

Methoxetamin: von der missbräuchlich verwendeten Droge zum schnellwirksamen Antidepressivum

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

January 16, 2014

Abstract

Methoxetamin ist ein dissoziatives Anästhetikum, das pharmakodynamische Eigenschaften aufweist, die denen seines Analoges Ketamin (ein Medikament, das schnellwirksame antidepressive Effekte gezeigt hat) ähneln. Wie von Ketamin oder anderen Arylcyclohexylaminen wird auch von Methoxetamin angenommen, dass es sowohl als nichtkompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist und als Dopamin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. Darüber 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 Übersetzers: dies ist Work-in-Progress, Updates erfolgen, bis die Übersetzung vollständig ist!

1 Einleitung

Affektive Störungen (englisch *mood disorders (MD)*) sind chronische, wiederkehrende, beeinträchtigende psychiatrische Erkrankungen, die Millionen Menschen weltweit betreffen. [1] [2]

Insbesondere mittelgradige und schwere Depressionen (englisch *major depressive disorder (MDD)*) sind schwer beeinträchtigende Probleme der öffentlichen Gesundheit, die schwere psycho-physische und sozioökonomische Konsequenzen in der Bevölkerung haben. [3]

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

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO von englisch *World Health Organization*) sagt voraus, dass bis zum Jahr 2020 Depressionen der zweithäufigste Grund für Arbeitsunfähigkeit 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]) erhöhen. Obwohl die derzeit erhältlichen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten in vielen Patienten Linderung erzeugen, wird geschätzt, dass sich bei weniger als einem Drittel aller depressiven Patienten Besserung durch den adäquaten Einsatz von Standard-Antidepressiva einstellt, und nur höchstens zwei Drittel spricht überhaupt an, nachdem viele verschiedene Präparate ausprobiert wurden. [8] [9]

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

übrigbleibende 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]

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

Vor mehreren Jahrzehnten haben präklinische Studien gezeigt, dass das glutaminergen Systems in der Pathophysiologie von Depressionen möglicherweise involviert ist. [16]

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

Hier wartet noch viel Arbeit auf mich! - Der Übersetzer

2 Informationen über Methoxetamin

Methoxetamin ist ein dissoziatives Anästhetikum, das zur chemischen Klasse der Arylcyclohexylamine gehört. Bis zum heutigen Tag gibt es keine zugelassenen Indikationen für die menschliche Pharmakologie, diese Droge wird von vielen Händlern nur für 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 dafür vorgesehene Labor nicht über Waagen verfügt, die wenigstens im Bereich von 10 mg genau sind.

Methoxetamin hat ein Molekulargewicht von $247,33\text{g/mol}$ und wird als hellweisses Pulver unter verschiedenen Handelsnamen verkauft.

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

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

von Schmelz- und Flammtpunkt auf drei Nachkommastellen genau ist natürlich vollkommen unwissenschaftlicher Blödsinn, aber so steht's nunmal in der Originalarbeit, und die hat das schliesslich auch nur aus den (noch zu ergänzenden) Qüllen übernommen. - Anmerkungen des Übersetzers).

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

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

3 Die Hypothese

4 Überprüfung der Hypothese

4.1 Aktivität am NMDA-Rezeptor

4.2 Aktivität an den Opioid-Rezeptoren

4.3 Aktivität am σ_1 -Rezeptor

4.4 Aktivität am muscarinischen Acetylcholin-Rezeptor

5 Konsequenzen der Hypothese

6 Statement zu möglichen Interessenskonflikten

Diese Arbeit wurde von keinen öffentlichen, privaten oder institutionellen Mitteln gefördert. Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung irgendwelcher Art erhalten, und es gibt auch ansonsten keine Möglichkeiten für Interessenskonflikte. (All dies trifft genauso auf den Übersetzer zu, Anmerkung von ebendiesem)

References

- [1] Martinowich K, Schlösser 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] Kessler R, Berglund 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 ergänzen...
- [22] zu ergänzen...
- [23] zu ergänzen...
- [24] zu ergänzen...
- [25] zu ergänzen...
- [26] zu ergänzen...
- [27] zu ergänzen...
- [28] zu ergänzen...
- [29] zu ergänzen...
Anmerkung des Übersetzers: Scheisse, Mann, ich kann nicht mehr... die Originalarbeit enthält 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 Übersetzer)