

A KETAMIN HATÁSA A TERÁPIAREZISZTENS MAJOR DEPRESSZIÓRA

Peszeki Nikolett¹

¹ SZTE BTK, Pszichológiai Intézet, ELTE PPK Pszichológiai Intézet,
nikolett.peszeki@gmail.com

ABSZTRAKT

A tudományos publikációkban egyre gyakrabban találkozunk a különböző pszichedelikumok, így például a ketamin lehetséges jótékony hatásainak kutatásával a klinikai gyógyításra, például a major depresszióra vonatkozóan. Tanulmányom célkitűzése ennek a szakirodalomnak a bemutatása; kezdve a pszichedelikumok felfedezésének, használatának és elfogadottságának történeti áttekintésével, majd a biológiai háttér rövid leírásával, valamint a tudomány mai álláspontjainak esetleges ellentmondásaival. Kitérnék a kutatások újdonságából adódó kérdésekre is, végül pedig az elméletek klinikai gyakorlatba való átültetésének problémáját érinteném. Rátérnék a kutatások fontosabb eredményeire, melyek kedvező irányba mutatnak a gyógyászat tekintetében. Összességében a ketamin bizonyított jótékony hatását szeretném kiemelni, a terápiarezisztens major depresszió egy alternatív és működő gyógymódként. Szeretném hangsúlyozni azokat a ma már potenciális lehetőségként fennálló módszereket és pszichológiai álláspontokat, melyek könnyebbé tehetik ennek az alternatívának a tudományos és klinikai, gyakorlati életbe való integrálódását, valamint javíthatják a közéletbeli megítélését is. Kiemelném azonban azt is, hogy az adott, potenciális gyógymód előtt álló akadályok nem feltétlen kizárólag ennek az újdonságnak szabnak gátat, hanem rengeteg egyéb innovációt nehezít, az egészségügyben univerzális problémának mondható nehézségnek, mint például az egyéni különbségek figyelembevételének problematikája.

Kulcsszavak: ketamin • pszichedelikumok • depresszió • antidepresszáns • glutámát

ABSTRACT

The effect of Ketamine on therapy resistant major depression - In scientific publications we can easily find more and more research on the possible positive effects of different kinds of psychedelics, such as ketamine, for example in major depression. The aim of this paper is to present the current state of this controversial topic, starting with the invention of psychedelics, the history of using these drugs, their acceptance, describing briefly the biological background, providing an overview about the most recent scientific results, along with highlighting their possible contradictions, and explore the scientific view of the Hungarian researches on the topic. Furthermore, I would like to show; what are the most common questions of today's studies, and finally, to discuss the problems concerning the practical application of this alternative cure. Putting theory into practice must highlight some issues which need to be considered. I would like to show the most important results of current studies which show a promising way in terms of healing. To sum up, I would like to emphasize the positive, proved effects of ketamine as an alternative and efficient cure for therapy resistant major depression. I would also emphasize the

difficulties of this way of healing, which should be seen as a holistic, universal problem in medicine. These problems not only make the given issue problematic, but also mean a barrier for a plenty of other innovations.

Keywords: ketamine ▪ psychedelics ▪ depression ▪ antidepressant ▪ glutamate

Köszönetnyilvánítás: Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Csifcsák Gábornak, akinek szakmai tudása és segítsége által jöhetett létre a jelen munka. További köszönet illeti mindazokat, akik segítettek abban, hogy külföldről is bármiféle nélkülözést elkerülve tudjam folytatni a munkát, illetve azokat, akik véleményükkel és javaslataikkal támogattak.

Jelen munka az Impulzus – Szegedi Pszichológiai Tanulmányok 2. Évfolyam 1. Számban, 2015 szeptemberében megjelent munka átdolgozott és bővített változata.

Napjainkban számos tudományos kutatás zajlik az egyes pszichológiai, pszichiátriai betegségek hatékony kezelésének fejlesztése érdekében. Sokat a rendelkezések közül ma már szakszerűen, hatékonyan, problémamentesen tudnak kezelni, ám a klinikum és az orvostudomány célja a gyógyítás mellett a betegek életének könnyítése, a betegség élhetővé tétele, amilyen mértékben ez lehetséges. Ez azonban nem egyszerű, hiszen számos kutatás más és más gyógyítási lehetőséget kínál és a tudomány területén nem minden eredmény konzisztens. Továbbá nagy megpróbáltatás az egyéni különbségek figyelembevétele, mely tulajdonképpen gátat szab az egységes kezelés vagy megoldás létrehozásában.

A jelenlegi tudományos kutatások egy része kiemelkedő figyelmet fordít a különböző hangulatzavarok, köztük a major depresszió, illetve a pszichedelikus szerek közötti kapcsolatra (Berman et al., 2000). Ezek a drogok olyan pszichoaktív szerek, melyek „a tudat állapotának megváltoztatását az érzékelés torzításával, hallucinációkkal, extázis érzés generálásával, az én-határok megszüntetésével, és a világgal kapcsolatos nézetek változtatásával érik el” (Vollenweider & Kometer, 2010, 1. o.). A pszichedelikumok használata számos előnyt nyújtana több pszichiátriai rendellenesség, többek közt a terápiarezisztens major depresszió kezelésére (Liebrenz, Borgeat, Leisinger, Stohler, 2007). Utóbbi rendellenesség egy komoly, visszatérő, heterogén és a mindennapok normál lefolyását akadályozó pszichiátriai betegség, mely világszerte milliókat érint, és negatív hatással van a közegészségre (Baune, Adrian, Jacobi, 2007; Kessler et al., 2006). Világszerte a teljes populáció akár 20%-át is érintő betegségről van szó (Nestler et al., 2002), mely egy, a tíz fő halálozási és morbiditási ok közül a WHO elemzése alapján (Berton & Nestler, 2006). Berton és Nestler (2006) szerint a depresszióra való hajlam 40-50%-os valószínűséggel magyarázható genetikai mutatókkal, míg a maradék 50-60% különböző okokra vezethető vissza, mint például

dául kisgyerekkori traumára, érzelmi stresszre, vagy fizikai megbetegedésekre. A WHO becslései alapján 2020-ra a major depresszió lesz a munkaképtelenség második leggyakoribb oka világszerte (World Health Organization, 2001).

A DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV. kiadás) meghatározása alapján a major depresszív zavarban szenvedőknél a depresszív epizód legalább két héten keresztül cselekvésképtelenné teszi a személyt, és legalább öt olyan tünet áll fenn (például szomorú hangulat, anhedónia, fáradtság, sérült koncentrációképesség), amit nem gyógyszerek vagy fennálló egészségügyi állapot okoz. A tünetek mindenképpen distresszt vagy zavart okoznak a szociális, foglalkozási vagy egyéb kiemelkedő funkciókban. A kognitív funkciók komponensei is hozzájárulnak a depresszív epizódokhoz (Disner, Beevers, Haigh, Beck, 2011). A WHO felmérései szerint a major depresszió az öt éves kori és afölötti funkcióvesztés, munkaképtelenség vezető oka (World Health Organization, 2011). A DSM-IV kritériumai alapján a depresszió típusai szerint lehet visszatérő, szezonális, kataton, postpartum és melankóliás depresszió. A terápiarezisztens jelző pedig csak erősíti az alternatív gyógymód szükségességének hangsúlyát. A terápiarezisztens depressziós betegek legalább két vagy több adekvát antidepresszáns kezelés próbájára nem reagálnak, ahogyan egyéb gyógymódokra sem, mint például az elektrokonvulzív kezelésre, vagy a pszichoterápiás megközelítésekre (Sackeim, 2001). A jelenleg major depresszió kezelésére alkalmazott gyógymódok nagy százaléka nem (elég) hatékony, vagy hatását csak hosszú idő; hetek, hónapok alatt fejtí ki. Ennél a betegségnél ez azonban végzetes lehet, mivel különösen nagymértékben fennáll az öngyilkossági kísérletek veszélye (Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009).

Alternatív megoldásként kezdték el kutatni a pszichedelikus szerek, azon belül is a ketamin antidepresszáns hatását. A ketamin, eredeti nevén CI581, egy vízben és zsírban oldódó – ezáltal a szervezetben gyorsan és könnyen eloszló – királis vegyület, egy anesztetikum, és a fenciklidin (PCP) leszármazottja, melyet 1961-ben Dr. Calvin Stevens (Wayne State University) szintetizált először. Elsősorban a szimpatikus idegrendszerre, a kardiovaszkuláris rendszerre és a légutakra gyakorol hatást. Klinikai felhasználása főleg a szedáció, valamint az anesztézia fenntartása; tehát nyugtató és érzéstelenítő hatása miatt használják (Green et al., 1998; Liebrezn et al., 2007). Szintén használják traumatikus állapotú áldozatok, septicus sokkal vagy tüdőgondokkal küzdő betegek gyógyítására, illetve a hipovolémiánál is (Sinner & Graf, 2008). Csak a ketaminra koncentrálna azt figyelhetjük meg, hogy ez a szer képes arra, amire a ma létező major depresszióra használható terápiák nem: rövid időn belül egyetlen egy dózis ketamin (0,5 mg/kg) képes jelentősen csökkenteni a betegség tüneteit. Az első intravénás dózist követő 4 órában már szignifikáns javulás látható (Berman et al., 2000). Ez a felfedezés kutatások egész sorát indukálta (Liebrezn et al., 2007; Vollenweider & Kometer, 2010; Price, Nock, Charney, Mathew, 2009).

Ugyanakkor nem tekinthetünk el attól sem, hogy ez a módszer különböző veszélyeket rejtethet. Ma is ismert tulajdonságai közé tartozik e szereknek - köztük a ketaminnak - az addiktív jellege, valamint egyéb egészségkárosító mellékhatásaik, mint például észlelési zavarok, zavartság, vérnyomás-emelkedés, szédülés, vagy a megnövekedett libidó (Liebrenz et al., 2007). Továbbá fontos, hogy a kutatások egyelőre többnyire elméleti-kísérleti formában mutatnak pozitív eredményeket, nem pedig a gyakorlati, klinikai oldalon. Számos kutatás kapcsán olvashatunk olyan korlátokat, melyek arra utalnak, hogy egyelőre még nem kielégítő a mai tudásunk ahhoz, hogy alkalmazni tudjuk ezeket az innovatív lehetőségeket az orvostudományban (Berman et al, 2000; Machado-Vieira et al., 2009). Ilyen korlátok lehetnek többek közt a ketamin kezelés potenciális mellékhatásai (Vollenweider & Kometer, 2010), a pszichózis kockázata (Dillon, Copeland, Jansen, 2003), vagy a visszaesés veszélye (Zarate et al., 2006). Fennáll az a kérdés is, hogy ezek a módszerek teljesen helyettesíthetik-e a többi kezelést, például a terápiákat, vagy együttesen még hatékonyabb eredményekhez vezetnek (Krystal et al., 2009).

A pszichedelikus szerek klinikai alkalmazásának fennáll a lehetősége, a kutatások pozitív irányba mutatnak, ám a gyakorlati alkalmazáshoz további eredmények szükségesek. Tisztázni kell azokat a problematikus faktorokat is, melyek esetleg nehezítik a gyakorlatba való átültetést, figyelembe venni az egyéni különbségeket és az alkalmazáshoz szükséges biztonságos feltételeket megteremteni, mint ahogy ezeket a tanulmány bővebben is kifejti a következőkben.

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

Az 1930-as években Hofmann áttörő felfedezése; vagyis az LSD szintetizálása (Vollenweider & Kometer, 2010) után kezdődött el a pszichedelikumok elméleti és empirikus kutatásának fénykora. Tovább szaporodtak az ezzel kapcsolatos kutatások a 60-as években; a ketamin és PCP felfedezése növelte a kísérletek, publikációk számát. A kutatások több célt szolgáltak: egyrészt, a kutatók felfedezték, hogy az LSD által okozott észlelési zavarok, elváltozások nagyon hasonlóak a természetesen bekövetkező pszichózis tüneteihez (Chapman, 1966), mely nagy előrelépést jelentett a pszichotikus rendellenességek közelebbi megismerésében, kutatásában. Másrészt, ezek a korai kutatások vezettek a pszichedelikumok pszichoterápiával egybekötött használatához, ugyanis kimutatták az LSD önismeret-fokozó hatását, valamint a szer hatására bekövetkező érzelmileg terhelt emlékek könnyített előhívását. Ez hozzájárult a pszichodinamikus terápiák hatékony működéséhez (Vollenweider & Kometer, 2010). Az 1970-es évek elejére számtalan kutatási eredmény támasztotta alá az LSD, ketamin és egyéb pszichedelikus szerek jótékony hatását a hangulatzavarok, szorongásos, depressziós betegségek, az obszesszív-kompulzív megbetegedés (OCD), valamint a végső

stádiumú rákos megbetegedések tüneteinek, például a jelenlévő erős fájdalomnak enyhítésére (Malleon, 1971; Kurland, 1985). Az 1970-es évek előrehaladtával azonban a pszichoaktív szerek, főképp a klasszikus pszichedelikumok negatív fénybe kerültek mind a tudományos-, mind a közélet keretein belül, ezzel számos káros hatást előidézve. A szerekkel való munka ellehetetlenedett a negatív-vá váló köz- és tudományos gondolkodás miatt, mely változás az ezen anyagok kulturális lázadásokban résztvevő szubkultúrák szimbolikus azonosításából adódott. A média segítette ezt a folyamatot, a visszaélés szerének titulálták és kiemelték jelentősen veszélyes voltát. Ezek után szinte teljes mértékben megszűnt a potenciális gyógymódok kutatása a területen belül, mivel nehéz volt egyrészt anyagilag finanszíroztatni, másrészt pedig az érdekeltség is kezdett halványulni a téma iránt (Vollenweider & Kometer, 2010).

Az 1990-es évek elejétől a pszichológiai kutatások, azon belül is az agyi képző eljárások fejlődésével és alapvetően az agy precízebb és részletesebb feltérképezésével, valamint az agyi folyamatok molekuláris szinten történő elemzésével megújult az érdeklődés a pszichoaktív szerek lehetséges klinikai alkalmazása iránt (Vollenweider & Kometer, 2010). A különböző pszichoaktív szerek működésének, a hatásukra kiváltott agyi folyamatoknak biztosabb tudása és a tudás általi nagyobb tudományos nyitottság segítette elő a kérdéskör újbóli elővételét. Az új kutatások pozitív eredményeket hoztak, mely talán azt jelentheti, hogy a területen nyújtott elméleti munka megérett a gyakorlatban való alkalmazásra (Liebrenz et al., 2007).

Fontos megemlíteni, hogy az 1990-es években egy kutató kiemelkedő mértékben kezdett és folytatott legalisan pszichedelikus terápiával kapcsolatos kutatásokat, nevezetesen az alkohol és heroin függőséget kezdte kezelni ketaminnal (Krupitsky, Burakov, Romanova, Dunaevsky, Grinenko, 2001; Krupitsky et al., 2001a). 2002-ben Krupitsky-nek be kellett fejeznie a kutatásait a kormány döntése révén, és a pszichedelikus kutatások a mai napig nem engedélyezettek Oroszországban. Ez ékes példája annak, hogy az 1990-es évek új lendülete is erőteljesen akadályokba ütköző és korlátozott volt, mely napjainkig nem oldódott kellő mértékben (Krupitsky et al., 2002). A korlátozások ellenére ezek a kutatások a leghosszabb ideig tartó pszichedelikus terápiás programok lettek, folyamatos utóvizsgálatokkal és új eredményekkel (Horgan, 2005).

Magát a ketamint mint pszichedelikus gyógyászati eszközt elsősorban különböző kémiai addikciók kezelése kapcsán tesztelték először. Krupitsky és munkatársai (2001a, 2001b) alkohol és heroin függők vizsgálatával mutatták ki a ketamin létjogosultságát a klinikai gyógyításban. A kutatást utóvizsgálatok is követték, melyek megerősítették az alapvető elképzelést, miszerint a ketamin kezelés növelte a résztvevők absztinencia pontszámait, mely eredmény két év elteltével is fennállt (Krupitsky et al., 2001b). Egy későbbi kutatás során Krupitsky és munkatársai (2007) azt vizsgálták, hogy hány alkalmas ketamin kezelés lehet a leghatékonyabb a heroin függők gyógyítására, ahol az egy éves utánkövetés

eredményei azt igazolták, hogy az egy alkalmas kezelés kevésbé hatékony, mint ha három kezelésben részesül a vizsgálati személy. Nem találtak azonban különbséget a ketamin adagok száma alapján megkülönböztetett csoportok között, amennyiben a vizsgálat depressziós személyekkel, szorongásos betegekkel, vagy például heroinra való sóvárgást mutató emberekkel történt. Fontos megemlíteni, hogy a depresszió kezelésével ellentétben ebben az esetben a ketamin nem önmagában bizonyult hatásosnak, hanem pszichoterápiás ülésekkel kombinálva (Krupitsky et al., 2007).

JELENLÉGI KUTATÁSOK

Az új kutatások alapja az NMDA (N-metil-D-aszpartát) típusú glutamátreceptorok fontos szerepének felismerése az antidepresszáns gyógyszerek működésében. A korai kutatások hipotéziseiben a ketamin mint NMDA antagonistá anyag, lehetséges antidepresszánsként szerepelt (Skolnick, Popik, Trullas, 2009). Ez a hipotézis már beigazolódtott Berman és munkatársai (2000) kettős vak, placebo kontrolllos klinikai kutatásában. A ketamin infúzió szervezetbe juttatása utáni első 4 óra elteltével szignifikáns eredmények mutatkoztak a Hamilton Depresszió Skálán (HDRS), melyek tovább javultak a ketamin injektálást követő 72 órán belül. Ez azt jelentette, hogy a teszten elért depresszió pontszámaik jelentősen csökkentek. Ezt az eredményt több kutatás reprodukálta és a nagyobb mintán való vizsgálata is megerősítette (Aan het Rot et al., 2010). Szeretném kiemelni ezeket a kutatásokat tekintve, hogy az eredmények abban az esetben is pozitív irányba mutattak, mikor a vizsgálat terápiarezisztens depressziósokkal, esetleg elektrokonvulzív kezelésben részesült (és arra sem reagáló) betegekkel történt (Aan Het Rot, Zarate, Charney, Mathew, 2012).

További jelentős előnye ezeknek az eredményeknek a betegség egyes tüneteire adható lehető leghatékonyabb megoldás. Ezek a tünetek a major depressziósoknál jelentkező öngyilkos gondolatok, maga az öngyilkosság veszélye (Willner, Scheel-Krüger, Belzung, 2013). A tünet természetéből adódóan gyors, hatékony kezelést igényel, melyet hagyományos pszichoterápiával nem lehet elérni. Míg ezek a módszerek legalább 2-3 hetet igényelnek a hatás kifejtéséhez, addig egyetlen egyszer injektált ketamin adag már 24 óra elteltével csillapította az öngyilkossági szándékot (Vollenweider & Komater, 2010), ami akár a tünetek 70%-os csökkenését is jelentheti 24 óra elteltével (Berman et al., 2000). Elektrokonvulzív terápia esetén sem kedvezőek a statisztikák: major depresszió esetén heti háromszori kezelés során egy hét elteltével az öngyilkos gondolatok 62%-ban maradtak meg, két hét elteltével 39%-ban (Kellner et al., 2005).

Továbbá szintén kimutatták, hogy a szuicid gondolatokkal rendelkező depressziósoknak nem csak hogy fokozottan hátrányos a hagyományos antidepresszáns kezelések hosszú hatóideje, de az ő esetükben még lassabban és kevés-

bé erőteljesen fejtik ki hatásukat, mint azoknál a betegeknél, akiknél ez a tünet nem figyelhető meg (Szanto, Mulsant, Houck, Dew, Reynolds, 2003). Azonban Price, Nock, Charney és Mathew (2009) kutatása szerint az öngyilkos gondolatok és az öngyilkosság veszélye folyamatos ketamin kezeléssel teljesen kiiktatható a major depressziós egyének életéből.

NEUROBIOLÓGIAI HÁTTÉR

Az elmúlt évtizedekben sok kutatást végeztek a pszichedelikumok működési mechanizmusának megértése érdekében (Nichols, 2004; Gonzalez-Maeso & Sealfon, 2009; Winter, 2009; Large, 2007; Quirk, Sosulski, Feierstein, Uchida, Mainen, 2009), valamint az affektív zavarok neurobiológiájának feltérképezésére (Sanacora, Zarate, Krystal, Manji, 2008; DeRubeis, Siegle, Hollon, 2008; Clark, Chamerlain, Sahakian, 2009). Ezen kutatások eredményei lehetővé teszik a pszichedelikus szerek terápiás felhasználására és klinikai hasznukra vonatkozó új hipotézisek megalkotását (Vollenweider & Kometer, 2010).

Ezek a későbbi kutatásokon kívül meghatározó szerepet töltek be a ketamin tudományos előremenetelét tekintve olyan klasszikus kutatások, melyek a szert lehetséges MDD farmakoterapeutikumként vizsgálták. Így például Krystal és munkatársai (1994) a ketamin szubanesztetikus dózísú alkalmazásának viselkedéses, kognitív, neuroendokrin és pszichológiai hatásait vizsgálták. Trullas és Skolnick (1990) kutatásukban három funkcionális NMDA antagonistát vizsgált potencionális antidepresszánsként, eredményeik alapján meghatározva az antidepresszánsok új csoportját.

A ketamin hatásmechanizmusa

A ketamin nevű anesztetikum, pszichedelikus szer az NMDA receptor antagonistája (Harrison & Simmonds, 1985), mely a szervezetbe jutás után rövid időn belül fejt ki hatását. Az NMDA egy ionotróp glutamátreceptor, csakúgy, mint például az AMPA (alfa-amino-3-hidroxy-5-metil-4-izoaxol-sav) vagy a KA (kainát) típusú receptorok. Ezek a receptorok nyitják az ioncsatorna pórusait és szabályozzák az ionáramlást a sejten belüli területekre, valamint e funkciójuk által játszanak közvetlen szerepet a ketamin antidepresszáns folyamataiban (Machado-Vieira et al., 2009). A ketamin a véráramba jutva képes a sejtek NMDA receptorait kortikális és szubkortikális területeken blokkolni. Ez blokkoló hatást fejt ki a GABAerg interneuronokra, mely által megszűnik a gátlás a glutamát kibocsátásra vonatkozóan. A glutamát az idegrendszer excitátoros neurotransmittere, mely fő szerepet játszik a sejtek plaszticitásában, vagyis azok változóképeségében, adaptálódás, alkalmazkodás, javult működés céljából, mely

mechanizmus zavara vagy hiánya fellelhető a depressziós zavarokban (Sanacora et al., 2008; Doidge, 2007). A ketamin hatására így nagy mennyiségű glutamát kerül az extracelluláris területekre a prefrontális kéregben. A ketamin szintén inhibitoros hatással van az agykéreg piramissejtjeiben található NMDA receptorokra (Vollenweider & Kometer, 2010). Az NMDA receptorok antagonistái növelik az extracelluláris prefrontális és mezolimbikus dopaminszintet, valamint a prefrontális szerotonin szintet patkányokon végzett kísérletekben. Ugyanakkor ezen dopaminerg és szerotoninergerg működések hozzájárulása az NMDA antagonisták által létrehozott viselkedési tünetek megjelenésében kérdéses, az eredmények az egyes kutatásokban ellentmondóak (Vollenweider & Kometer, 2010; Machado-Vieira et al., 2009). Ezt igazolja, hogy egy embereken végzett kísérlet során a ketamin által létrejött dopamin kibocsátás korrelált a ketamin által létrehozott pszichotikus tünetek mértékével (Breier et al., 2009; Vollenweider, Vontobel, Øye, Hell, Leenders, 2000), de egy másik kísérlet során a dopamin antagonistá haloperidol hozzáadása nem változtatott a ketamin által előidézett tüneteken, tehát azok nem mérséklődtek (Krystal et al., 1999).

Az NMDA receptorok ketamin általi blokkolása megnövekedett glutamát szinthez vezet. Ez az AMPA receptorok NMDA receptorokhoz képest való emelkedett aktivitását eredményezi (Maeng et al., 2008). Ez az emelkedett aktivitás feltétele a ketamin és egyéb NMDA receptor antagonisták terápiás hatásainak (Maeng et al., 2008; Sanacora et al., 2009).

A kezelés szempontjából kiemelkedően fontos tehát a ketamin hatására a mediális prefrontális kéregben bekövetkező megnövekedett glutamát koncentráció és a piramissejtek fokozott tüzelése. Előbbi hatás, vagyis az emelkedett glutamát szint hozható összefüggésbe a ketamin (és PCP) egyes pszichotróp hatásaival. Mind a klasszikus hallucinogének, mind a disszociatív anesztetikumok (mint amilyen például a ketamin) módosítják a glutamáterg neurotransmissziót a prefrontális-limbikus körökben, mely utóbbi jelentős szerepet játszik a hangulatzavarok kialakulásában és fennmaradásában (Vollenweider & Kometer, 2010). Patkányokkal végzett kísérletek során bebizonyosodott, hogy a hallucinogének (Scruggs, Schmidt, Deutch, 2003; Muschamp, Regina, Hull, Winter, Rabin, 2004) és disszociatív anesztetikumok (Moghaddam, Adams, Verma, Daly, 1997; López-Gil et al., 2007) hasonló hatást érnek el a prefrontális kéregben az extracelluláris glutamátszint emelésével, mely a piramissejtek növekvő aktivitációjához vezet (Zhang & Marek, 2008; Lambe & Aghajanian, 2006; Kargieman, Santana, Mengod, Celada, Artigas, 2007; Shi & Zhang, 2003). Ezekkel az eredményekkel egybehangzóan az agyi képalkotó eljárásokat bevonó embereken végzett kísérletek kimutatták, hogy többek közt a ketamin is kiemelkedő mértékben aktiválja a prefrontális kéreg területeit, az anterior cinguláris kérget, az insulát, és kisebb mértékben a temporális és parieto-okcipitális területeket (Vollenweider et al., 1997a; Vollenweider et al., 1997b; Vollenweider et al., 1997c; Schreckenberger et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999).

Glutamát rendszer szerepe

A glutamáterg paradigma gyökerei a nyolcvanas évek elején bekövetkező kutatásokra vezethetők vissza, melyek a ketamin és PCP NMDAR antagonistá szerepének felfedezésével utat nyitottak és elvezettek a ketamin jelenlegi terápiás alkalmazásainak biológiai alapjaihoz (Anis, Berry, Burton, Lodge, 1983). Ma már számos klinikai tanulmány és egyre több adat alátámasztja a glutamát rendszer alapvető szerepét a major depresszió pszichopatológiában, akut és hosszútávú antidepresszáns hatás formájában. Azt is több helyen említik, hogy ez a rendszer a felelős a hangulatszabályzásért is (Maeng & Zarate, 2007; Sanacora et al., 2008; Zarate, Quiroz, Payne, Manji, 2001). Már embereken végzett kísérletek is azt mutatják, hogy mind a hagyományos antidepresszánsok, mind az újabb gyógymódok (Pittaluga et al., 2007; Sernagor, Kuhn, Vyklicky, Mayer, 1989) direkt vagy indirekt módon a glutamáterg rendszert célozzák meg. Mindkét módszer közvetlen hatással van az NMDA és AMPA receptorokra (Du et al., 2004; Du et al., 2007; Maeng et al., 2008), ám a ketamin hatására valószínűleg gyorsabb aktiváció figyelhető meg a glutamáterg rendszerben, mely korai neurolasztikus változásokhoz vezet. Ezzel szemben a hagyományos antidepresszánsok aktiválási ideje hosszabb, mely a késleltetett hatás potenciális okozója (Machado-Vieira et al., 2009).

A major depressziót tekintve a glutamát rendszerek szerepe évtizedek óta kutatott kérdés (Skolnick, 1999; Skolnick, Legutko, Li, Bymaster, 2001). A korai kutatások kimutatták az antidepresszánsok glutamát receptorokon való hatását és az NMDA antagonisták antidepresszáns hatásait állatokon. Ebből kiindulva megállapították, hogy a major depresszióban a stressz és a neurolaszticitás szintén szerepet játszik, melyeket ugyancsak a glutamát rendszer irányít (Pittenger & Duman, 2008). Ugyanakkor tisztázatlan okok miatt a glutamát és a hangulatzavarok kapcsolatának vizsgálata egyre ritkább napjainkban. Most azonban egy sor klinikai kutatást kezdtek újra a témában, ami így azóta is igen aktív területe a jelenkori vizsgálódásoknak (Machado-Vieira et al., 2009).

A major depresszióban szenvedő betegek központi idegrendszerében és a perifériás glutamátergrendszerekben változások figyelhetők meg (Sanacora et al., 2008). Azonban a glutamin és glutamát közötti gyors átalakulás, a kísérletek megismétlésének hiánya, valamint a megosztó eredmények egyelőre korlátozzák a glutamáterg biomarkerek lehetséges szerepének felderítését a major depresszió pszichopatológiájában (Altamura, Maes, Meltzer, 1995; Chortese & Phan, 2005; Francis, 2003; Levine et al., 2000; Maes, Verkerk, Vandooleghe, Lin, Scharpe, 1998). Képzeltető eljárásokkal, genetikai kutatásokkal vagy posztmortem vizsgálatokkal végzett kísérletek alátámasztják a glutamát rendszerek major depresszióban való szerepét (Machado-Vieira et al., 2009).

Terápiarezisztens major depresszió

A prefrontális kéreg - beleértve az anterior cinguláris kérget - érzelemszabályozása felelős az érzelmi és stressz válaszok kognitív, ún. top-down jellegű szabályozásáért, az amygdalával és az egyes dorzális területekkel (dorzális raphe magok vagy DRN) való kapcsolata által (Clark, Chamberlain, Sahakian, 2009). Depresszió esetén a glutamát rendszer zavara tapasztalható (Liebrenz et al., 2007). Depressziós betegeknél a prefrontális kéreg glutamátszintje jelentősen csökken, mely összefüggésben áll a kéreg érzelmi ingerek esetén bekövetkező aktivációjának csökkenésével (Sanacora et al., 2008; Hasler et al., 2007; Walter et al., 2009). Az olyan krónikus kezelések, mint például a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI-k) használata növeli az amygdala és prefrontális kéreg közötti funkcionális kapcsolatot (Chen et al., 2008), és csökkenti a depressziós betegek szomorú arcokat mutató képekre adott válaszát az amygdalában (Fu et al., 2004; Sheline et al., 2001). Ez arra utal, hogy ennek a működésnek a helyreállítása fontos lehet a depresszió gyógyításában (DeRubeis, Siegle, Hollon, 2008). A leginkább használt antidepresszáns gyógyszerek elsősorban az agy monoamin (szerotonin, dopamin, noradrenalin) rendszerét célozzák meg (Aan Het Rot, Zarate, Charney, Mathew, 2012). Jelenlegi kutatások azt is kimutatták, hogy az ismételt antidepresszáns kezelés helyileg módosítja a fehérjeszintézis szempontjából fontos mRNS molekula kifejeződését, amely számos NMDA receptor alegységet képes átkódolni (Berman et al., 2000).

Azt alapul véve, hogy a ketamin növeli az extracelluláris glutamátszintet patkányok esetében a prefrontális-limbikus körökben, valamint hogy a pszichedelikus szer antidepresszáns hatása depressziós betegek esetében tovább tart a szer akut pszichotróp hatásainál, feltételezhető, hogy e rendszer normalizálása ketamin adagolásával orvosi használatra alkalmas, adekvát módszer lehet a depresszió gyógyításában (Vollenweider & Komater, 2010). A pszichedelikumok növelik a neuroplaszticitást például az AMPA-típusú glutamát receptorok megnövekedett aktivizálásával és az ún. agyi eredetű neurotropikus faktor (BDNF) szintjének növelésével. Többek közt ezen neuroplasztikus mechanizmusok hiánya vezet a depresszió pszichopatológiájához (Sanacora et al., 2008; Martinowich, Manji, Lu, 2007). A ketamin képes a fent említett rendszerek normalizálására, mely hozzájárul az antidepresszáns hatás kifejeződéséhez (Vollenweider & Komater, 2010). Fontos azonban megemlíteni, hogy egy viszonylag új, depressziós személyekkel végzett kutatás nem mutatott ki a ketamin infúzió utáni első négy órában változást a BDNF plazmaszintekben (Machado-Vieira et al., 2009). Hogy a későbbi órákban történik-e változás, illetve az, hogy ebből kifolyólag a várt növekedés egyáltalán hozzájárul-e az antidepresszáns hatáshoz kérdéses, további kutatásokat igénylő feltevés (Vollenweider & Komater, 2010).

Limitációk a neurobiológiai kutatásokban

Az említett neurobiológiai folyamatok és a pszichedelikus szerek biokémiai hatásmechanizmusai még nem kellően feltérképezett területek. Vannak olyan el-
lentmondások és problémák, melyek további kutatások általi megoldásra vár-
nak. Egyrészt a major depresszió pszichopatológiájának felderítésében és meg-
értésében is adódnak limitációink, másrészt az antidepresszánsok terápiás
hatásai mögött rejlő folyamatok sem teljes mértékben ismertek. Ezek az aka-
dályok komoly problémát jelenthetnek a kezelési módok hatékony fejlesztésé-
ben, valamint a fejlesztések klinikai gyakorlatba való ültetésében (Machado-
Vieira et al., 2009).

TUDOMÁNYOS NÉZET

Elméleti alkalmazhatóság

Napjainkig nem találtak még egy olyan alkalmazható kezelést, amely követke-
zetesen és ismételten olyan jelentős és tartós hatást érne el egyetlen adag injek-
cióval a depresszió kezelésében, mint a ketamin (Machado-Vieira et al., 2009).
Thase és munkatársai (2005), valamint Trivedi és munkatársai (2006) kutató-
sai szerint a most alkalmazott antidepresszánsok gyógyító hatása kevesebb,
mint a vizsgált személyek harmadánál jelentkezett négy hónap kezelés eltelté-
vel. Egy másik kutatásnál ez az arány 20% volt (Liebrenz et al., 2007). Továbbá
a hagyományos antidepresszánsok gyógyító hatása – ha egyáltalán hatott - gyak-
ran hónapokat, vagy akár fél év kezelést vett igénybe (Judd et al., 2002; Trivedi
et al., 2006). Azonban a terápiarezisztens major depresszió egy olyan betegség,
melynél a hosszú kezelési időszak akár végzetes is lehet, ha csak az öngyilkos-
sággal kapcsolatos gondolatok megjelenését nézzük. Minél hosszabb ez a látén-
cia időszak, annál nagyobb százalékban tapasztalható a halálozás és a betegség
romló állapota (Machado-Vieira et al., 2009). Ilyen szempontból mindenképpen
előnyt jelentene egy olyan kezelés, mely azonnali hatással van a depresszióra.

Nem csak az idő szempontjából kedvező a ketaminos kezelés. Kísérletekben
igazolt a ketamin öngyilkos gondolatokra gyakorolt csökkentő hatása (Aan het
Rot et al., 2012). Továbbá egy nagyobb mintán ($N = 26$) végzett kísérletben azt
is bizonyították, hogy a ketamin a szuicid gondolatokkal rendelkező betegek
depresszív hangulatát mérsékelve csökkenti az elviselhetetlen érzelmi állapot-
ból való kilépés iránti implicit vágyat, mely az explicit szuicid gondolatok meg-
szűnéséhez vezet. A terápiarezisztens major depressziós páciensek esetében
egyetlen dózis ketamin bevitel csökkentette az öngyilkos gondolatokat és az akut
módon ismételten megjelenő gondolatok újbóli ketamin infúzióval megszüntet-
hetők. Az Implicit Asszociációs Teszt (IAT) (Greenwald, McGhee, Schwartz,

1998) mérte az implicit öngyilkossági vágyat, mely kapcsolatban állt az explicit öngyilkossági gondolatokkal és a kezelés hatására ezek változtak meg. Ez a gyors működés és megnövekedett hatékonyság arra utal, hogy kórházi körülmények között, alapos megfigyelés feltételével a ketamin kezelés hatékony lehet az akut szuicid depresszióban szenvedő betegek számára (Price et al., 2009).

Studerus, Kometer, Hasler, és Vollenweider (2011), valamint Perry és munkatársai (2007) kutatásában a klasszikus hallucinogén pszilocibin és ketamin injektlása után nem jelentkeztek kiemelkedő mellékhatások. Nem tapasztaltak hosszantartó pszichózist, kitartó észlelési rendellenességet, vagy a vizsgálatot követő kábítószerhasználatot – vagy függőséget pszichésen kellően felkészített, egészséges vizsgálati személyeknél megfelelő, adekvát kísérleti környezetben (Vollenweider & Kometer, 2010).

Korlátok

Ugyanakkor más kutatások eltérő eredményeket találtak a mellékhatások kapcsán. A pszichedelikus szerek klinikai alkalmazásának gátat szabhat a jótékony hatás melletti kockázat, nevezetesen a drogok mellékhatása (Vollenweider & Kometer, 2010; Dakwar et al., 2014; Berman et al., 2000). Bár fizikai dependenciát nem okoz (Britt & McCance-Katz, 2005; Green et al., 1998), a mellékhatások és a szer iránti tolerancia esélye – főleg ismételt injektlás esetében – jelentősen emelkedik. Ugyancsak a többszöri adagolás esetén nő a komolyabb pszichózis kockázata, az esély a disszociatív időszakokra és a komoly érzelmi distresszre, vagy eufóriára mind egészséges, mind beteg személyek esetén (Dillon et al., 2003).

Zarate és munkatársai (2006) kutatásukban kimutatták, hogy a gyors és impresszív jótékony hatások mellett egy adag ketamin injektlása után a páciensek tizennyolc főből két ember kivételével két héten belül visszaestek a depresszív állapotba. Előzetes, a visszaesés megelőzését szolgáló stratégiák, mint például a többszörös ketamin infúzió bevitele (Aan het Rot et al., 2010), vagy egy másik NMDA receptor antagonist, a riluzolt bevétel (Mathew et al., 2010) csupán néhány betegnél volt sikeres. Vollenweider és Kometer (2010) ebből azt a következtetést vonták le, hogy további kutatások szükségesek más, lehetséges stratégiák felderítéséhez.

Fontos korlát lehet az egyéni különbségek figyelembe vétele a különböző drogabúzusok, jelen esetben a ketamin hatása kapcsán, lehetséges ugyanis, hogy az egyes személyek másképpen fognak reagálni ugyanakkora dózis ketamin szervezetbe való juttatására. A genetikai faktorok; mint a nem és életkor csupán pár azok közül a tényezők közül, melyek ezt befolyásolhatják. Egyes kutatások szerint a személyiségtényezők is hatással lehetnek a drogokra való érzékenységre (Kelly et al., 2006).

Ezek a faktorok, valamint a placebo-kontrollos kísérletek hiánya, a hosszútávú következmények hiányos ismerete és a potenciális kockázat arra a következtetésre vezetnek, hogy a depresszió ketaminos kezelésének lehetősége még nem teljesen érett meg a klinikai alkalmazásra. Kérdéses, hogy ha a kutatások eredményei mentén további támogatottságot kapna a ketamin klinikai alkalmazásának széleskörű bevezetése és használata, figyelmen kívül hagyhatjuk-e az akár arányaiban csekély mennyiségű ellenérvet, mivel emberek gyógyításáról, emberek reakcióiról és nagyfokú egyéni különbségeikről van szó. Egy tévesen, nem elég körültekintően elindított gyógyászati módszerrel többet árthatunk, mint ha a jótékony segítő hatások összességét vesszük figyelembe. Korábban is volt már rá példa, hogy gyógyító céllal bevezetett kémiai anyagok függőséghez, maladaptív elváltozásokhoz vezettek (Bayer, 2000). Fontos felmérni, hogy az akkorihoz képest jelentősen megváltozott tudásunk mellett kontrollálni tudjuk-e egy veszélyes, de kifejezetten hatékony eljárás lehetséges hátulütőit.

Klinikai alkalmazás

A pszichedelikumok gyógyászatban történő felhasználhatóságának kutatása rendkívül összetett, bonyolult dolog. Egyes szerzők úgy vélekednek erről a folyamatról, hogy bár pár havonta sikerül igazolni egy-egy új területen való létjogosultságukat, a pszichedelikumok sosem lesznek recept alapján kapható gyógyszerek, valamint problematikus a széles körben elterjedő orvosi felhasználásuk. Ennek okai adódhatnak a pszichedelikumok szigorú és sok esetben negatív társadalmi megítéléséből, a szerek lehetséges veszélyeiből, de egész más irányból megközelítve visszavezethetők politikai és gazdasági okokra is, valamint a tesztelések hatalmas összegű költségeire (McKelvey, 2015). A preklinikai tesztelést, mely többnyire állatokon és kisebb vizsgálatok formájában zajlik, három klinikai tesztelési fázis követi. Az első fázis a biztonságot, dózisokat teszteli, a szer metabolizációját és kiválasztását egészséges személyek esetében. Ilyen klinikai tesztelést végeztek a ketamin gyógyászatban való alkalmazása kapcsán Bowdle és munkatársai (1998). A második fázisban szintén vizsgálják a biztonságot és hatékonyságát kis csoportokban, de betegpopuláció esetén. Erre lehet példa Kiefer és munkatársainak munkája (2008) a ketamin fájdalom szindrómában való tesztelése kapcsán. A legfőbb indok, amiért a különböző szerek nem jutnak el a harmadik klinikai fázisig egyszerűen az, hogy nem elég hatékonyak az adott betegség kezelésében. Ez mérsékelten igaz abban az esetben, ha már létező gyógyszerek vannak a piacon – ilyen esetekben a tesztelt szernek még nagyobb elvárásoknak kell megfelelnie. Abban az esetben, ha nem bizonyulnak jobbnak a korábbi gyógyszereknél, valószínűleg nem folytatódik a tesztelés. Épp ezért a harmadik fázis több időt, pénzt és forrást vesz igénybe, mint a korábbiak. Ez a fázis sokkal nagyobb, több helyen zajlik, és szigorúbb statisztikai kritériumok-

nak kell megfelelniük az eredményeknek a hatékonyság tesztelése érdekében. Ha ezt a folyamatot a pszichedelikumokra fókuszálva nézzük, még több faktort számításba kell vennünk, többek közt az anyagiakat és a már említett szociális stigmát (McKelvey, 2015).

Mindezek ismeretében kiemelkedő jelentőségű, hogy több pszichedelikum megfelelt a második klinikai fázison és a harmadik fázisba lépett, köztük az MDMA (3,4-metiléndioxi-N-metil-amfetamin, utcai nevén „ecstasy”) (McKelvey, 2015), vagy a hallucinogén hatású gombafajtákban található pszilocibin (Clark, 2015), valamint a ketamin is (Winkelman & Roberts, 2007). Ugyanakkor fontos, hogy a pszichedelikumoknál a klinikai fázisokat követően további elvárások és szigorú feltételek adódnak, például a visszaéléssel kapcsolatos magas kockázat miatt egy hatékony kockázatkezelő stratégia előállítása is szükséges. Egyes tervek szerint például az MDMA alkalmazása csak ilyen területen képzett terapeuták által lehetne végezhető, a páciensek folyamatos monitorozásával (McKelvey, 2015), speciális klinikákon (Clark, 2015), így ez a szer soha nem lesz receptre kapható, otthon alkalmazható, mint ahogy a többi pszichedelikum sem. Ugyanakkor egyes kutatók az MDMA-központú terápiát a PTSD kezelésére 2021-re elfogadottnak jósolják (Jacoby, 2015). Fontos azonban, hogy a gyógyszerként való besorolás procedúrája hosszú ideig is eltarthat, ráadásul a gyógyszer címke nem szünteti meg az illegális visszaéléseket, az orvosi kereteken kívüli kriminális alkalmazást, drogkereskedelmet és az ezekkel kapcsolatos problémákat (McKelvey, 2015). Tény, hogy a pszichedelikumok gyógyászatban való alkalmazása előtt még számos feladat, kutatás áll, ehhez azonban elérhetővé és vizsgálhatóvá kell tenni ezeket az anyagokat (Lieberman, 2015).

Ha utat lehet engedni a széleskörű vizsgálatoknak, akkor a pszichedelikus gyógyászat teret fog nyerni a klinikai lehetőségek széles skáláján, a személyes növekedés és spiritualitás területét is beleértve, illetve például a párterápiát, kreativitást, innovációt vagy rekreációt is befolyásolhatja. A pszichedelikumok társadalmi stigmatizációja oldódhat, teret engedve egy egészségesebb és spirituálisan megalapozott kultúrának (Clark, 2015). Ez pedig elvezethet egészen addig, hogy a depressziótól, szorongástól szenvedő emberek egy sokkal kiterjedtebb, nagyobb eszköztárból válogathatnának a betegséggel szembeni küzdelem során – a megkönnyebbülésért (Jacoby, 2015).

A ketaminra fókuszálva, látható a tudomány megosztottsága annak klinikai alkalmazását tekintve terápiarezisztens major depresszió esetén. Sok szerző támogatja a további kutatásokat a témában (Aan het Rot et al., 2012), ám bizonyos faktorokat figyelembe véve. Már tudjuk, hogy a ketaminos kezelés depresszió esetén hatékony lehet, ám meg kell találni az optimális, lehető legjobb klinikai hasznot hozó kezelési módot a nem kívánt mellékhatások nagyfokú csökkentésével (Vollenweider & Komter, 2010). Fontos feltenni a kérdést, hogy mely páciensnél lehet ketaminos kezelést alkalmazni, hogyan, és milyen hosszú ideig. Ennek felmérése igen nehéz, hiszen az egyéni különbségek és minden élet egye-

disége miatt ez szinte minden embernél eltérő lehet. További kutatások szükségesek annak megállapítására, hogyan lehetne minimális kockázattal fejleszteni a ketaminra adott pozitív válaszokat, a javulást a betegek esetében. Releváns kutatási kérdés a klinikai alkalmazás szempontjából az adagolás módja. Lehetséges, hogy az intravénás injektálásnál hatékonyabb módjai is lehetnek a ketamin szervezetbe juttatásának? Külön kutatások szükségesek a szuicid gondolatokkal rendelkező betegek és a ketaminkezelés összefüggésére. Hatékony lehet-e a kezelés az aktívan szuicid hajlamú betegeknél? Kérdéses továbbá, hogy az egyszer elért eredmények a szuicid gondolatok csökkentésében fenntarthatók-e különféle alternatív kezelésekkel, például pszichoterápiával, vagy egyéb gyógyszerekkel (Aan het Rot et al., 2012; Berman et al., 2000; Price et al., 2009).

Több tudományos szakcikk említést tesz a biomarkerek fejlesztésének szükségességéről a ketaminos kezelések klinikumban való alkalmazása érdekében (Vollenweider & Kometer, 2010; Machado-Vieira et al., 2009). A biomarkerek segíthetnek a kezelés alkalmazhatóságának eldöntésében az egyes egyéni esetekre vonatkozóan. Például ilyen biomarker lehetne az ACC (anterior cinguláris kéreg) bizonyos alrégióinak aktivációjának változása munkamemória tesztek és érzelmet mutató arcok feldolgozása közben. Kutatások kimutatták, hogy azok az egyének, akiknek csökkent ezen agyi terület aktivációja a munkamemóriát igénybe vevő feladat közben, erősebb antidepresszáns választ adnak a ketaminos kezelésre (Salvadore et al., 2010). Akiknek növekedett az ACC aktivációja az érzelmi arcfeldolgozás feladat közben, szintén erősebben reagáltak (Salvadore et al., 2009). Ugyanígy összefüggéseket találtak még a családban előforduló alkoholizmus és a kezelés hatékonysága között (Phelps et al., 2009). Ezek azért is fontos eredmények, mert bizonyos mértékben lehetővé teszik az egyéni különbségek vizsgálatának lehetőségét. A kísérletek során ugyanis azt láthatjuk, hogy nem mindenki ugyanúgy reagál a kezelésre. Van, akinél később jelentkeznek a hatások, valaki egyáltalán nem reagál; valakinél megjelennek a mellékhatások, míg másoknál nem. Ennek számtalan oka lehet, és egyben hatalmas akadályt jelent a klinikumban való hatékony alkalmazás szempontjából. Épp ezért fontos lenne kidolgozni, hogy milyen előzetes vizsgálatok (akár terápiás előkészítés), milyen kezelés közbeni megfigyelések és milyen utókezelések szükségesek a ketamin használata során (Vollenweider & Kometer, 2010). Fontos a kellő mértékű tájékoztatás is. Természetesen a legjobb az lenne, ha teljesen kiszámítható lenne, ki hogy fog reagálni a ketamin kezelésre, például ha a betegről birtokunkban álló különböző információk által be tudnánk határolni a kezelés eredményességét (Aan het Rot et al., 2012).

További vizsgálatok szükségesek a mennyiség megállapítására is. A ketamin adagolása és az erre adott válaszok hozzájárulhatnak a lehető legeffektívebb kezelés létrehozásához illetve az akaratlan mellékhatások elkerüléséhez (Vollenweider & Kometer, 2010). Egyes kutatások azt is megkérdőjelezzik, hogy egyáltalán a pszichotomimetikus (azaz, a megváltozott tudatállapotot, halluci-

nációkat előidéző) hatások jelenléte vagy bizonyos intenzitása szükséges-e az antidepresszáns hatás kialakulásához (Berman et al., 2000). A különböző adagok tesztelése, többféle adagolási rendszer összehasonlítása (szünetekkel, más-más időtartamokkal) választ adhatna erre a kérdésre (Liebrenz et al., 2007). Akár azt is lehetne kutatni, hogy a ketaminon kívül milyen egyéb szerekkel lehetne ugyanezeket az eredményeket elérni, esetleg kevesebb potenciális mellékhatással (Machado Vieira et al., 2009; Vollenweider & Kometer, 2010). Az NMDA receptorok pszichotomimetikus hatás nélküli antagonistái, mint például a memantin, vagy eliprodul esetleges lehetőségek (Berman et al., 2000).

A ketamin pszichedelikus szer terápiája megfelelő felkészüléssel, környezet-tel, a páciens folyamatos adekvát monitorozásával és felkészítésével, ellenőrzött feltételek melletti, és gondosan, orvosilag megválasztott mennyiségekkel, valamint a kezelés utáni támogatással hatékony gyógymód a terápiarezisztens major depresszióra. A kockázatokat ezen feltételek mellett minimálisra lehet csökkenteni, míg az esetleges jótékony pszichoaktív hatásokat biztonságos mértékben és kontroll alatt tartva engedélyezni. Ezt azért is fontos lenne kutatni, hogy ki tudjuk szűrni és esetleg ki is tudjuk zárni az egyes mellékhatások depresszióra való gyógyító hatását. Nem lehetetlen ugyanis, hogy ezek a bizonyos mellékhatások okozzák a javulást (Dakwar et al., 2014).

Sok gyógyászati stratégia kiemeli a gyógyszeres kezelések hatékonyságát az agyi neuroplaszticitásra vonatkozóan. Ez a pszichoedelikumokkal is így van, ám érdemes megemlíteni, valamint kutatni a ketamin pszichoterápiával kombinált használatát is (Krystal et al., 2009).

Látható tehát, hogy rengeteg kutatás, válaszra váró kérdés áll még a tudomány előtt a ketamin pszichedelikus szer klinikai gyógymódként való alkalmazását megelőzően. Számba kell venni az összes kockázatot, és megpróbálni ezeket minimalizálni. Az egész folyamaton rengeteg minden múlik, melynek részletei még szintén tisztázatlanok. Az egyéni különbségekből adódó nehézségekre szintén megoldást kell találni. A téma további kutatása pedig az alternatív megoldások keresésével már akár a klinikai alkalmazás során is folytatódhat.

Magyar kutatások

Mindenképpen érdemes megemlíteni, hogy nem csupán a ketamin és a terápiarezisztens major depresszió kapcsolata került mai kutatásaink és a kutatók figyelmének középpontjába a pszichedelikumok tudományos reneszánszával kapcsolatban. Így például egy kurrens kutatás az ayahuasca utóbbi évtizedekben bekövetkező növekvő felhasználásával, a szer tulajdonságaival, felhasználásával, annak hatásaival és potenciális lehetőségeivel foglalkozik (Bokor, Frecska, Csányi, Brys, 2012). Bokor, Frecska, Csányi és Brys (2012) az ayahuasca neurobiokémiája, veszélyei, addiktológiai és lélektani vonatkozásai mellett be-

számolnak több pszichoterápiás hatásról is, melyek a szer tudományos és terápiás célzattal való felhasználását támogatják, ám ugyanazt a kérdést teszik fel, mint számos más pszichedelikummal foglalkozó kutató: „Vajon képesek vagyunk helyesen bánni egy ilyen erős hatású szerrel?” (Bokor, Frecska, Csányi, Brys, 2012, p. 503). Egy másik kutatásban ugyanennek a szernek a kreativitásra gyakorolt pozitív hatásai is kimutatottak, az akut pszichoaktív hatások lecsengése után fennmaradóan is (Frecska, Móró, Vargha & Luna, 2012).

Vizsgálták már többek közt az orvosi kannabisz, MDMA, szalvinorin A, ibogain és ayahuasca biológiai-farmakológiai és pszichoterápiás hatásait is, méghozzá hangsúlyozva a megfelelő körülmények és befolyásoló tényezők erejét, így kiemelve a set, setting és reintegráció szerepét (Szabó, Kazai, Frecska, Brys, 2015). A kutatás felsorolja és hangsúlyozza a pszichedelikus élmények gyógyító hatásait fenomenológiai megközelítésből (Szummer, 2015), pszichodinamikus nézőpontból (Horváth & Szabó, 2012) és kognitív-viselkedéses szemléletből egyaránt (Frecska, 2008; Frecska et al., 2012). Gyakorlati szempontból a tanulmány kiemeli a pszichedelikus terápiákkal való visszaélések valószínűtlenségét, illetve felterjeszti a további kutatások szabadságának ellenőrzött keretek közötti szükségességét (Szabó et al., 2015). A korábban már említett fenomenológiai megközelítéssel vizsgálja Szabó, Horváth és Szummer (2015) a módosult tudatállapot irányvonalait, új interpretációs vonalat bemutatva, méghozzá a szubjektíven megélt test fenomenológiájának formájában abból a célból, hogy a pszichoaktív szerek által kiváltott hatások, élmények magyarázhatóvá váljanak.

Egy következő kutatásban a különféle pszichedelikus szerek jótékony hatásait vizsgálták az emberi pszichére, azon belül is például a megküzdési stratégiákra, spiritualításra, önismeretre és önkifejezésre méghozzá a problematikus drogfogyasztás jelensége nélkül (Móró, Simon, Bárd, Rácz, 2011). Móró, Simon, Bárd és Rácz (2011) kutatásukban a pszichedelikus szerek fogyasztói csoportját vetették össze egyéb drogokat használók és nem drogfogyasztók csoportjával és online kérdőíves megoldással vizsgálták őket a megküzdés, életcélok és a spiritualitás szempontjából. Eredményeik alapján a különbségek nem feltétlen a droghasználók és nem drogfogyasztók között adódnak, hanem számos más tényező alakíthatja őket, magyarul e szerek használata egy rendkívül árnyalt jelenség, melyet fontos számon tartani többek közt a klinikai felhasználhatóság, jelentőség problémakörét kutatva (Móró, Simon, Bárd, Rácz, 2011).

Jelenleg a klinikai felhasználhatóság kérdéséből kutatott pszichedelikus szerek többsége Magyarországon jogi korlátozások alatt áll, illetve jelenleg jogszabályba ütközik, vagy szigorú hatósági engedélyhez kötött felhasználásuk. Épp ezért fontos szempont az addikciós nézőpontból és a káros hatások oldaláról való megközelítés is. Előbbi megjelenik például Máté (2010; 2013), munkáiban.

Természetesen a különböző pszichedelikumok terápiás felhasználása nem csupán a szerek egyes neurobiokémiai, viselkedéses, addikciós hatásainak feltárásával és számbavételével lesz egyszer gyakorlati lehetőség, hanem az agy

folyamatos strukturális és funkcionális kutatásai is szükségesek ehhez. Ilyen kutatás például Frecska összefoglaló közleménye is (2003), mely az agyi struktúrák és mechanizmusok terápiás szempontból való vizsgálatát végzi, méghozzá az atípusos antipszichotikumok hatásmechanizmusára kitérve, és az eddigiek megértése mellett az új terápiás lehetőségének célját kitűzve.

KONKLÚZIÓ

Napjaink sürgető problémája egy igen elterjedt pszichiátriai betegség, a depresszió kezelése. Olyan gyógymódokra lenne szüksége az orvostudománynak, melyek effektívebbek, gyorsabbak és tartósabbak a jelenlegi kezeléseknél. A depresszió neurobiológiáját vizsgálva a különböző pszichedelikus szerek potenciális kezelési módokként kerültek előtérbe a tudományos életben. A szerek klinikán belüli potenciális alkalmazása támogatott, a kutatások pozitív irányba mutatnak. Az antidepresszáns hatás órák alatt történő megjelenése ma már nem lehetetlen cél ezen a területen (Vollenweider & Kometer, 2010).

A ketamin altató és pszichotomimetikus hatása ellenére kiemelkedő szerepet kapott a depresszió esetleges gyógymódként. Rövid időn belül hatékony eredményekhez vezet, mely mellékhatásai ellenére is további kutatásokra ösztönzi a témában érdekelt kutatókat és az orvostudományt. A ketamin klinikai alkalmazása egyrészt egyénileg is megváltoztathatná a major depresszióban szenvedők életét, másrészt világszerte módosíthatna a közegészségen (Machado-Vieira et al., 2009). Alkalmazható lehetne szélsőséges megoldások, például az elektrokonvulzív terápia gyakoriságának lényeges csökkentésére, vagy akár helyette is.

A már korábban említett úttörő kutatások (Krupitsky et al., 2001b; Krupitsky et al., 2007) a ketamin alkalmazásának lehetőségét és hatásait pszichoterápiás paradigmába integrálva vizsgálták, ám ezek a kutatások főképp a szerfüggőséggel diagnosztizált betegpopulációban zajlottak. Ezt megelőzően is voltak kísérletek a ketamin pszichoterápián belüli alkalmazására (Khorramzadeh & Lofty, 1973) ám csak ezek után, Krupitsky és munkatársai (2001b; 2002) munkásságának hatására jött létre a ketaminnal kiegészített pszichoterápiás kezelés („Ketamine-Enhanced Psychotherapy”; KEP) kidolgozott módszere (Kolp, Friedman, Young, Krupitsky, 2006). Egy 2007-es kutatás e módszer hatékonyságát tesztelte anticipátoros gyásztól szenvedők esetében, esettanulmányokon keresztül (Kolp et al., 2007). Mivel a ketamin terápiarezisztens major depresszióra való hatásának vizsgálatai sokszor egyetlen egy dózis ketaminnal és többnyire egyéb kezelési módszerek integrálásának hiányában történtek (Rasmussen, 2016; Berman et al., 2000; Liebreiz et al., 2007), érdemes lehet a Krupitsky és munkatársai által sokszor alkalmazott (2001b; 2002; 2007) ketaminnal kiegészített pszichoterápiás kezelést (Kolp et al., 2007) a terápia-

rezisztens major depressziótól szenvedő betegpopulációra kiterjeszteni. A korábbi kutatások mintájára ennek során a páciensek először terápiás, tanácsadó üléseken vennének részt és csak ezt követné a ketamin injektálása (Krupitsky et al., 2007). A terápia az előzetes ülések alkalmával felkészítést jelent a ketaminkezelésre, melyet maga a ketaminkezelés követ, végül egy ezt követő ülés vezeti le a kezelést (Krupitsky et al., 2001b). Amellett, hogy természetesen fontos fenntartásokkal kezelni a régebben sokak által épp tudatalternáló hatása miatt alkalmazott pszichedelikumot (Fontana, 1974), a jelenlegi, antidepresszáns hatáson kívüli célokra alkalmazott integratív módszerek kedvező irányba mutatnak (Kolp et al., 2007; Krupitsky et al., 2007). A terapeuták megfelelő felkészítésével, a páciens egyéni jellemzőit és mind a szűkebb, mind a tágabb biopszichoszociális tényezőket figyelembe véve, a káros hatásokat elkerülendő megfelelő kontroll mellett érdemes lenne a módszer alkalmazhatóságának fókuszált vizsgálata.

Ugyanakkor a valódi gyakorlati alkalmazáshoz további kutatások és eredmények szükségesek. Mindenképp mérlegelni kell ennek a biztató klinikai eljárásnak a korlátait, lehetséges negatív következményeit és sorra kell venni a gyakorlatba való átültetést nehezítő tényezőket. A potenciális mellékhatások (Vollenweider & Kometer, 2010; Dakwar et al., 2014; Berman et al., 2000), mint a pszichózis kockázata (Dillon et al., 2003), az ugyanúgy bekövetkező visszaesés veszélye (mint más, jelenleg használt, de biztonságosabb módszerek során (Zarate et al., 2006), az egyéni különbségekből adódó kockázat, a placebo kísérletek hiánya, a hosszútávú következmények ismeretlensége mind a ketamin kezelés bevezetése ellen szólnak. Az alkalmazáshoz szükséges biztonságos feltételek megteremtése hatalmas feladat, ám még sikeres végrehajtása mellett is érdemes elgondolkodni a felhasználáson, valamint kritikusan tekinteni annak minden folyamatát, lépését.

Fontos kérdés lehet, hogy mi a különböző kezelési lehetőségek hierarchiája, mivel ártunk többet, s kinek mivel használunk. Átgondolandó, hogy egyáltalán létezik-e egységes válasz erre a kérdésre, és lehetünk-e egységesek a depresszió gyógyításában. Lehetséges, hogy a megoldás az integratív alkalmazásban keresendő, nevezetesen a ketamin, mint gyógyszeres kezelés szoros együttjárása más módszerekkel, például pszichoterápiás kezeléssel.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- Aan het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., Perez, A. M., Reich, D. L., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 67(2), 139-145.
- Aan het Rot, M., Zarate, C. A., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2012). Ketamine for depression: where do we go from here?. *Biological psychiatry*, 72(7), 537-547.
- Altamura, C., Maes, M., Dai, J., & Meltzer, H. Y. (1995). Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 71-75.
- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2000). DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. *Washington, DC: American Psychiatric Association*, 75.
- Anis, N. A., Berry, S. C., Burton, N. R., & Lodge, D. (1983). The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British journal of pharmacology*, 79(2), 565-575.
- Baune, B. T., Adrian, I., & Jacobi, F. (2007). Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *Journal of psychosomatic research*, 62(2), 109-118.
- Bayer I. (2000). *A Drogok Történelme – A kábítószeres története az ókortól napjainkig*. Budapest: Aranyhal Könyvkiadó.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(4), 351-354.
- Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(2), 137-151.
- Bokor P., Frecska E., Csányi B., & Brys Z. (2012). Az ayahuasca terápiás lehetőségei és veszélyei. *Leges Artis Medicinae: Új Magyar Orvosi Hírmondó*, 22, 499-504.
- Bowdle, A. T., Radant, A. D., Cowley, D. S., Kharasch, E. D., Strassman, R. J., & Roy-Byrne, P. P. (1998). Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers relationship to steady-state plasma concentrations. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 88(1), 82-88.
- Breier, A., Adler, C. M., Weisenfeld, N., Su, T. P., Elman, I., Picken, L., ... & Pickar, D. (1998). Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse*, 29(2), 142-147.
- Britt, G. C., & McCance-Katz, E. F. (2005). A brief overview of the clinical pharmacology of “club drugs”. *Substance use & misuse*, 40(9-10), 1189-1201.
- Chapman, J. (1966). The early symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 112(484), 225-251.
- Chen, C. H., Suckling, J., Ooi, C., Fu, C. H., Williams, S. C., Walsh, N. D., ... & Bullmore, E. (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1909-1918.
- Clark C. W., (2015). Brain Blogger: Psychedelic-Assisted Therapy – The Mental Health Trip of the

- Future?, MAPS, <https://www.maps.org/mapsmedia/media/5831-brain-blogger-psychedelic-assisted-therapy-%E2%80%93-themental-health-trip-of-the-future> (Letöltés: 2015. november 1.)
- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annual review of neuroscience*, 32, 57-74.
- Cortese, B. M., & Phan, K. L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS spectrums*, 10(10), 820-830.
- Dakwar, E., Anerella, C., Hart, C. L., Levin, F. R., Mathew, S. J., & Nunes, E. V. (2014). Therapeutic infusions of ketamine: Do the psychoactive effects matter?. *Drug and alcohol dependence*, 136, 153-157.
- DeRubeis, R. J., Siegle, G. J., & Hollon, S. D. (2008). Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 788-796.
- Dillon, P., Copeland, J., & Jansen, K. (2003). Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug and alcohol dependence*, 69(1), 23-28.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.
- Doidge, N. (2007). *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. London, UK: Penguin.
- Du, J., Gray, N. A., Falke, C. A., Chen, W., Yuan, P., Szabo, S. T., ... & Manji, H. K. (2004). Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *Journal of Neuroscience*, 24(29), 6578-6589.
- Du, J., Suzuki, K., Wei, Y., Wang, Y., Blumenthal, R., Chen, Z., ... & Manji, H. K. (2007). The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32(4), 793-802.
- Fontana, A. (1974). Terapiá antidepressiva con Ci 581 (Ketamine). *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 4, 20-32.
- Francis, P. T. (2003). Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(1), 15-21.
- Frecka E. (2003). A frontális-subcortális neuronhálózatok pszichofarmakológiai és neuropszichiátriai vonatkozásai. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 5, 162-171.
- Frecka, E. (2008). Ayahuasca versus violence--a case report. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakológiai Egyesület lapja*, 10(2), 103-106.
- Frecka, E., Mór, C. E., Vargha, A., & Luna, L. E. (2012). Enhancement of creative expression and entoptic phenomena as after-effects of repeated ayahuasca ceremonies. *Journal of psychoactive drugs*, 44(3), 191-199.
- Fu, C. H., Williams, S. C., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., ... & Mitterschiffthaler, M. T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 61(9), 877-889.
- Gonzalez-Maeso, J., & Sealfon, S. C. (2009). Agonist-trafficking and hallucinogens. *Current medicinal chemistry*, 16(8), 1017-1027.

- Gouzoulis-Mayfrank, E., Schreckenberger, M., Sabri, O., Arning, C., Thelen, B., Spitzer, M., ... & Sass, H. (1999). Neurometabolic effects of psilocybin, 3, 4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers a double-blind, placebo-controlled PET study with [18F] FDG. *Neuropsychopharmacology*, 20(6), 565-581.
- Green, S. M., Rothrock, S. G., Lynch, E. L., Ho, M., Harris, T., Hestdalen, R., ... & Westcott, K. (1998). Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Annals of emergency medicine*, 31(6), 688-697.
- Greenwald, A. G., McGhee, D. E., & Schwartz, J. L. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *Journal of personality and social psychology*, 74(6), 1464.
- Harrison, N. L., & Simmonds, M. A. (1985). Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *British journal of pharmacology*, 84(2), 381-391.
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tuminis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*, 64(2), 193-200.
- Horgan, J. (2005). Psychedelic Medicine: Mind bending, health giving. Retrieved 25 April, 2005, from NewScientist.com website: <http://www.newscientist.com/channel/health/mg18524881.400>
- Horváth L., & Szabó A. (2012). Integratív tudatállapotok fenomenológiája. *Magyar Filozófiai Szemle*, 56(3), 125-150.
- Jacoby, S. (2015). How These 4 Illegal Drugs Are Treating Mental Illness, *MAPS*, <http://www.maps.org/maps-media/media/5609-how-these-4-illegal-drugs-are-treating-mental-illness> (Letöltés: 2015. november 1.)
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., ... & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 59(6), 530-537.
- Kargieman, L., Santana, N., Mengod, G., Celada, P., & Artigas, F. (2007). Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(37), 14843-14848.
- Kellner, C. H., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M., Rummans, T., ... & Smith, G. (2005). Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 977-982.
- Kelly, T. H., Robbins, G., Martin, C. A., Fillmore, M. T., Lane, S. D., Harrington, N. G., & Rush, C. R. (2006). Individual differences in drug abuse vulnerability: d-amphetamine and sensation-seeking status. *Psychopharmacology*, 189(1), 17-25.
- Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., ... & Wang, P. S. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *American journal of psychiatry*, 163(9), 1561-1568.
- Kiefer, R. T., Rohr, P., Ploppa, A., Dieterich, H. J., Grothausen, J., Koffler, S., ... & Schwartzman, R. J. (2008). Efficacy of Ketamine in Anesthetic Dosage for the Treatment of Refractory Complex Regional Pain Syndrome: An Open-Label Phase II Study. *Pain Medicine*, 9(8), 1173-1201.
- Kolp, E., Friedman, H. L., Young, M. S., & Krupitsky, E. (2006). Ketamine Enhanced Psychotherapy: Preliminary Clinical Observations on Its Effectiveness in Treating Alcoholism. *The Humanistic Psychologist*, 34(4), 399-422.

- Kolp, E., Young, M. S., Friedman, H., Krupitsky, E., Jansen, K., & O'Connor, L. (2007). Ketamine-enhanced psychotherapy: preliminary clinical observations on its effects in treating death anxiety. *International Journal of Transpersonal Studies*, 26, 1-17.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Romanova, T. N., Dunaevsky, I. V., & Grinenko, A. Y. (2001). Ketamine-assisted psychotherapy (KPT) in the treatment of heroin addiction: Multiple v single KPT sessions. *MAPS*, 11(1), 20-22.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Romanova, T. N., Grinenko, N. I., Grinenko, A. Y., Fletcher, J., ... & Krystal, J. H. (2001). Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment in recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 936-947.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Romanova, T. N., Dunaevsky, I. V., & Grinenko, A. Y. (2002). Ketamine-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Heroin Addiction: An Update. *MAPS*, 12, 20-22.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Dunaevsky, I. V., Romanova, T. N., Slavina, T. Y., & Grinenko, A. Y. (2007). Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *Journal of psychoactive drugs*, 39(1), 13-19.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of general psychiatry*, 51(3), 199-214.
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Karper, L. P., Bennett, A., Abi-Dargham, A., Abi-Saab, D., ... & Charney, D. S. (1999). Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology*, 145(2), 193-204.
- Krystal, J. H., Tolin, D. F., Sanacora, G., Castner, S. A., Williams, G. V., Aikins, D. E., ... & D'Souza, D. C. (2009). Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug discovery today*, 14(13), 690-697.
- Kurland, A. A. (1985). LSD in the supportive care of the terminally ill cancer patient. *Journal of psychoactive drugs*, 17(4), 279-290.
- Lambe, E. K., & Aghajanian, G. K. (2006). Hallucinogen-induced UP states in the brain slice of rat prefrontal cortex: role of glutamate spillover and NR2B-NMDA receptors. *Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1682-1689.
- Large, C. H. (2007). Do NMDA receptor antagonist models of schizophrenia predict the clinical efficacy of antipsychotic drugs?. *Journal of Psychopharmacology*, 21(3), 283-301.
- Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R. J., & Pettegrew, J. W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(7), 586-593.
- Lieberman, J. A. (2015). Medscape: Psychedelic Drugs Redux: Don't Leapfrog the Research, *MAPS*, <http://www.maps.org/mapsmedia/media/5770-medscape-psychedelic-drugs-redux-don-t-leapfrog-the-research> (Letöltés: 2015. november 1.)
- Liebrenz, M., Borgeat, A., Leisinger, R., & Stohler, R. (2007). Intravenous ketamine therapy in a patient with a treatment-resistant major depression. *Swiss Medical Weekly*, 137(15/16), 234-236.
- López-Gil, X., Babot, Z., Amargós-Bosch, M., Suñol, C., Artigas, F., & Adell, A. (2007). Clozapine and

- haloperidol differently suppress the MK-801-increased glutamatergic and serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2087-2097.
- Machado-Vieira, R., Salvadore, G., DiazGranados, N., & Zarate, C. A. (2009). Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacology & therapeutics*, 123(2), 143-150.
- Maeng, S., & Zarate Jr, C. A. (2007). The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Current psychiatry reports*, 9(6), 467-474.
- Maeng, S., Zarate, C. A., Du, J., Schloesser, R. J., McCammon, J., Chen, G., & Manji, H. K. (2008). Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biological psychiatry*, 63(4), 349-352.
- Maes, M., Verkerk, R., Vandoolaeghe, E., Lin, A., & Scharpe, S. (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsiveness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97(4), 302-308.
- Malleson, N. (1971). Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *The British Journal of Psychiatry*, 118(543), 229-230.
- Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature neuroscience*, 10(9), 1089-1093.
- Mathew, S. J., Murrugh, J. W., Aan het Rot, M., Collins, K. A., Reich, D. L., & Charney, D. S. (2010). Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 71-82.
- Máté G. (2010). *In the realm of hungry ghosts: Close encounters with addiction*. Berkeley, CA: North Atlantic Books.
- Máté, G. (2013). Pszichedelikumok és addikciókezelés. In: Beatriz Caiuby Labate - Clancy Cavnar (Eds.). *The Therapeutic Use of Ayahuasca.*, (pp. 2017-2224). Heidelberg: Springer.
- McKelvey, C. (2015). Gizmodo: When Are You Going to Get Your Prescription MDMA?, *MAPS*, <http://www.maps.org/mapsmedia/media/5821-gizmodo-when-are-you-going-to-get-your-prescription-mdma> (Letöltés: 2015. november 1.)
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., & Daly, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(8), 2921-2927.
- Móró, L., Simon, K., Bárd, I., & Rác, J. (2011). Voice of the psychonauts: Coping, life purpose, and spirituality in psychedelic drug users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 43(3), 188-198.
- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [-]-2, 5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain research*, 1023(1), 134-140.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology and Therapeutics*, 101(2), 131-181.

- Perry, E. B., Cramer, J. A., Cho, H. S., Petrakis, I. L., Karper, L. P., Genovese, A., ... & Yale Ketamine Study Group. (2007). Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology*, 192(2), 253-260.
- Phelps, L. E., Brutsche, N., Moral, J. R., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K., & Zarate, C. A. (2009). Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biological psychiatry*, 65(2), 181-184.
- Pittaluga, A., Raiteri, L., Longordo, F., Luccini, E., Barbiero, V. S., Racagni, G., ... & Raiteri, M. (2007). Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. *Neuropharmacology*, 53(1), 27-36.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88-109.
- Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2009). Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 66(5), 522-526.
- Quirk, M. C., Sosulski, D. L., Feierstein, C. E., Uchida, N., & Mainen, Z. F. (2009). A defined network of fast-spiking interneurons in orbitofrontal cortex: responses to behavioral contingencies and ketamine administration. *Frontiers in systems neuroscience*, 3(13), 1-13.
- Rasmussen, K. G. (2016). Has psychiatry tamed the “ketamine tiger?” Considerations on its use for depression and anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 218-224.
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(16), 10-17.
- Salvadore, G., Cornwell, B. R., Colon-Rosario, V., Coppola, R., Grillon, C., Zarate, C. A., & Manji, H. K. (2009). Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biological psychiatry*, 65(4), 289-295.
- Salvadore, G., Cornwell, B. R., Sambataro, F., Latov, D., Colon-Rosario, V., Carver, F., ... & Drevets, W. C. (2010). Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1415-1422.
- Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature reviews Drug discovery*, 7(5), 426-437.
- Schreckenberger, M., Gouzoulis-Mayfrank, E., Sabri, O., Arning, C., Schulz, G., Zimny, M., ... & Büll, U. (1998). The psilocybin psychosis as a model psychosis paradigm for acute schizophrenia: a PET study with 18-FDG. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 25, 877.
- Scruggs, J. L., Schmidt, D., & Deutch, A. Y. (2003). The hallucinogen 1-[2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. *Neuroscience letters*, 346(3), 137-140.
- Sernagor, E., Kuhn, D., Wyklicky, L., & Mayer, M. L. (1989). Open channel block of NMDA receptor responses evoked by tricyclic antidepressants. *Neuron*, 2(3), 1221-1227.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). In-

- creased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry*, 50(9), 651-658.
- Shi, W. X., & Zhang, X. X. (2003). Dendritic glutamate-induced bursting in the prefrontal cortex: further characterization and effects of phencyclidine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(2), 680-687.
- Sinner, B. & Graf, B. M. (2008). Ketamine. In J. Schüttler & H. Schwilden (Eds.), *Modern Anesthetics* (pp. 313-333). Springer.
- Skolnick, P. (1999). Antidepressants for the new millennium. *European journal of pharmacology*, 375(1), 31-40.
- Skolnick, P., Legutko, B., Li, X., & Bymaster, F. P. (2001). Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacological research*, 43(5), 411-422.
- Skolnick, P., Popik, P., & Trullas, R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends in pharmacological sciences*, 30(11), 563-569.
- Studerus, E., Komater, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1434-1452.
- Szabó A., Horváth L., & Szummer Cs. (2015). Phenomenology and altered states of consciousness: A new framework for analysis? *Psychologia Hungarica*, (2)2, 7-29.
- Szabó, A., Kazai, A., Frecska, E., & Brys, Z. (2015). Pszichedelikumok és kvázi-pszichedelikumok a modern kutatások tükrében: orvosi kannabisz, MDMA, szalvinorin A, ibogain és ayahuasca. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 17(3), 120-128.
- Szanto, K., Mulsant, B. H., Houck, P., Dew, M. A., & Reynolds, C. F. (2003). Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 610-617.
- Szummer Cs. (2015). *Pszichedelikumok és Spiritualitás*. Budapest: L'Harmattan Kiadó.
- Thase, M. E., Haight, B. R., Richard, N., Rockett, C. B., Mitton, M., Modell, J. G., ... & Wang, Y. (2005). Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(8), 974-981.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... & Shores-Wilson, K. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European journal of pharmacology*, 185(1), 1-10.
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Antonini, A., Maguire, P., Missimer, J., & Angst, J. (1997). Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18 F] fluorodeoxyglucose (FDG). *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), 9-24.
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., & Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and

- psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 16(5), 357-372.
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Øye, I., Hell, D., & Angst, J. (1997). Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), 25-38.
- Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Øye, I., Hell, D., & Leenders, K. L. (2000). Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [¹¹C] raclopride PET study of a model psychosis in humans. *Journal of psychiatric research*, 34(1), 35-43.
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R. F., Beck, J., Dydak, U., ... & Northoff, G. (2009). The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 478-486.
- Winkelman, M. J. & Roberts, T.B. (2007). *Psychedelic Medicine: New Evidence for Hallucinogenic Substances as Treatments*. Westport: Praeger.
- Winter, J. C. (2009). Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology*, 203(2), 251-263.
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2331-2371.
- World Health Organization. (2001). *The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope*. World Health Organization.
- Zarate, C. A., Quiroz, J., Payne, J., & Manji, H. K. (2001). Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacology bulletin*, 36(4), 35-83.
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856-864.
- Zhang, C., & Marek, G. J. (2008). AMPA receptor involvement in 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated pre-frontal cortical excitatory synaptic currents and DOI-induced head shakes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 62-71.

