



# Pharmakologie, Neurobiologie von glutamatergen Antidepressiva mit schnellem Wirkeintritt

**Prof. Dr. Martin Walter**

*Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätsklinikum Jena*



CLINICAL  
AFFECTIVE  
NEUROIMAGING  
LABORATORY

[www.canlab.de](http://www.canlab.de)

# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

- Vortrags-/Beraterhonorare: keine
- Reisekostenübernahme:
  - Biologische Heilmittel Heel GmbH
- Aktienbesitz: keine
- Studienteilnahme / Forschungsprojekte:
  - Ketabon GmbH
  - Janssen-Cilag GmbH
  - Novartis Pharma GmbH
  - Perception Neuroscience, Inc.
  - Forschungskoooperation Biologische Heilmittel Heel GmbH

# Hinweis

Diese PDF-Datei ist eine Begleitunterlage zur videobasierten Fortbildung **Pharmakologie, Neurobiologie von glutamatergen Antidepressiva mit schnellem Wirkeintritt** auf [cme.medlearning.de](https://cme.medlearning.de).

Ausführliche Erläuterungen finden Sie im Video unter ‚CME AUFRUFEN‘

[https://cme.medlearning.de/janssen/depression\\_pharmakologie\\_rez/index.htm](https://cme.medlearning.de/janssen/depression_pharmakologie_rez/index.htm)

# Inhaltsangabe

- Hinweise auf alternative antidepressive Wirkmechanismen
- Möglicher Wirkmechanismus von NMDA blockierenden AD
- Biphasische Wirkkomponenten
- Anwendung: Kombination und Nebenwirkungen

# Depression



# 1 Grund für den krankheitsbedingten Vorruhestand

# 1 Disability-Adjusted Life Years (DALYs)

# 1 Ursache für Suizid

1

2

3

# Depression

Hohe Lebenszeitprävalenz (15-20 %)

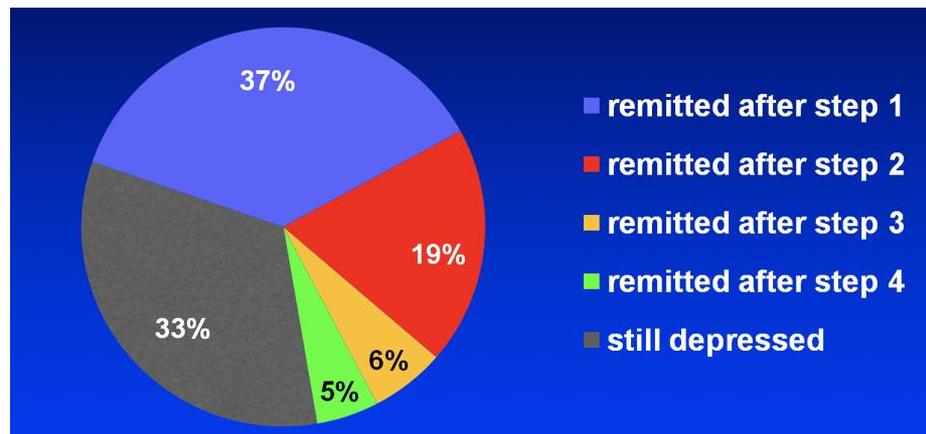
\* frühes Ersterkrankungsalter

\* Therapieresistenz (>> Chronizität)

= hohe Patientenzahlen! (4-5 Mio)

# STAR-D Studie: Hohe Zahl nicht-remittierter Patienten nach mehreren Behandlungsstufen

Bis zu 60 % der Patienten erreichen nach einer Behandlung mit Antidepressiva weder eine Krankheitsremission noch eine angemessene Reaktion.

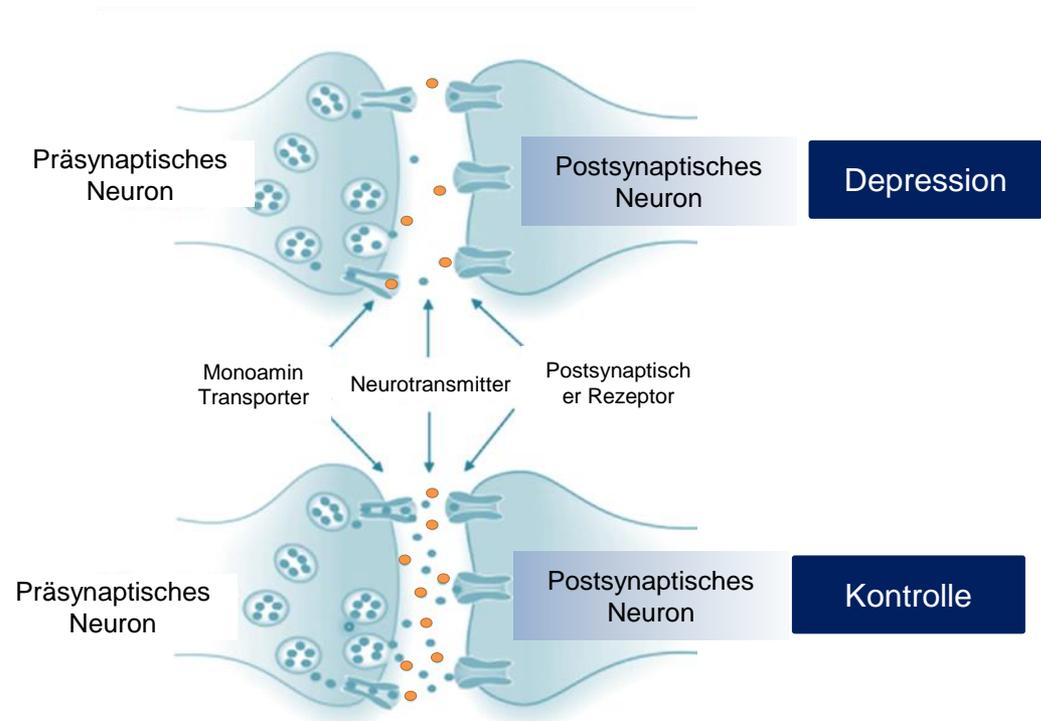


„Eine größere Krankheitsbelastung (d.h. Chronizität der Depression, psychiatrische oder allgemeinmedizinische Komorbidität) war charakteristisch für diejenigen, die mehr Behandlungsschritte benötigten.“

# Monoaminhypothese der Depression

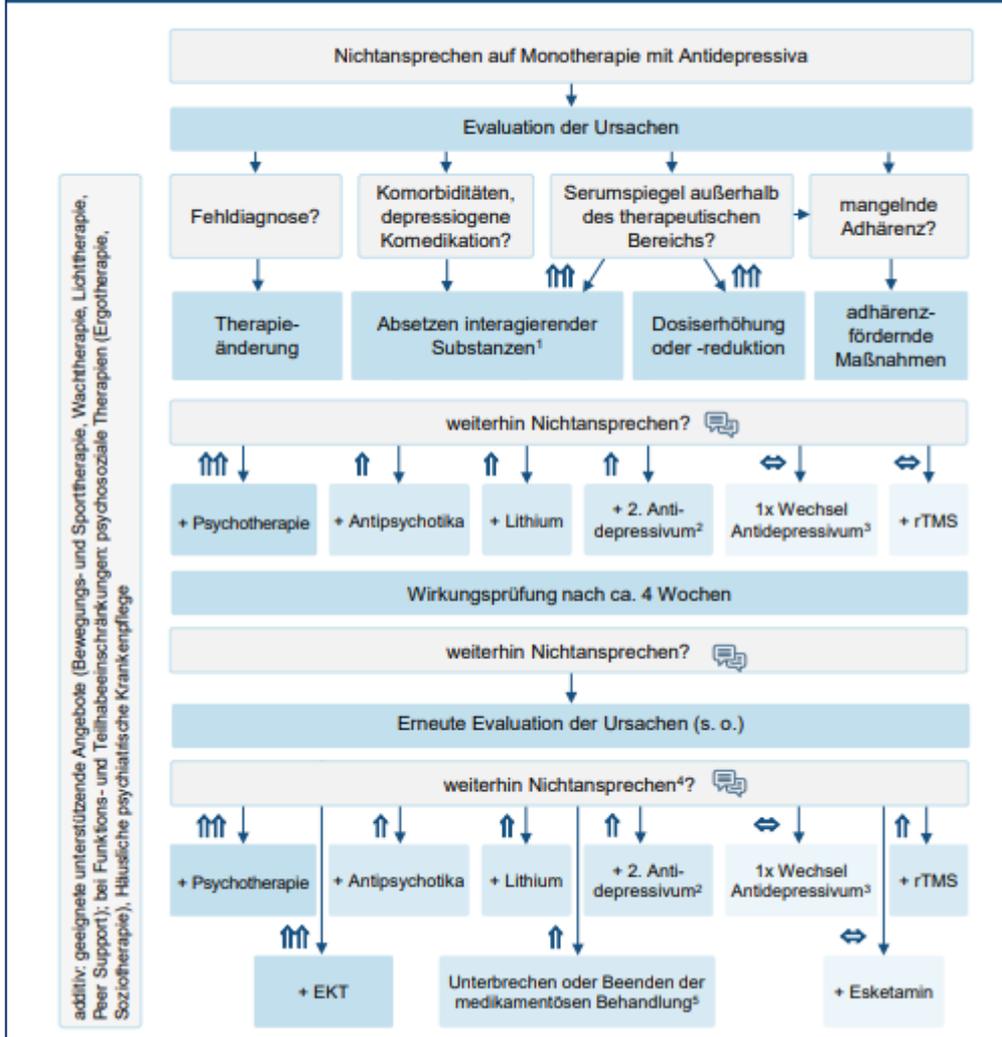
## Die Monoaminhypothese...

- ... ist die primäre Hypothese zur Erklärung affektiver Störung seit mehr als 50 Jahren<sup>1</sup>
- ...schlägt vor, dass schwere Depressionen auf reduzierte Monoamin-Level im synaptischen Spalt zurückzuführen sind<sup>1</sup>
- ... besagt, eine Erhöhung der Monoamin-Konzentration könne einen antidepressiven Effekt haben<sup>1</sup>



# Therapiealgorithmen

Abbildung 13: Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie



- 1 wenn aufgrund prioritär zu behandelnder Komorbidität Absetzen nicht möglich, dann ggf. Wechsel des Antidepressivums auf nicht interagierende Substanzklasse
  - 2 Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits
  - 3 max. 1x Wechsel auf Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus innerhalb der gleich depressiven Episode
  - 4 Bei wiederholtem Nichtansprechen, d. h. bei Nichtansprechen auf eine initiale Monotherapie sowie mindestens eine weitere Behandlungsstrategie, kommen erneut die sechs als erste Behandlungsstrategie aufgeführten Optionen (jedoch nicht: 2x Wechsel des Antidepressivums) sowie drei weitere Optionen infrage.
  - 5 Die Anzahl der Therapielinien vor Infragekommen dieser Option kann individuell sehr verschieden sein. Bei leitliniengerechter Behandlung können, müssen zuvor aber nicht alle anderen Strategien bei Nichtansprechen ausgeschöpft werden, inklusive der Augmentation mit Lithium und Antipsychotika.
- ↑↑ „soll“: starke Empfehlung    ↑ „sollte“: abgeschwächte Empfehlung    ↔ „kann“: offene Empfehlung    🗨️ Gemeinsame Entscheidungsfindung

Serotonin



Serotonin  
Noradrenalin  
Dopamin

Glutamat ?



# Die Rolle der glutamatergen Neurotransmission bei Depressionen

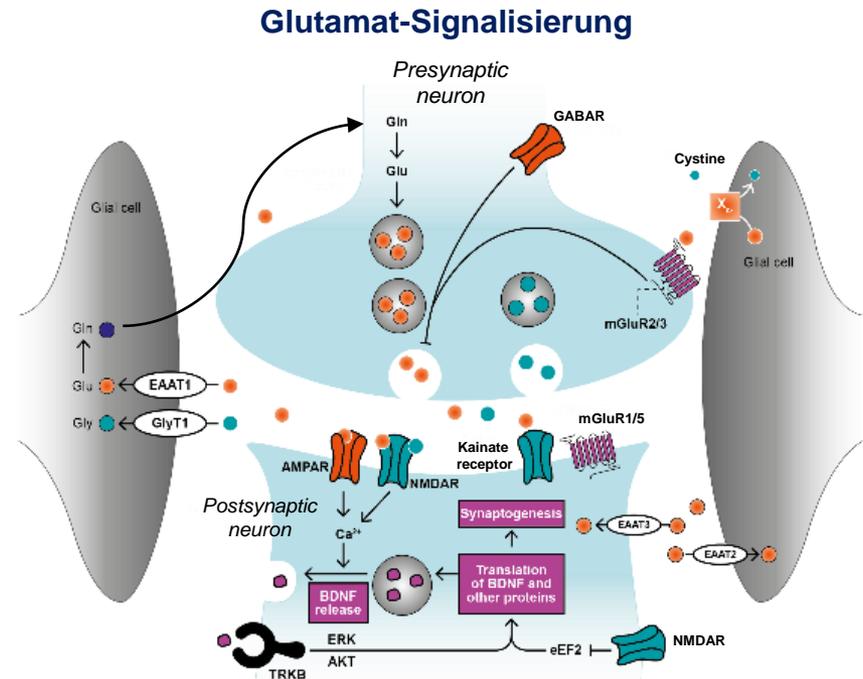
Die Arzneimittelforschung geht über die Monoaminsysteme hinaus, wobei der Schwerpunkt auf Glutamat liegt.

## Glutamat

Der am häufigsten vorkommende **exzitatorische Neurotransmitter** im Gehirn

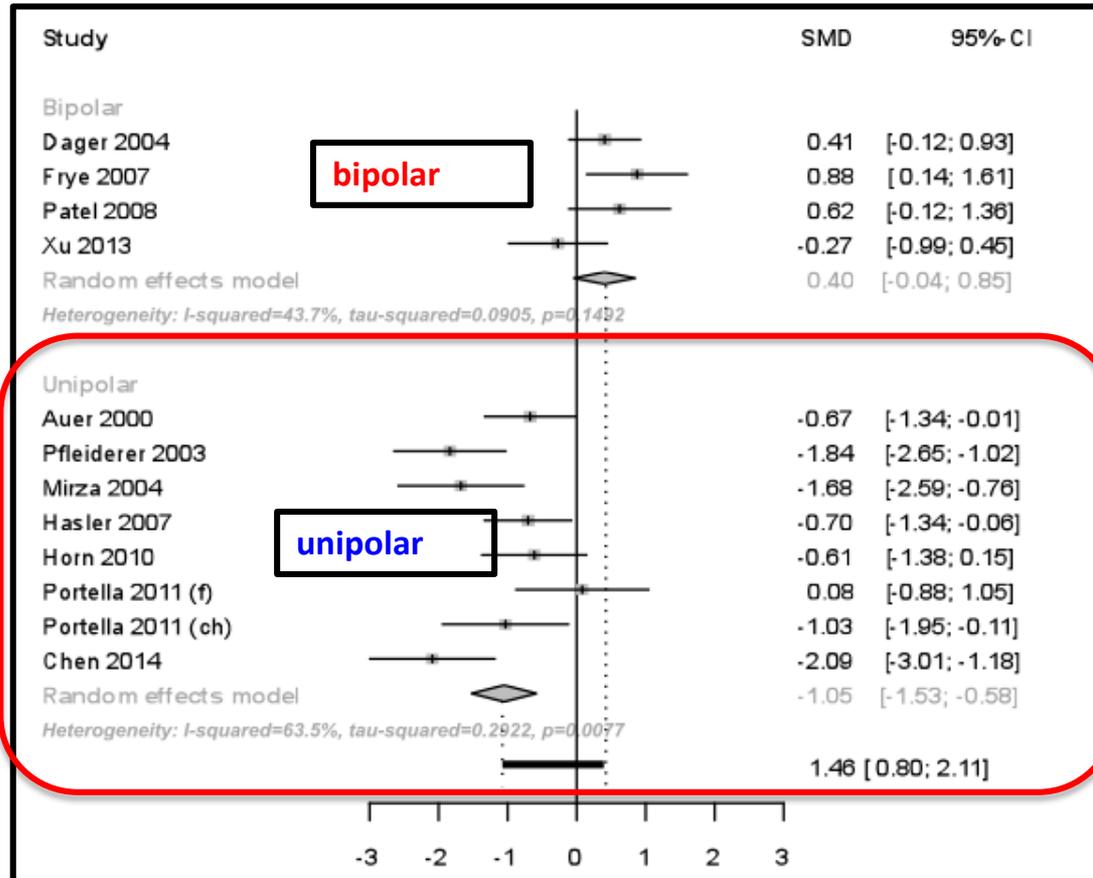
Entscheidend für **Informationsverarbeitung, Gedächtnis** und **neuronale Plastizität**

**Bindet an mehrere Rezeptoren** einschließlich NMDAR und AMPAR, die zur **Synaptogenese** führen, und metabotrope Glutamatrezeptoren

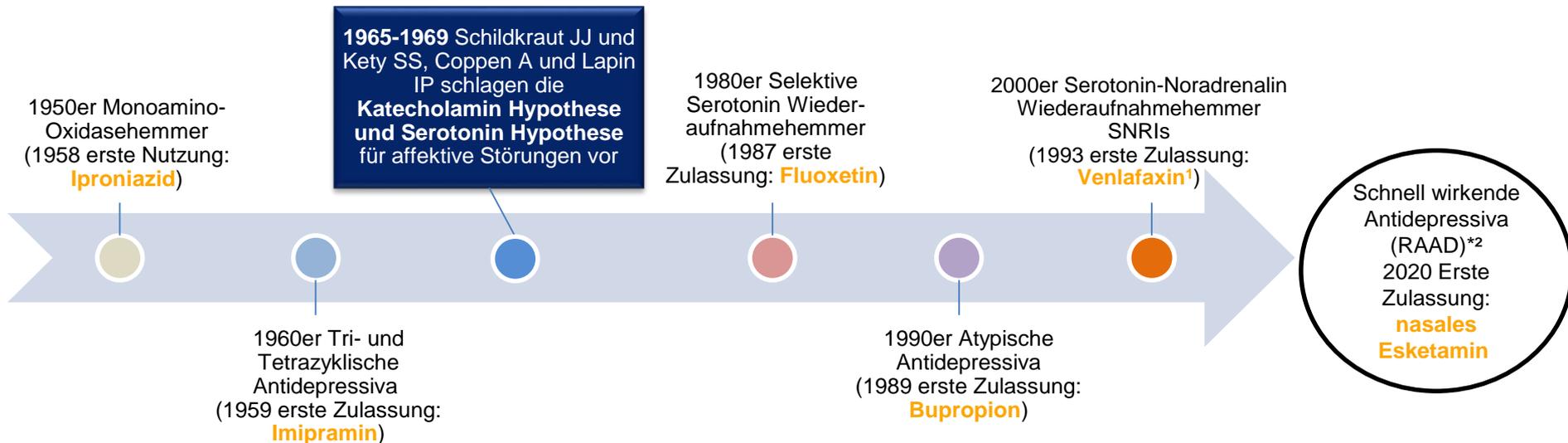


**AKT**, Proteinkinase B; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor; **BDNF**, brain-derived neurotrophic factor; **EAAT**, exzitatorischer Aminosäure-Transporter; **eEF2**, eukaryotischer Elongationsfaktor 2; **ERK**, extrazelluläre signalregulierte Kinase; **GABAR**, Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor; **Gln**, Glutamin; **Glu**, Glutamat; **Gly**, Glycin; **NMDAR**, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; **TRKB**, Tropomyosin-bezogene Kinase B

# MDD-MRS: Glutamat-Reduktion im ACC



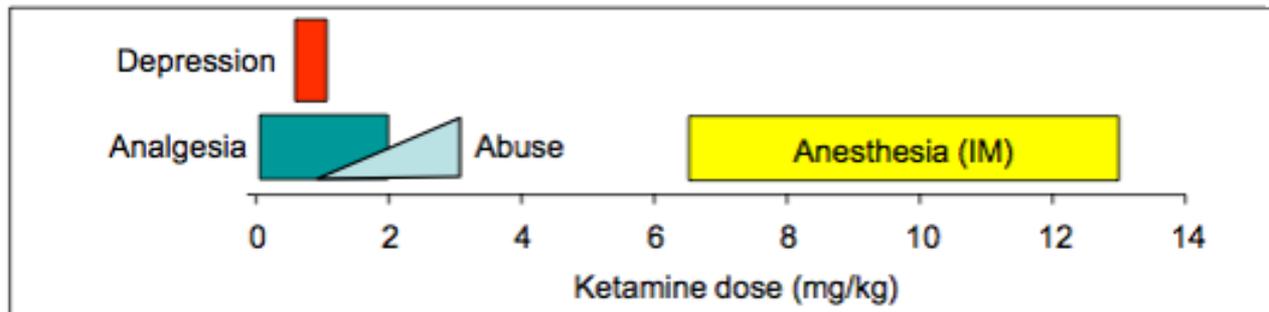
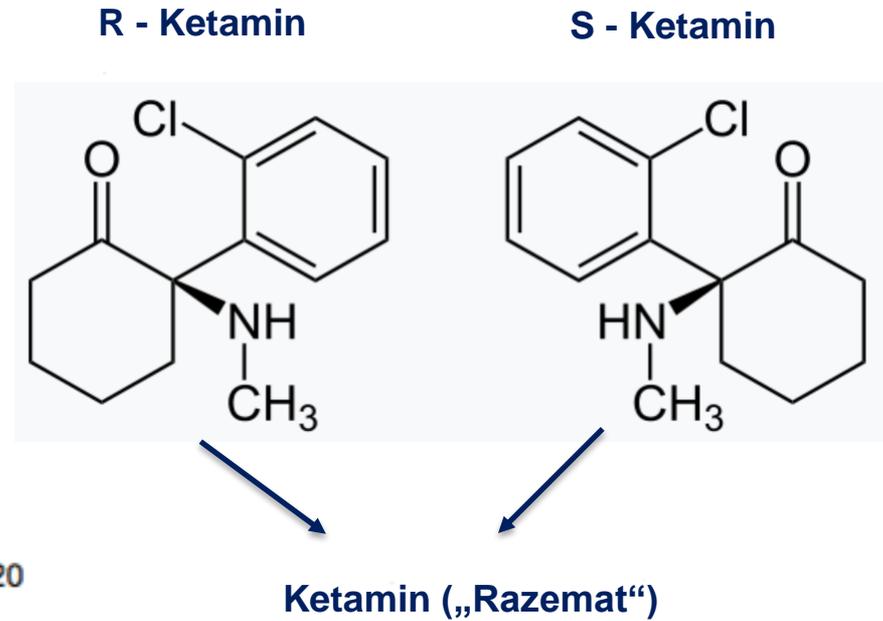
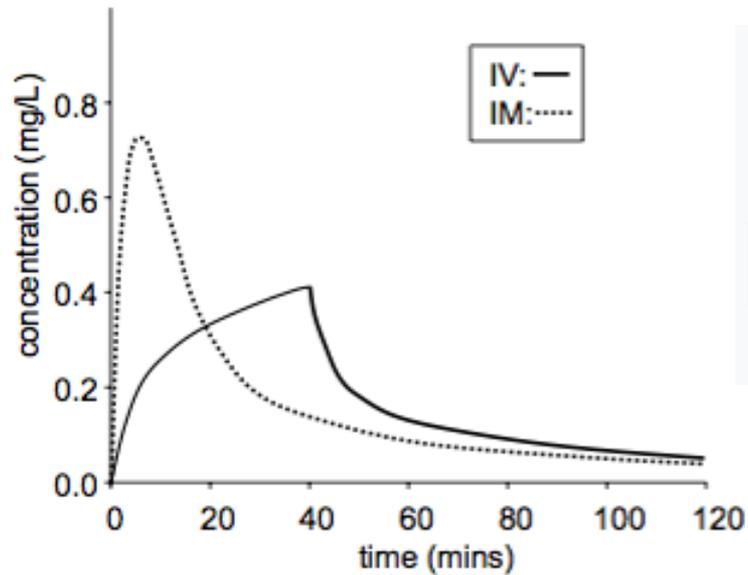
# Verschiedene Antidepressiva in ihrer zeitlichen Entwicklung



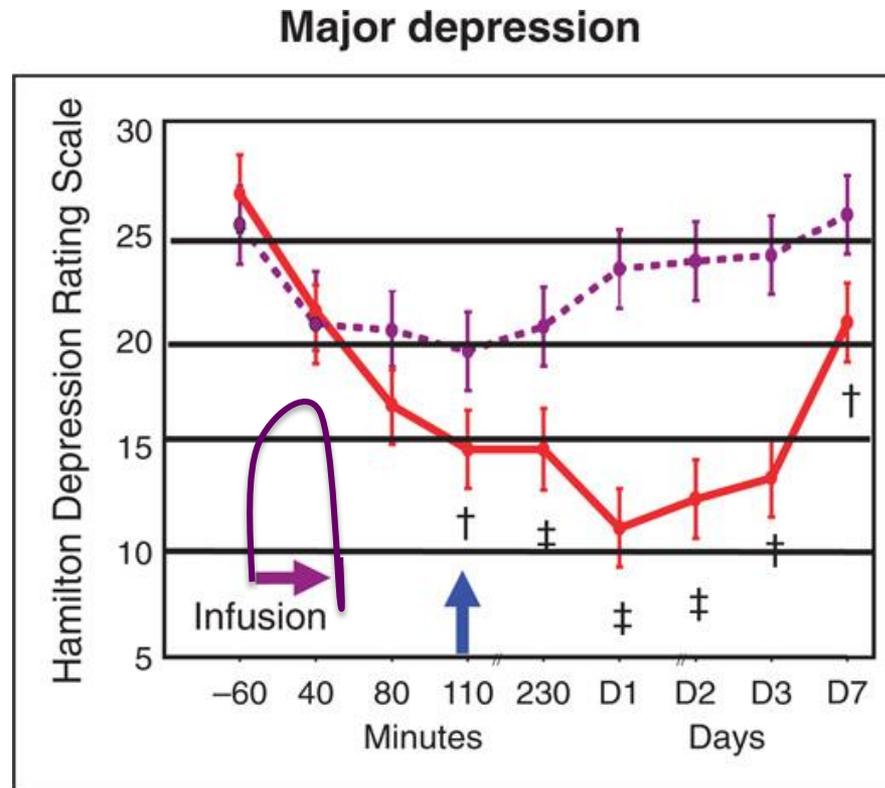
\*Rapid-Acting Antidepressants

<sup>1</sup>Hillhouse TM & Porter JH Exp Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;23(1), <sup>2</sup>Wilkinson ST, Sanacora G, Drug Discov. Today 2019 24(2).

# Ketamin



# Ketamin für TRD - Einzeldosis

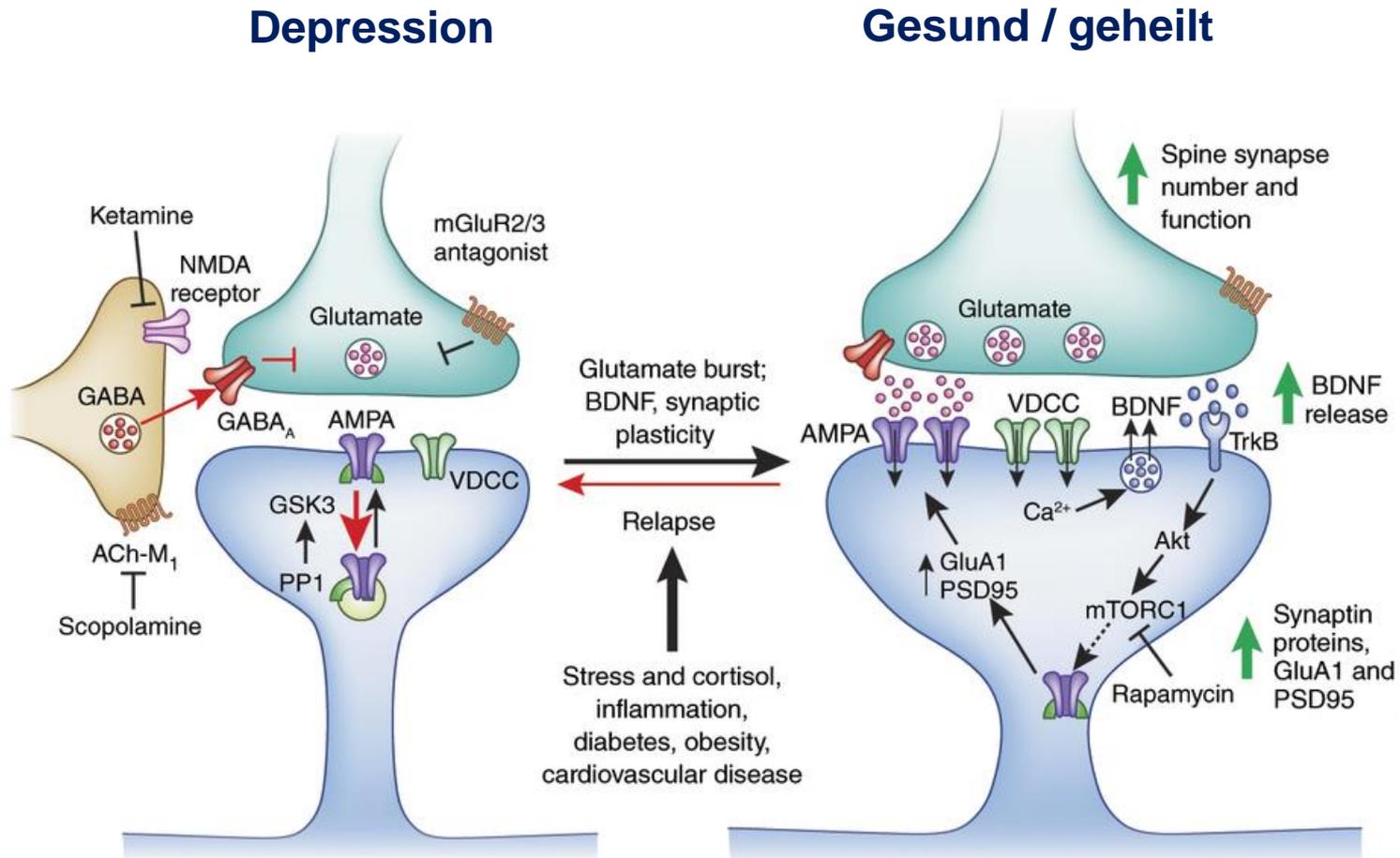


‡ $P < 0.001$ ; † $P < 0.01$ ; and \* $P < 0.05$ .

Akute + vorübergehende  
Netzstörung

Verzögerte + anhaltende  
Symptomverbesserung

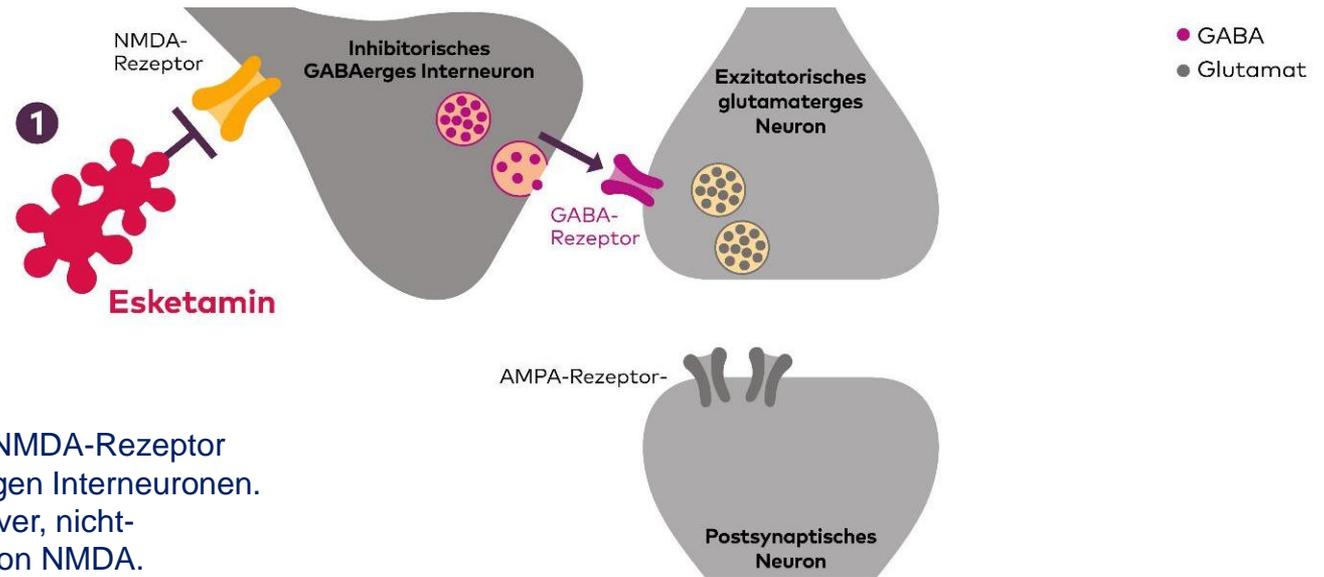
# Glutamathypothese der Depression



VDCC, voltage-dependent calcium channel

Duman et al Nat. Med. 2016 Mar;22(3):238-249

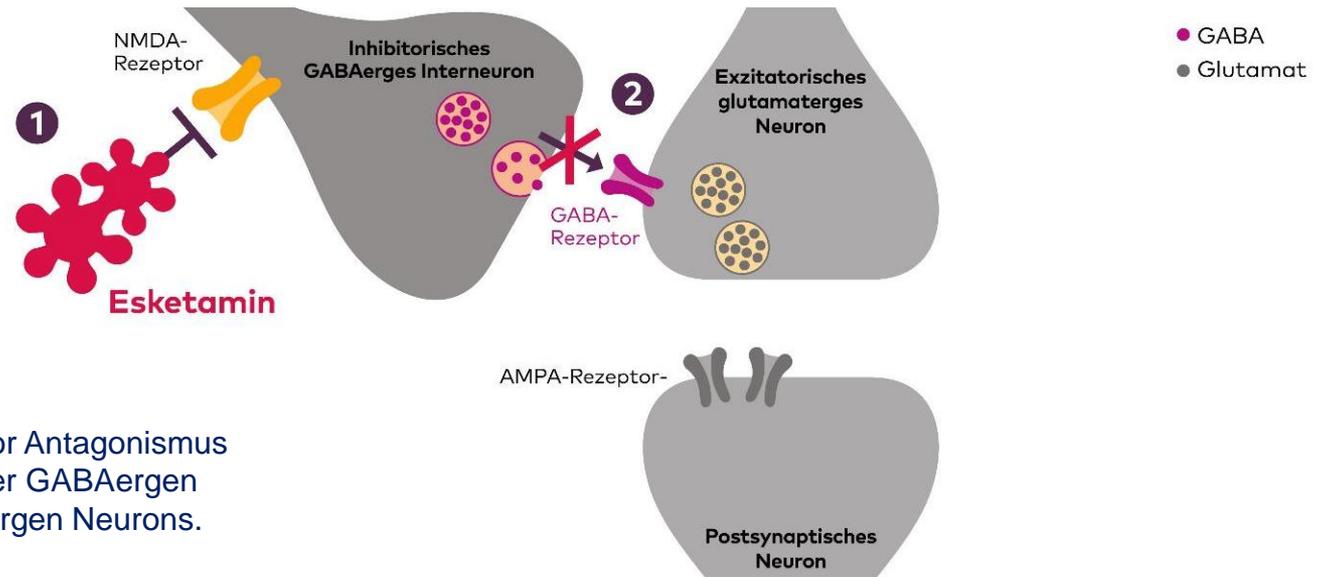
# Modulation der glutamatergen Signalübertragung



- 1 Esketamin blockiert den NMDA-Rezeptor anhemmenden, GABAergen Interneuronen. Es agiert als nicht-selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist von NMDA.

**NMDA**, N-Methyl-D-Aspartat; **GABA**, Gamma-Aminobuttersäure; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure; **BDNF**, Brain-derived neurotrophic factor

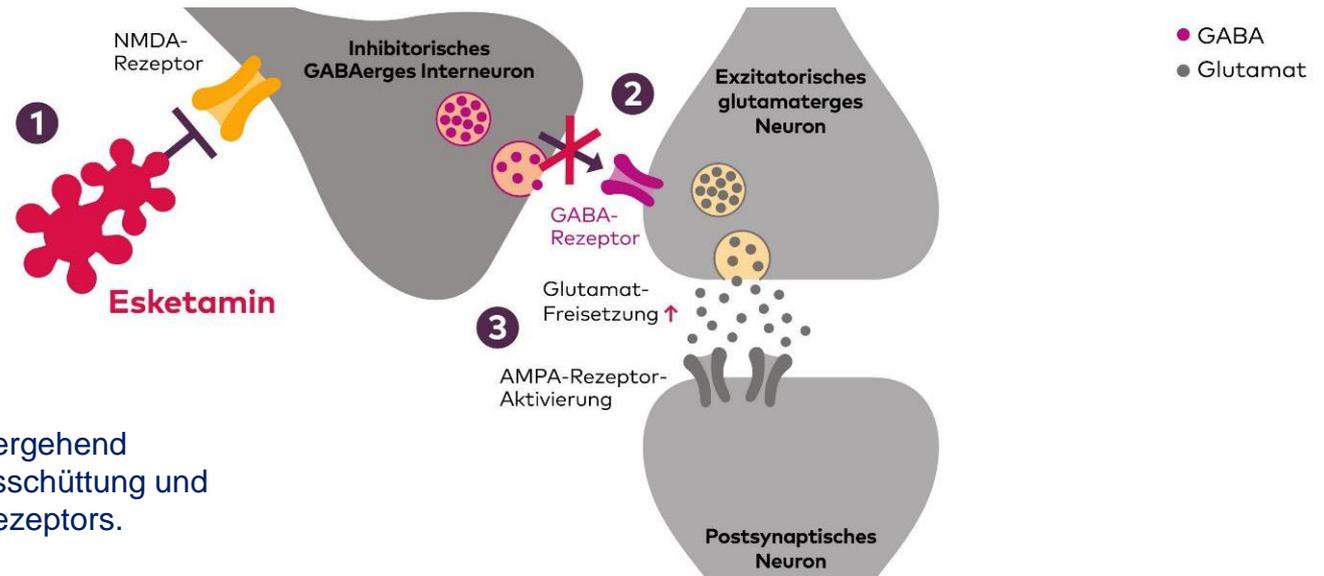
# Modulation der glutamatergen Signalübertragung



- 2 Über den NMDA-Rezeptor Antagonismus erfolgt eine Aufhebung der GABAergen Hemmung des glutamatergen Neurons.

**NMDA**, N-Methyl-D-Aspartat; **GABA**, Gamma-Aminobuttersäure; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure; **BDNF**, Brain-derived neurotrophic factor

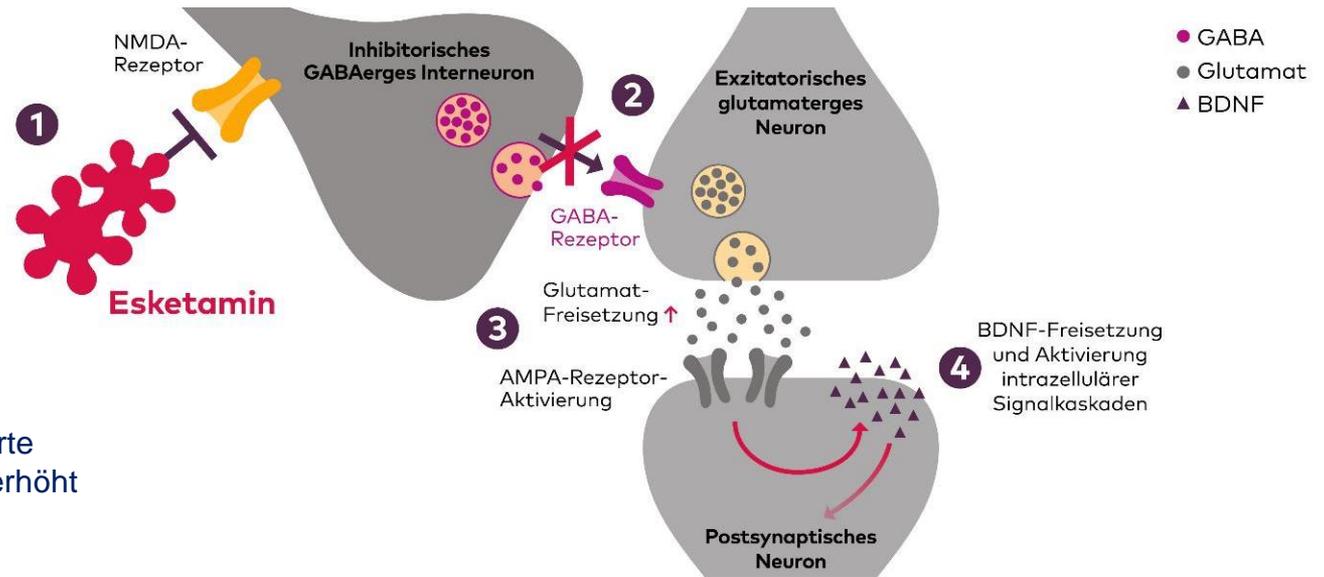
# Modulation der glutamatergen Signalübertragung



- 3** Dies führt zu einer vorübergehend verstärkten Glutamat-Ausschüttung und Aktivierung des AMPA-Rezeptors.

**NMDA**, N-Methyl-D-Aspartat; **GABA**, Gamma-Aminobuttersäure; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure; **BDNF**, Brain-derived neurotrophic factor

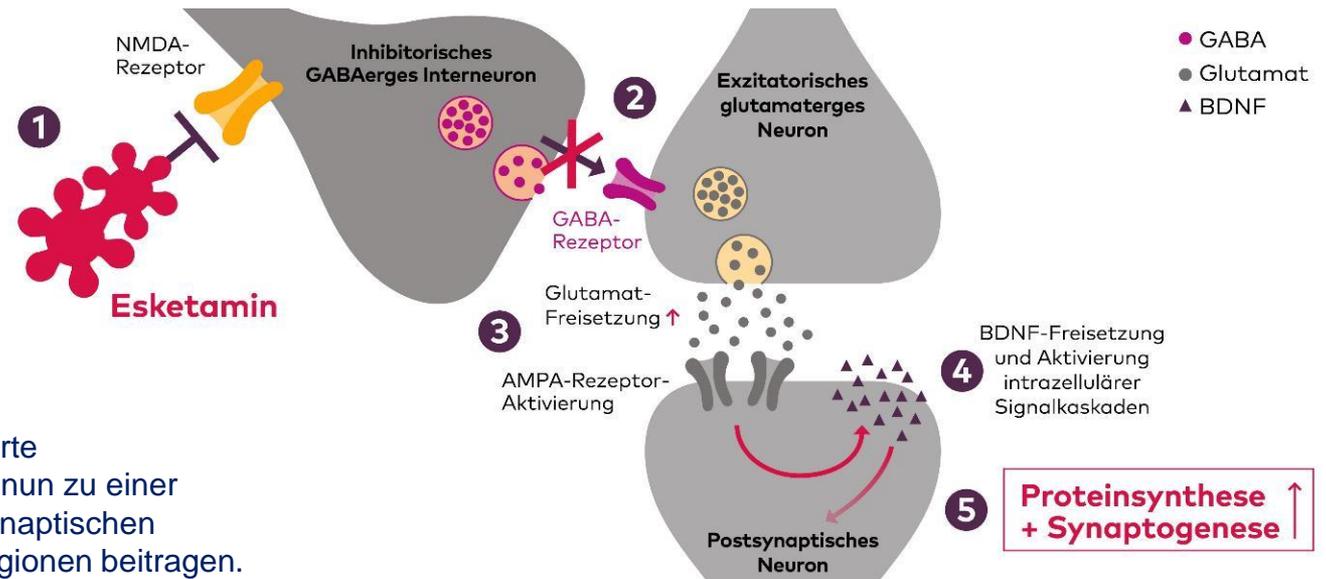
# Modulation der glutamatergen Signalübertragung



- 4** Die Neurotrophin-induzierte Signalweiterleitung wird erhöht (z.B. BDNF)

**NMDA**, N-Methyl-D-Aspartat; **GABA**, Gamma-Aminobuttersäure; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure; **BDNF**, Brain-derived neurotrophic factor

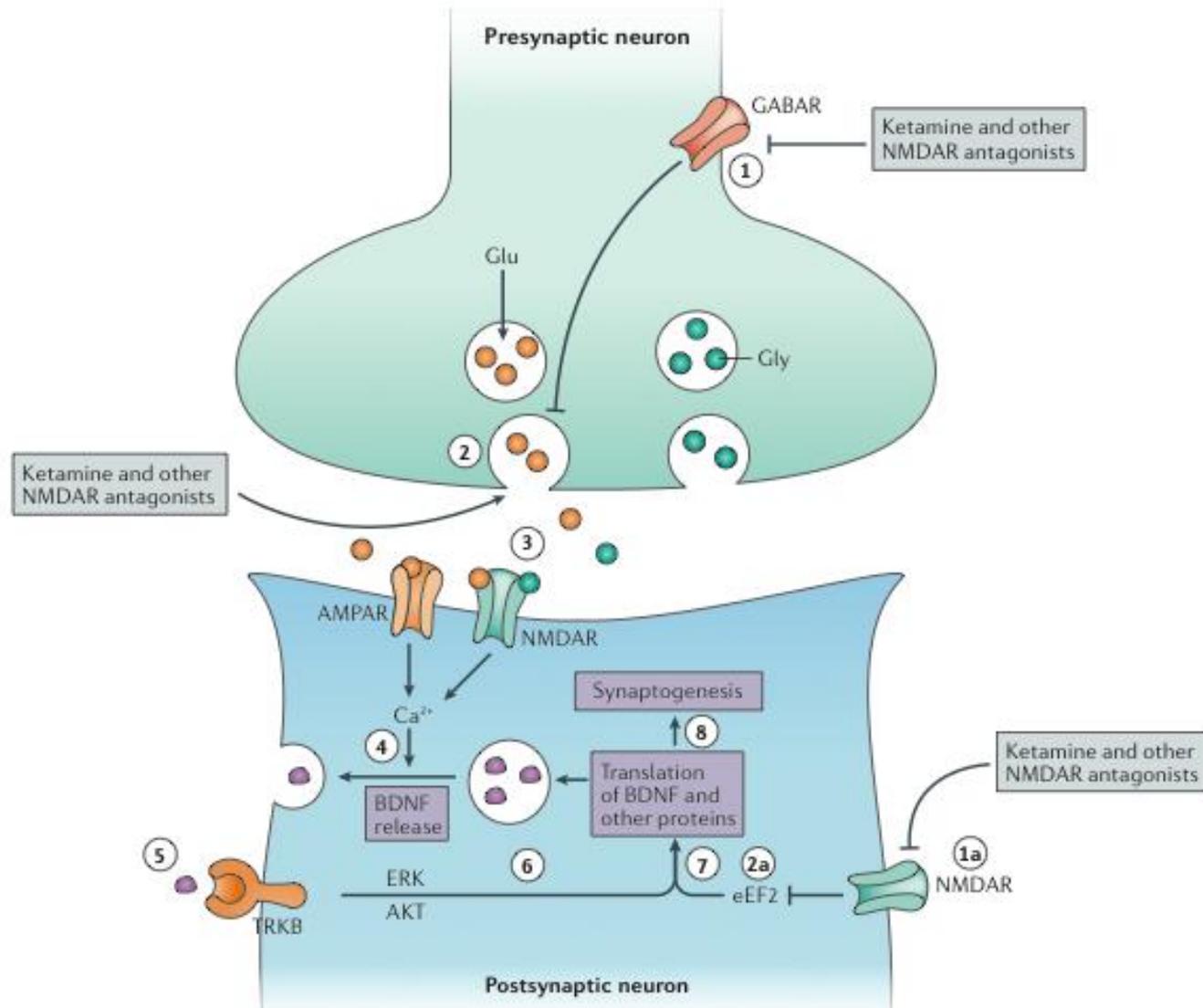
# Modulation der glutamatergen Signalübertragung



- 5** Die Neurotrophin-induzierte Signalweiterleitung kann nun zu einer Wiederherstellung der synaptischen Funktionen in den Hirnregionen beitragen.

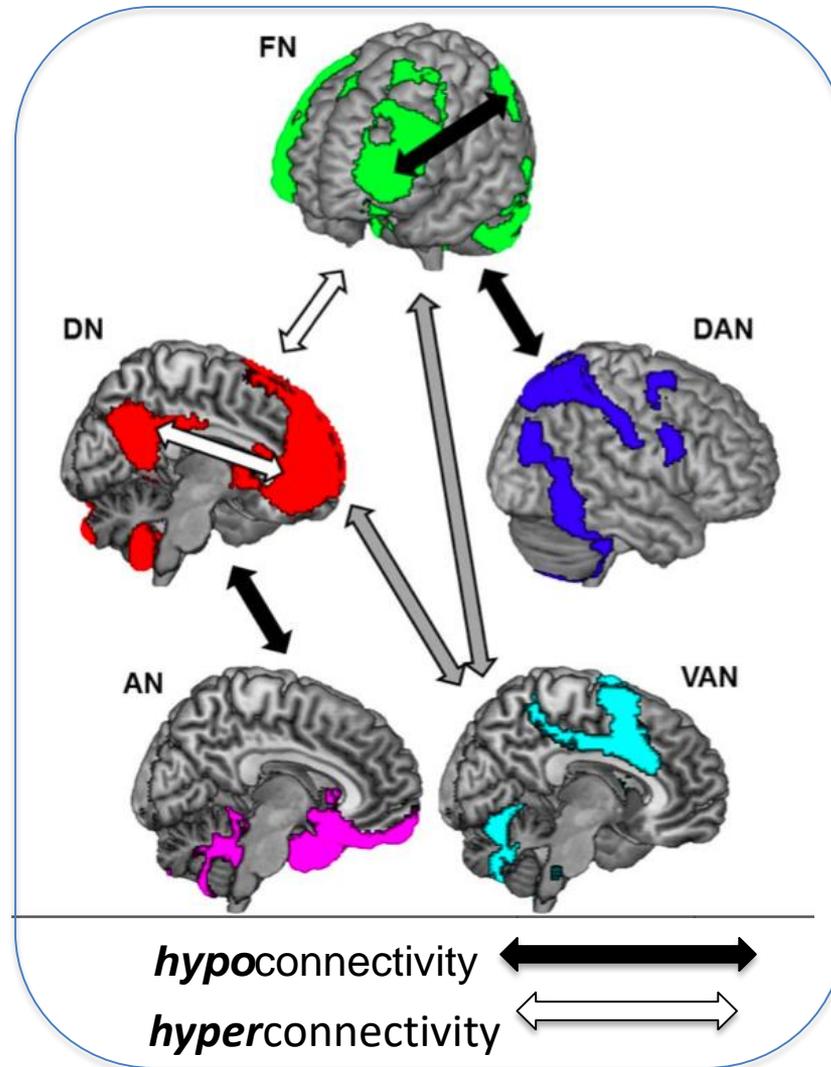
**NMDA**, N-Methyl-D-Aspartat; **GABA**, Gamma-Aminobuttersäure; **AMPA**,  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure; **BDNF**, Brain-derived neurotrophic factor

# Effekte der NMDA Blockade

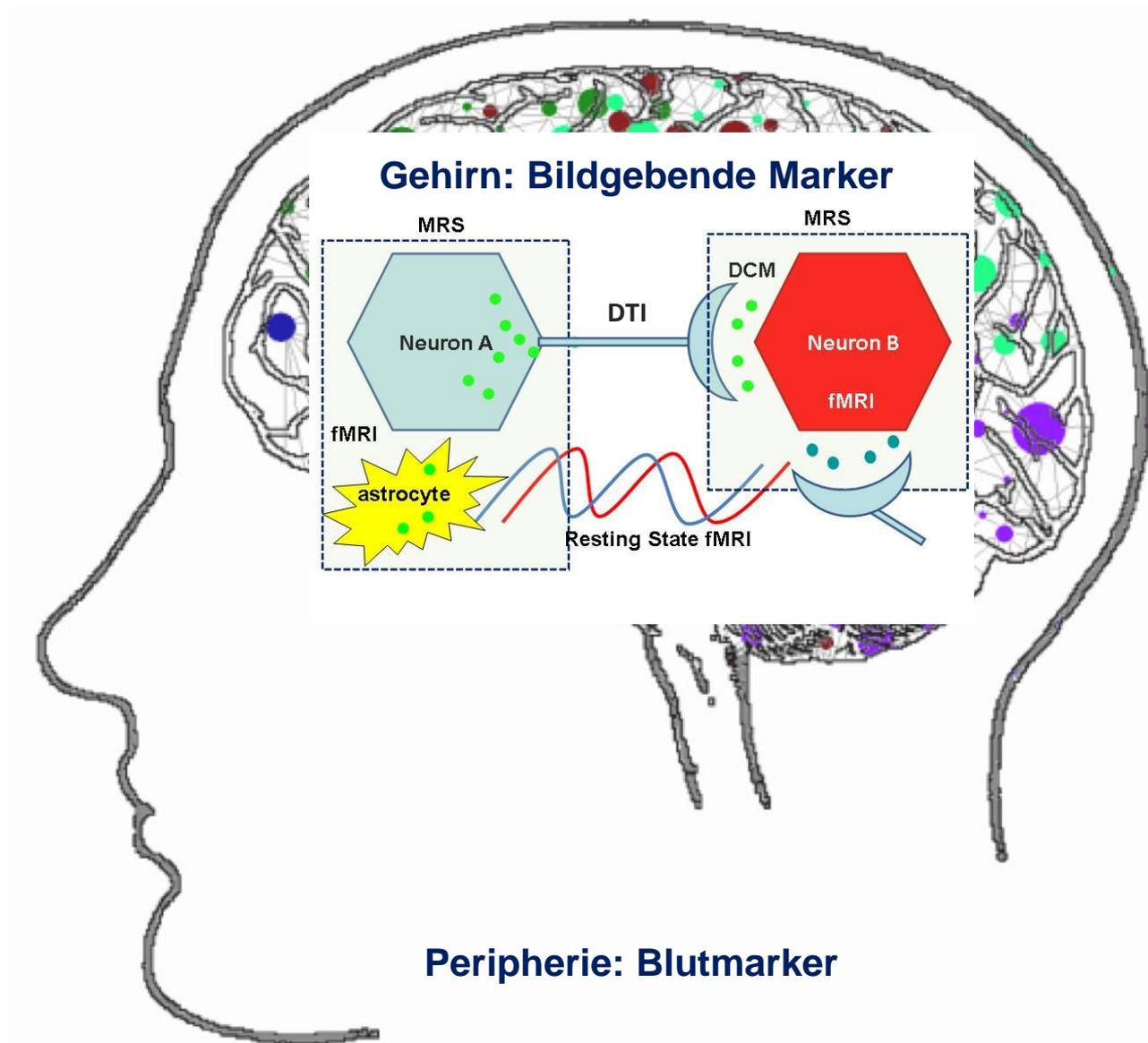


# Biomarker für Depressionen

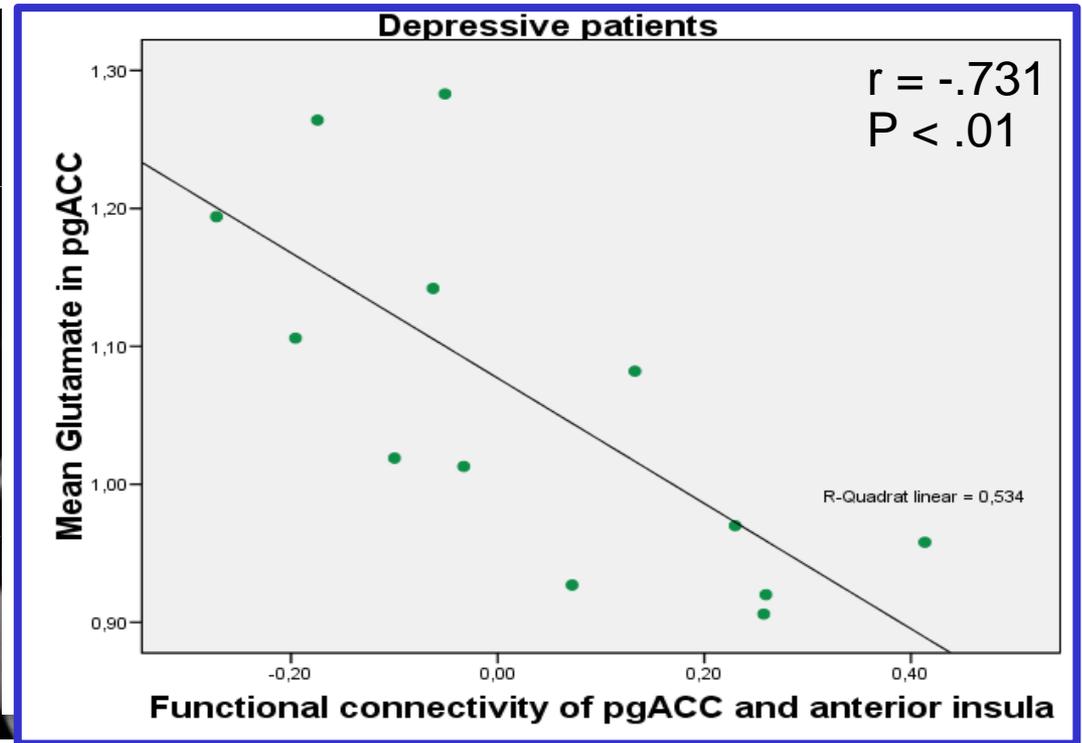
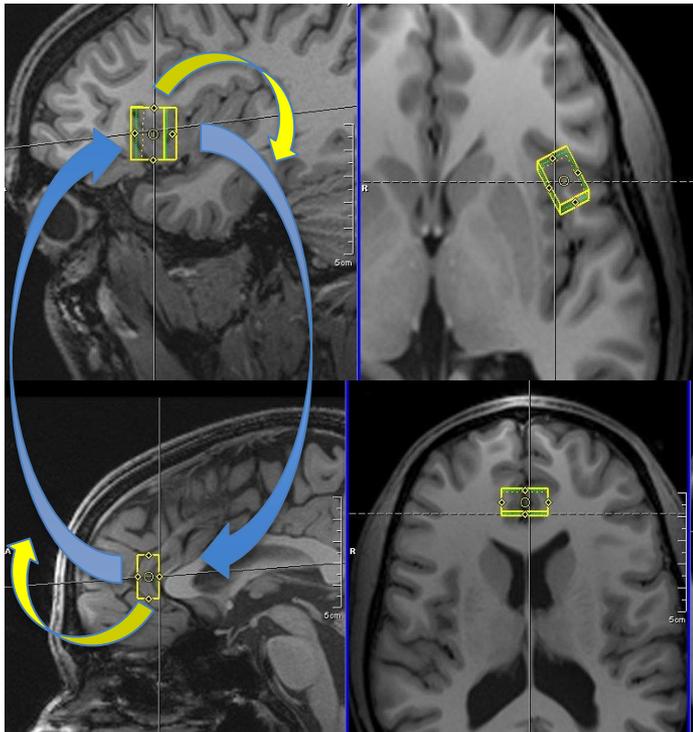
25 Studien  
(556 MDD vs 518 HC)



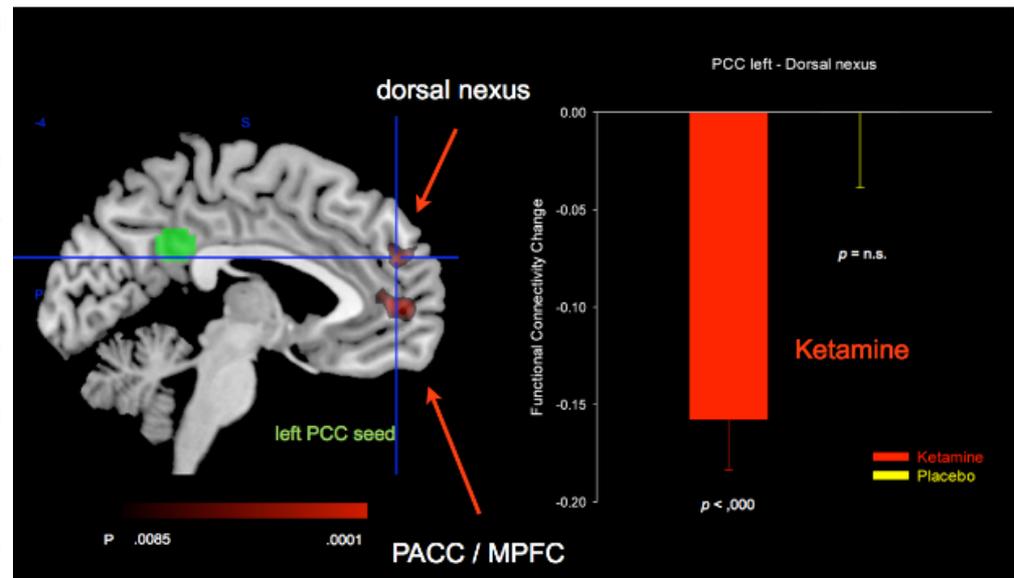
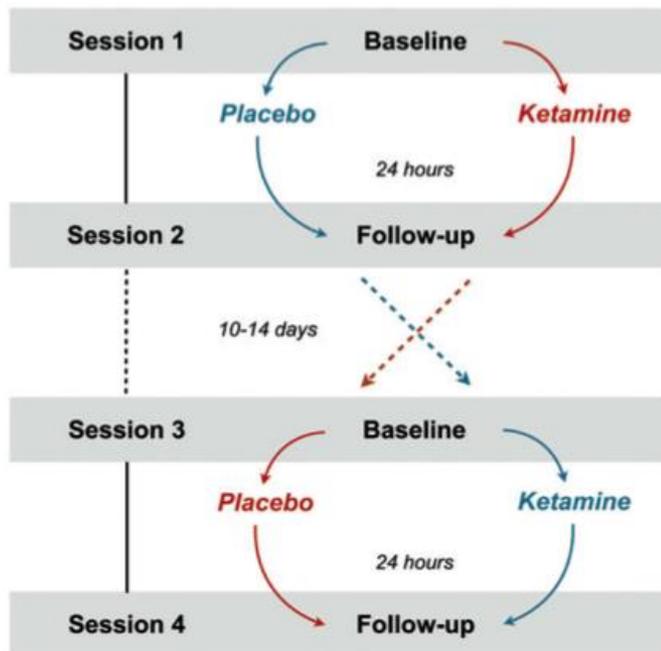
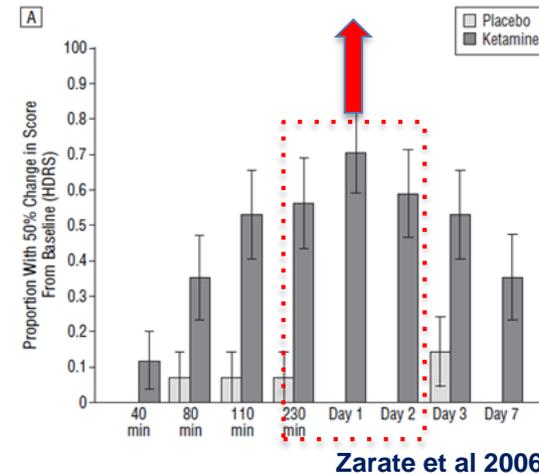
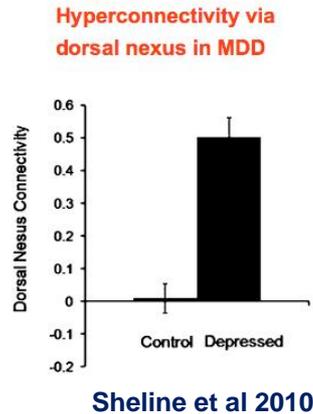
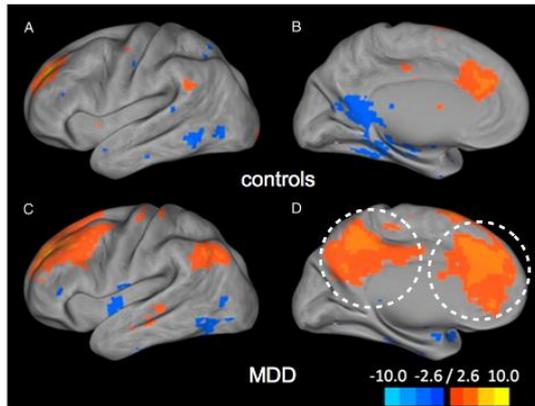
# Biomarker beim Menschen



# Erhöhte funktionelle Konnektivität bei erniedrigtem Glutamat bei Depressiven

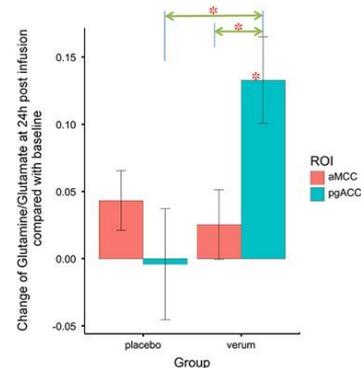
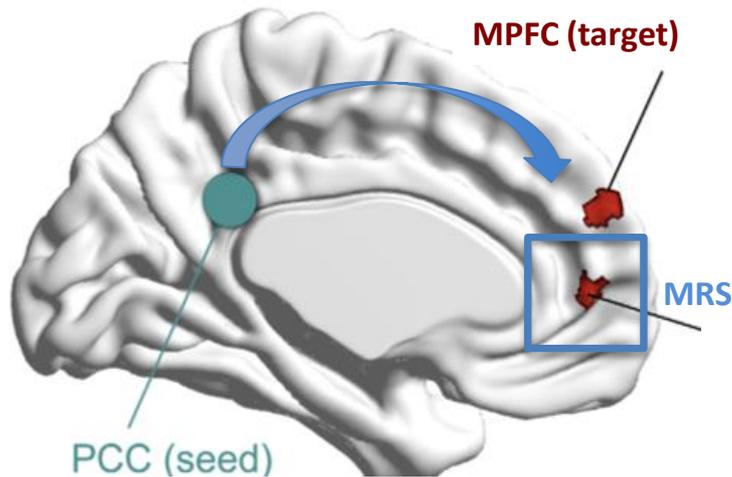


# Überwachung: Verminderte Konnektivität 24h nach Ketamin i.v.

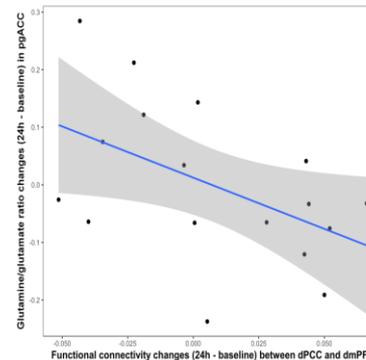


Scheidegger et al, 2013

# MRS-Veränderungen korrelieren mit Veränderungen der funktionellen Konnektivität



Ketamin† führte zu einer signifikanten Veränderung des Glutamin/Glutamat-Verhältnisses nach 24 Stunden<sup>1</sup>



Verringerung der funktionellen Konnektivität zwischen dmPFC und dPCC korreliert mit erhöhtem Glutamin/Glutamat-Verhältnis<sup>2</sup>

† In Großbritannien nicht für MDD oder MDD-bezogene psychiatrische Notfälle zugelassen

\* $p < 0.05$  vs Placebo

**aMCC**, anteriorer mittlerer cingulärer Cortex; **dmPFC**, dorsaler präfrontaler Cortex; **dPCC**, dorsaler posteriorer cingulärer Cortex; **MDD**, schwere depressive Störung; **MPFC**, medialer präfrontaler Cortex; **MRS**, Magnetresonanzspektroskopie; **PCC**, posteriorer cingulärer Cortex.

Gehirn-Diagramm entwickelt von Prof. Martin Walter

<sup>1</sup>Li M, et al. Neuropsychopharmacology 2017;42:1201-9; <sup>2</sup>Li M, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2020;2:207-216.

# Glutamaterge Regulierung neuronaler Netzwerke

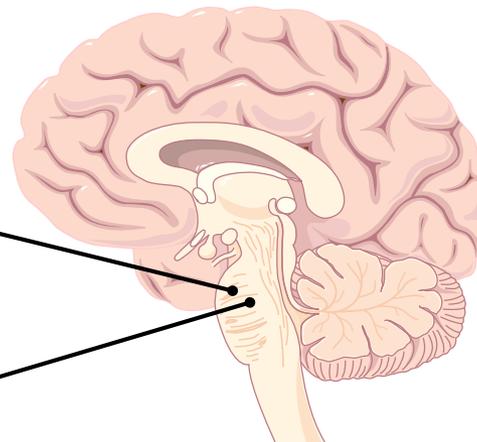


Das glutamaterge System könnte eine Rolle bei der Regulierung der monoaminergen Neuronen spielen<sup>1-3</sup>

Es gibt **glutamaterge** Projektionen zum dorsalen Raphe-Kern und zum Locus coeruleus<sup>1,4,5</sup>

**Dorsaler Raphe-Kern:** serotonerge Funktion; Zusammenhang mit Stress und emotionaler Verarbeitung; beteiligt an der Pathophysiologie affektiver Störungen<sup>1</sup>

**Locus coeruleus:** noradrenerge Funktion; spielt eine Rolle beim Lernen, beim Gedächtnis und bei der Verhaltensflexibilität; beteiligt an vielen neuropsychiatrischen Störungen<sup>4</sup>



**Glutamaterge Innervation** könnte für die **Serotoninfreisetzung** im Vorderhirn wichtig sein<sup>1,\*</sup>

MDD kann mit einem **erhöhten glutamatergen Input** in den **Locus coeruleus** verbunden sein<sup>2</sup>

NMDAR-Antagonisten **verringern die Aktivität des Locus coeruleus**; dies könnte eine Rolle bei der **Vermittlung der Wirksamkeit** von Antidepressiva spielen, die auf Glutamat abzielen<sup>2</sup>

\*Das Vorderhirn umfasst den frontalen Kortex, das dorsale Striatum, das Septum, die Amygdala, den Hypothalamus, den dorsalen Hippocampus und den ventralen Hippocampus<sup>6</sup>

**MDD**, Major Depressive Disorder; **NMDAR**, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor.

<sup>1</sup>Soiza-Reilly M, Commons KG. J Chem Neuroanat 2011;41:247–55; <sup>2</sup>Chandley MJ, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17:1569–78; <sup>3</sup>Liu B, et al. Front Cell Neurosci 2017;11:305; <sup>4</sup>Bari BA, et al. Neural Regen Res 2020;15:1006–13; <sup>5</sup>Schwartz TL, et al. Frontiers in Pharmacol 2012;3:195; <sup>6</sup>Zoicas I, et al. Cells 2020;9:E1244.

# Korrelate und Prädiktoren einer akuten Unterbrechung der neuronalen Verbindung

Unterschiedliche Expression von **NMDAR-Untereinheiten** bei Patienten mit MDD<sup>1</sup>

## Kortikal<sup>1</sup>

**Perirhinaler und präfrontaler Kortex:** verminderte Transkription der NR2A- und NR2B-Untereinheiten

**Präfrontaler und superiorer temporaler Kortex:** verminderte NR1-Untereinheiten

## Subkortikal<sup>1</sup>

**Locus coeruleus:** erhöhte NR2B- und NR2C-Untereinheiten

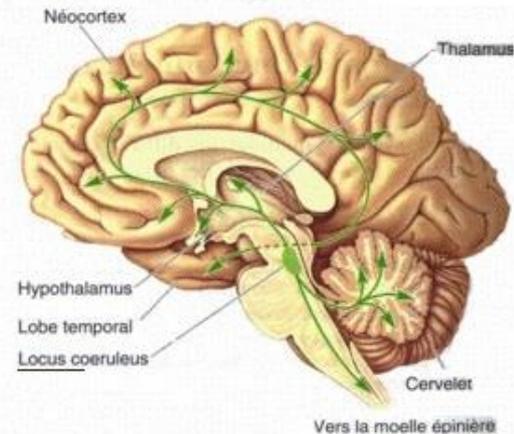
**Amygdala:** erhöhte NR2A-Untereinheiten

## Funktion<sup>1</sup>

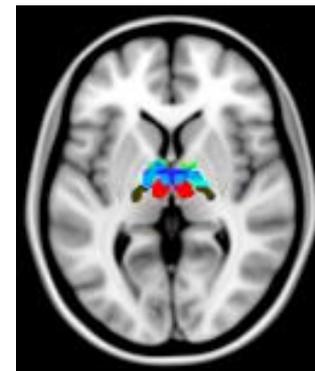
Die Untereinheiten NR1 und NR2 sind **erforderlich für funktionierende NMDAR**

MDD kann mit einer **NMDAR-Hyperfunktion** in subkortikalen Regionen und einer **Hypofunktion in kortikalen Regionen** verbunden sein

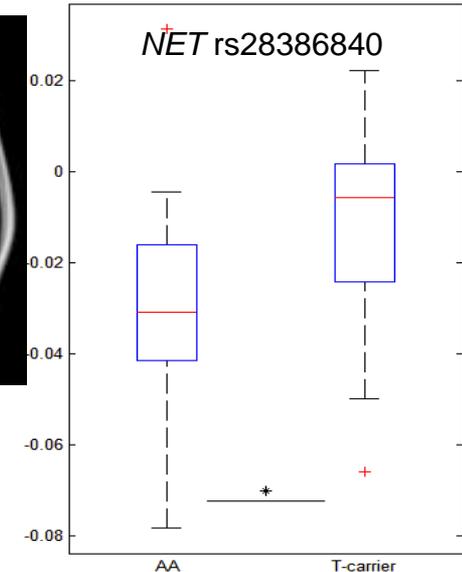
## Akute Unterbrechung der Verbindung - Locus Coeruleus (LC)



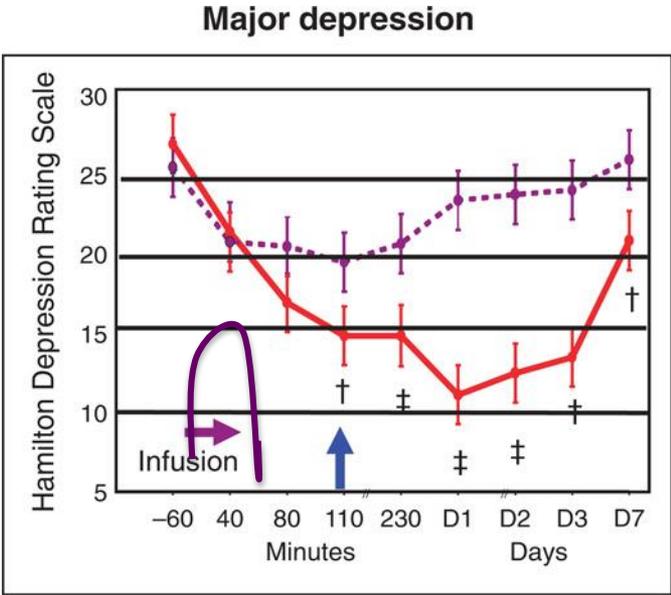
Fc change baseline - 1h post-ketamine, NET [AA] und [AT,TT]



**Reduced FC  
LC -Thalamus**



# Esketamin bei TRD: Biphasische Wirkungsweise



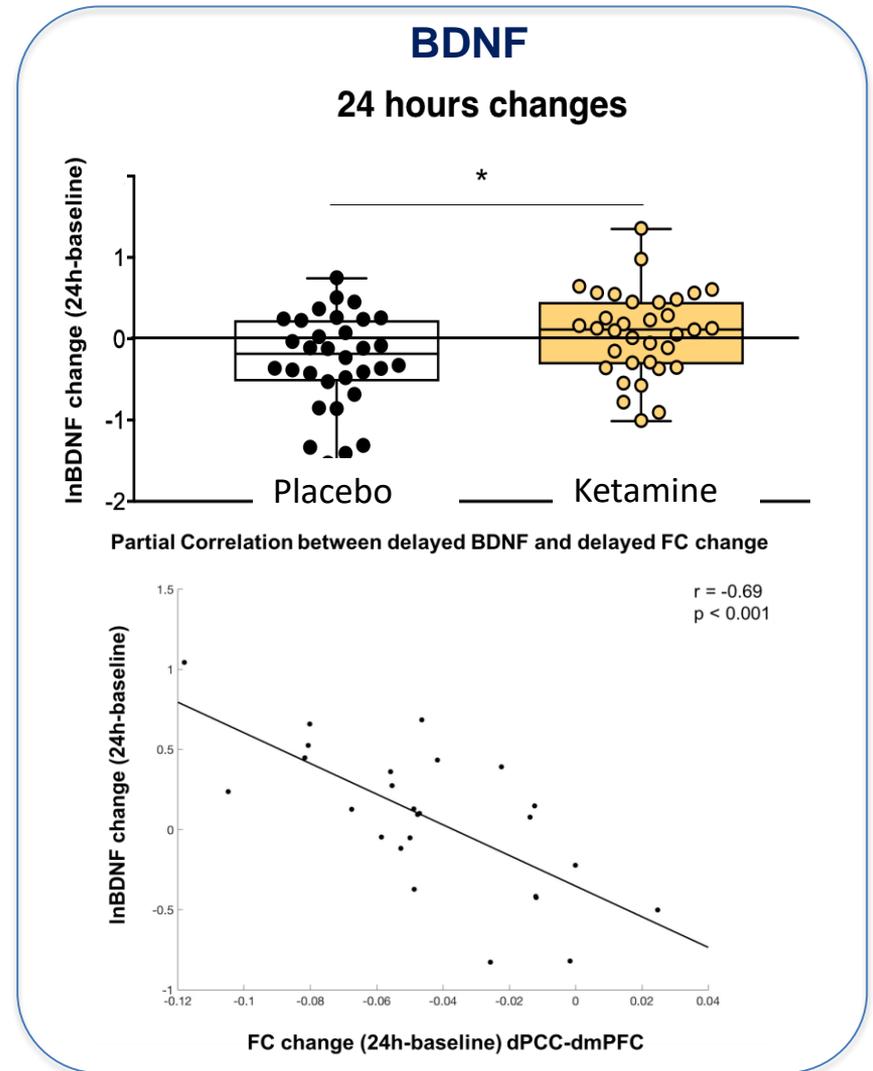
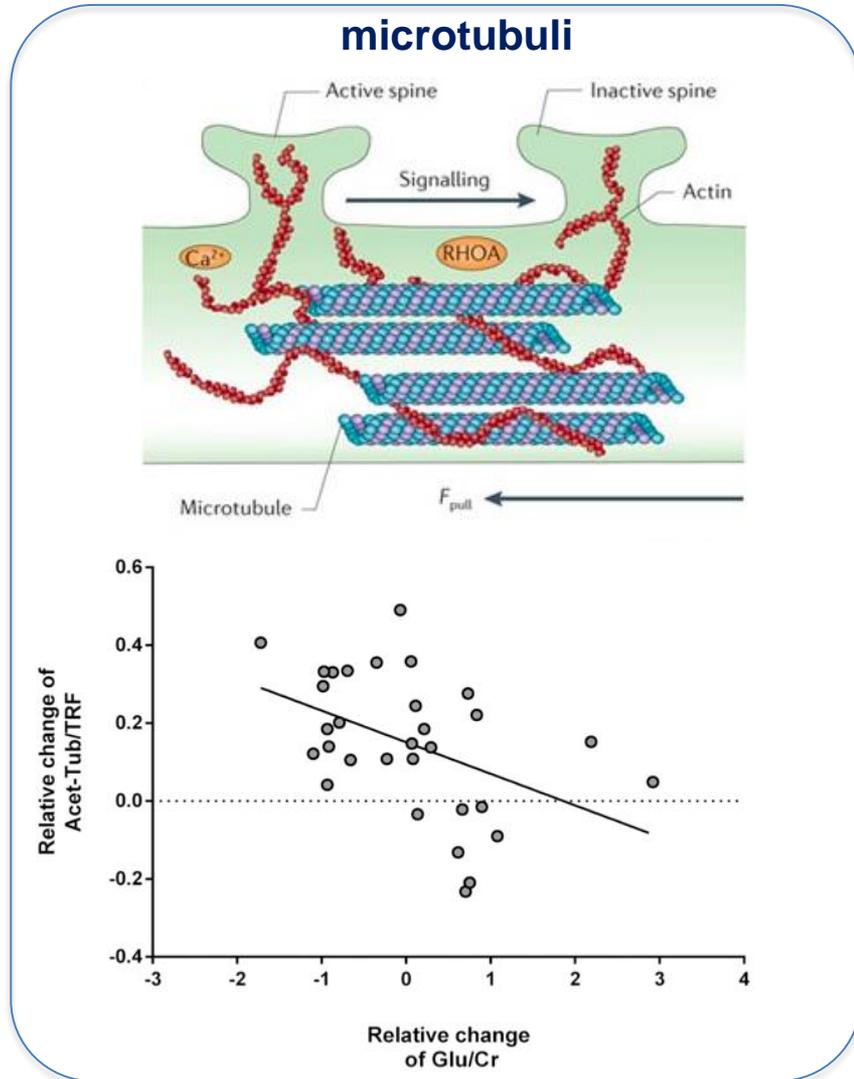
‡ $P < 0.001$ ; † $P < 0.01$ ; and \* $P < 0.05$ .

Akute + vorübergehende  
Netzstörung

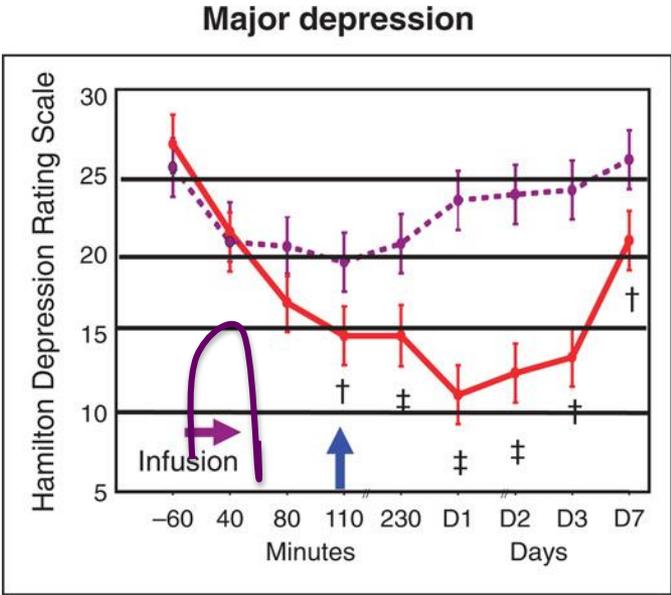
Verzögerte + anhaltende  
Symptomverbesserung



# Zelluläre Korrelate von multimodalen Netzwerkveränderungen



# Esketamin bei TRD: Biphasische Wirkungsweise



‡ $P < 0.001$ ; † $P < 0.01$ ; and \* $P < 0.05$ .

Akute + vorübergehende  
Netzstörung

Verzögerte + anhaltende  
Symptomverbesserung

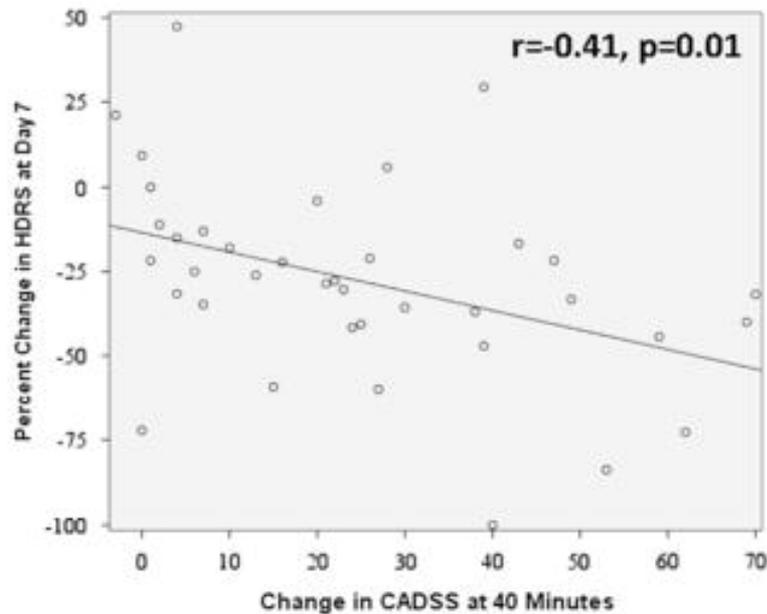


Multistage drug effects of ketamine in the treatment of major depression..

Walter M, Li S, Demenescu LR Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014 Nov;.

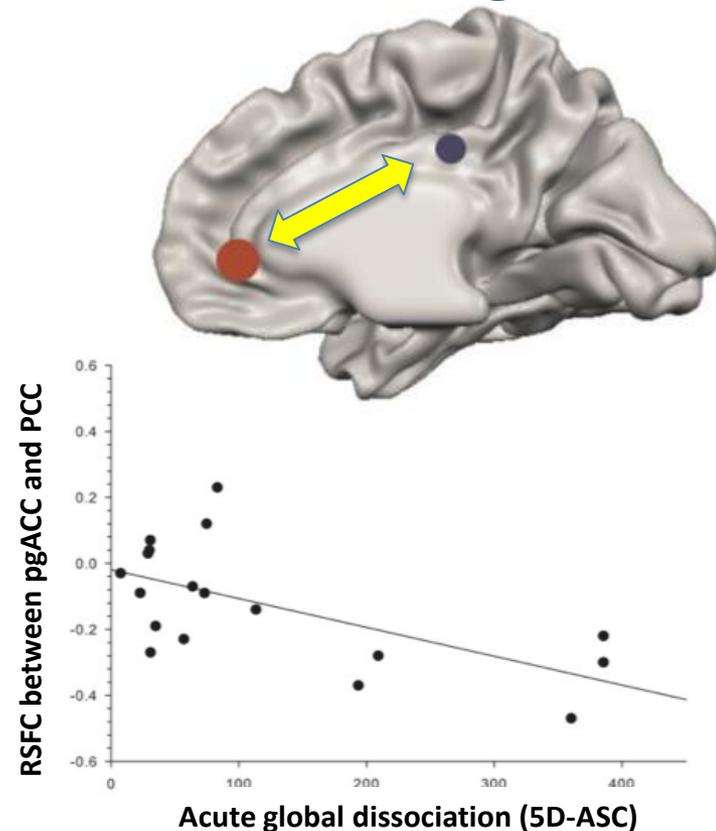
# Vorhersage von Spätfolgen nach Ketamin

**Akute Dissoziation sagt klinische Wirkungen voraus:**



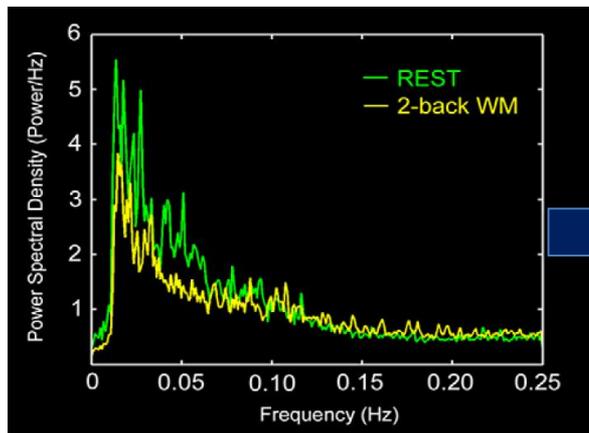
Luckenbaugh et al J Affect Disord. 2014; Apr 159:56-61

**Akute Dissoziation sagt neuronale Wirkungen voraus:**



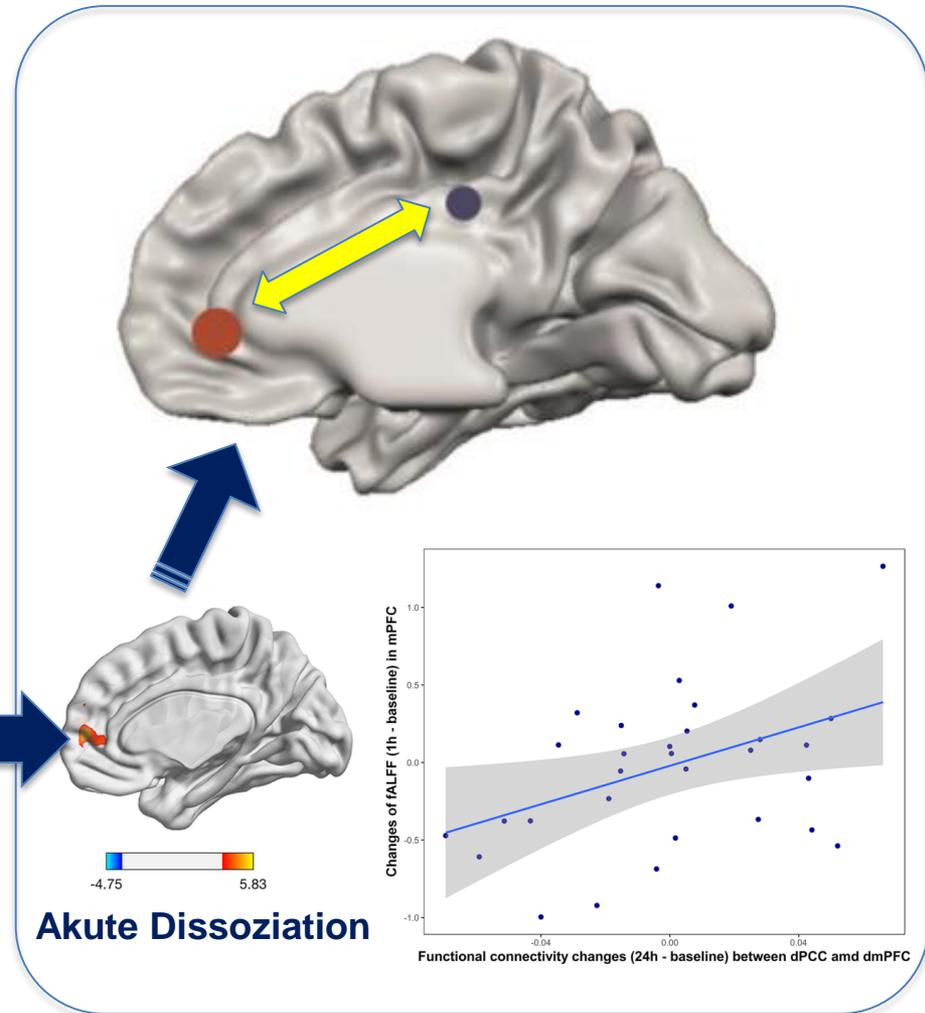
Lehmann et al Soc Cogn Affect Neurosci. 2016 Aug;11(8):1227-1235.

# Korrelate und Prädiktoren der Trennung vom Netz



CADSS

fALFF 1 Std. nach der Infusion - Basislinie



Akute Dissoziation

# Biphasische Wirkungsweise RADs

Akute Störung des Netzwerks:

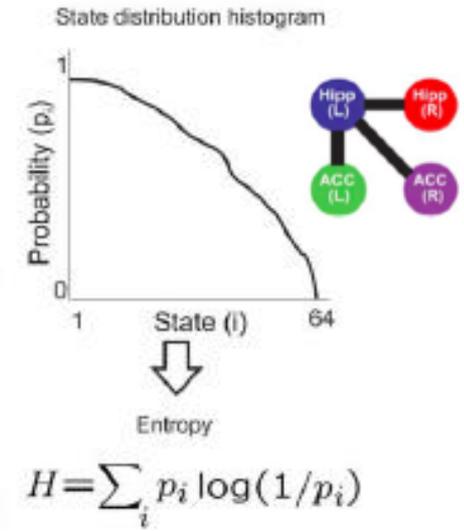
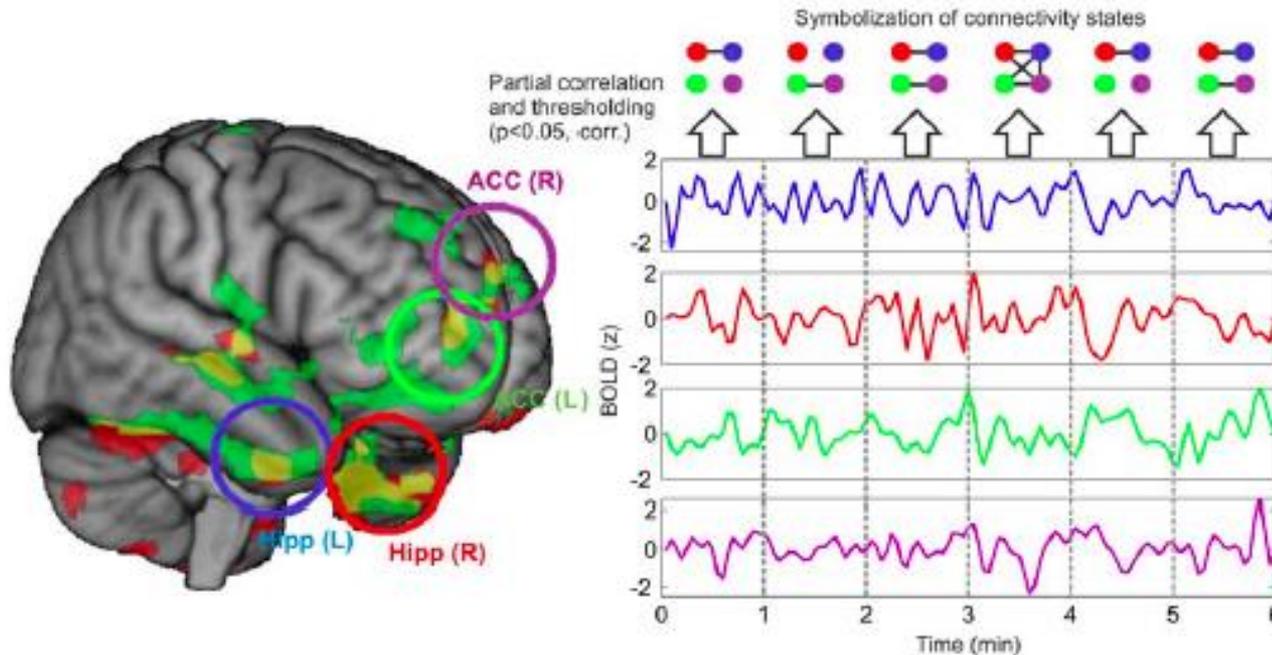
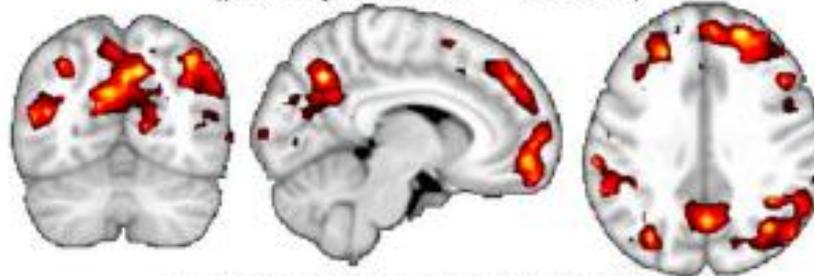
- Dämpft auffällige Symptome ✓
- Erhöht die Wahrscheinlichkeit von unterdrückten Zuständen ?
- Ermöglicht eine plastische Verstärkung dieser Zustände ✓

Verzögert auftretende Effekte:

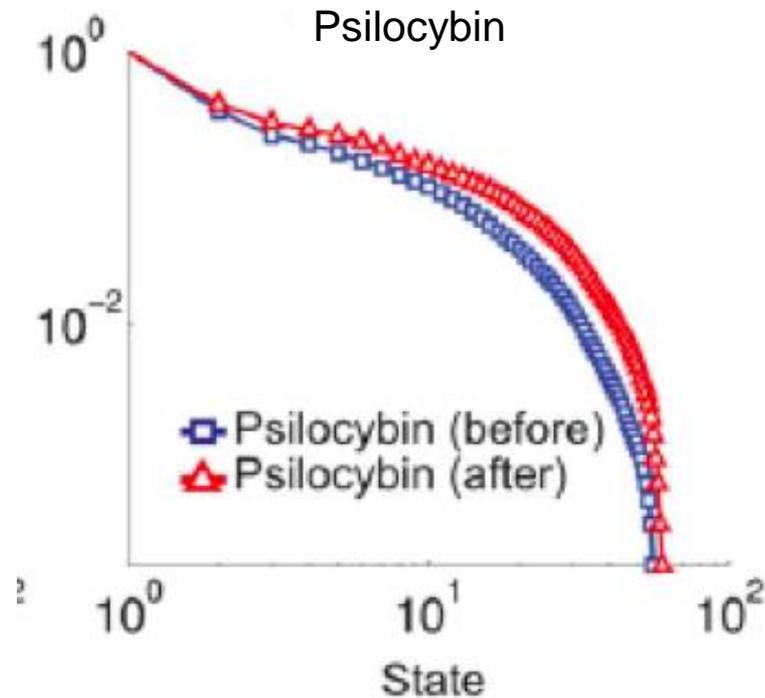
- Plastizitätsvorteile in metastabile alternative Netzwerkkonfigurationen einbauen ✓

# Akute Veränderungen der Auftrittswahrscheinlichkeit von funktionellen Hirnzuständen (Beispiel: Psilocybin)

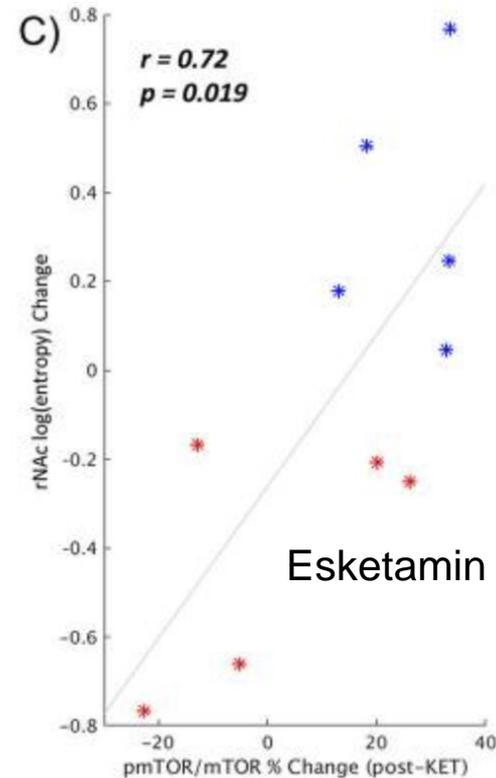
**A** Low frequency (0.01-0.1 Hz) power (LF)  
(psilocybin after < before)



# Effekte eine gesteigerten Auftrittswahrscheinlichkeit von Hirnzuständen



Tagliazucchi et al Human Brain Mapping. 2014; 35:5442-5456.



Roy et al J Psychopharmacol. 2021 Feb;35(2):168-177.

# Biphasische Wirkweise

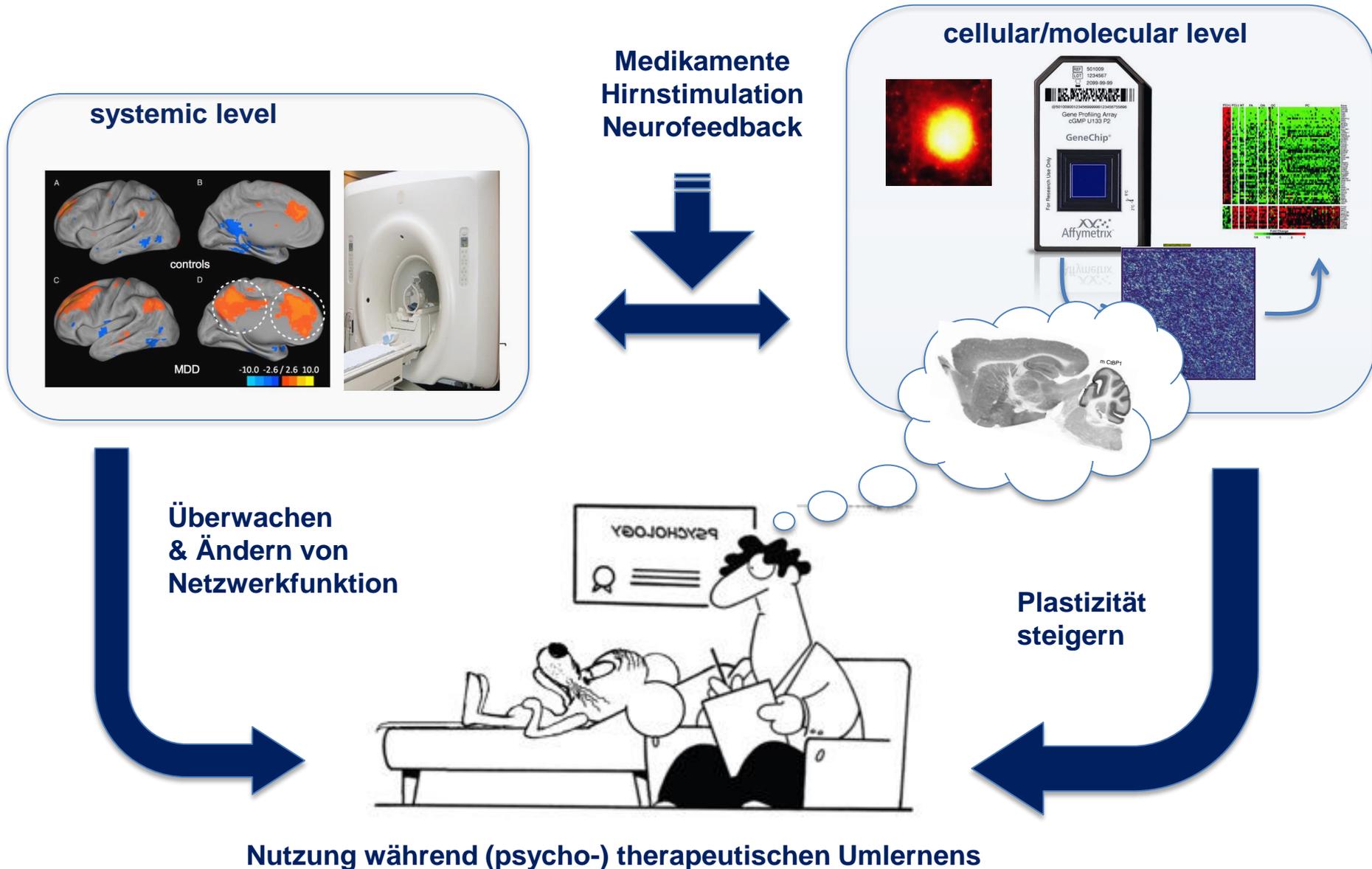
Akute Störung des Netzwerks:

- Dämpft auffällige Symptome ✓
- Erhöht die Wahrscheinlichkeit von unterdrückten Zuständen ✓
- Ermöglicht eine plastische Verstärkung dieser Zustände ✓

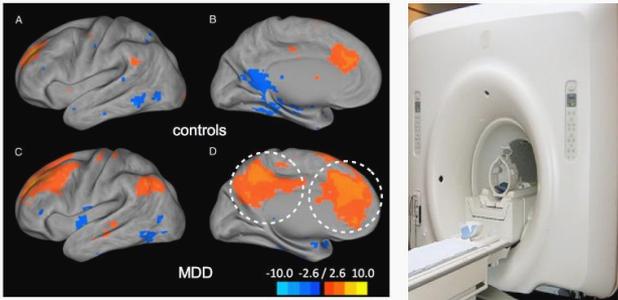
Verzögert auftretende Effekte:

- Plastizitätsvorteile in metastabile alternative Netzwerkkonfigurationen einbauen ?

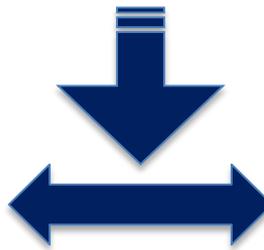
# Ermittlung von Zeitfenstern mit erhöhter Plastizität zur Verbesserung und Modifizierung der Therapieergebnisse



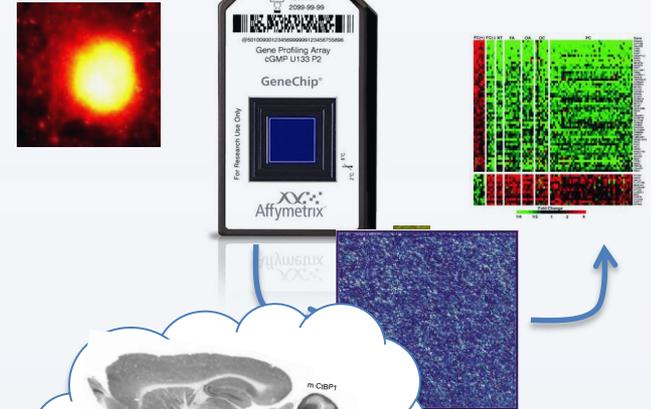
systemic level



Medikamente  
Hirnstimulation  
Neurofeedback



cellular/molecular level



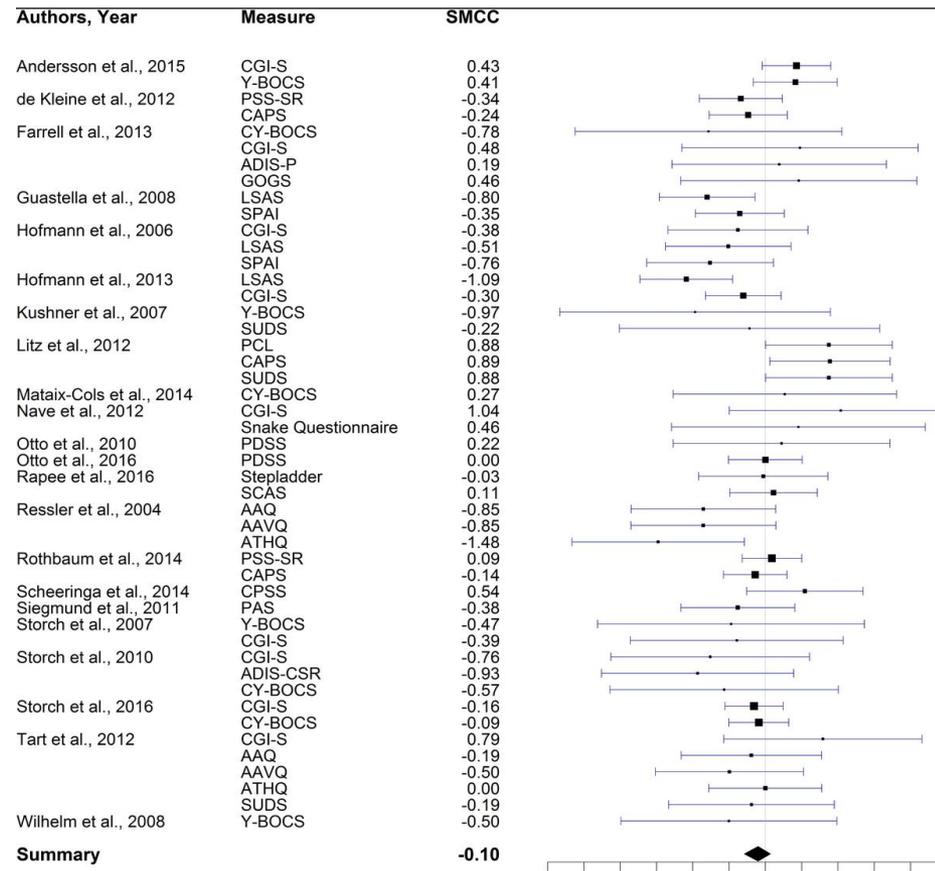
Überwachen  
& Ändern von  
Netzwerkfunktion

Plastizität  
steigern

Nutzung während (psycho-) therapeutischen Umlernens

# Augmentierte Psychotherapie

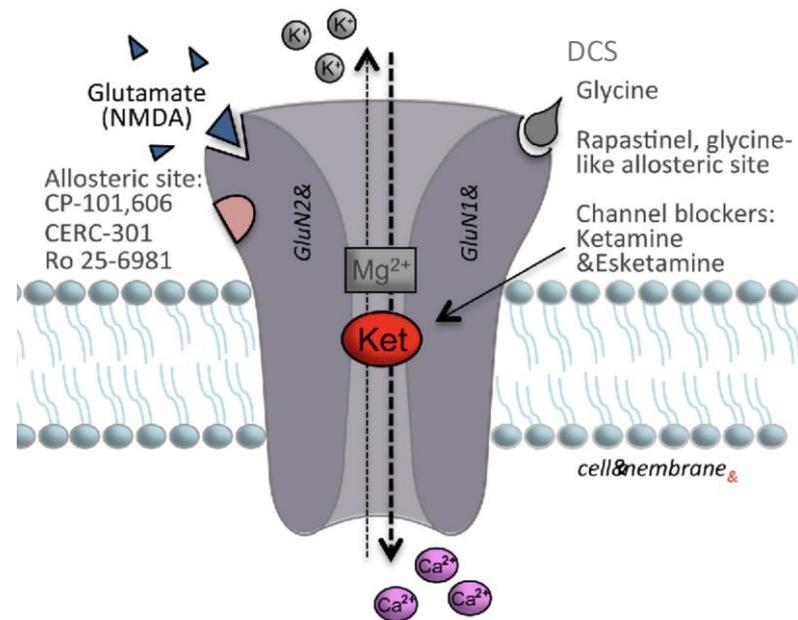
## D-Cycloserin als Ergänzung zur Verhaltenstherapie bei Angst- und Zwangsstörungen: Eine Meta-Analyse



# Ketamin (NMDA Blockade) vs. D-Cycloserine (NMDA „Agonist“)

## NMDA Antagonisten

- ✓ Sehr schneller Wirkeintritt bei Suizidalität / Krisen
- ✓ Therapieresistenz: Verbesserung akuter kognitive Beeinträchtigungen
- ✓ Verbesserung der neuronalen Plastizität

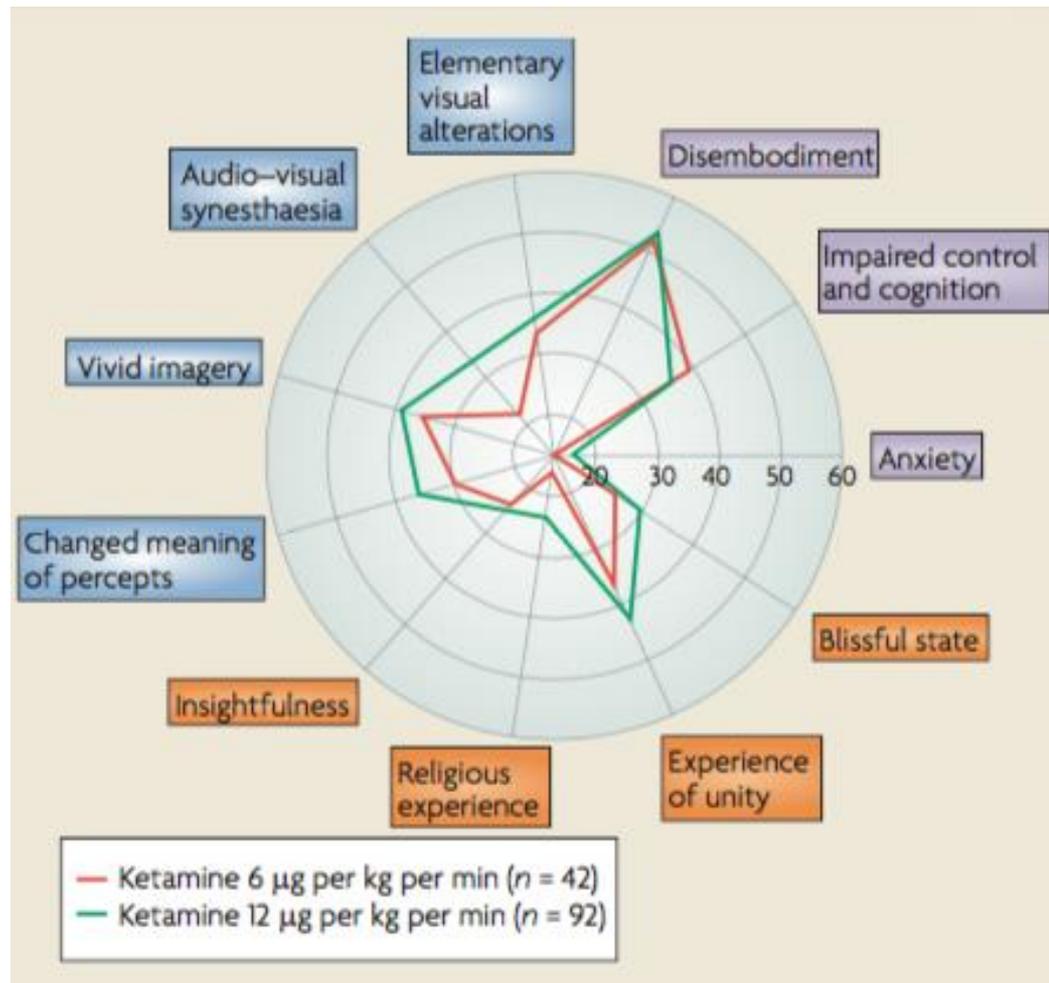


# Ketaminaugmentation bei Depression

- Häufig schwere, z.T. suizidale therapierefraktäre Verläufe mit zwingender Indikation z.B. für EKT oder Ketamin
- Langfristige Wirkung kann ggf. nicht ausschließlich durch diese RADs aufrechterhalten werden
- Kombination ggf. in größerem Umfang notwendig als z.B. bei DCS Augmentation von Expositionsbehandlungen

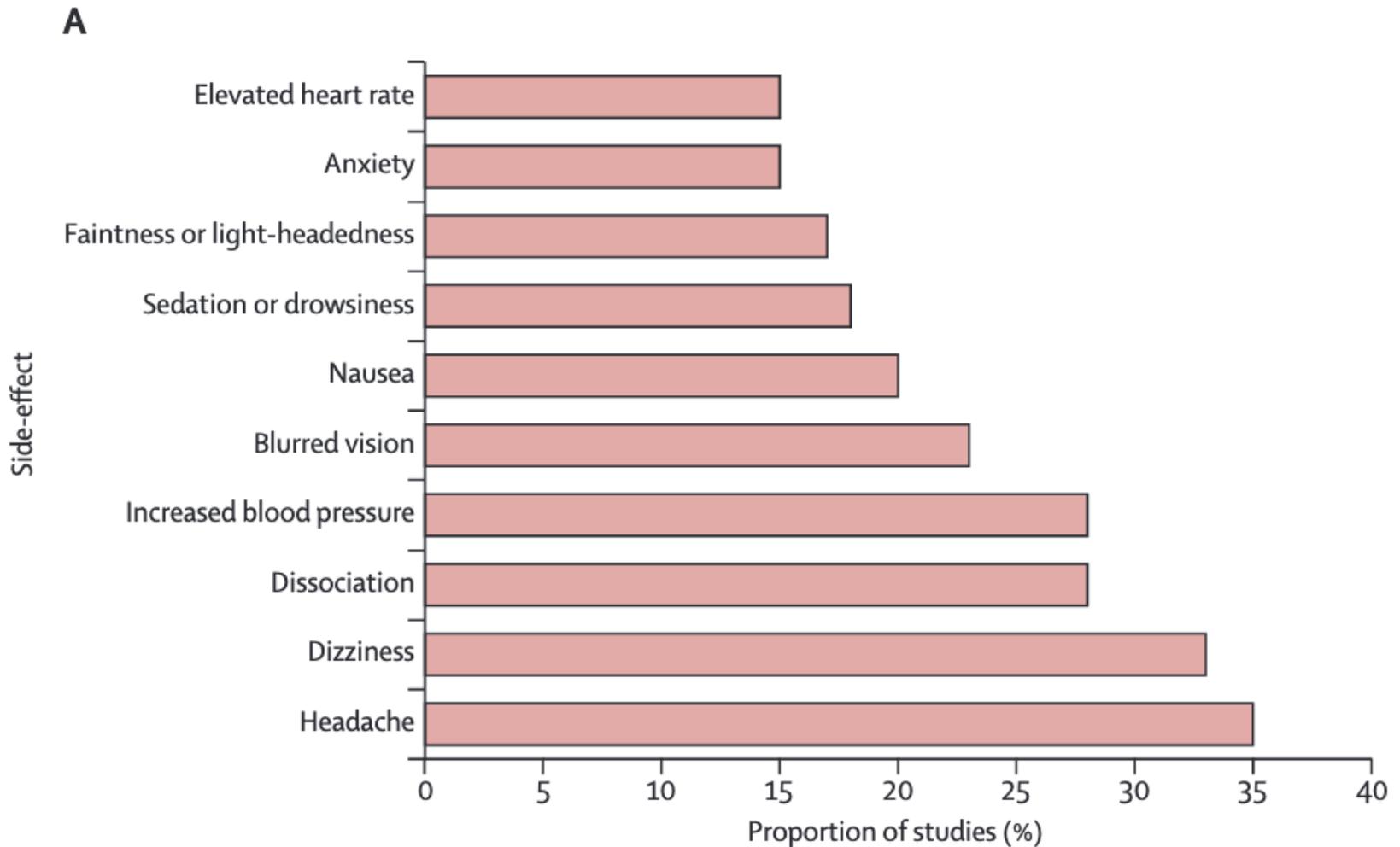
# "Nebenwirkungen" bei experimentellem subanästhetischem Ketamin i.v.

## "Modellpsychose"



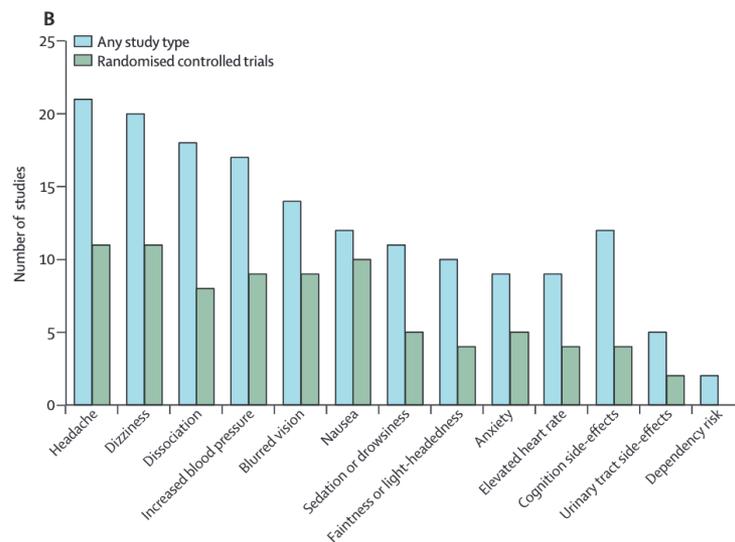
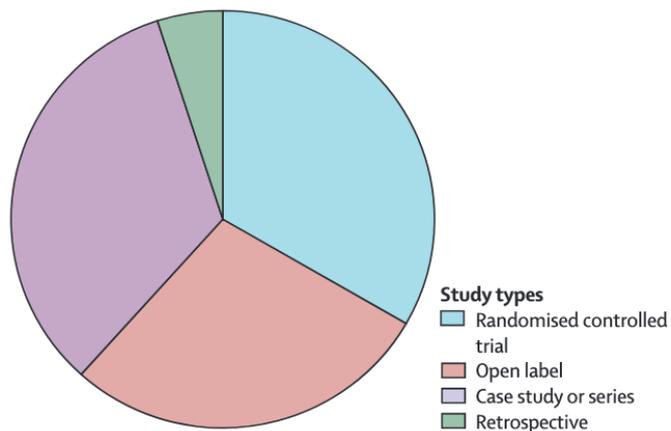
## Akute Auswirkungen

# Nebenwirkungen aus klinischen Studien (n=9000)

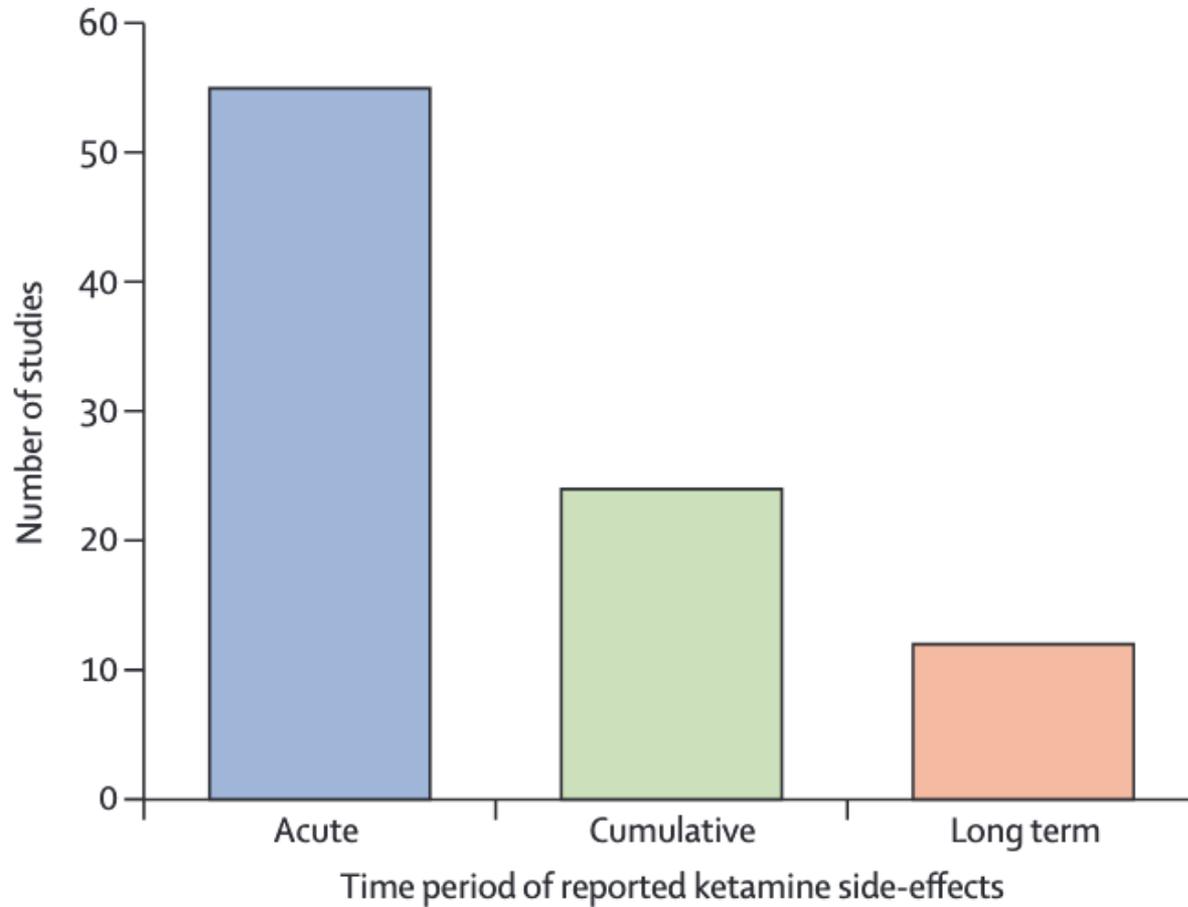


# Nebenwirkungen aus klinischen Studien (n=9000)

	Number of published articles*	Number of patients who received ketamine†	Number of patients who received multiple doses†
Intravenous	49	737‡	214
Per oral	6	72	66
Intramuscular	3	7	7
Subcutaneous	4	25	25
Intranasal	2	18	1
Sublingual	1	26	26
Transmucosal	1	17	17
Total	..	902§	356



# Beobachtungsdauer von Nebenwirkungen



# Zusammenfassung

- Depressionen sprechen häufig unzureichend auf AD an
- Alternative Wirkmechanismen betreffen das glutamaterge System
- Eine akute NMDA Blockade führt zu einer rasche Besserung
- Effekte setzten früh, d.h. nach einigen Stunden ein, erreichen ein Maximum jedoch erst nach Abklingen einer relevanten Plasmakonzentration von z. B. Ketamin
- Verzögerte Effekte betreffen auch die Netzwerkaktivität des Gehirns
- Funktionelle Veränderungen stehen im Kontext von molekularen Markern der synaptischen Plastizität
- Eine langfristige Änderung von Hirnzuständen kann eventuell durch eine Kombination mit Psychotherapie erreicht werden
- Hierzu fehlen allerdings derzeit noch Studienergebnisse

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



## A Trip Out of **Depression**

**KETAMINE, AN ANESTHETIC AND ILLICIT PARTY DRUG, IS EMERGING AS A FAST-ACTING ANTIDEPRESSANT**  
BY SIMONE GRIMM AND MILAN SCHEIDEGGER

ILLUSTRATION BY PETER HORVATH

For 20 years Joan\* quietly suffered from an unrelenting desire to commit suicide. She held down a job as a special-education teacher and helped care for her family in the northeastern U.S. Yet day after day she struggled through a crushing depression and felt neither joy nor pleasure. Except for the stream of psychiatrists recommending different antidepressant treatments—all of which failed to provide relief—Joan kept her condition private. She says it was the fear of hurting her students or abandoning her father that kept her alive. “I really don’t know how I survived,” she says.

*\*A pseudonym to protect the patient’s privacy.*

# Transparenzinformation

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](https://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung von Janssen-Cilag GmbH (9.350 € ) angeboten.