M, Toki H, Yamaguchi JI, Chaki S, Shirayama Y, Nakazawa K, Manabe T, Hashimoto K. AMPA Receptor Activation–Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine. *Biological Psychiatry*. 2018 October 15;84(8):591–600.
71. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, Dursun SM. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 May 11;10:2045125320916657.
72. Deyama S, Duman RS. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020 Jan;188:172837.
73. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A, Iqbal S, Mahoney JJ 3rd, De La Garza R 2nd, Charney DS, Newton TF, Mathew SJ. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in

- treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Feb;17(2):331-336.
74. Horn F. *Biochemie des Menschen*. Hrsg. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, Germany: Thieme; 2020.
  75. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010 Aug 20;329(5994):959-964.
  76. Milak MS, Proper CJ, Mulhern ST, Parter AL, Kegeles LS, Ogden RT, Mao X, Rodriguez CI, Oquendo MA, Suckow RF, Cooper TB, Keilp JG, Shungu DC, Mann JJ. A pilot in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of amino acid neurotransmitter response to ketamine treatment of major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2016 Mar;21(3):320-327.
  77. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European Journal of Pharmacology.* 1990 August 21;185(1):1–10.
  78. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, Manji HK, Charney DS. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2006 Jan;163(1):153-155.
  79. Omranifard V, Shirzadi E, Samandari S, Afshar H, Maracy MR. Memantine add on to citalopram in elderly patients with depression: A double-blind placebo-controlled study. *J Res Med Sci.* 2014 Jun;19(6):525-530.
  80. Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. *Behavioural Brain Research.* 2011 Oktober 10;224(1):107–11.
  81. Woelfer M, Li M, Colic L, Liebe T, Di X, Biswal B, Murrrough J, Lessmann V, Brigadski T, Walter M. Ketamine-induced changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels are associated with the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex. *World J Biol Psychiatry.* 2020 Nov;21(9):696-710.
  82. Caliman-Fontes AT, Leal GC, Correia-Melo FS, Paixão CS, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Vieira F, Magnavita G, Bandeira ID, Mello RP, Beanes G, Silva SS, Echeagaray M, Carvalho LP, Machado P, Sampaio AS, Cardoso TA,

- Kapczinski F, Lacerda ALT, Quarantini LC. Brain-derived neurotrophic factor serum levels following ketamine and esketamine intervention for treatment-resistant depression: secondary analysis from a randomized trial. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021 Oct 6.
83. Casarotto PC, Girysh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, Biojone C, Cannarozzo C, Sahu MP, Kaurinkoski K, Brunello CA, Steinzeig A, Winkel F, Patil S, Vestring S, Serchov T, Diniz CRAF, Laukkanen L, Cardon I, Antila H, Rog T, Piepponen TP, Bramham CR, Normann C, Lauri SE, Saarma M, Vattulainen I, Castrén E. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell.* 2021 Mar 4;184(5):1299-1313.e19.
  84. Choi M, Lee SH, Chang HL, Son H. Hippocampal VEGF is necessary for antidepressant-like behaviors but not sufficient for antidepressant-like effects of ketamine in rats. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jul;1862(7):1247-1254.
  85. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, Hawkins J, Birnbaum J, Lyons DM, Rodriguez CI, Schatzberg AF. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *AJP.* Dezember 2018 Dec 1;175(12):1205–15.
  86. Sanacora G. Caution Against Overinterpreting Opiate Receptor Stimulation as Mediating Antidepressant Effects of Ketamine. *AJP.* 2019 Mar 1;176(3):249–249.
  87. Klein ME, Chandra J, Sheriff S, Malinow R. Opioid system is necessary but not sufficient for antidepressive actions of ketamine in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 Feb 4;117(5):2656–62.
  88. du Jardin KG, Liebenberg N, Cajina M, Müller HK, Elfving B, Sanchez C, Wegener G. S-Ketamine Mediates Its Acute and Sustained Antidepressant-Like Activity through a 5-HT<sub>1B</sub> Receptor Dependent Mechanism in a Genetic Rat Model of Depression. *Front Pharmacol.* 2018 Jan 18;8:978.
  89. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, Alkondon M, Yuan P, Pribut HJ, Singh NS, Dossou KS, Fang Y, Huang XP, Mayo CL, Wainer IW, Albuquerque EX, Thompson SM, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016 May 4;533(7604):481-486.

90. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Parris MS, Burke AK, Suckow RF, Cooper TB, Mann JJ. Ketamine metabolite pilot study in a suicidal depression trial. *J Psychiatr Res.* 2019 Oct;117:129-134.
91. Ardalan M, Elfving B, Rafati AH, Mansouri M, Zarate CA Jr, Mathe AA, Wegener G. Rapid effects of S-ketamine on the morphology of hippocampal astrocytes and BDNF serum levels in a sex-dependent manner. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Mar;32:94-103.
92. Zhan Y, Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, Lan X, Deng X, Xu Y, Zhang B, Ning Y. Alterations of multiple peripheral inflammatory cytokine levels after repeated ketamine infusions in major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2020 Jul 22;10(1):246.
93. Park M, Newman LE, Gold PW, Luckenbaugh DA, Yuan P, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. Change in cytokine levels is not associated with rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2017 Jan;84:113-118.
94. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg.* 2002 Jul;95(1):114-8
95. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):856-864.
96. Diazgranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010 Dec;71(12):1605-1611.
97. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Aug;67(8):793-802.
98. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication

- of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-946.
99. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(4):287-293.
  100. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-1142.
  101. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu DV, Charney DS, Murrough JW. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15;76(12):970-976.
  102. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, Soleimani L, Charney DS, Foulkes AL, Mathew SJ. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014 Apr;31(4):335-343.
  103. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, Lener M, Kautz M, Kim J, Stern JB, Price RB, Perez AM, Brallier JW, Rodriguez GJ, Goodman WK, Iosifescu DV, Charney DS. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015 Dec;45(16):3571-3580.
  104. Downey D, Dutta A, McKie S, Dawson GR, Dourish CT, Craig K, Smith MA, McCarthy DJ, Harmer CJ, Goodwin GM, Williams S, Deakin JF. Comparing the actions of lanicemine and ketamine in depression: key role of the anterior cingulate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;26(6):994-1003.
  105. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, Ungvari GS, Correll CU, Chiu HF, Xue Y, Tian TF, Wu AS, Ma X, Wang G. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med*. 2016 Feb;46(3):623-35.
  106. Burger J, Capobianco M, Lovern R, Boche B, Ross E, Darracq MA, McLay R. A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose

Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting. *Mil Med.* 2016 Oct;181(10):1195-1199.

107. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, Pinter C, Murrough JW, Sanacora G, Shelton RC, Kurian B, Winokur A, Fava M, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2016 Aug 1;173(8):816-26.
108. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, Tadic A, Sienaert P, Wiegand F, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry.* 2016 Sep 15;80(6):424-431.
109. Li CT, Chen MH, Lin WC, Hong CJ, Yang BH, Liu RS, Tu PC, Su TP. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Hum Brain Mapp.* 2016 Mar;37(3): 1080-1090.
110. ACNP 55th Annual Meeting: Poster Session II December 6, 2016. T33. Anxious Depression as a Potential Biomarker for Ketamine's Antisuicidal Effects *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(Suppl 1):S.308.
111. Jafarinia M, Afarideh M, Tafakhori A, Arbabi M, Ghajar A, Noorbala AA, Saravi MA, Agah E, Akhondzadeh S. Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients: A double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord.* 2016 Nov 1;204:1-8.
112. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, Liu Y. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget.* 2017 Jan 10;8(2):2356-2360.
113. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord.* 2017 May;19(3):176-183.
114. Su TP, Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Gueorguieva R, Tu PC, Bai YM, Cheng CM, Krystal JH. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in

- Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Dec;42(13):2482-2492.
115. Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarinia M, Akhondzadeh S. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. *J Affect Disord*. 2018 Aug 1;235:236-241.
116. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, Pinter C, Hough D, Sanacora G, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018 Jul 1;175(7):620-630.
117. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, Thase ME, Winokur A, Van Nueten L, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148.
118. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):327-335.
119. Sinyor M, Williams M, Belo S, Orser B, Vincent M, Mah L, Zarate C Jr, Castel S, Levitt AJ, Schaffer A. Ketamine augmentation for major depressive disorder and suicidal ideation: Preliminary experience in an inpatient psychiatry setting. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:103-109.
120. Nugent AC, Ballard ED, Gould TD, Park LT, Moaddel R, Brutsche NE, Zarate CA Jr. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul;24(7):1040-1052.
121. Zehong Cao, Chin-Teng Lin, Weiping Ding, Mu-Hong Chen, Cheng-Ta Li, Tung-Ping Su. Identifying Ketamine Responses in Treatment-Resistant Depression Using a Wearable Forehead EEG. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019 Jun;66(6):1668-1679.

122. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, Pavone KJ, Petrie SR, Dording C, Mischoulon D, Alpert JE, Brown EN, Baer L, Nock MK, Fava M, Cusin C. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:516-524.
123. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438.
124. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ravindran A, Gaillard R, Ameen HVD, Preskorn S, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630.
125. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, Schreiber S, Bloch M, Hendler T, Sharon H. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):20-26.
126. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, Ionescu DF, Mathew SJ, Chang LC, Iosifescu DV, Murrough J, DeBattista C, Schatzberg AF, Trivedi MH, Jha MK, Sanacora G, Wilkinson ST, Papakostas GI. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 2020 Jul;25(7):1592-1603.
127. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant

- Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141.
128. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, Caliman-Fontes AT, Echegaray MVF, Bandeira ID, Silva SS, Cavalcanti DE, Araújo-de-Freitas L, Sarin LM, Tuena MA, Nakahira C, Sampaio AS, Del-Porto JA, Turecki G, Loo C, Lacerda ALT, Quarantini LC. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Affect Disord*. 2020 Mar 1;264:527-534.
129. Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Cheng CM, Li CT, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Tsai SJ, Su TP. Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: Reanalysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD). *J Affect Disord*. 2019 May 15;251:162-169.
130. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, Owoeye O, Batten LA, Blier P. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 May 1;176(5):401-409.
131. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, Owoeye O, Batten LA, Blier P. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Mar;45(4):606-612.
132. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191.
133. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depress Anxiety*. 2020 Mar;37(3):224-233.
134. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, Lim KO. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety,

- and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 26;10(1):206.
135. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22-31.
  136. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 2021 Oct 25;21(1):526.
  137. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, Gaillard R, Courtet P, Vaiva G, Gorwood P, Fabbro P, Jollant F. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022 Feb 2;376:e067194.
  138. U.S. National Library of Medicine. A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-3) [Internet]. Last Update Posted March 31, 2022 [zugegriffen am 17.4.22] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02782104>
  139. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, Kasper S, Sulaiman AH, Li CT, Paik JW, Manji H, Hough D, Grunfeld J, Jeon HJ, Wilkinson ST, Drevets WC, Singh JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 28;81(3):19m12891.
  140. Citrome L, DiBernardo A, Singh J. Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: Number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 2020 Jun 15;271:228-238.
  141. Harihar C, Dasari P, Srinivas JS. Intramuscular ketamine in acute depression: A report on two cases. *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):186-188.

142. Salloum NC, Fava M, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Hock RS, Cusin C, Iosifescu DV, Trivedi MH, Sanacora G, Mathew SJ, Debattista C, Ionescu DF, Papakostas GI. Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2019 Mar;36(3):235-243.
143. Kang MJY, Kulcar E, Chandrasena R, Anjum MR, Fairbairn J, Hawken ER, Vazquez GH. Subanesthetic ketamine infusions for suicide ideation in patients with bipolar and unipolar treatment refractory depression. *Psychiatry Res*. 2021 Feb;296:113645.
144. Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Marcatili M, Colmegna F, Clerici M, Buoli M, Dakanalis A. Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 28;22(17):9338.
145. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Jan;116:137-141.
146. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, Dong C, Hashimoto K. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry*. 2015 Sep 1;5(9):e632.
147. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi JI, Hashimoto K, Chaki S. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017 Apr;361(1):9-16.
148. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jan 1;278:542-555.
149. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S, Beauchamp S. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:831-841.
150. Zheng W, Cai DB, Xiang YQ, Zheng W, Jiang WL, Sim K, Ungvari GS, Huang X, Huang XX, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:63-70.

151. Zheng W, Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zhan YN, Li HQ, Chen LJ, Li MD, Ning YP. Neurocognitive performance and repeated-dose intravenous ketamine in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2019 Mar 1;246:241-247.
152. Salloum NC, Fava M, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Cusin C, Iosifescu DV, Trivedi MH, Sanacora G, Mathew SJ, DeBattista C, Ionescu DF, Papakostas GI. Time to relapse after a single administration of intravenous ketamine augmentation in unipolar treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2020 Jan 1;260:131-139.
153. Andrade C. Oral ketamine for depression, 1: pharmacologic considerations and clinical evidence. *J Clin Psychiatry.* 2019. Apr 2;80(2):19f12820.
154. George D, Gálvez V, Martin D, Kumar D, Leyden J, Hadzi-Pavlovic D, Harper S, Brodaty H, Glue P, Taylor R, Mitchell PB, Loo CK. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017 Nov;25(11):1199-1209.
155. Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2021 May 28;12:513068.
156. Chilukuri H, Reddy NP, Pathapati RM, Manu AN, Jollu S, Shaik AB. Acute antidepressant effects of intramuscular versus intravenous ketamine. *Indian J Psychol Med.* 2014 Jan;36(1):71-76.
157. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct;16(9):2111-2117.
158. Correia-Melo FS, Silva SS, Araújo-de-Freitas L, Quarantini LC. S-(+)-ketamine-induced dissociative symptoms as a traumatic experience in patients with treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry.* 2017 Apr-Jun;39(2):188-189.
159. Szymkowicz SM, Finnegan N, Dale RM. Failed response to repeat intravenous ketamine infusions in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Apr;34(2):285-286.
160. Vankawala J, Naples G, Avila-Quintero VJ, Ramírez KL, Flores JM, Bloch MH, Dwyer JB. Meta-Analysis: Hemodynamic Responses to Sub-anesthetic Doses

- of Ketamine in Patients With Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 24;12:549080.
161. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jan;5(1):65-78.
162. Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, Kraus C, Kadriu B, Zarate CA, Park LT. Comprehensive Assessment of Side Effects Associated with a Single Dose of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Feb 15;263:568-575.
163. Banwari G, Desai P, Patidar P. Ketamine-induced affective switch in a patient with treatment-resistant depression. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jul-Aug;47(4):454-455.
164. Wilkowska A, Szałach Ł, Słupski J, Wielewicka A, Czarnota M, Gałuszko-Węgielnik M, Wiglusz MS, Cubala WJ. Affective Switch Associated With Oral, Low Dose Ketamine Treatment in a Patient With Treatment Resistant Bipolar I Depression. Case Report and Literature Review. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 3;11:516.
165. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012-. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Esketamine. [Internet]. [Updated 2019 Oct 18]. [Zitiert am 23.07.21]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551726/>
166. Ng J, Lui LMW, Rosenblat JD, Teopiz KM, Lipsitz O, Cha DS, Xiong J, Nasri F, Lee Y, Kratiuk K, Rodrigues NB, Gill H, Subramaniapillai M, Mansur RB, Ho R, Cao B, McIntyre RS. Ketamine-induced urological toxicity: potential mechanisms and translation for adults with mood disorders receiving ketamine treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Apr;238(4):917-926.
167. Strong CE, Kabbaj M. On the safety of repeated ketamine infusions for the treatment of depression: Effects of sex and developmental periods. *Neurobiol Stress*. 2018 Sep 21;9:166-175.
168. Derntl B, Hornung J, Sen ZD, Colic L, Li M, Walter M. Interaction of Sex and Age on the Dissociative Effects of Ketamine Action in Young Healthy Participants. *Front Neurosci*. 2019 Jun 18;13:616.
169. Freeman MP, Papakostas GI, Hoepfner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C, Mathew S, Sanacora G, Iosifescu D, DeBattista C, Trivedi MH, Fava M. Sex

- differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2019 Mar;110:166-171.
170. Kadriu B, Ballard ED, Henter ID, Murata S, Gerlus N, Zarate CA Jr. Neurobiological biomarkers of response to ketamine. *Advances in Pharmacology.* 2020;89:195-235.
171. Murrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B, Perez AM, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV, Burdick KE. Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Sep 11:10.1007/s00213-013-3255-x.
172. Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, Foulkes A, Charney DS, Mathew SJ, Iosifescu DV. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Mar 13;40(5):1084-1090.
173. Ballard ED, Zarate CA Jr. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun.* 2020 Dec 22;11(1):6431.
174. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, Nolan NM, Richards EM, Brutsche NE, Guevara S, Zarate CA. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord.* 2014 Apr;159:56-61.
175. Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, Kraus C, Kadriu B, Park L, Zarate CA Jr. Can 'floating' predict treatment response to ketamine? Data from three randomized trials of individuals with treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2020 Nov;130:280-285.
176. Mathai DS, Meyer MJ, Storch EA, Kosten TR. The relationship between subjective effects induced by a single dose of ketamine and treatment response in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020 Mar 1;264:123-129.
177. Alario AA, Niciu MJ. Biomarkers of ketamine's antidepressant effect: a clinical review of genetics, functional connectivity, and neurophysiology. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2021 May 31;5:24705470211014210.
178. Sydnor VJ, Lyall AE, Cetin-Karayumak S, Cheung JC, Felicione JM, Akeju O, Shenton ME, Deckersbach T, Ionescu DF, Pasternak O, Cusin C, Kubicki M. Studying pre-treatment and ketamine-induced changes in white matter

- microstructure in the context of ketamine's antidepressant effects. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 15;10(1):432.
179. Duncan WC, Sarasso S, Ferrarelli F, Selter J, Riedner BA, Hejazi NS, Yuan P, Brutsche N, Manji HK, Tononi G, Zarate CA. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;16(2):301-311.
  180. Zheng W, Zhou YL, Wang CY, Lan XF, Zhang B, Zhou SM, Yan S, Yang MZ, Nie S, Ning YP. Association between plasma levels of BDNF and the antisuicidal effects of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Nov 25;10:2045125320973794.
  181. Vande Voort JL, Ballard ED, Luckenbaugh DA, Bernert RA, Richards EM, Niciu MJ, Park LT, Machado-Vieira R, Duncan WC Jr, Zarate CA Jr. Antisuicidal Response Following Ketamine Infusion Is Associated With Decreased Nighttime Wakefulness in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):1068-1074.
  182. Duncan WC Jr, Selter J, Brutsche N, Sarasso S, Zarate CA Jr. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Feb 15;145(1):115-119.
  183. Zhuo C, Tian H, Li G, Chen M, Jiang D, Lin X, Xu Y, Wang W. Effects of ketamine on circadian rhythm and synaptic homeostasis in patients with treatment-resistant depression: A protocol for mechanistic studies of its rapid and sustained antidepressant actions in humans. *Brain Behav*. 2019 Nov;9(11):e01423.
  184. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Guevara S, Machado-Vieira R, Richards EM, Brutsche NE, Nolan NM, Zarate CA Jr. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e417-23.
  185. Freeman MP, Hock RS, Papakostas GI, Judge H, Cusin C, Mathew SJ, Sanacora G, Iosifescu DV, DeBattista C, Trivedi MH, Fava M. Body Mass Index as a Moderator of Treatment Response to Ketamine for Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2020 May/Jun;40(3):287-292.
  186. Rashidian H, Rosenblat JD, McIntyre RS, Mansur RB. Leptin, obesity, and response to ketamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar 2;98:109773.

187. Phelps LE, Brutsche N, Moral JR, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA Jr. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 15;65(2):181-184.
188. Luckenbaugh DA, Ibrahim L, Brutsche N, Franco-Chaves J, Mathews D, Marquardt CA, Cassarly C, Zarate CA Jr. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2012 Dec;14(8):880-887.
189. Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, Zhan Y, Li H, Chen L, Li M, Ning Y. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun*. 2018 Nov;74:205-212.
190. Machado-Vieira R, Gold PW, Luckenbaugh DA, Ballard ED, Richards EM, Henter ID, De Sousa RT, Niciu MJ, Yuan P, Zarate CA Jr. The role of adipokines in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan;22(1):127-133.
191. Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, Villaseñor A, Brutsche NE, Machado-Vieira R, Ramamoorthy A, Lorenzo MP, Garcia A, Bernier M, Torjman MC, Barbas C, Zarate CA Jr, Wainer IW. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(2):399-409.
192. Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Cheng CM, Su TP. Happiness During Low-Dose Ketamine Infusion Predicts Treatment Response: Reexploring the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients With Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2020 Nov 10;81(6):20m13232.
193. Ghasemi M, Kazemi MH, Yoosefi A, Ghasemi A, Paragomi P, Amini H, Afzali MH. Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2014 Feb 28;215(2):355-361.
194. Kheirabadi G, Vafaie M, Kheirabadi D, Mirlouhi Z, Hajiannasab R. Comparative Effect of Intravenous Ketamine and Electroconvulsive Therapy

- in Major Depression: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res.* 2019 Apr 10;8:25.
195. Sharma RK, Kulkarni G, Kumar CN, Arumugham SS, Sudhir V, Mehta UM, Mitra S, Thanki MV, Thirthalli J. Antidepressant effects of ketamine and ECT: A pilot comparison. *J Affect Disord.* 2020 Nov 1;276:260-266.
  196. Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Spaans HP, Kamphuis J, Schoevers RA. Is ketamine an appropriate alternative to ECT for patients with treatment resistant depression? A systematic review. *J Affect Disord.* 2021 Feb 15;281:82-89.
  197. Phillips JL, Jaworska N, Kamler E, Bhat V, Blier J, Foster JA, Hassel S, Ho K, McMurray L, Milev R, Moazamigoudarzi Z, Placenza FM, Richard-Devantoy S, Rotzinger S, Turecki G, Vazquez GH, Kennedy SH, Blier P; CAN-BIND Investigator Team. A randomized, crossover comparison of ketamine and electroconvulsive therapy for treatment of major depressive episodes: a Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) study protocol. *BMC Psychiatry.* 2020 Jun 2;20(1):268.
  198. Mathew SJ, Wilkinson ST, Altinay M, Asghar-Ali A, Chang LC, Collins KA, Dale RM, Hu B, Krishnan K, Kellner CH, Malone DA, Murrough JW, Ostroff RB, Sanacora G, Shao M, Anand A. ELEctroconvulsive therapy (ECT) vs. Ketamine in patients with Treatment-resistant Depression: The ELEKT-D study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2019 Feb;77:19-26.
  199. Zheng W, Li XH, Zhu XM, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Ning YP, Hu YD, He SH, Wang G, Xiang YT. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2019 May 1;250:123-131.
  200. Reardon, S. 'Party drug' turned antidepressant approaches approval. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Oct 30; 17(11):773–775.
  201. Johnson & Johnson. Janssen Announces U.S. FDA Approval of SPRAVATO® (esketamine) CIII Nasal Spray to Treat Depressive Symptoms in Adults with Major Depressive Disorder with Acute Suicidal Ideation or Behavior  
 [Internet]. [zitiert am 01.12.2021]. URL: <https://www.jnj.com/janssen-announces-u-s-fda-approval-of-spravato-esketamine-ciii-nasal-spray-to-treat-depressive->

symptoms-in-adults-with-major-depressive-disorder-with-acute-suicidal-ideation-or-behavior

202. European Medicines Agency. 17 October 2019. EMA/557804/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion<sup>1</sup> (initial authorisation). Spravato [Internet]. [zitiert am 13.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-spravato\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-spravato_en-0.pdf)
203. European Medicines Agency. 10 December 2020. EMA/CHMP/654550/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion<sup>1</sup> (post authorisation). Spravato [Internet]. [zitiert am 13.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-spravato-ii-0001-g\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-spravato-ii-0001-g_en.pdf)
204. SWISSMEDIC. Schweizerisches Heilmittelinstitut. Spravato®, Nasenspray (Esketaminum) [Internet]. [zitiert am 9.12.2021]. URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/spravato-nasenspray-esketaminum.html>
205. SWISSMEDIC. Schweizerisches Heilmittelinstitut. Public Summary SwissPAR vom 17.12.2021 Spravato® (Wirkstoff: Esketamin) Indikationserweiterung in der Schweiz: 27.08.2021 [Internet]. [zitiert am 10.01.2022]. URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/ueberuns/publikationen/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-spravato01.html>
206. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Appraisal consultation document. Esketamine for treating treatment-resistant depression [Internet]. August 2020 [zitiert am 03.11.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/129-2>
207. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Nasal spray medicine for treatment-resistant depression not recommended by NICE [Internet]. 03 September 2020. [zitiert am 03.11.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/nasal-spray-medicine-for-treatment-resistant-depression-not-recommended-by-nice-2>
208. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Esketamine nasal spray for treatment-resistant depression. Final appraisal document [Internet]. Mai 2022. [zitiert am 10.08.2022]. URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/final-appraisal-determination-document>

209. National Institute for Health and Care Excellence. Esketamine for treatment-resistant depression [ID1414] [Internet]. [zitiert am 10.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>
210. National Institute for Health and Care Excellence. Esketamine for treating major depressive disorder in adults at imminent risk for suicide ID1604 [Internet]. [zitiert am 10.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10518>
211. Government of Canada. Regulatory Decision Summary - Spravato - Health Canada. Date modified: 2021-07-14 [Internet]. [zitiert am 01.08.21]. URL: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?linkID=RDS00738>
212. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, Blier J, Beaulieu S, Frey BN, Kennedy SH, McIntyre RS, Milev RV, Parikh SV, Schaffer A, Taylor VH, Tourjman V, van Ameringen M, Yatham LN, Ravindran AV, Lam RW. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Can J Psychiatry*. 2021 Feb;66(2):113-125.
213. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Spravato [Internet]. [zitiert am 03.03.2022]. URL: <https://www.tga.gov.au/apm-summary/spravato>
214. Nowotny M., Kern D., Breyer E., Bengough T., Griebler R. (Hg.): Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien, 2019.
215. Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs*. 2021;35(5):527-543.

216. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, Monnette C, Huidekoper A, Strauss N, Wolfson P. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. 2019 Apr-Jun;51(2):189-198.
217. Highland JN, Zanos P, Riggs LM, Georgiou P, Clark SM, Morris PJ, Moaddel R, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Pereira EFR, Gould TD. Hydroxynorketamines: Pharmacology and Potential Therapeutic Applications. *Pharmacol Rev*. 2021 Apr;73(2):763-791.