

# **Ketamiinin vaikutusmekanismit masennuksen hoidossa**

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

Laatija:

Vilma Kaikkonen

14.5.2024

Turku

**Oppiaine:** Biolääketieteen koulutusohjelma

**Tekijä:** Vilma Kaikkonen

**Otsikko:** Ketamiinin vaikutusmekanismit masennuksen hoidossa

**Ohjaajat:** LL Oskari Kantonen, LT Annalotta Scheinin

**Sivumäärä:** 33 sivua

**Päivämäärä:** 14.5.2024

Ketamiini on kliinisessä lääketieteessä käytetty dissosiativinen anesteetti, jolla on todettu masennusoireita lievittäviä vaikutuksia jo yhden subanesteettisen annoksen jälkeen. Masennusta lievittävät vaikutukset alkavat tunteissa ja kestävät päivistä muutamiin viikkoihin. Ketamiini tehoaa myös hoitoresistenttiin masennukseen, johon yleisimmin käytettävät monoamiinijärjestelmään vaikuttavat masennuslääkkeet eivät tehoa. Tämän työn tarkoituksena on luoda yleiskuva ketamiinin masennusta lievittävästä vaikutuksesta reseptori- ja hermoverkostotasolla sekä tarkastella ketamiinin aiheuttamien subjektiivisten kokemusten ja masennusoireiden lievittymisen välistä yhteyttä.

Aivojen glutamaattijärjestelmä on keskeinen ketamiinin masennusta lievittävässä vaikutuksessa. Aivokuorella ketamiini inhiboi NMDA-reseptoreja välineuroneissa ja HCN-kanavia presynaptisissa pyramidaalinearoneissa. Tämä aiheuttaa lisääntyneen glutamaatin vapautumisen synapsirakoon. Glutamaatti sitoutuu postsynaptisissa pyramidaalinearoneissa AMPA-reseptoreihin ja lisää niiden fosforylaatiota ja määrää solukalvolla, mikä vahvistaa synaptista plastisuutta. AMPA-reseptoriaktivaatio aiheuttaa lisääntyneen hermokasvutekijä BDNF:n synteesin. BDNF sitoutuu TrkB-reseptoriin ja aktivoi mTOR-kinaasin, mikä johtaa synaptista ja rakenteellista plastisuutta lisäävien sekä antiapoptoottisten proteiinien tuottoon. Lisäksi ketamiinilla on vaikutuksia dopamiinijärjestelmään erityisesti keskiaivojen alueella, jossa sen sitoutuminen NMDA-reseptoreihin, D1- ja D3-reseptoreihin lisää synaptista ja rakenteellista plastisuutta, korjaa dopamiinineuronien määrän vähenemistä ja lisää dopaminergista hermovälitystä. Lisäksi ketamiini lisää glutamaattia synapsiraosta poistavan GLT-1-kuljettajan määrää astrosyyteissä.

Systeemineurotieteen näkökulmasta ketamiini vaikuttaa erityisesti etuaivokuoren pyramidaalinearoneihin ja niitä estäviin SST-välineuroneihin. Välineuroneiden aktiivisuus vähenee ja pyramidaalinearoneiden aktiivisuus lisääntyy. Masennuksessa etenkin anteriorisen pihtipoimun pyramidaalinearoneit ovat kuitenkin yliaktiivisia, jolloin ketamiini vähentää niiden aktiivisuutta. Lisäksi ketamiini korjaa masennuksen aiheuttamaa kestoehkäistymistä (LTD) hippokampuksen ja mielihyvakeskuksen välillä. Masennuspotilailla on havaittu PET-kuvantamisessa ketamiini-infuusion jälkeen vähentynyttä glukoosiaineenvaihduntaa orbitofrontaalikuorella ja parahippokampaalisessa poimussa sekä lisääntyntä glukoosiaineenvaihduntaa hippokampuksen kannattimessa ja dorsaaliossa pihtipoimussa. Havainnot ovat yhteneväisiä aivoalueiden tunnettujen tehtävien ja masennukseen liittyvän anhedonian lieventymisen välillä.

Ketamiinin käyttöön liittyvät dissosiativiset tuntemukset johtuvat muun muassa neuronien aktiivisuuden muutoksista erityisesti neokorteksilla; hiljaiset neuronit aktivoituvat ja aktiiviset neuronit hiljenevät. Sekä SST- että PV-välineuronien esto tarvitaan aktiivisuuden muutoksiin. Tutkimuksissa pyritään usein ehkäisemään psykoaktiivisia vaikutuksia. On kuitenkin viitteitä siitä, että ainakin osa niistä saattaa vaikuttaa myönteisesti masennusoireiden lievittymiseen.

Masennuksen patogeneesi on monimutkainen, minkä lisäksi ketamiinin vaikutusmekanismit ovat edelleen epäselviä. Ketamiini on nopeavaikutteisena ja tehokkaana masennuslääkkeenä kuitenkin tärkeä tutkimuskohde, minkä vuoksi erityisesti kliinistä tutkimusta tarvitaan lisää.

**Avainsanat:** ketamiini, masennus, NMDAR-antagonismi, synaptinen plastisuus, hermoverkostot

## Lyhenneluettelo

|        |   |
|--------|---|
| NMDA   | N-metyyli-D-aspartaatti   |
| AMPA   | $\alpha$ -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo |
| GluA1  | AMPA-reseptorin alayksikkö                                      |
| GluN2B | NMDA-reseptorin glutamaattia sitova alayksikkö                  |
| BDNF   | aivoperäinen hermokasvutekijä                                   |
| HCN1   | hyperpolarisaatiolla aktivoituva syklinen nukleotidikanava 1    |
| TrkB   | tropomyosiinireseptorikinaasi B                                 |
| PKA    | proteiinikinaasi A  |
| CA     | Cornu Ammonis   |
| mTOR   | rapamysiinin vaikutuskohde                                      |
| eEF2K  | eukaryoottinen elongaatiofaktori 2 -kinaasi                     |
| GLT-1  | glutamaanin kuljettajaproteiini 1                               |
| mPFC   | mediaalinen etuaivokuori  |
| GABA   | gamma-aminovoihappo   |
| SST    | somatostatiini  |
| PV     | parvalbumiini   |
| cAMP   | syklinen adenosiinimonofosfaatti                                |
| CREB   | cAMP-vaste-elementtiä sitova proteiini                          |
| VTA    | ventraalinen tegmentum  |
| Nac    | accumbens-tumake  |
| LTP    | kestovahvistuminen  |
| ACC    | anteriorinen pihtipoimun kuorikerros                            |
| sgACC  | subgenuaalinen anteriorisen pihtipoimun kuorikerros             |
| LHb    | lateraalinen aivo-ohjas   |
| DMN    | valve-lepotilan hermoverkko                                     |
| MADRS  | Montgomery – Åsberg masennuksen arviointiasteikko               |
| CADSS  | kliinikon käyttämä dissosiativisten tilojen asteikko            |
| BPRS   | lyhyt psykiatrinen arviointiasteikko                            |
| HDRS   | Hamiltonin masennusasteikko                                     |

## **Sisällys**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Johdanto</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>Ketamiinin reseptoritason vaikutusmekanismit</b>                    | <b>7</b>  |
| 2.1      | Glutamaattijärjestelmä   | 7         |
| 2.2      | Dopamiinijärjestelmä   | 10        |
| 2.3      | Gliasolut  | 11        |
| <b>3</b> | <b>Ketamiinin vaikutusmekanismit systeemineurotieteen näkökulmasta</b> | <b>13</b> |
| 3.1      | Vaikutukset aivojen glukoosimetaboliaan                                | 13        |
| 3.2      | Vaikutukset hermoverkostoihin  | 13        |
| <b>4</b> | <b>Ketamiinin vaikutukset subjektiivisiin kokemuksiin</b>              | <b>17</b> |
| 4.1      | Subjektiivisten kokemusten kannalta merkittävät vaikutusmekanismit     | 17        |
| 4.2      | Subjektiivisten kokemusten vaikutus ketamiinin vasteeseen              | 19        |
| <b>5</b> | <b>Yhteenveto ja johtopäätökset</b>                                    | <b>23</b> |
|          | <b>Lähteet</b>   | <b>25</b> |

# 1 Johdanto

Masennus on yksi eniten työkyvyttömyyttä aiheuttavista sairauksista, ja sen yleisyys kasvaa vuosittain maailmanlaajuisesti. Maailman terveysjärjestön mukaan vuonna 2018 masennuksen tautitaakka oli sairauksista kolmanneksi suurin. Masennuksen oireisiin kuuluvat muun muassa yleinen alentunut mieliala, väsymys, anhedonia, kognitiiviset haasteet ja syyllisyydentunteet sekä kohonnut itsemurhariski. Sairastumisen syyt ovat monimuotoisia, minkä vuoksi farmakologiset hoitostrategiat ovat usein riittämättömiä. Tunnetuimman, joskin kyseenalaistetun (Moncrieff ym., 2023) masennuksen patogeenisyyshypoteesin mukaan kliininen masennus johtuu monoamiinien vajauksesta aivoissa. Tämän teorian pohjalta on kehitetty selektiivisiä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä, joita käytetään ensilinjan lääkkeinä masennuksen hoidossa. (Cui ym., 2024.) Vaikka nämä ja muut tavanomaiset masennuslääkkeet saattavat olla tehokkaita masennuksen hoidossa, on arvioitu, että joka kolmas potilas ei hyödy niistä. Kun potilas ei hyödy kahdesta tavanomaisesta masennuslääkkeestä, puhutaan hoitoresistentistä masennuksesta. (Voineskos ym., 2020.)

Ketamiini on N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin (NMDAR) ei-kilpaileva antagonistisi, joka on syntetisoitu alun perin fensyklidiinin lyhytvaikutteisemmaksi anesteettianalogiksi. Sitä kutsutaan dissosiativiseksi anesteetiksi johtuen sen muuntuneen tietoisuuden tilan aiheuttavasta vaikutuksesta. Ketamiini on kahden isomeerin raseeminen seos; näistä S (+) -muodolla on korkeampi affiniteetti NMDA-reseptoriin R (-) -muotoon verrattuna. (Li & Vlisides, 2016.) Ketamiini saa aikaan annosriippuvaisesti psykoaktiivisia vaikutuksia, kuten hallusinaatioita, kehostairtaantumiskokemuksia, aistiharhoja ja yhteyden tunnetta. S-ketamiinin psykoaktiivinen tehokkuus on noin 3–4 kertaa suurempi kuin R-ketamiinin. (Vollenweider & Kometer, 2010.) Ketamiinin eliminaation puoliintumisaika on 2–3 tuntia (Domino ym., 1984).

Tavanomaisten masennuslääkkeiden ongelmana on huonon vasteen lisäksi vaikutuksen alkamisviive, joka on yleensä noin 2–3 viikkoa. Tämä on ongelmallista varsinkin itsetuhoisten potilaiden hoidossa. Ketamiinin masennusta lievittävät vaikutukset alkavat keskimäärin kolme tuntia yhden subanesteettisen ketamiini-infusion (0.5 mg/kg) jälkeen ja kestävät jopa muutaman viikon. Se myös vähentää itsetuhoisuutta jo 24 tunnissa. (Vollenweider & Kometer, 2010.) Ketamiini luokitellaan nopeavaikutteiseksi masennuslääkkeeksi, jonka on useissa tutkimuksissa todettu tehoavan myös hoitoresistenttiin

masennukseen ja siinä esiintyviin itsetuhoisiin ajatuksiin. Yleensä ketamiinia annostellaan valvotusti suonensisäisenä infuusiona, mutta vuonna 2019 markkinoille tuli pelkkää S-enantiomeeria sisältävä nenäsuihke, joka on hyväksytty hoitoresistentin masennuksen hoitoon. (Voineskos ym., 2020.)

Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskityn ketamiinin tunnetuimpiin reseptoritason mekanismeihin sekä vaikutuksiin eri aivoalueisiin ja hermoverkkoihin. Tarkastelen myös ketamiinin vaikutuksia aivojen glukoosiaineenvaihduntaan. Lopuksi kartoitan ketamiinin vaikutusmekanismeja subjektiivisten kokemusten muodostumisessa ja näiden kokemusten yhteyttä ketamiinihoidon vasteeseen.

## 2 Ketamiinin reseptoritason vaikutusmekanismit

### 2.1 Glutamaattijärjestelmä

Glutamaatti on aivojen tärkein kiihdyttävä välittäjäaine, jota noin 60 % aivojen hermosoluista käyttää pääasiallisena välittäjäaineenaan. Glutamaatilla on ainakin kolmentyyppisiä ionikanavareseptoreita: NMDA-, kainaatit- ja  $\alpha$ -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo (AMPA) -reseptorit. (Javitt, 2004.) Ketamiinin tunnetuimmat vaikutukset kohdistuvat glutamaattijärjestelmään, jossa se inhiboi NMDA-reseptoreja kahdella mekanismilla: suoralla kanavan salpauksella ja allosteerisella inhibitiolla (Orser ym., 1997). Kroonisen kivun eläinmalleissa ketamiinin on havaittu vähentävän yliaktiivisuutta erityisesti anteriorisen etupihtipoimun kuorikerroksen (ACC) pyramidaalineuroneissa, joiden aktiivisia NMDA-reseptoreja ketamiini salpaa (Zhou ym., 2018).

Masennuspotilailla on kuitenkin havaittu glutamaatin vajetta erityisesti aivokuoren alueella (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006). Ketamiini parantaa kiihdyttävää synaptista viestinvälitystä hippokampuksen CA1 (Cornu Ammonis) -soluissa, joiden postsynaptisilla solukalvoilla se lisää AMPA-reseptorien GluA1-alayksikön fosforylaatiota sekä alayksiköiden kokonaismäärää ja tiheyttä solukalvolla. Alayksiköiden fosforylaatio ja niiden tiheyden lisääntyminen solukalvolla tapahtuvat eri mekanismilla kuin alayksiköiden kokonaismäärän lisääntyminen. GluA1-alayksikön fosforylaatio tarvitaan sekä ketamiinin aiheuttamaan lisääntyneeseen kiihdyttävään synaptiseen viestinvälitykseen että alayksikkötiheyden lisääntymiseen solukalvolla. Eläinmalleissa myös masennusta lievittävät vaikutukset riippuvat alayksikön fosforylaatiosta. (Zhang ym., 2016.)

Alayksikön fosforylaatio ja sen seurauksena lisääntynyt alayksikkötiheys postsynaptisella solukalvolla on seurausta ketamiinin NMDA-reseptorien inhibitiosta presynaptisten CA3-solujen solukalvoilla. NMDAR-inhibitio puolestaan aiheuttaa presynaptisten HCN1-kanavien (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel) inhibitiota. (Zhang ym., 2016.) HCN1-kanavilla on tärkeitä tehtäviä synaptisen plastisuuden säätelyssä. Kanavien inhibitio glutamatרגיסissa kortikaalisissa hermopääteissä lisää T-tyyppin jänniteherkkien kalsiumkanavien (Ca<sub>v</sub>2.3) aktiivisuutta, mistä seuraa lisääntynyt glutamaatin vapautuminen synapsirakoon. (Huang ym., 2011.) Hiirimalleissa on havaittu, että pelkkä presynaptisen

HCN1-kanavan inhibitio saa aikaan samanlaisia synapsitason muutoksia kuin ketamiini, ja että ketamiini ei aiheuta nopeita antidepressiivisiä vaikutuksia HCN1-kanavan suhteen poistogeenisissä hiirissä (Zhang ym., 2016).

Tutkimusten mukaan pelkkä ylimäärä synaptista glutamaattia tai akuutisti lisääntynyt kiihdyttävä hermovälitys ei kuitenkaan saa aikaan ketamiinin kerta-annoksen antidepressiivisiä vaikutuksia. Ketamiinin puoliintumisaika on lyhyt, mutta sen antidepressiiviset vaikutukset kestävät noin viikon, minkä vuoksi etenkin pitkäaikaiset vaikutukset eivät selity reseptori-inhibitiolla. (Autry ym., 2011.) Tutkimuksissa on myös todettu, että ketamiinin tai sen metaboliitin pitoisuudet seerumissa eivät korreloi ketamiinin masennusta lievittävien vaikutusten kanssa (Sos ym., 2013). AMPAR-inhibition on kuitenkin havaittu kumoavan ketamiinin antidepressiiviset vaikutukset, minkä vuoksi on oletettavaa, että ketamiinin vaikutukset välittyvät lisääntyneen kiihdyttävän hermovälityksen sijaan AMPAR-aktivaation kautta lisäämällä synaptista plastisuutta. (Autry ym., 2011.) Ketamiiniannostelu usean päivän aikana myös kasvattaa hippokampuksen AMPAR/NMDAR-suhdetta hoitoresistentin masennuksen eläinmalleissa (Tizabi ym., 2012).

Hippokampuksella NMDA-reseptorin inhibitio spontaanin glutamatergisen aktiivisuuden aikana estää eEF2K:n (eukaryotic elongation factor 2 kinase) toimintaa. Nimensä mukaisesti eEF2K normaalisti fosforyloi eEF2:ta, mikä johtaa kasvutekijä BDNF:n (brain-derived neurotrophic factor) translaation estymiseen solussa. Näin ketamiinin matalan kerta-annoksen NMDAR-inhibitio johtaa lisääntyneeseen BDNF:n tuottoon translaatiotasolla. BDNF-translaation estäminen hiirillä poistaa sekä ketamiinin akuutit että pitkäaikaiset antidepressiiviset vaikutukset, joten BDNF oletettavasti välittää molempia vaikutuksia. Eläinkokeissa BDNF-tasojen on havaittu nousevan sekä hippokampuksella että aivokuorella noin 30 minuuttia ketamiinin kerta-annoksen jälkeen ja palaavan lähtötasolle noin vuorokaudessa, minkä vuoksi jatkuva BDNF:n tuotto ei myöskään selitä ketamiinin pitkäaikaisia antidepressiivisiä vaikutuksia. Sen sijaan vaikutukset todennäköisesti johtuvat BDNF:n aktivoimista signaalikaskadeista, sillä se sitoutuu TrkB-reseptoriin (tropomyosin receptor kinase B), jonka estäminen BDNF:n ohella poistaa eläinmalleissa ketamiinin antidepressiiviset vaikutukset. TrkB:n aktivaatio voi johtaa muun muassa signaalireittiin, jonka lopputuloksena tuotetaan mTOR-proteiinia (mammalian target of rapamycin). BDNF/TrkB/mTOR-signaalireitti saattaa liittyä ketamiinin pitkäaikaisten antidepressiivisten vaikutusten ylläpitoon. (Autry ym., 2011.)



Ketamiinin antidepressiiviset vaikutukset välittyvät glutamatergisessä järjestelmässä myös inhibitoristen välineuronien kautta. Tutkimuksissa on havaittu, että hereillä olevassa aivokuoressa NMDA-reseptorit suosivat pyramidaalineuronien säätelyä GABA-välineuronien välityksellä hermosolujen spontaanin aktivaation aikana. Eräissä tutkimuksissa mitattiin ketamiinin vaikutuksia etuaivokuorella. (Homayoun & Moghaddam, 2007.) Havaittiin, että NMDA-reseptorien inhibitio välineuroneissa vähensi välineuronien toimintaa, kun taas pyramidaalineuronien aktiivisuus lisääntyi. Todettiin myös, että NMDA-reseptorien inhibitio pyramidaalineuroneissa ei ollut syynä niiden lisääntyneeseen aktivaatioon. Lisäksi GABAergisten välineuronien aktiivisuuden väheneminen tapahtui ennen pyramidaalineuronien aktiivisuuden lisääntymistä, minkä vuoksi on oletettavaa, että ketamiinin vaikutukset välittyvät osaltaan tällä niin kutsutulla disinhibitiomekanismilla. (Homayoun & Moghaddam, 2007.)

Toisessa tutkimuksessa ketamiinin havaittiin vaikuttavan pyramidaalineuronien aktiivisuuteen välineuronien kautta hereillä olevien hiirten mediaalisella prefrontaalikorteksilla. Ketamiini lisäsi pyramidaalineuronien kalsiumvirtoja apikaalisissa dendriittihiikissä ja vähensi SST (somatostatin) -välineuronien aktiivisuutta. (Ali ym., 2020.) NMDA-reseptorin glutamaattia sitovan alayksikön GluN2B:n (Vieira ym., 2020) poistaminen hiirten SST-välineuroneista vähensi välineuronien aktiivisuutta ja lisäsi dendriittihiikkien kalsiumvirtojen määrää, eikä ketamiinin annostelu vaikuttanut vasteeseen enempää. GluN2B-alayksikön poistaminen aiheutti hiirissä ketamiinin vaikutuksia muistuttavan antidepressiivisen vasteen, joka kuitenkin hävisi noin neljässä viikossa. Todennäköisesti pitkäaikainen välineuronien hiljentäminen sai aikaan muut kompensatoriset mekanismit, joilla välineuronien aktiivisuus palautui. (Ali ym., 2020.)

Mediaalisen etuaivokuoren viidennellä kerroksella matala-annoksinen ketamiini estää pääasiassa GABAergisiä SST- ja PV-välineuroneita (parvalbumin), mutta suuremmilla annoksilla se estää myös pyramidaalineuroneita. Siten GABA-välineuronit ovat herkempiä ketamiinin vaikutuksille kuin pyramidaalineuronit. GluN2B-alayksikön poistaminen GABA-välineuroneista aiheuttaa uroshiirillä antidepressiivistä käyttäytymistä, johon ketamiini ei tuo lisävaikutusta. GluN2B:n poistaminen glutamaattineuroneista ei kuitenkaan aiheuta tätä vastetta, mikä tukee edellä mainittuja havaintoja välineuronien tärkeydestä ketamiinin vaikutusten välittäjinä. (Gerhard ym., 2020.)

## 2.2 Dopamiinijärjestelmä

Masentuneilla nähdään hermovälityksen toimintahäiriöitä dopaminergisissa palkintokeskuksissa kuten ventraalisen tegmentumin alueella (VTA; ventral tegmental area) ja accumbens-tumakkeessa (NAc; nucleus accumbens) (Höflich ym., 2018). Ketamiinin vaikutuksista dopaminergiseen järjestelmään on osittain ristiriitaisia tutkimustuloksia. Joidenkin tutkimusten mukaan se vaikuttaa dopaminergiseen järjestelmään erityisesti keskiaivojen alueella, jossa se lisää annosriippuvaisesti rakenteellista plastisuutta eli dendriittien ulkonevaa kasvua ja sooman suurenemista. On havaittu, että se saa nämä muutokset aikaan inhiboimalla NMDA-reseptoreja, minkä seurauksena AMPA-reseptorit aktivoituvat. AMPAR-aktivaatiosta riippuva BDNF sitoutuu TrkB-reseptoriin, mistä seuraa PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase) / mTOR -signaalireitin aktivaatio ja sen myötä rakenteellisen plastisuuden proteiinien tuotto. (Cavalleri ym., 2018.) Tämä havainto on linjassa tutkimusten kanssa, joiden mukaan muun muassa hippokampuksella AMPAR/NMDAR-suhde kasvaa usean päivän ketamiiniannostelun jälkeen hoitoresistentin masennuksen hiirimalleissa, joissa ketamiini myös lievittää masennuksenkaltaista käyttäytymistä (Tizabi ym., 2012).

VTA:lla ketamiinin vaikutukset välittyvät todennäköisesti ainakin osittain myös dopamiini 3-reseptorivälitteisesti, sillä *in vitro* -olosuhteissa ketamiini ei lisää hermosolujen rakenteellista plastisuutta, jos D3-reseptoreita estetään ketamiinikäsittelyn aikana. (Cavalleri ym., 2018.) Joidenkin tutkimusten mukaan ketamiinin kerta-annos myös palauttaa masennuksen aiheuttamaa spontaanisti aktiivisten dopaminergisten solujen vähenemistä VTA:lla sekä palauttaa niiden aktiivisuutta VTA:n sentraalisilla ja mediaalisilla alueilla (Belujon & Grace, 2014). Toisissa tutkimuksissa ketamiinin kerta-annoksella ei ole havaittu vaikutusta VTA:n dopamiinineuronien aktiivisuuteen, mutta toistetuilla annoksilla neuronaalisen aktiivisuuden on havaittu lisääntyvän ja pysyvän lisääntyneenä vielä päiviä viimeisestä annoksesta (Iro ym., 2021).

Joissakin tutkimuksissa on myös havaittu, että ketamiini korjaa hippokampuksen ventraalisen kannattimen (vSub; ventral subiculum) ja NAc:n välisen hermoradan heikentynyttä synaptista plastisuutta. Tutkimusten mukaan plastisuuden muutoksiin tarvitaan dopamiini 1-reseptorien aktivaatio. (Belujon & Grace, 2014.) Erään tutkimusten mukaan ketamiinin kerta-annos sen sijaan heikentää VTA:n dopaminergisten solujen glutamatergista kesto vahvistumista (LTP;

long term potentiation) eli hermosolujen synaptista vahvistumista sekä pienentää AMPAR/NMDAR-suhdetta ja reseptorien kautta kulkevien kiihdyttävien postsynaptisten virtojen suhdetta vähentämällä AMPAR-aktiivisuutta. Tutkimuksen mukaan LTP:n heikentyminen ei johdu BDNF-tasojen tai GluA1:n määrän tai fosforylaation muutoksista. Saman tutkimuksen mukaan ketamiinin kerta-annos heikentää myös NAc:n LTP:tä glutamatergisesta signaloinnista riippumattomilla mekanismeilla, jotka ovat epäselviä. (Yao ym., 2018.) Ristiriitaiset tutkimustulokset ketamiinin vaikutuksista dopamiinijärjestelmään saattavat johtua esimerkiksi tutkimusasetelmista, jotka voivat olla tutkimusten painopisteistä riippuen hyvin erilaisia.

### 2.3 Gliasolut

BDNF/TrkB-signaalireitillä on tärkeä osuus ketamiinin kerta-annoksen antidepressiivisissä, antiapoptoottisissa ja neuroprotektiivisissa vaikutuksissa. TrkB-signalointi lieventää kroonisen stressin lisäämää apoptoosia hippokampuksen pykäläpoimun, CA1- ja CA3-alueiden astrozyyteissä. Krooninen stressi pienentää antiapoptoottisten ja proapoptoottisten säätelijäproteiinien suhdetta (Kosten ym., 2008) sekä vähentää CA1-alueella dendriittiipukkeja (dendritic spine). TrkB-signalointi tasapainottaa proapoptoottisten ja antiapoptoottisten säätelijäproteiinien suhdetta ja palauttaa menetettyjä dendriittiipukkeja. Lisäksi krooninen stressi laskee hippokampuksen BDNF-tasoja, joita ketamiinin indusoima TrkB-signalointi nostaa. Ketamiini lievittää kroonista stressiä lisäämällä hippokampuksella TrkB-välitteisesti GLUT-1-kuljettajien (glutamate transporter) määrää astrozyyteissä. On havaittu, että jyrksijöillä hippokampuksen gliasolut menevät apoptoosiin kroonisessa stressissä (Kreisel ym., 2014) ja glutamaattia kertyy synapsirakoon ylimäärin aiheuttaen eksitotoksisuutta. GLUT-1-kuljettajat vastaavat noin 90-prosenttisesti glutamaanin kuljetuksesta pois synapsiraosta ja siten niiden lisääntynyt määrä lievittää eksitotoksisuutta (Liu ym., 2016).

Eräessä *in vitro* -tutkimuksessa tutkittiin ketamiinin kliinisesti relevanttien annoksien vaikutuksia rotan astrozyytteihin ja C6-glioomasoluihin (Wray ym., 2019). Havaittiin, että G-proteiinin  $\alpha_s$ -alaysikkö vapautui solun lipidilautoista pian ketamiinin lisäyksen jälkeen. Tämä translokaatio palautui lähtötilanteeseen noin vuorokaudessa. Havaittiin myös, että ketamiinin vaikutus lipidilautoihin ei välittynyt NMDA-reseptorien kautta. Sen sijaan ketamiini paransi  $\beta$ -adrenergisten reseptoriagonistien läsnäollessa G-proteiinin kytkeytymistä adenylaattisyklaasiin. Kytkeytymistä seuraava syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP;

(cyclic adenosine monophosphate) pitoisuuden kasvu aiheutti myös CREB-proteiinin (cAMP response element-binding protein) fosforylaatiota (aktivaatiota). (Wray ym., 2019.) CREB on transkriptiotekijä geeneille, jotka säätelevät hermosolujen kasvua, suojausta ja synaptista plastisuutta (Dwivedi & Pandey, 2008). C6-soluissa myös fosforyloitujen eEF2-proteiinien tasot nousivat tunnin päästä ketamiinikäsittelystä, mikä viittaa siihen, että cAMP:in aktivoima proteiinikinaasi A (PKA; protein kinase A) fosforyloi myös eEF2-kinaasin ketamiinikäsittelyn jälkeen. Rotan astrosyyteissä ketamiini nosti BDNF-tasoja vain cAMP:in läsnäollessa, ja vaikutus tuli esiin vuorokauden kuluttua ketamiinikäsittelystä. Tämä viittaa siihen, että BDNF-tasot nousivat ketamiinikäsittelyn indusoiman cAMP/PKA/pCREB-signaalikaskadin välityksellä. Havainnot ketamiinin vaikutuksista eEF2:n fosforylaatioon ja BDNF-tasojen nousun ajankohtaan ovat päinvastaisia primaarineuroneilla tehtyihin tutkimuksiin nähden, minkä vuoksi onkin mahdollista, että mekanismit ovat gliasolulle spesifisiä. (Wray ym., 2019.)

### **3 Ketamiinin vaikutusmekanismit systeemineurotieteen näkökulmasta**

#### **3.1 Vaikutukset aivojen glukoosimetaboliaan**

Ketamiinin vaikutuksia aivojen aktiivisuuteen voidaan tutkia FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) -kuvantamisella. Tutkimusten mukaan masennuspotilailla ketamiinin antianhedoniset vaikutukset korreloivat lisääntyneen glukoosiaineenvaihdunnan kanssa hippokampuksen kannattimessa ja dorsaalisen etupihtipoimun kuorikerroksella (dACC; dorsal anterior cingulate cortex). Hippokampus säätelee palkitsemiskäyttäytymistä, motivaatiota ja oppimista. (Lally ym., 2015.) DACC:n tehtävät liittyvät muun muassa palkkion odotukseen (Benoit ym., 2011). Lisäksi lieventyneellä anhedonialla on yhteys vähentyneeseen glukoosiaineenvaihduntaan oikean aivopuoliskon anterolateraalilla orbitofrontaalikuorella (OFC; orbitofrontal cortex) (Lally ym., 2015). Lateraalinen OFC on keskeinen tunneoppimiseen liittyvä aivoalue, joka aktivoituu rankaisusta (O'Doherty ym., 2001).

Hoitoresistentin masennuksen potilailla ketamiini vähentää glukoosiaineenvaihduntaa oikean aivopuoliskon aivo-ohjaksessa, aivosaaressa, amygdalassa sekä ventrolateraalilla ja dorsolateraalilla etuaivokuorella (PFC; prefrontal cortex). Lisäksi potilailla on havaittu lisääntynyttä glukoosiaineenvaihduntaa molempien aivopuoliskojen okkipitaalikkorteksilla, oikealla sensorimotorisella korteksilla, vasemmalla parahippokampaalisella korteksilla ja inferiorisella parietaalikorteksilla. Masennusoireiden lievittyminen korreloi vähentyneen glukoosiaineenvaihdunnan kanssa oikealla parahippokampaalisella kuorikerroksella sekä glukoosiaineenvaihdunnan muutoksien kanssa superiorisilla ja keskitemporaalipoimuilla, joilla muutokset ovat kuitenkin monimutkaisia; näiden alueiden sisällä tapahtuu sekä aktiivisuuden lisääntymistä että vähenemistä. (Carlson ym., 2013.) Edellä mainituista aivoalueista suurella osalla on tehtäviä useissa tunnetuissa kognition hallintaan liittyvissä PFC:n hermoverkoissa (Menon & D'Esposito, 2022).

#### **3.2 Vaikutukset hermoverkostoihin**

Kroonisen stressin hiirimalleissa ketamiinin on havaittu korjaavan masennuksen aiheuttamaa PFC:n projektioneuroneiden dendriittiatrofiaa ja synapsimenetystä. Ketamiinin kerta-annos palauttaa osan niistä dendriittipiikeistä, joita indusoitu stressi poistaa, ja siten palauttaa

menetettyjä hermosoluyhteyksiä. Se myös lisää piikkien *de novo* -muodostusta. Lisäksi krooninen stressi vähentää PFC:n hermosolujen välistä toiminnallista konnektiivisuutta, jota ketamiini korjaa. Spinogeneesi (piikkien muodostus) ei saa aikaan akuutteja antidepressiivisiä vaikutuksia, mutta se tarvitaan ylläpitämään sekä neuronaalista aktiivisuutta että antidepressiivisiä vaikutuksia päiviä ketamiiniannostelun jälkeen. Sen sijaan ketamiinin antianhedonisten vaikutusten ylläpito ei näytä olevan riippuvaista spinogeesistä. (Moda-Sava ym., 2019.)

Lateraalinen aivo-ohjas (LHb) on masennuksen patofysiologian kannalta tärkeä aivoalue. Kuten aiemmin on todettu, masennus lisää LHb:n aktiivisuutta. LHb:ssa on eniten glutamatergisia neuroneita, mutta se myös inhiboi aivojen dopaminergista VTA:ta ja serotonergisia dorsaalisia raphetumakkeita (DRN; dorsal raphe nuclei) (Y. Yang ym., 2018). VTA ja DRN ovat palkintokeskuksia, joiden aktiivisuuden vähenemistä on todettu masennuksessa (Höflich ym., 2018). LHb-neuroneita on aktiivisuuksiltaan kolmenlaisia: hiljaisia, toonisesti aktiivisia ja sykäyksittäin aktiivisia. Masennuksen hiirimalleissa LHb-neuroneissa on havaittu lisääntyntä sykäyksittäistä aktiivisuutta. Ketamiini-infuusio suoraan LHb:n alueelle aiheuttaa annosriippuvaisesti nopeasti antidepressiiviset ja antianhedoniset vaikutukset, jotka johtuvat LHb-neuronien sykäyksittäisen aktiivisuuden vähenemisestä. Hiirten aivoleikkeillä aktiivisuuden muutosten on havaittu johtuvan reseptoritasolla NMDAR-inhibitiosta. Näin ketamiini jarruttaa LHb:n inhibitorista vaikutusta palkintokeskuksiin estämällä NMDA-reseptorivälitteistä sykäyksittäistä aktiivisuutta. Huomionarvoista on, että aktiivisuuden muutoksia ei ole havaittu SSRI-lääkkeillä. (Y. Yang ym., 2018.)

Toiminnallisella magneettikuvantamisella (fMRI; functional magnetic resonance imaging) on havaittu, että ketamiinin kerta-annos lisää oikean lateraalisen PFC:n ja subgenuaalisen ACC:n (sgACC; subgenual anterior cingulate cortex) välistä toiminnallista konnektiivisuutta masennuspotilailla. Toiminnallisella konnektiivisuudella tarkoitetaan toisistaan anatomisesti erillään olevien aivoalueiden samanaikaisia neurofysiologisia muutoksia, joiden välillä on tilastollinen yhteys. Toiminnallinen konnektiivisuus siis kuvaa eri aivoalueiden välisiä verkostollisia yhteyksiä. Lisääntynyt toiminnallinen konnektiivisuus PFC:n ja sgACC:n välillä korreloi oireiden vähenemisen kanssa. Lisäksi on havaittu, että matala perustason konnektiivisuus näiden alueiden välillä ennustaa parempaa vastetta ketamiinille. Oikea lateraalinen PFC on mukana kognition hallinnassa; esimerkiksi keskittymisessä, työmuistissa ja päätöksenteossa. (Gärtner ym., 2019.) SgACC säätelee stressiin liittyviä tunnevasteita ja negatiivisia tunnetiloja, ja masennuspotilailla se on yliaktiivinen (Drevets ym., 2008).

Ketamiinin lisäämä toiminnallinen konnektiivisuus näiden aivoalueiden välillä saattaa siten liittyä PFC:n lisääntyneeseen kykyyn säädellä negatiivisten tunteiden käsittelyä sgACC:lla (Gärtner ym., 2019).

Valve-lepotilan hermoverkko (DMN; default mode network) on joukko aivoalueita aivojen kuorikerroksella, jotka ovat aktiivisia silloin, kun aivot ovat levossa, mutta ihminen on kuitenkin hereillä. Näihin aivoalueisiin kuuluvat mediaalinen etuivokuori, posteriorisen pihtipoimun kuorikerros, etukiila ja kulmapoimu. (Menon & D'Esposito, 2022.) DMN vastaa itsetutkiskelusta ja ruminaatiosta (Menon, 2011). Hoitoresistentin masennuksen potilailla on havaittu fMRI:ssä, että ketamiinin kerta-annoksen pitkäaikaiset (eräissä tutkimuksessa 10 päivää) antidepressiiviset vaikutukset korreloivat DMN:n ja oikean aivopuoliskon aivosaaren välisen lisääntyneen toiminnallisen konnektiivisuuden kanssa. Tämä toiminnallinen konnektiivisuus on vähentynyt masennuspotilailla. Tutkimuksessa konnektiivisuuden muutos korreloi antidepressiivisten vaikutusten kanssa päivän 2 kohdalla ja relapsin kanssa päivän 10 kohdalla. (Evans ym., 2018.)

Aivosaarella on tärkeitä anatomisia ja toiminnallisia yhteyksiä alueisiin, joissa masennuspotilailla on havaittu muutoksia (Höflich ym., 2018). Se on myös tärkeä alue ulkoisten emotionaalisten ärsykkeiden integraatiossa, ja se säätelee DMN-verkoston sekä muiden suuren mittakaavan hermoverkkojen (ts. laajalti aivoissa sijaitsevia alueita, joiden välillä on toiminnallista konnektiivisuutta) dynaamista aktiivisuutta (Menon & Uddin, 2010). Näin aivosaaren ja DMN:n välinen lisääntynyt toiminnallinen konnektiivisuus saattaa liittyä aivojen kykyyn käsitellä paremmin ulkoisia ärsykeitä ja säädellä aivojen hermoverkkojen aktiivisuustasoa tilanteeseen sopivalla tavalla (Evans ym., 2018).

Masennuspotilailla on kuvattu ketamiinin kerta-annoksen aiheuttamia muutoksia myös lepotilan toiminnallisen konnektiivisuuden magneettikuvantamisella (rs-fcMRI; resting state functional connectivity MRI). Sillä pystytään mittaamaan aivoalueiden yhtäaikaista aktivoitumista levossa, jolloin potilas ei suorita mitään tehtävää aktiivisesti. Eräissä tutkimuksissa masentuneilla havaittiin laajaa aivojen globaalia dyskonnektiivisuutta terveisiin nähden tällä kuvantamismenetelmällä (Abdallah ym., 2017). Globaali konnektiivisuus tarkoittaa tietyn aivoalueen toiminnallista konnektiivisuutta kaikkien muiden aivoalueiden kanssa. Masentuneiden PFC:n alueella nähtiin korkeaa sisäistä toiminnallista konnektiivisuutta, jota ketamiini merkittävästi laski sekä vähäistä globaalia konnektiivisuutta, jota ketamiini lisäsi. Ketamiini lisäsi globaalia konnektiivisuutta erityisesti oikean ja

vasemman aivopuoliskon häntätumakkeessa, oikealla ja vasemmalla lateraalaisella PFC:lla ja vasemmalla keskitemporaalilohkolla, joissa konnektiivisuuden muutos oli suurempi vasteen saavilla potilailla kuin niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Vasteeksi määriteltiin 50 prosentin lasku pisteissä masennusta mittaavalla MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) -arviointilomakkeella. Lisäksi potilailla nähtiin ennen ketamiinin annostelua korkeaa konnektiivisuutta posteriorisessa pihtipoimussa, etukiilassa sekä okkipitaalikorteksilla. Myös nämä muutokset normalisoituivat ketamiinin kerta-annoksen jälkeen. (Abdallah ym., 2017.)



## 4 Ketamiinin vaikutukset subjektiivisiin kokemuksiin

### 4.1 Subjektiivisten kokemusten kannalta merkittävät vaikutusmekanismit

Ketamiinin subanesteettisen annoksen vaikutusta dissosiativisen tilan syntyyn on tutkittu muun muassa aivosähkökäyrällä hiirimalleissa, joissa ketamiinin kerta-annos vähentää hidasaaltoista aktiivisuutta verrattuna aktiivisuuteen normaalissa valveillaolotilassa (Cichon ym., 2023). Ketamiini ei kuitenkaan vaikuta korkean taajuuden aaltoihin, mistä voidaan päätellä, että aivojen kuorikerros pysyy ketamiinin vaikutuksen aikana aktiivisena. Näiden muutosten aikana hiirten käytös on verrattavissa ihmisillä havaittavaan dissosiativiseen tilaan. On havaittu, että dissosiaation aikana hiirten primaarisen somatosensorisen kuorikerroksen kiihdyttävien pyramidaalineuronien spontaani aktiivisuus muuttuu normaaliin valveillaoloon verrattuna, kun ketamiinia annostellaan yli 50 mg/kg. Tällöin aktiiviset hermosolut menettävät aktiivisuuttaan ja ei-aktiiviset hermosolut aktivoituvat kaikilla hermosolukerroksilla. Konventionaalisilla anesteeteilla tai ketamiinin pienemmillä annoksilla ei ole havaittu samanlaisia aktivaatiomuutoksia. Näitä muutoksia nähdään primaarisen somatosensorisen kuorikerroksen lisäksi primaarisella näkökuorella, primaarisella motorisella aivokuorella sekä kahdella assosiaatioalueella: sekundaarisella motorisella aivokuorella ja retrospleniaalikorteksilla (homologinen ihmisen posteromediaalisen kuorikerroksen kanssa (Vogt & Paxinos, 2014)). (Cichon ym., 2023.)

Näin ollen koko neokorteksilla tapahtuu aktiivisuusmuutoksia ketamiiniannostelun jälkeen. Hiirillä nämä muutokset korreloivat dissosiativista tilaa muistuttavan käytöksen kanssa. Lisäksi on havaittu, että aktiivisuuden muutoksiin tarvitaan PV- ja SST-välineuronien aktiivisuuden väheneminen. Pelkän NMDAR-inhibition on havaittu vähentävän aktiivisten hermosolujen aktiivisuutta ja HCN-kanavien eston lisäävän ei-aktiivisten hermosolujen aktiivisuutta. Sen sijaan NMDAR-inhibitio yhdistettynä HCN-kanavien estoon aiheuttaa sekä aktiivisuusmuutokset että käytösmuutokset hiirillä. (Cichon ym., 2023.)

Kuten aiemmin on mainittu, ketamiini esiintyy S- ja R-enantiomeerin rasemaattina. Näistä vain S-ketamiinin on havaittu aiheuttavan eläinmalleissa käytösmuutoksia, jotka muistuttavat ketamiinin psykoaktiivisia vaikutuksia. Lisäksi S-ketamiini aktivoi palkitsemissä käyttäytymistä, mikä todennäköisesti liittyy (RS)-ketamiinin väärinkäyttöpotentiaaliin. R-ketamiinilla sen sijaan ei ole havaittu psykoaktiivisia eikä palkitsevia vaikutuksia hiirimalleissa. (C. Yang ym.,

2015.) Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että S-ketamiini sai aikaan dopamiinin vapautumisen ja sitoutumisen inhibitorisiin D2- ja D3-reseptoreihin aivojuoviossa (Hashimoto ym., 2017). R-ketamiinilla ei ollut vaikutusta dopamiinin vapautumiseen. Tutkimuksessa ei otettu kantaa eri rasemaattien vaikutuksista käytökseen. (Hashimoto ym., 2017.)

Samanlaisia tuloksia saatiin terveillä miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa S-ketamiini aiheutti dopamiinin vapautumista ventraalisessa aivojuoviossa, häntätumakkeessa ja aivokuorukassa. Tutkittavat raportoivat paremmasta mielialasta euforiaan asti ulottuvan, niin kutsutun ”oceanic boundlessness” -kokemusmittarin kohoamista, dissosiativisia tuntemuksia sekä poikkeamia ääni- ja näköhavainnoissa. Dopamiinin vapautuminen aivojuovion alueella korreloi S-ketamiinin aikaansaamien positiivisten tuntemusten kanssa. (Vollenweider ym., 2000.)

Masentuneilla nähdään usein yliaktiivisuutta aivojen valve-lepotilan hermoverkossa (Sheline ym., 2009). Eräässä terveillä miehillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että ketamiini vähensi DMN:n kahden pääkeskittymän, mediaalisen etuaivokuoren ja etukiilan välistä toiminnallista konnektiivisuutta (Muthukumaraswamy ym., 2015). Huomattiin, että ketamiini vähensi konnektiivisuutta NMDA- ja AMPA-reseptorivälitteisesti. Aivomagneettikäyrällä mitattiin myös eri värähtelytaajuuksien voimakkuuden muutoksia: matalan taajuuden värähtelyt (delta, theeta, alfa ja beeta) heikkenivät keskimäärin koko aivojen alueella. Theetavärähtelyt heikkenivät erityisesti okkipitaalikorkeksilla, mutta sen sijaan vahvistuivat etuaivokuoren alueella. Beetavärähtelyjen heikkeneminen oli voimakkainta molempien aivopuoliskojen visuaalisella ja motorisella korkeksilla. Alfavärähtelyjen heikkeneminen oli voimakkainta okkipitaalikorkeksilla, Ainoastaan korkean taajuuden värähtelyt (matala ja korkea gamma) vahvistuivat koko aivokuoren alueella. (Muthukumaraswamy ym., 2015.)

Osallistajat raportoivat kehosta irtaantumista, hallusinaatioita ja autuasta oloa, mikä korreloi parietaalisten hermosolujen ärtyvyyden vähenemisen kanssa. Tutkimuksessa ei selvitetty tämän neuronaalisen ärtyvyyden muutoksen reseptoritason mekanismia. Psykoaktiiviset vaikutukset loppuivat noin 40 minuuttia ketamiini-infuusion päättymisestä, jolloin myös gammavärähtelyjen vahvistuminen loppui. Sen sijaan alfavärähtelyjen vahvuus, AMPAR-välitteinen konnektiivisuus ja parietaalisten solujen ärtyvyys pysyivät edelleen muuttuneina subjektiivisten kokemusten väistyttyä. (Muthukumaraswamy ym., 2015.)

Toisessa hiljattain julkaistussa tutkimuksessa epilepsiapotilailta mitattiin ketamiinin subanesteettisen annoksen aiheuttamia muutoksia aivosähkökäyrällä (Tian ym., 2023). Havaittiin, että gammavärähtelyt vahvistuivat etuaivokuorella ja limbisissä rakenteissa ja heikkenivät okkipitaalikorteksilla. Gammavärähtelyt syntyvät ketamiinin aiheuttamalla pyramidaalineuronien disinhibitiolla (Bartos ym., 2007), ja värähtelyjen muutokset sensorisilla aivoalueilla saattavat liittyä ketamiinin aiheuttamiin aistivääristymiin ja hermoverkkojen virhekoordinointiin (Arnal & Giraud, 2012). Ketamiini heikensi alfavärähtelyjä voimakkaasti kaikilla tutkituilla aivoalueilla. Suurin heikkenemä havaittiin posteriorisilla sensorisilla alueilla. (Tian ym., 2023.) Tutkimusten mukaan ketamiinin aiheuttama alfataajuuksien heikkeneminen temporoparietaalisessa liittymässä ja etukiilassa korreloi psykoaktiivisten vaikutusten kanssa (Vlisides ym., 2018).

Näiden vaikutusten lisäksi ketamiini aiheuttaa 3–4 hertsin värähtelyjä posteromediaalisella aivokuorella (Tian ym., 2023). Hiirillä värähtelyt syntyvät syvällä retrospleniaalikorteksilla, joka vastaa ihmisen syvää posteromediaalista aivokuorta. Nämä 3–4 hertsin värähtelyt tarvitaan dissosiatiivisiin käytösmuutoksiin, ja sekä HCN1-kanavien että NMDA-reseptorien toiminta tarvitaan värähtelyjen syntymiseen. On mahdollista, että ketamiinin NMDAR-inhibitio hyperpolarisoi posteromediaalisen aivokuoren hermosoluja, ja siten aktivoi HCN1-kanavia. (Vesuna ym., 2020.)

## **4.2 Subjektivisten kokemusten vaikutus ketamiinin vasteeseen**

Tutkimuksissa ketamiinin psykoaktiiviset vaikutukset luokitellaan usein haittavaikutuksiksi, ja sen vuoksi pyritään jatkuvasti kehittämään ketamiinin kaltaisia nopeasti vaikuttavia masennuslääkkeitä ilman psykoaktiivisia vaikutuksia. Dissosiatiiviset vaikutukset ovat yleisiä ketamiinin haitallisiksi sivuvaikutuksiksi luokiteltavia tuntemuksia, joita mitataan kliinisissä tutkimuksissa useimmiten CADSS-arviointilomakkeella (Clinician-Administered Dissociative States Scale). Tämä arviointilomake on alun perin kehitetty traumaperäisestä stressihäiriöstä kärsiviä ihmisiä varten (Bremner ym., 1998), eikä se siten välttämättä täsmällisesti kuvaa nimenomaan ketamiinin dissosiatiivisia vaikutuksia. Myös toinen, usein käytetty ja moniin psykiatriin sairauksiin sovellettava arviointiasteikko BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), luokittelee ketamiinin psykoaktiiviset vaikutukset haittavaikutuksiksi (Overall & Gorham, 1962).

Eräessä tutkimuksessa analysoitiin useasta eri lähteestä dataa 108 potilaasta, jolla oli hoitoresistentti masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö. Potilaat saivat subanesteettisen annoksen ketamiini-infuusiota tai lumelääkettä 40 minuutin ajan, minkä jälkeen masennusoireita mitattiin HDRS-arviointilomakkeella (Hamilton Depression Rating scale), dissosiaatiota CADSS-arviointilomakkeella, maanisia oireita YMRS-arviointilomakkeella (Young Mania Rating Scale) ja psykoaktiivisia vaikutuksia BPRS-arviointilomakkeella. Ketamiinia saaneilla HDRS-pisteet laskivat merkittävästi 40 ja 230 minuutin kohdalla, ja CADSS-pisteet nousivat 40 minuutin kohdalla infuusion aloituksesta. Näiden muutosten välillä havaittiin tilastollinen yhteys sekä 230 minuutin että päivän 7 kohdalla. Sen sijaan HDRS-pisteiden laskun ja maanisten tai psykoaktiivisten vaikutusten välillä ei havaittu tilastollista yhteyttä tutkimusten missään vaiheissa. (Luckenbaugh ym., 2014.)

Toisessa tutkimuksessa analysoitiin ketamiinin kertainfuusion antidepressiivisten vaikutusten ja psykoaktiivisten vaikutusten välistä yhteyttä MADRS- ja BPRS-arviointilomakkeilla. Tutkimus kesti kaksi viikkoa, ja siihen osallistui 30 masennuspotilasta, jotka toimivat kokeessa omina verrokkina. Psykoaktiiviset vaikutukset väistyivät viimeistään 60 minuutin jälkeen infuusion loputtua. Analyysi osoitti, että BPRS-kokonaispistemäärän ja MADRS-pistemäärän muutosten välillä oli merkitsevä yhteys päivänä 7. Päivinä 1 ja 4 havaittiin lisäksi suuntaus kohti tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. (Sos ym., 2013.)

Vaikka monissa tutkimuksissa CADSS- ja BPRS-pisteiden nousun on havaittu olevan yhteydessä pisteiden laskuun masennusta mittaavilla arviointiasteikoilla, toisissa tutkimuksissa korrelaatiota ei ole havaittu (Williams ym., 2018). Kuten aiemmin on mainittu, CADSS-arviointilomake ei välttämättä kuvaa ketamiinin psykoaktiivisia vaikutuksia riittävän tarkasti. Hiljattain tehdystä tutkimuksesta käytettiin CADSS- ja BPRS-lomakkeiden sijaan 11D-ASC-arviointilomaketta (11-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale), joka erittelee tarkemmin tietoisuuden sisällönmuutoksia (Sumner ym., 2021).

Kolmekymmentä masennuspotilasta sai joko ketamiinia tai  $\mu$ -opioidireseptoriagonisti remifentaniilia. Remifentaniililla ei ole masennusta eikä ahdistusta lievittäviä vaikutuksia, mutta se saattaa aiheuttaa muun muassa euforiaa. Tutkittavia haastateltiin ketamiini-infuusion antopäivänä ja uudelleen noin kolmen viikon kuluttua. Ketamiini-infuusio laski MADRS-pisteitä merkittävästi remifentaniiliin verrattuna kolme tuntia infuusion jälkeen, ja tämä vaikutus jatkui tutkimuspäivään 14 asti, jolloin eroa ei enää ollut. Myös remifentaniili laski

MADRS-pisteitä ensimmäisenä päivänä, mutta merkittävästi vähemmän kuin ketamiini, ja seitsemänten päivään mennessä MADRS-pisteet olivat lähtötasolla. (Sumner ym., 2021.) MADRS-pisteiden lasku 24 tunnin kohdalla korreloi selvästi tutkittavien kokeman yhteyden, henkisyiden ja oivaltavien kokemusten kanssa ketamiini-infuusion aikana. Sen sijaan muut kokemukset kuten onnellisuudentunne, ruumiittomuuden tunne, kognition heikkeneminen, ahdistus tai audiovisuaaliset hallusinaatiot eivät korreloineet antidepressiivisten vaikutusten kanssa. Kun verrattiin potilaita, jotka saivat ketamiinista vasteen (MADRS-pisteiden lasku vähintään 50 %) ja niitä, jotka eivät saaneet, havaittiin myös muita eroja: vasteen saaneet kokivat todennäköisemmin kuuloharjoja sekä tunnetta oman kehon vääristymästä ja hallinnan menettämisestä. Moni myös koki näkökulmansa elämästä, ongelmista ja ihmisistä muuttuneen sekä olotilansa ja tunnemaailmansa kohentuneen ketamiinikokemuksen myötä vielä silloinkin, kun MADRS-tulokset olivat palanneet lähtötasolle. (Sumner ym., 2021.)

Vallitseva mielentila ketamiinihoidon aikana ennustaa antidepressiivista vastetta hoidolle. Erityisesti tutkittavan tuntema ahdistus hoidon aikana ennustaa huonoa vastetta, kun taas avoimuus kokemuksille parantaa hoitovastetta. (Aust ym., 2019.) Yleisesti ketamiinin subjektiivisten kokemusten vaikutusta antidepressiiviseen hoitovasteeseen on tutkittu verrattain vähän, ja tutkimusten otannat ovat pieniä. Kuitenkin hiljattain laaditun systemaattisen katsauksen mukaan on viitteitä siitä, että subjektiivisilla kokemuksilla on merkittävä vaikutus terapeuttisten psykedeelien, kuten ketamiinin, masennusta lievittävään vasteeseen. Etenkin mystiset kokemukset hoidon aikana näyttävät ennustavan parempaa hoitovastetta. (Ko ym., 2022.)

Ketamiiniavusteinen psykoterapia (KAP; ketamine assisted psychotherapy) on kliinisessä kehityksessä oleva terapiamuoto, jossa ketamiinihoitoon yhdistetään yleensä pitkiä psykoterapiaistuntoja. Ketamiinin annostusta kasvatetaan yksilöllisesti niin, että saavutetaan eri transsitasoja aina kehostairtaantumiskokemuksiin asti. Muuttunut tietoisuuden taso sekä tunne- ja havaintorajoituksista irtaantuminen antaa tunteen niin sanotusta laajasta avaruudesta, mikä auttaa potilasta tarkkailemaan itseään ja olemustaan uudessa valossa eri näkökulmista. Sen lisäksi ketamiinin neuroplastiset vaikutukset vahvistavat psykoterapiassa tapahtuvaa kognitiivista uudelleenrakentumista. (Dore ym., 2019.)

KAP koostuu kahdesta tasosta: transsi- ja transformaatiotasot. Transsitaso, jossa ketamiinin annos on yleensä pienempi, auttaa potilasta negatiivisten tunteiden kohtaamisessa, helpottaa

pakonomaisia ja masentavia ajatuksia ja lisää tietoisista läsnäoloa. Näin potilaan on helpompi osallistua mielekkääseen psykoterapiaan. Transformaatiotasossa kehollinen ja aistitietoisuus pelkistyy itsekeskeisyyttä pienentäväksi, henkiseksi ja vapauttavaksi tietoisuudeksi. Tässä tasossa päästään usein kehostairtaantumiskokemukseen, jossa myös sisäinen visuaalinen maailma aktivoituu ja verbaalinen kommunikointi on usein rajoittuneempaa. Tutkimustilanteissa psykedeelisiä kokemuksia siedetään hyvin, ja ne koetaan usein oleellisena osana paranemisprosessia. (Dore ym., 2019.)

KAP-hoitoa saavat potilaat ovat käyneet ennen hoitoa psykoterapiassa keskiarvoisesti 3–5 vuotta, ja heillä on usein merkittävä tulos lapsuudenaikaisia haitallisia kokemuksia kartoittavassa testissä. On havaittu, että istuntojen määrä (yleensä 1–25 kertaa) ja kesto on suoraan verrannollinen potilaan ahdistuksen ja masennuksen tunteiden lievittymiseen. Sen lisäksi oireiden vakavuusaste ennen hoitojen aloitusta ennustaa hoitovastetta; mitä enemmän oireita potilaalla on, sitä paremmin hoito tulee todennäköisesti tehoamaan. Hoitoresistentin masennuksen lisäksi ketamiiniavusteisesta psykoterapiasta on näytetty olevan hyötyä muun muassa traumaperäisen stressihäiriön, pakko-oireisen häiriön, riippuvuuksien, persoonallisuushäiriöiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa. (Dore ym., 2019.)

## 5 Yhteenveto ja johtopäätökset

Ketamiinin antidepressiiviset vaikutukset välittyvät monella eri reseptoritason mekanismeilla. Mekanismeista tutkituimmat liittyvät glutamatergiseen järjestelmään erityisesti etuaivokuorella ja limbisessä järjestelmässä. Näillä alueilla NMDA- ja AMPA-reseptorien sekä HCN-kanavien toiminnan muutokset kiihdyttävissä glutamaattineuroneissa ja estävissä välineuroneissa vahvistavat hermosoluyhteyksiä ja rakenteellista muokkautuvuutta. Ketamiini palauttaa myös gliasolujen masennuksessa heikentynyttä kykyä ylläpitää homeostaasia. Lisäksi tutkimusaineiston perusteella on todennäköistä, että ketamiini lisää synaptista ja rakenteellista plastisuutta myös dopamiinireseptorien välityksellä keskiaivojen alueella.

Masennuksessa aivoalueiden aktiivisuusprofiilit muuttuvat epätarkoituksenmukaisiksi. Aivojen tasapainotila häiriintyy niin, että negatiivisista tunteista vastaavat alueet aktivoituvat liikaa samalla, kun palkintokeskukset ja tunteiden säätelyyn osallistuvat alueet menettävät aktiivisuuttaan. Lisäksi masentuneilla havaitaan laajasti dyskonnektiivisuutta eri aivoalueiden välillä; erityisesti itsetutkistelusta vastaavan valve-lepotilan hermoverkon ja sitä säätelevien aivoalueiden väliset yhteydet heikkenevät. Ketamiini palauttaa tasapainotilan niin, että palkintokeskusten aktiivisuus palautuu ja tunteiden säätelystä vastaavien aivoalueiden konnektiivisuus tunnealueisiin vahvistuu.

Lisäksi laajojen kognition hallinnasta vastaavien hermoverkkojen ja niitä säätelevien aivoalueiden välinen konnektiivisuus vahvistuu, jolloin hermoverkot voivat toimia taas tarkoituksenmukaisella tavalla. Ketamiini näyttää normalisoivan aivojen epätasapainotilaa parantamalla pitkän matkan konnektiivisuutta ja vähentämällä lyhyen matkan konnektiivisuutta sekä palauttamalla erityisesti PFC:n keskeisen aseman aivojen globaaleissa toiminnoissa.

Ketamiinihoitoon liittyy dissosiativisia ja psykoaktiivisia vaikutuksia annosvasteisesti ja akuutisti heti hoitoannoksen jälkeen. Dissosiaatiossa neokorteksin aktiiviset kiihdyttävät hermosolut menettävät aktiivisuuttaan ja ei-aktiiviset aktivoituvat. Aistivääristymät ja hermoverkkojen virhekoordinointi saattavat johtua gammavärähtelyjen vahvistumisesta etenkin sensorisilla aivoalueilla. Lisäksi nähdään alfavärähtelyjen heikkenemistä monella aivoalueella, mikä korreloi ketamiinin psykoaktiivisten vaikutusten kanssa.

Posteromediaalisella aivokuorella syntyy myös 3–4 hertsin värähtelyjä, jotka on yhdistetty psykoaktiivisiin vaikutuksiin.

Tutkimusasetelmissa psykoaktiivisia vaikutuksia mitataan useimmiten CADSS- tai BPRS-arviointilomakkeilla, jotka on kehitetty psykiatristen sairauksien aiheuttamien oireiden arviointiin. Ketamiinin psykoaktiiviset vaikutukset eivät kuitenkaan ole verrattavissa psykiatristen sairauksien ohella ilmeneviin oireisiin. Vaikka CADSS- ja BPRS-lomakkeillakin mitattuna ketamiinin psykoaktiiviset vaikutukset näyttävät useissa tutkimuksissa korreloivan sen antidepressiivisten vaikutusten kanssa, tarkempi 11D-ASC-lomake mittaa subjektiivisia kokemuksia luotettavammin. Lisäksi tiedetään, että masentuneen odotukset ketamiinihoidosta ja mielentila sekä subjektiiviset vaikutukset hoidon aikana ennustavat hoitovastetta.

Ketamiiniavusteisessa psykoterapiassa huomioidaan ketamiinin neuroplastisuusvaikutukset, asiakkaan vallitseva mielentila ja subjektiiviset kokemukset osana hoitoprosessia. Holistisella lähestymistavalla yhdistetään toisiinsa ketamiinin neurofysiologiset vaikutukset ja subjektiivisten kokemusten synnyttämät uudet, oivaltavat näkökulmat itsestä ja elämästä. Ilman tunnerajoituksia asiakas kykenee paremmin osallistumaan psykoterapiaan, jossa traumaattisten ja vaikeiden kokemusten käsittely helpottuu. Ketamiiniavusteisesta psykoterapiasta hyötyvät monet muistakin psykiatrisista sairauksista, addiktioista ja kroonisesta kivusta kärsivät ihmiset.

On tärkeää ottaa huomioon, että tutkimuksissa halutaan selvittää ketamiinin vaikutuksia puolueettomissa asetelmissä ilman mahdollisia systemaattisia virheitä. Kuitenkin tiedetään, että hoidettavan mielentila ja odotukset ketamiinin ottohetkellä vaikuttavat hoitovasteeseen. Siten saattaa olla miltei mahdotonta ja toisinaan jopa epätarkoituksenmukaista erottaa ketamiinin neurofysiologisten vaikutusten yhteys potilaan henkilökohtaisesta kokemuksesta ja siitä seuraavista vaikutuksista hoidettavan psyykelle. Ketamiiniavusteinen psykoterapia hyödyntää ketamiinin kaikkia vaikutuksia, minkä vuoksi sillä on potentiaalia tulevaisuuden vakiintuneena masennuksen hoitomuotona.



## Lähteet

- Abdallah, C. G., Averill, L. A., Collins, K. A., Geha, P., Schwartz, J., Averill, C., DeWilde, K. E., Wong, E., Anticevic, A., Tang, C. Y., Iosifescu, D. V., Charney, D. S., & Murrrough, J. W. (2017). Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, *42*(6), 1210–1219. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.186>
- Ali, F., Gerhard, D. M., Sweasy, K., Pothula, S., Pittenger, C., Duman, R. S., & Kwan, A. C. (2020). Ketamine disinhibits dendrites and enhances calcium signals in prefrontal dendritic spines. *Nature Communications*, *11*, 72. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13809-8>
- Arnal, L. H., & Giraud, A.-L. (2012). Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(7), 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.05.003>
- Aust, S., Gärtner, M., Basso, L., Otte, C., Wingenfeld, K., Chae, W. R., Heuser-Collier, I., Regen, F., Cosma, N. C., van Hall, F., Grimm, S., & Bajbouj, M. (2019). Anxiety during ketamine infusions is associated with negative treatment responses in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(4), 529–538. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.005>
- Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, *475*(7354), 91–95. <https://doi.org/10.1038/nature10130>
- Bartos, M., Vida, I., & Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2044>
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2014). Restoring mood balance in depression: Ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biological Psychiatry*, *76*(12), 927–936. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.014>
- Benoit, R. G., Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2011). A Neural Mechanism Mediating the Impact of Episodic Prospection on Farsighted Decisions. *The Journal of Neuroscience*, *31*(18), 6771–6779. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6559-10.2011>

- Bremner, J. D., Krystal, J. H., Putnam, F. W., Southwick, S. M., Marmar, C., Charney, D. S., & Mazure, C. M. (1998). Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *Journal of Traumatic Stress, 11*(1), 125–136.  
<https://doi.org/10.1023/A:1024465317902>
- Carlson, P. J., Diazgranados, N., Nugent, A. C., Ibrahim, L., Luckenbaugh, D. A., Brutsche, N., Herscovitch, P., Manji, H. K., Zarate, C. A., & Drevets, W. C. (2013). Neural Correlates of Rapid Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Unipolar Depression: A preliminary PET study. *Biological psychiatry, 73*(12), 1213–1221.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.008>
- Cavalleri, L., Merlo Pich, E., Millan, M. J., Chiamulera, C., Kunath, T., Spano, P. F., & Collo, G. (2018). Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC-derived dopaminergic neurons via AMPAR-driven BDNF and mTOR signaling. *Molecular Psychiatry, 23*(4), 812–823. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.241>
- Cichon, J., Wasilczuk, A. Z., Looger, L. L., Contreras, D., Kelz, M. B., & Proekt, A. (2023). Ketamine triggers a switch in excitatory neuronal activity across neocortex. *Nature Neuroscience, 26*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01203-5>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 9*(1), 1–32. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Domino, E. F., Domino, S. E., Smith, R. E., Domino, L. E., Goulet, J. R., Domino, K. E., & Zsigmond, E. K. (1984). Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics, 36*(5), 645–653.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.1984.235>
- Dore, J., Turnipseed, B., Dwyer, S., Turnipseed, A., Andries, J., Ascani, G., Monnette, C., Huidekoper, A., Strauss, N., & Wolfson, P. (2019). Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs, 51*(2), 189–198.  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1587556>

- Drevets, W. C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS spectrums*, *13*(8), 663–681.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729429/>
- Dwivedi, Y., & Pandey, G. N. (2008). Adenylyl cyclase-cyclicAMP signaling in mood disorders: Role of the crucial phosphorylating enzyme protein kinase A. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *4*(1), 161–176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515915/>
- Evans, J. W., Szczepanik, J., Brusché, N., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A. (2018). Default mode connectivity in major depressive disorder measured up to 10 days after ketamine administration. *Biological psychiatry*, *84*(8), 582–590.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.027>
- Gerhard, D. M., Pothula, S., Liu, R.-J., Wu, M., Li, X.-Y., Girgenti, M. J., Taylor, S. R., Duman, C. H., Delpire, E., Picciotto, M., Wohleb, E. S., & Duman, R. S. (2020). GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine’s rapid antidepressant actions. *The Journal of Clinical Investigation*, *130*(3), 1336–1349. <https://doi.org/10.1172/JCI130808>
- Gärtner, M., Aust, S., Bajbouj, M., Fan, Y., Wingenfeld, K., Otte, C., Heuser-Collier, I., Böker, H., Hättenschwiler, J., Seifritz, E., Grimm, S., & Scheidegger, M. (2019). Functional connectivity between prefrontal cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of ketamine. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(4), 501–508.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.008>
- Hashimoto, K., Kakiuchi, T., Ohba, H., Nishiyama, S., & Tsukada, H. (2017). Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine, but not R-ketamine: A PET study in conscious monkeys. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *267*(2), 173–176. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0692-7>
- Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(43), 11496–11500.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007>

- Huang, Z., Lujan, R., Kadurin, I., Uebele, V. N., Renger, J. J., Dolphin, A. C., & Shah, M. M. (2011). Presynaptic HCN1 channels regulate CaV3.2 activity and neurotransmission at select cortical synapses. *Nature Neuroscience*, *14*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nn.2757>
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2018). Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Iro, C. M., Hamati, R., El Mansari, M., & Blier, P. (2021). Repeated but Not Single Administration of Ketamine Prolongs Increases of the Firing Activity of Norepinephrine and Dopamine Neurons. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *24*(7), 570–579. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab010>
- Javitt, D. C. (2004). Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, *9*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001551>
- Ko, K., Knight, G., Rucker, J. J., & Cleare, A. J. (2022). Psychedelics, Mystical Experience, and Therapeutic Efficacy: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 917199. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.917199>
- Kosten, T. A., Galloway, M. P., Duman, R. S., Russell, D. S., & D'Sa, C. (2008). Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(7), 1545–1558. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301527>
- Kreisel, T., Frank, M. G., Licht, T., Reshef, R., Ben-Menachem-Zidon, O., Baratta, M. V., Maier, S. F., & Yirmiya, R. (2014). Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Molecular Psychiatry*, *19*(6), 699–709. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.155>
- Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Niciu, M. J., Roiser, J. P., & Zarate, C. A. (2015). Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(5), 596–607. <https://doi.org/10.1177/0269881114568041>

- Li, L., & Vlisides, P. E. (2016). Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00612>
- Liu, W.-X., Wang, J., Xie, Z.-M., Xu, N., Zhang, G.-F., Jia, M., Zhou, Z.-Q., Hashimoto, K., & Yang, J.-J. (2016). Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF-TrkB signaling plays a role in the anti-apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression. *Psychopharmacology, 233*(3), 405–415. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4128-2>
- Luckenbaugh, D. A., Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Nolan, N. M., Richards, E. M., Brutsche, N. E., Guevara, S., & Zarate, C. A. (2014). Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *Journal of affective disorders, 159*, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.017>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Menon, V., & D'Esposito, M. (2022). The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology, 47*(1), 90–103. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01152-w>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure & Function, 214*(5–6), 655. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Moda-Sava, R. N., Murdock, M. H., Parekh, P. K., Fetcho, R. N., Huang, B. S., Huynh, T. N., Witzum, J., Shaver, D. C., Rosenthal, D. L., Alway, E. J., Lopez, K., Meng, Y., Nellissen, L., Grosenick, L., Milner, T. A., Deisseroth, K., Bito, H., Kasai, H., & Liston, C. (2019). Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science (New York, N.Y.), 364*(6436), eaat8078. <https://doi.org/10.1126/science.aat8078>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry, 28*(8), 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

- Muthukumaraswamy, S. D., Shaw, A. D., Jackson, L. E., Hall, J., Moran, R., & Saxena, N. (2015). Evidence that Subanesthetic Doses of Ketamine Cause Sustained Disruptions of NMDA and AMPA-Mediated Frontoparietal Connectivity in Humans. *The Journal of Neuroscience*, *35*(33), 11694–11706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0903-15.2015>
- O’Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *4*(1), 95–102. <https://doi.org/10.1038/82959>
- Orser, B. A., Pennefather, P. S., & MacDonald, J. F. (1997). Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology*, *86*(4), 903–917. <https://doi.org/10.1097/00000542-199704000-00021>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). *THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE*.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(6), 1942–1947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812686106>
- Sos, P., Klirova, M., Novak, T., Kohutova, B., Horacek, J., & Palenicek, T. (2013). *Relationship of ketamine’s antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression*.
- Sumner, R. L., Chacko, E., McMillan, R., Spriggs, M. J., Anderson, C., Chen, J., French, A., Jung, S., Rajan, A., Malpas, G., Hay, J., Ponton, R., Muthukumaraswamy, S. D., & Sundram, F. (2021). A qualitative and quantitative account of patient’s experiences of ketamine and its antidepressant properties. *Journal of Psychopharmacology*, *35*(8), 946–961. <https://doi.org/10.1177/0269881121998321>
- Tian, F., Lewis, L. D., Zhou, D. W., Balanza, G. A., Paulk, A. C., Zelman, R., Peled, N., Soper, D., Santa Cruz Mercado, L. A., Peterfreund, R. A., Aglio, L. S., Eskandar, E. N., Cosgrove, G. R., Williams, Z. M., Richardson, R. M., Brown, E. N., Akeju, O., Cash, S. S., & Purdon, P. L. (2023). Characterizing brain dynamics during ketamine-induced dissociation and subsequent interactions with propofol using human intracranial neurophysiology. *Nature Communications*, *14*, 1748. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37463-3>

- Tizabi, Y., Bhatti, B. H., Manaye, K. F., Das, J. R., & Akinfiresoye, L. (2012). Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar-Kyoto rats. *Neuroscience*, *213*, 72–80.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.052>
- Vesuna, S., Kauvar, I. V., Richman, E., Gore, F., Oskotsky, T., Sava-Segal, C., Luo, L., Malenka, R. C., Henderson, J. M., Nuyujukian, P., Parvizi, J., & Deisseroth, K. (2020). Deep posteromedial cortical rhythm in dissociation. *Nature*, *586*(7827), 87–94.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2731-9>
- Vieira, M., Yong, X. L. H., Roche, K. W., & Anggono, V. (2020). Regulation of NMDA glutamate receptor functions by the GluN2 subunits. *Journal of neurochemistry*, *154*(2), 121–143.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.14970>
- Vlisides, P. E., Bel-Bahar, T., Nelson, A., Chilton, K., Smith, E., Janke, E., Tarnal, V., Picton, P., Harris, R. E., & Mashour, G. A. (2018). Subanaesthetic ketamine and altered states of consciousness in humans. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *121*(1), 249–259.  
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.011>
- Vogt, B. A., & Paxinos, G. (2014). Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologues. *Brain Structure and Function*, *219*(1), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0493-3>
- Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *16*, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(9), Article 9.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Øye, I., Hell, D., & Leenders, K. L. (2000). Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: A [<sup>11</sup>C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *Journal of Psychiatric Research*, *34*(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00031-X)

- Williams, N. R., Heifets, B. D., Blasey, C., Sudheimer, K., Pannu, J., Pankow, H., Hawkins, J., Birnbaum, J., Lyons, D. M., Rodriguez, C. I., & Schatzberg, A. F. (2018). Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *The American Journal of Psychiatry*, *175*(12), 1205–1215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020138>
- Wray, N. H., Schappi, J. M., Singh, H., Senese, N. B., & Rasenick, M. M. (2019). NMDAR-independent, cAMP-dependent antidepressant actions of ketamine. *Molecular Psychiatry*, *24*(12), 1833–1843. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0083-8>
- Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J. -c, Ren, Q., Yao, W., Ma, M., Dong, C., & Hashimoto, K. (2015). R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Translational Psychiatry*, *5*(9), e632. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.136>
- Yang, Y., Cui, Y., Sang, K., Dong, Y., Ni, Z., Ma, S., & Hu, H. (2018). Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, *554*(7692), 317–322. <https://doi.org/10.1038/nature25509>
- Yao, N., Skiteva, O., Zhang, X., Svenningsson, P., & Chergui, K. (2018). Ketamine and its metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine induce lasting alterations in glutamatergic synaptic plasticity in the mesolimbic circuit. *Molecular Psychiatry*, *23*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.239>
- Yildiz-Yesiloglu, A., & Ankerst, D. P. (2006). Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *147*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.12.004>
- Zhang, K., Xu, T., Yuan, Z., Wei, Z., Yamaki, V. N., Huang, M., Haganir, R. L., & Cai, X. (2016). Essential roles of AMPA receptor GluA1 phosphorylation and presynaptic HCN channels in fast-acting antidepressant responses of ketamine. *Science Signaling*, *9*(458), ra123. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aai7884>
- Zhou, H., Zhang, Q., Martinez, E., Dale, J., Hu, S., Zhang, E., Liu, K., Huang, D., Yang, G., Chen, Z., & Wang, J. (2018). Ketamine reduces aversion in rodent pain models by suppressing hyperactivity of the anterior cingulate cortex. *Nature Communications*, *9*, 3751. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06295-x>



