

Methoxetamin: von der missbrauechlich verwendeten Droge zum schnellwirksamen Antidepressivum

M. Coppola^a, R. Mondola^b, USB^c (Uebersetzer)

December 24, 2013

Abstract

Methoxetamin ist ein dissoziatives Anaesthetikum, das pharmakodynamische Eigenschaften aufweist, die denen seines Analoges Ketamin (ein Medikament, das schnellwirksame antidepressive Effekte gezeigt hat) aehneln. Wie von Ketamin oder anderen Arylcyclohexylaminen wird auch von Methoxetamin angenommen, dass es sowohl als nichtkompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist und als Dopamin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. Darueber hinaus wirkt es auch als Agonist an folgenden Rezeptoren: Dopamin D_2 , Serotonin $5HT_2$, dem muskarinischen Acetylcholinrezeptor, σ_1 sowie an den μ - und κ -Opioid-Rezeptoren. Die Hypothese ist, dass Methoxetamin schnellwirksame antidepressive Effekte in Patienten mit therapieresistenten (und auch nicht-therapieresistenten) unipolaren und bipolaren Depressionen erzeugt.

Anmerkung des Uebersetzers: dies ist Work-in-Progress, Updates erfolgen, bis die Uebersetzung vollstaendig ist!

1 Einleitung

Affektiven Stoerungen (englisch *mood disorders (MD)*) sind chronische, wiederkehrende, beeintraechtigende psychiatrische Erkrankungen, die Millionen Menschen weltweit betreffen. [1] [2]

Insbesondere mittelgradige und schwere Depressionen (englisch *major depressive disorder (MDD)*) sind schwer beeintraechtigende Probleme der oeffentlichen Gesundheit, die schwere psycho-physische und soziooekonomische Konsequenzen in der Bevoelkerung haben. [3]

Derartige Depressionen haben eine 12-Monats-Praevalenz von 6,6 % und eine lebenslange Praevalenz von 16,2 % und treten bei Frauen doppelt so oft auf wie bei Maennern. [4] [5]

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO von englisch *World Health Organization*) sagt voraus, dass bis zum Jahr 2020 Depressionen der zweithaeufigste Grund fuer Arbeitsunfaehigkeit sein werden. [6]

Seit mehr als 50 Jahren basiert die Therapie von Depressionen auf Medikamenten, die den synaptischen Level von biogenen Aminen (insbesondere Serotonin und Noradrenalin (Norepinephrin) [7]) erhoehen. Obwohl die derzeit erhaeltlichen pharmakologischen Behandlungsmoeglichkeiten in vielen Patienten Linderung erzeugen, wird geschaetzt, dass sich bei weniger als einem Drittel aller depressiven Patienten Besserung durch den adaequaten Einsatz von Standard-Antidepressiva einstellt, und nur hoechstens zwei Drittel spricht ueberhaupt an, nachdem viele verschiedene Praeparate ausprobiert wurden. [8] [9]

Entsprechend gibt es auch viele Patienten mit bipolarer Stoerung (englisch *bipolar depression* (BD), frueher manisch-depressiv), die nicht adaequat auf existierende Medikamente ansprechen. [9] [10]

Uebrigbleibende depressive Symptome, kognitive Defizite, funktionelle Einschränkungen und eine Zunahme der Frequenz von Wiederaufflammen der Symptome sind bei depressiven Patienten die Regel, auch wenn sie korrekt behandelt werden. [12] [13]

Darueber hinaus brauchen uebliche Antidepressiva nicht weniger als drei bis vier Wochen um eine klinisch signifikante Verbesserung in der depressiven Symptomatologie zu erzeugen, und dieser verzoegerte On-Set der Wirkung kann wichtige Konsequenzen beim Management von Patienten mit hohem Suzid-Risiko mit sich bringen. [14] [15]

Vor mehreren Jahrzehnten haben praeklinische Studien gezeigt, dass des glutaminergen Systems in der Pathophysiologie von Depressionen moeglicherweise involviert ist. [16]

Diese Studien haben gezeigt, dass Verbindungen, die die Transmission am N-methyl-D-asparat- (NMDA-) Rezeptor einen antidepressiven Effekt in Tiermodellen der Depression hervorrufen. [17] [18]

Hier wartet noch viel Arbeit auf mich! - Der Uebersetzer

2 Informationen ueber Methoxetamin

Methoxetamin ist ein dissoziatives Anaesthetikum, das zur chemischen Klasse der Arylcyclohexylamine gehoert. Bis zum heutigen Tag gibt es keine zugelassenen Indikationen fuer die menschliche Pharmakologie, diese Droge wird von vielen Haendlern fuer Forschungszwecke vermarktet, besonders in Asien. Diese Anbieter verkaufen Methoxetamin bis zu einem angegebenen Reinheitsgrad von 99 % und raten generell vom Umgang mit dieser Substanz ab, wenn das dafuer vorgesehene Labor nicht ueber Waagen verfuegt, die wenigstens im Bereich von 10 mg genau sind.

Methoxetamin hat ein Molekuelgewicht von $247,33g/mol$ und wird als hellweisses Pulver unter verschiedenen Handelsnamen verkauft.

Die Substanz hat eine Dichte von $1,076g/cm^3$, einen Siedepunkt von $389,084^{\circ}C$ bei 760 mm HG und einen Flammpunkt von $189,111^{\circ}C$

(alle diese Angaben in teils exotischen Einheiten beziehen sich natuerlich auf Standard-Laborbedingungen, also etwa ein bar Atmosphaerendruck. Ich vermute, dass sich die Angaben jeweils auf das Hydrochlorid beziehen. Die

Angabe von Schmelz- und Flammpunkt auf drei Nachkommastellen genau ist natuerlich vollkommen unwissenschaftlicher Bloedsinn, aber so steht's nunmal in der Originalarbeit, und die hat das schliesslich auch nur aus den (noch zu ergaenzenden) Quellen uebernommen. - Anmerkungen des Uebersetzers).

Es gibt keine Daten ueber die Sicherheit von Methoxetamin im Menschen.

(Literaturangaben zu diesem Abschnitt sind erst noch einzuarbeiten, Anmerkung des Uebersetzers).

3 Die Hypothese

4 Ueberpruefung der Hypothese

4.1 Aktivitaet am NMDA-Rezeptor

4.2 Aktivitaet an den Opioid-Rezeptoren

4.3 Aktivitaet am σ_1 -Rezeptor

4.4 Aktivitaet am muscarinischen Acetylcholin-Rezeptor

5 Konsequenzen der Hypothese

6 Statement zu moeglichen Interessenskonflikten

Diese Arbeite wurde von keinen oeffentlichen, privaten oder institutionellen Mitteln gefoerdert. Die Autoren haben keine finanzielle Unterstuetzung irgendwelcher Art erhalten, und es gibt auch ansonsten keine Moeglichkeiten fuer Interessenskonflikte. (All dies trifft genauso auf den Uebersetzer zu, Anmerkung von ebendiesem)

References

- [1] Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. J Clin Invest 2009; 119:72636.
- [2] Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. Acta Psychiatr Scand 2010; 122:18491.
- [3] Kupfer D, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspective. Lancet 2012; 379:104555.
- [4] Kessels R, Berlund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). J Am Med Assoc 2003; 289:3095105.

- [5] Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; 6:16876.
- [6] Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274:7403.
- [7] Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:E1E03.
- [8] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2840.
- [9] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:190517.
- [10] Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2106.
- [11] Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11:22740.
- [12] Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med* 2010; 40:4150.
- [13] Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9:11425.
- [14] Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:1723.
- [15] Gourion D. Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and prognostic issue. *Encephale* 2008; 34:7381.
- [16] Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol* 1999; 375:3140.
- [17] Skolnick P, Laver RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:236.
- [18] Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressant. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:155868.

- [19] Rao TS, Andrade C. Innovative approaches to treatment refractory depression: the ketamine story. Indian J Psychiatry 2010; 52:979.
- [20] Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamines antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. Biol Psychiatry 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>.
- [21] zu ergaenzen...
- [22] zu ergaenzen...
- [23] zu ergaenzen...
- [24] zu ergaenzen...
- [25] zu ergaenzen...
- [26] zu ergaenzen...
- [27] zu ergaenzen...
- [28] zu ergaenzen...
- [29] zu ergaenzen...
Anmerkung des Uebersetzers: Scheisse, Mann, ich kann nicht mehr... die Originalarbeit enhaelt 63!!! Literaturangaben! Das kann dauern, bis ich das alles aufgearbeitet habe...
- [30] Coppola M, Mondola R. Methoxetamine: From drug of abuse to rapid-acting antidepressant. Med Hypotheses (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.07.002> (das englische Original dieses Artikels - der Uebersetzer)