

A KETAMIN HATÁSA A TERÁPIAREZISZTENS MAJOR DEPRESSZIÓRA

Peszeki Nikolett¹

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

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, 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 nehezítő, az egészségügyben univerzális problémának mondható nehézségek, mint például az egyéni különbségek figyelembevételének problematikája.

Kulcsszavak: ketamin, pszichedelikumok, depresszió, antidepresszáns, glutamát

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.

Napjainkban számos tudományos kutatás zajlik az egyes pszichológiai, pszichiátriai betegségek hatékony kezelésének fejlesztése érdekében. Sokat a rendellenességek 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 létrehozásának.

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, 109. o.; 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 okok 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 kisgyerekkori traumára, érzelmi stresszre, vagy fizikai megbetegedésekre (Berton & Nestler, 2006). 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, vagy hosszabban 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 kongitív 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 (Disner et al., 2011). Típusai a visszatérő, szezonális, kataton, postpartum és melankóliás depresszió (American Psychiatric Association, 2000). 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, sem pedig egyéb gyógymódokra, 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 fejti 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 PCP leszármazottja, melyet 1961-ben Dr. Calvin Stevens (Wayne State University) szintetizált először. Elsősorban a szimpatikus idegrendszerre, a kardiovaszkuláris rendszerre és a bronchodilatációra fejti ki hatását. 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 sokk, vagy például tüdőgondokkal küzdő betegek gyógyítására, vagy a hipovolémiánál (Sinner & Graf, 2008). Csak a ketaminra koncentrálnva 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 szingifikáns 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 rejthet. Ma is ismert tulajdonságai közé tartozik e szereknek – köztük a ketaminnak – az addiktív jellege, valamint egyéb egészségkárosító mellékhatásai, mint például észlelési zavarok, zavartság, vérnyomás emelkedés, szédülés, vagy a megnövekedett libidó (Liebrezn 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), a visszaesés veszélye (Zarate et al., 2006). Fennáll az a kérdés is, hogy ezek a módszerek teljesen helyettesíthetik a többi kezelést, például a terápiákat, vagy együttesen még hatékonyabb eredményekhez vezetnek-e (Krystal et al., 2010).

Feltételezhető, hogy a pszichedelikus szerek klinikán belüli alkalmazásának lehetősége fennáll, a kutatások pozitív irányba mutatnak, ám a valódi 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 1950-es években, Hofmann áttörő felfedezése; vagyis az LSD szintetizálása (Vollenweider & Kometer, 2010) után kezdődött el a pszichedelikumok elméleti 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 tüneteinek (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 fájdalom enyhítésére (Malleon, 1971; Kurland, 1985). Az 1970-es évek előre haladtával azonban a pszichoaktív szerek, főképp a klasszikus pszichedelikumok negatív fénybe kerültek mind a tudományos-, mind a közélet keretein belül, számos káros hatást hozva magukkal. A szerekkel való munka ellehetetlenedett a negatívvá 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 finanszírozni, 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 képpalkotó 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, agyi folyamatainak 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).

JELENLEGI KUTATÁSOK

Az új kutatások alapja az NMDA (N-metil-D-aszpartát, glutamát receptor) receptorok fontos szerepének felismerése az antidepresszáns gyógyszerek működésében. A korai kutatások hipotéziseiben a ketamin mint NMDA antagonistáns anyag lehetséges antidepresszánsként szerepelt (Skolnick, Popik, & Trullas, 2009). Ez a hipotézis beigazolódtott Berman és munkatársai (2000) kettős vak, placebo kontrollos 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 ismételt, 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 terápiareszistens depressziókkal, 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 depresszióknál jelentkező öngyilkos gondolatok, maga az öngyilkosság veszélye (Willner, Scheel-Krüger, & Velzung, 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). Elektrokompulzív 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 depresszióknak nem csak hogy fokozottan hátrányos a hagyományos antidepresszáns kezelések hosszú hatóideje, de az ő esetükben még lassabban és kevésbé 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 nagy mennyiségű kutatásra került sor 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, Chamberlain, & Sahakian, 2009). Ezen kutatások eredményei lehetővé teszik a pszichedelikus szerek terápiás felhasználására és klinikai hasznukra vonatkozó új hipotézisek megalkotását (Vollenweider & Kometer, 2010).

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 glutamát receptor, 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 az inhibíció blokkoló hatást fejt ki a GABA interneuronokra, mely által megszűnik a gátlás a glutamát kibocsátásra vonatkozóan. A glutamát az idegrendszer excitátoros neurotranszmittere, mely fő szerepet játszik a sejtek plaszticitásában, vagyis azok változókéességében, adaptálódás, alkalmazkodás, javult működés céljából, mely mechanizmus zavara vagy hiánya fellelhető a depressziós zavarokban (Sanacora et al., 2008; Doidge, 2007). A receptorok tüzelnek, melynek következtében 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 szerotoninerg működések hozzájárulása az NMDA antagonisták által létrehozott viselkedéses tünetek megjelenésében kérdéses, az eredmények az egyes kutatásokban ellentmondóak (lásd Vollenweider & Kometer, 2010; Machado-Vieira et al., 2009). Ezt igazolja, hogy egy embereken végzett bizonyos kísérlet során a ketamin által létrejött dopamin kibocsátás korrelált a ketamin által létrehozott pszichotikus tünetek mértékével (Breier et al., 1998; Vollenweider, Vontobel, Leenders, & Hell, 2000), de egy másik kísérlet során a dopamin antagonistá haloperidol hozzáadása nem változtatott a ketamin által előidézett tüneteken, tehát nem csökkent a tünetek száma (Krystal et al., 1999).

Az NMDA receptorok ketamin általi blokkolása okozta megnövekedett glutamát szint az AMPA receptorok NMDA receptorokhoz képest való emelkedett aktivitásához vezet (Maeng et al., 2008). Ez az emelkedett aktivitás feltétele a ketamin és egyéb NMDA receptor antagonisták terapeutikus hatásainak (Sanacora et al., 2008; Maeng et al., 2008).

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 neurotranszmissziót 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; Lopez-Gil et al., 2007) hasonló hatást érnek el a prefrontális kéregben az extracelluláris glutamátszint emelésével, mely a piramissejtek növekvő aktivációjához 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 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; 1997b; Vollenweider, Leenders, Oye, Hell, & Angst, 1997; Schreckenberger et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999).

Glutamát rendszer szerepe

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 et al., 2002). Már embereken végzett kísérletek is azt mutatják, hogy mind a hagyományos antidepresszánsok, mind az újabb gyógymódok (Pittaluga et al., 2007; Sernagor et al., 1989) direkt vagy indirekt módon a glutamátrendszert 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 neuroplasztikus változásokhoz vezet, míg 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 et al., 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 neuroplaszticitás szintén szerepet játszik, melyeket ugyancsak a glutamát rendszer irányít (Pittenger & Duman, 2008). Ugyanakkor tisztázatlan okok miatt a glutamát és a hangulatzavarok kapcsolatának vizsgálata szinte napjainkig jelentősen lecsökkent. Most azonban egy sor klinikai kutatást kezdtek újra a témában, mely azóta is igen aktív területe napjaink kutatási témáinak (Machado-Vieira et al., 2009).

A major depresszióban szenvedő betegek központi idegrendszerében és a perifériás glutamátrendszerekben 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 et al. 1995; Cortese & Phan, 2005; Francis, 2003; Levine et al., 2000; Maes et al., 1998). Képzőmunka eljárással, 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 kéreg - érzelemszabályozása felelős az érzelmi és stressz válaszok kognitív, ún. top-down jellegű szabályozásáért, az amygdalával és egyes dorzális területekkel való kapcsolat által (Clark et al., 2009; Geyer, Nichols, & Vollenweider, 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 et al., 2008). A leginkább használt antidepresszáns gyógyszerek elsősorban az agy monoamin rendszerét célozzák meg (Aan het Rot et al., 2012). Jelenlegi kutatások azt is kimutatták, hogy az ismételt antidepresszáns kezelés helyileg módosítja az mRNA-kifejeződést, 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 & Kometer, 2010). A pszichedelikumok növelik a neuroplaszticitást például az AMPA-típusú glutamát receptorok megnövekedett aktivizálásával és egy agyi eredetű neurotropikus faktor (BDNF) szintjének növelésével. Többek közt ezen neuroplasztikus mechanizmusok hiánya vezet a depresszió pszichopatológiájához (Sanacora et al., 2008; Martinowich & Lu, 2007). A ketamin képes a fent említett rendszerek normalizálására, mely hozzájárul az antidepresszáns hatás kifejeződéséhez (Vollenweider & Kometer, 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 hogy ebből kifolyólag a várt növekedés egyáltalán hozzájárul-e az antidepresszáns hatáshoz, kérdéses, további kutatásokat igénylő feltevés (Vollenweider & Kometer, 2010).

Limitációk a neurobiológiai kutatásokban

Az említett neurobiológiai folyamatok és a pszichedelikus szerek biokémiai hatásmechanizmusai még nem kellően feltérképezett területek. Vannak olyan ellentmondások és problémák, melyek további kutatások általi megoldásra várnak. Egyrészt a major depresszió pszichopatológiájának felderítésében és megértésében is adódnak limitációink, másrészt az antidepresszánsok terápiás hatásai mögött rejlő folyamatok sem teljes mértékben ismertek. Ezek az akadályok komoly problémát jelenthetnek a kezelési módok hatékony fejlesztésében, 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 következetesen és ismételten olyan jelentős és tartós hatást érne el egyetlen adag injekcióval a depresszió kezelésében, mint a ketamin (Machado-Vieira et al., 2009). Thase és munkatársai (2005) és Trivedi és munkatársai (2006) kutatásai szerint a most alkalmazott antidepresszánsok gyógyító hatása kevesebb, mint a vizsgált személyek harmadánál jelentkezett négy hónap kezelés elteltével. Egy másik kutatásnál ez az arány 20% volt (Liebrenz et al., 2007). Továbbá a hagyományos antidepresszánsok gyógyító hatása – ha

egyáltalán hatott - gyakran hónapokat, vagy akár fél év kezelést vett igénybe (Judd et al., 2002; Trivedi et al., 2006). Azonban a terápiaerezisztens major depresszió egy olyan betegség, melynél a hosszú kezelési időszak akár végzetes is lehet, ha csak az öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok megjelenését nézzük. Minél hosszabb ez a látencia időszak, annál nagyobb százalékban tapasztalható a halálozás és a betegség romló állapota (Machado-Vieira et al., 2008). 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 nagyobb mintán ($N = 26$) végzett kísérletben azt is bizonyították, hogy a ketamin a szuicid gondolatokkal rendelkező betegek depresszív hangulatát mérsékelve csökkenti az elviselhetetlen érzelmi állapotból való kilépés iránti implicit vágyat, mely az explicit szuicid gondolatok megszűnéséhez vezet. A terápiaerezisztens major depressziós páciensek esetében egyetlen dózis ketamin bevitel csökkentette az öngyilkos gondolatokat, és az akut módon ismételten megjelenő gondolatok ismételt ketamin infúzióval megszüntethetők. 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 változnak 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 pszilocibin és ketamin injektálása 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 más eredményeket találtak a mellékhatások kapcsán. A pszichedelikus szerek klinikai alkalmazásának gátat szabhat a jótékony hatás melletti kockázat, nevezetesen e 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 injektálás 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 injektálása után a páciensek tizenhét 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 Komater (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 jutására. A genetikai faktorok, nem, életkor csupán pár azok közül a tényezők közül, melyek ezt befolyásolhatják, sőt, egyes kutatások szerint a személyiségtényezők is hatással lehetnek a drogokra való érzékenységre (Kelly et al., 2006).

Ezek a faktorok, valamint a placebós kísérletek hiánya, a hosszútávú következmények hiányos ismerete, a potenciális kockázat arra a következtetésre vezetnek, hogy a depresszió ketaminos kezelésének lehetősége még nem teljesen érett meg a klinikai alkalmazásra (Aan het Rot et al., 2012). 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 érthetünk, 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 ahhoz képest jócskán változott mai tudásunk mellett kontrollálni tudjuk-e egy veszélyes, de kifejezetten hatékony eljárás lehetséges hátulütőit.

Klinikai alkalmazás

Látható a tudomány megosztottsága a ketamin klinikai alkalmazását tekintve terápiarezisztens major depresszió esetén. Sok szerző támogatja a további kutatásokat a témában (Aan het Rot et al., 2012), ám bizonyos faktorokat figyelembevéve. 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 & Komater, 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 egyedisége miatt ez szinte minden embernél eltérő lehet. További kutatások szükségesek

annak megállapítására, hogyan lehetne minimális kockázattal fejleszteni a ketaminra adott pozitív válaszokat, 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 (Vollenweider & Kometer, 2010; Machado-Vieira et al., 2009) említést tesz a biomarkerek fejlesztésének szükségességére a ketaminos kezelések klinikumban való alkalmazása érdekében. A biomarkerek segíthetnek a kezelés alkalmazhatóságának eldöntésében az egyes egyéni esetekre vonatkozóan. Például ilyen biomarker lehetne az ACC (anterior cinguláris kéreg) bizonyos al régióinak 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 feladatközben, 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). Ugyanilyen 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 pszichomimetikus 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 szerekek lehetne ugyanezeket az eredményeket elérni, esetleg kevesebb potenciális mellékhatással (Machado-Vieira et al., 2009; Vollenweider & Kometer, 2010). Az NMDA receptorok pszichomimetikus hatás nélküli antagonistái, mint például a memantin, vagy eliprodul esetleges lehetőségek (Berman et al., 2000).

A ketamin pszichedelikus szer terápiája megfelelő felkészüléssel, környezettel, a páciens folyamatos adekvát monitorozásával és felkészítésével, ellenőrzött feltételek melletti, és gondosan, orvosilag megválasztott mennyiségekkel, valamint a kezelés utáni támogatással hatékony gyógymód a terápiareszisztens 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.

KONKLÚZIÓ

Napjaink sürgető problémája egy igen elterjedt pszichiátriai betegség, a depresszió kezelése. Olyan gyógymódokra lenne szüksége az orvostudománynak, melyek effektívebbek és gyorsabbak, 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 pszichomimetikus 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 csökkentésével, vagy akár helyette is.

Ugyanakkor a valódi gyakorlati alkalmazáshoz további kutatások és eredmények szükségesek. Mindenképp mérlegelni kell ennek az egyelőre hipotetikus klinikai eljárásnak 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), 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 placebós kísérletek hiánya, a hosszútávú következmények ismételésége 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. A., 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. IN: Machado-Vieira, R., Salvatore, 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.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association.
- Bayer, I. (2000). *A Drogok Történelme – A kábítószeres története az ókortól napjainkig*. Magyarország, Budapest: Aranyhal Könyvkiadó.
- 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. IN: 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.
- 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.
- Breier, A. et al. (1998). Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects — application of a novel PET approach. *Synapse*, 29, 142-147. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- 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. IN: 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.
- Chapman, J. The early symptoms of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 112, 225-251 (1966). IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Chen, C. H. et al. (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1909-1918. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 57-74. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Cortese, B. M., & Phan, K. L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums*, 10(10), 820-830. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- 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*. Penguin.
- Du, J., Gray, N. A., Falke, C. A., Chen, W., Yuan, P., Szabo, S. T., et al. (2004). Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *The Journal of Neuroscience*, 24(29), 6578-6589. IN: 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.
- Du, J., Suzuki, K., Wei, Y., Wang, Y., Blumenthal, R., Chen, Z., et al. (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. IN: 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.
- Geyer, M. A., Nichols, D. E. & Vollenweider, F. X. (2009). In L. R. Squire (ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 741-748). Oxford, UK: Academic Press. IN: 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.
- Gonzalez-Maeso, J. & Sealfon, S. C. (2009). Agonist-trafficking and hallucinogens. *Current Medical Chemistry* 16(8), 1017-1027. IN: 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.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. et al. (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, 565-581. IN: 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.
- Green, S. M., Rothrock, S. G., Lynch, E. L., Ho, M., Harris, T., Hestdalen, R., et al. (1998). Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Annals of Emergency Medicine*, 31(6), 688-697. IN: 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.
- 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.
- Francis, P. T. (2003). Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 18(1), S15-21. IN: 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.
- Fu, C. H. et al. (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. IN: 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.
- Hasler, G. et al. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64, 193-200 (2007). IN: 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.
- 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. IN: 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.
- 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 USA*, 104(37), 14843-14848. IN:

- 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.
- Kellner C. H., Fink M., Knapp R., Petrides G., Husain M., Rummans T., et al. (2005): Relief of expressed suicidal intent by ECT: A consortium for research in ECT study. *American Journal of Psychiatry*, *162*(5), 977-982. IN: 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.
- 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., Hirschfeld, R. M., et al. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. [*American Journal of Psychiatry*](#), *163*(9), 1561-1568. IN: 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.
- Krystal, J. H. et al. (1999). Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology*, *145*(2), 193-204. IN: 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.
- Krystal, J. H. et al. (2009). Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. [*Drug Discovery Today*](#), *14*(13/14), 690-697. IN: 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.
- Kurland, A. A. (1985). LSD in the supportive care of the terminally ill cancer patient. *Journal of psychoactive drugs*, *17*(4), 279-290. IN: 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.
- Lambe, E. K. & Aghajanian, G. K. (2006). Hallucinogeninduced UP states in the brain slice of rat prefrontal cortex: role of glutamate spillover and NR2B-NMDA receptors. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 1682-1689. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- 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. IN: Machado-Vieira, R., Salvatore, 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.
- 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.
- Lopez-Gil, X. et al. (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. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., et al. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530-537. IN: Machado-Vieira, R., Salvatore, 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.
- Machado-Vieira, R., Salvatore, 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. et al. (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. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Maeng, S., & Zarate, C. A., Jr. (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. IN: Machado-Vieira, R., Salvatore, 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.
- 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 responsivity. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 97(4), 302-308. IN: Machado-Vieira, R., Salvatore, 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.
- Malleson, N. (1971). Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *The British Journal of Psychiatry* 118, 229–230. IN: 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.
- Martinowich, K., Manji, H. & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*. 10(9), 1089–1093. IN: 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.
- Mathew, S. J. et al. (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. IN: 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.
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 17(8), 2921–2927. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- Nestler, E. J. et al. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron* 34, 13–25.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181. IN: 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.
- Perry, E. B. Jr et al. (2007). Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berlin)* 192, 253–260. IN: 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.
- Phelps, L. E. et al. (2009). Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biological Psychiatry* 65(2), 181–184. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- Sackeim, H. A. (2001): The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(16), 10-17. IN: 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.
- Salvadore, G. et al. (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. IN: 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.
- Salvadore, G. et al. (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. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- Schreckenberger, M. et al. (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. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- Sheline, Y. I. et al. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry* 50(9), 651-658. IN: 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.
- 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. IN: 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.
- Sinner, B., & Graf, B. M. (2008). *Ketamine*. [Handbook of Experimental Pharmacology](#) 182, 313-333. IN: 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.
- Skolnick, P., Popik, P., & Trullas, R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. [Trends in Pharmacological Science](#), 30(11), 563-569. IN: 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.
- Studerus, E., Kometer, 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. IN: 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.
- Szanto K., Mulsant B. H., Houck P., Dew M. A., & Reynolds C .F. 3rd (2003): Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 610-617. IN: 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.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice.

- The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40. IN: 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.
- Vollenweider, F. X. et al. (1997a). Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG). *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), 9-24. IN: 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.
- Vollenweider, F. X. et al. (1997b). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 16(5), 357-372. IN: 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.
- 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.
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Oye, I., Hell, D., & Angst, J. (1997). Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers measured by FDG-PET. *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), 25-38. IN: 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.
- Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Leenders, K. L., & Hell, D. (2000). Effects of S-ketamine on striatal dopamine release: a [11C] raclopride PET study of a model psychosis in humans. *Journal of Psychiatric Research*, 34(1), 35-43. IN: 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. et al. (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. IN: 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.
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 1), 2331-2371.
- Winter, J. C. (2009). Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology (Berlin)*, 203(2), 251-263. IN: 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.
- World Health Organization. (2001). *Mental health: new understanding, new hope*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Zarate, C. A., Quiroz, J., Payne, J., & Manji, H. K. (2002). Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 36(4), 35-83. IN: 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.
- Zarate, C. A. Jr., et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry* 63(8), 856-864. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Zhang, C., & Marek, G. J. (2008). AMPA receptor involvement in 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor-mediated prefrontal cortical excitatory synaptic currents and DOI-induced head shakes. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(1), 62-71. IN: Vollenweider, F. X., & Komater, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.