

Kan Ketamin bli' din nye medicin?



1 DEPRESSION

Depression er en alvorlig psykisk lidelse, der påvirker mange mennesker verden over. Depressionen kan være mild, moderat eller svær afhængigt af symptomerne: vedvarende følelse af tristhed, tab af interesse eller glæde, nedsat energi og motivation samt søvn- og spiseforstyrrelser (stress). Depression påvirker både privatliv og arbejdsliv. Depression foregår primært i hjernen, og skyldes bla. en ubalance i neurotransmittere, herunder serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA og glutamat. Disse transmitterstoffer er ansvarlige for at regulere humør, søvn, appetit og andre vigtige funktioner i hjernen (Kessing, 2021). Med tiden er der flere og flere der får en depression, dette skyldes blandt andet det miljø der bliver skabt som er fyldt stress og præstationspress.

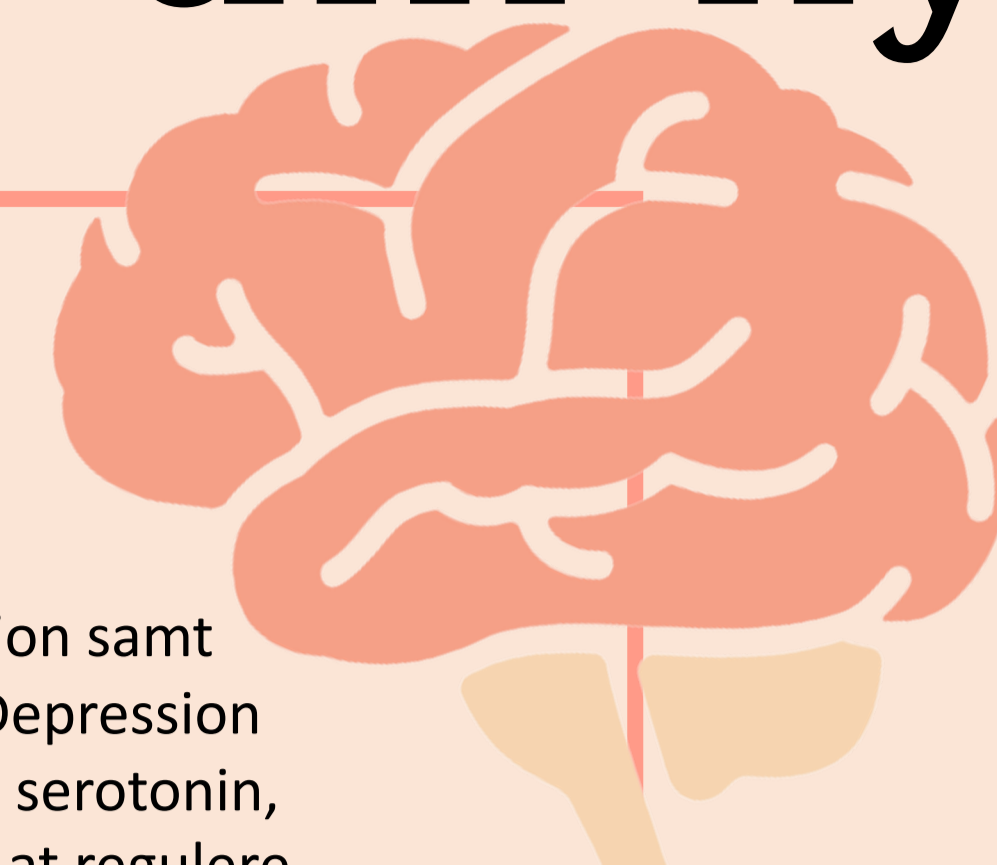
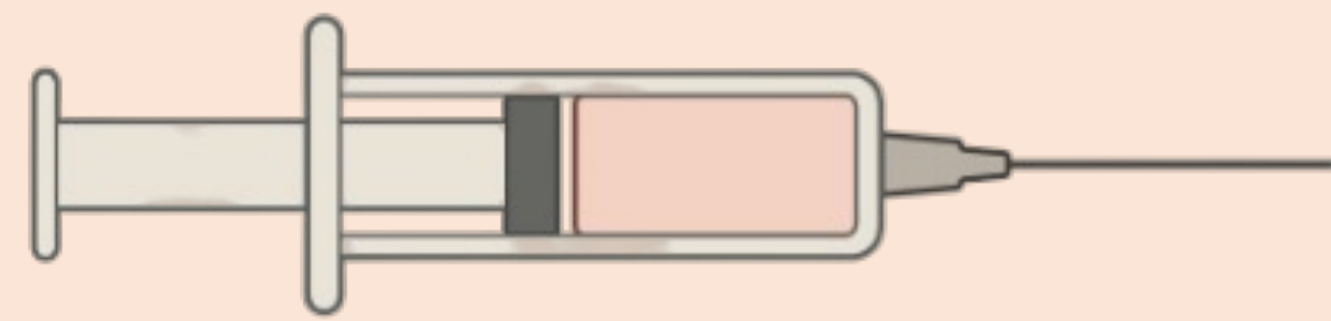
Hippocampus er et område i hjernen, og har det bl.a. betydning for hukommelse og følelsesliv. Langvarigt stress med øget udskillelse af cortisol kan føre til en depression. Hippocampus' regulering kan ikke følge med den stigende cortisolkoncentrationen, og derfor skrumpet hippocampus (Videbech 2015) (Haugaard, 2007)

Behandling af depression inkluderer normalt en kombination af farmakologiske midler og psykoterapi. Antidepressiver, såsom "Selective Serotonin Reuptake Inhibitor" (SSRI'er), kan hjælpe med at genoprette balancen i hjernen og lindre symptomerne på depression. Psykoterapi, såsom kognitiv adfærdsterapi, kan hjælpe patienter med at forstå og tackle de negative tanker og følelser, der er forbundet med depression (Videbech 2021). Det er hovedsageligt ved moderat til svær depression at præparater som SSRI bruges. Nogle af problemerne ved SSRI er dog, at både virkningen og nedtrapningsprocessen er relativt langvarig, og at effekten kun virker på knap 2/3 af patienterne. (Videbech, 2021). Ketamin er et nyere antidepressivmiddel, der omend mange bivirkninger, viser hurtigere lindring på svær og behandlingsresistent depression, og er derfor interessant. Vores formål er at planlægge og undersøge en behandling af Ketamin uden de mange negative bivirkninger, som der kan følge med behandlingen. (Vinberg, 2013).

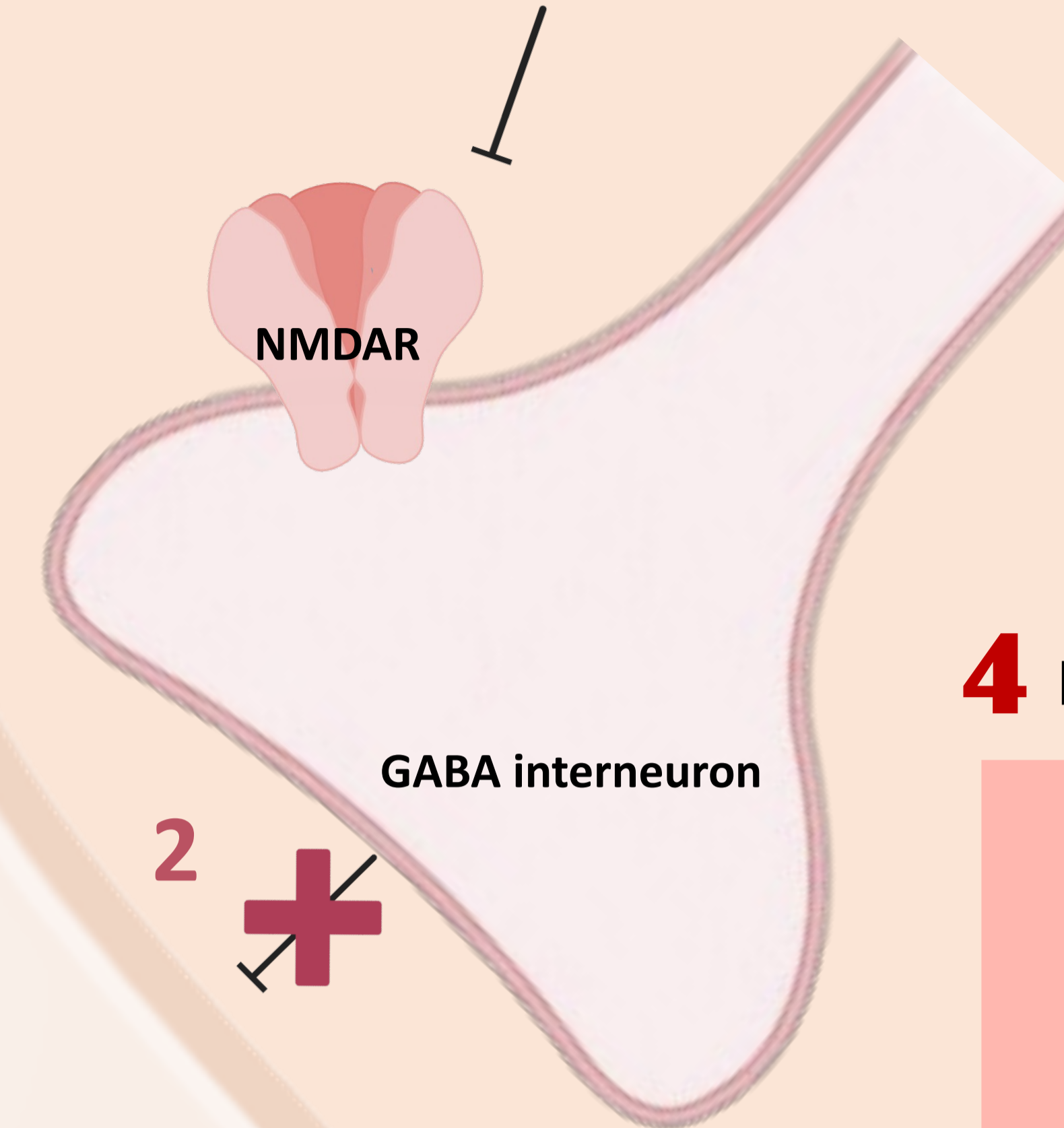
2 MEKANISME – KETAMIN

Ketamin er et middel, som anvendes til anæstesi (bla. til heste), smertestillende og som "party-drug". Som følge af dets primære anvendelse som anæstetimidde har forskning vist, at ketamin også har en antidepressiv virkning ved lave doser. Den biologiske mekanisme, som er ansvarlig for ketamins antidepressive virkning, er ikke fuldt ud forstået, og meget forskning peger på at virkningen mellem flere mekanismer, sammen spiller en rolle som antidepressiv. Imidlertid har forskning vist, at Ketamin kan øge koncentrationen af et af hjernens vigtigste neurotransmittere; glutamat.

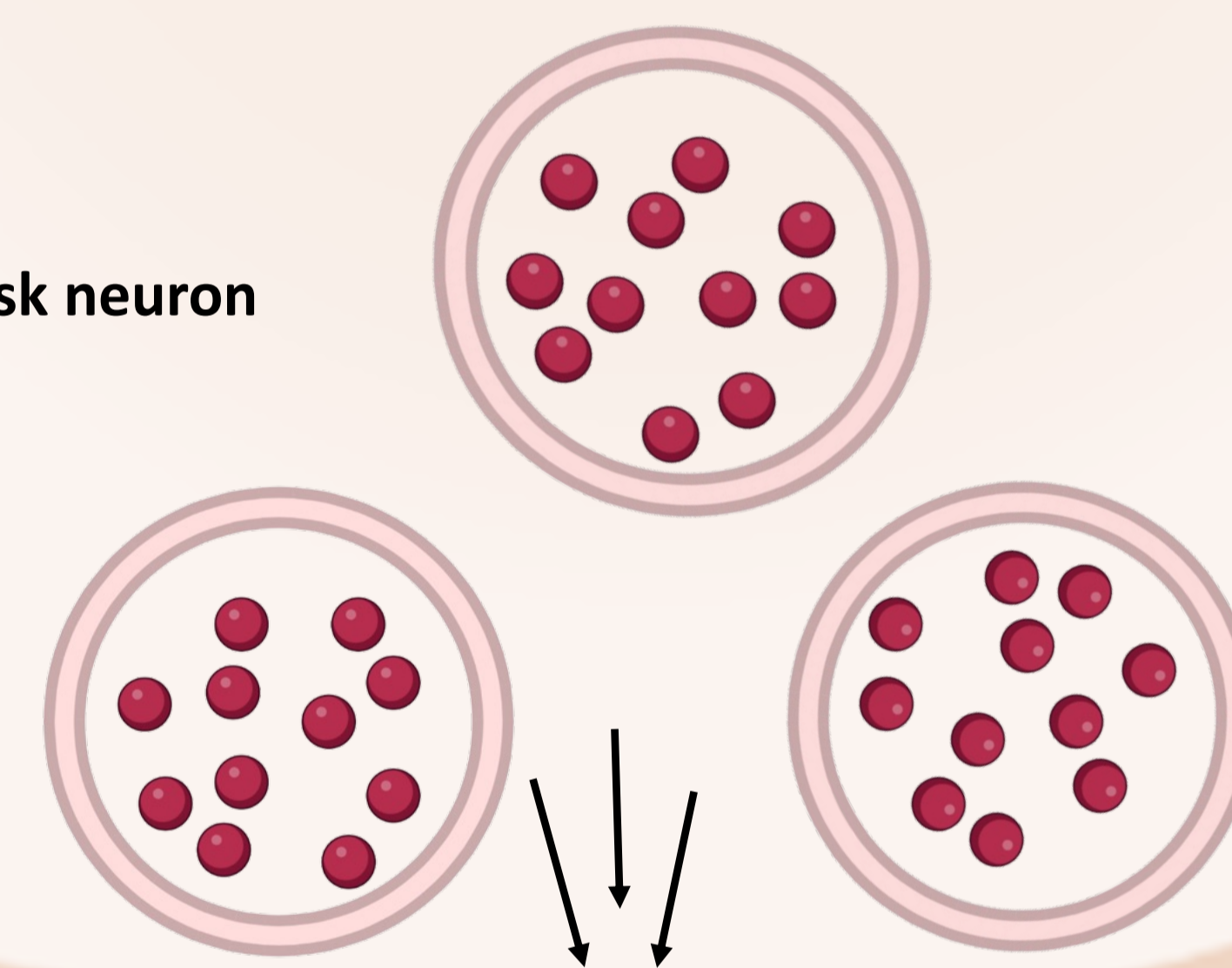
Ketamin er en N-methyl-D-aspartat- receptorantagonist (NMDA). Ketamins virkning kan ses på **figuren** →. **1:** Antagonisten, ketamin, bindes til NMDA-receptoren. NMDA-receptoren sidder på en GABA-neuron. **2:** GABA er en hæmmende transmitter, så ved stimulering fra ketamin hæmmes en hæmmer. **3:** Glutamat frigives fra den præsynaptiske neuron og kan bindes til AMPA-receptorer i den postsynaptiske neuron. **4:** AMPA-receptoren er en calciumkanal, som åbnes ved binding af glutamat. Aktivering af det postsynaptiske neuron (EPSP) øger frigivelsen af vækstfaktoren BDNF. (hjerne-afledte neurotrofe faktor). **5:** BDNF frigives til synapsekøften, hvor det binder sig til en receptor. **6:** Stimuleringen af receptoren udsender signaler, der øger proteindannelsen. **7:** Der dannes proteiner, (ex. AMPA, BDNF, styrkere) **8:** Ketamin stimulerer altså væksten af neuroner og synapser og modvirker således, den skrumpning af bl.a. hippocampus, som depressionen forårsager. Se figuren →. (Kjaer 2021) (Medicinerrådet 2020) (Aleksandrova, 2017) .



1 KETAMIN

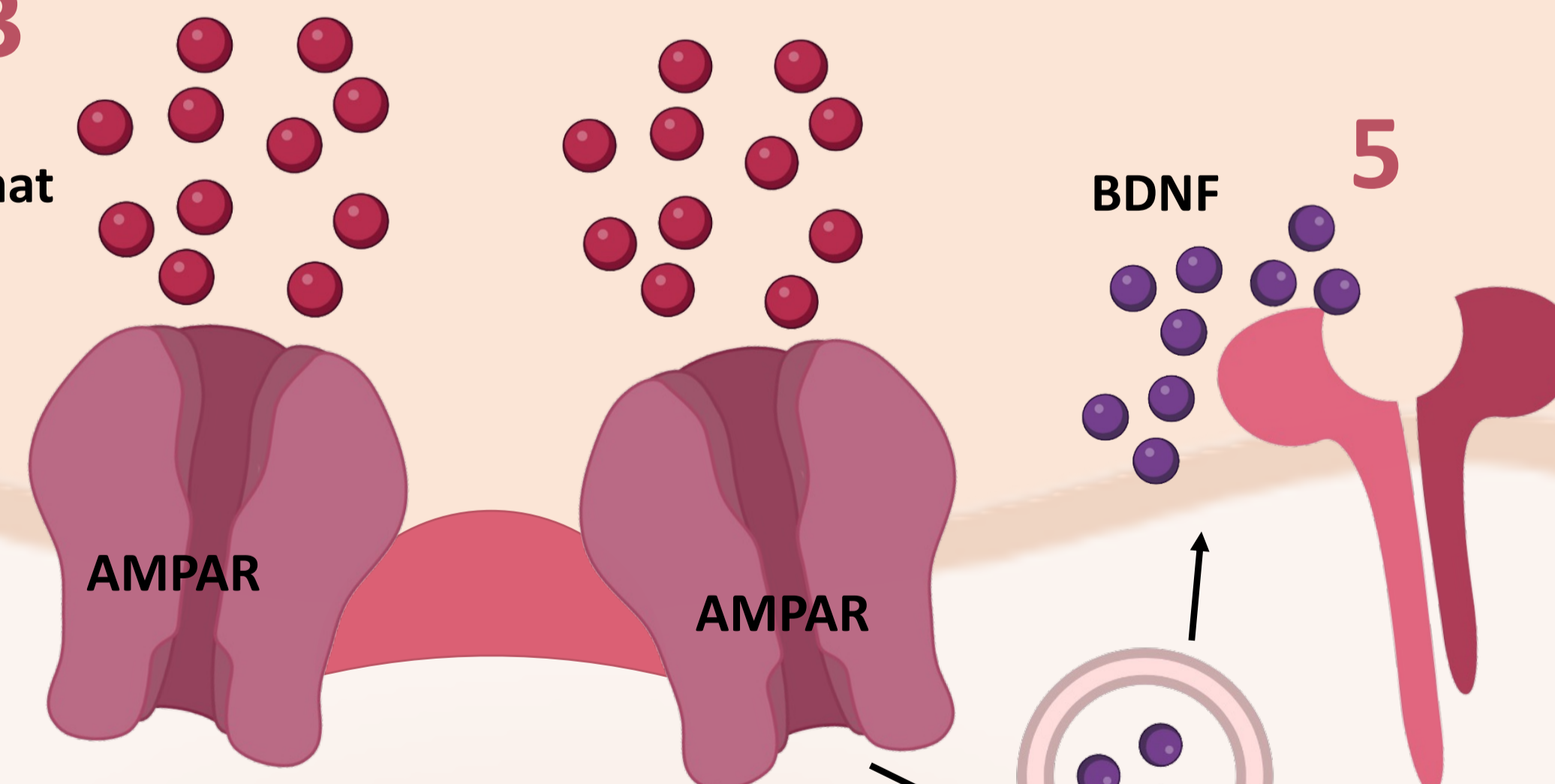


Præsynaptisk neuron



3

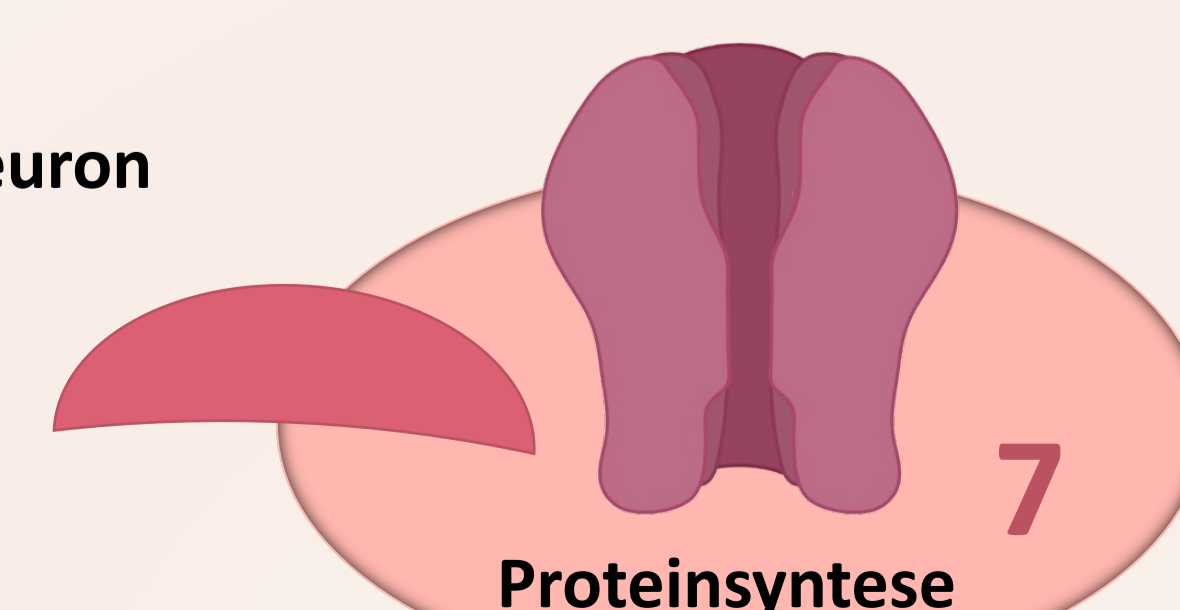
Glutamat



BDNF

8

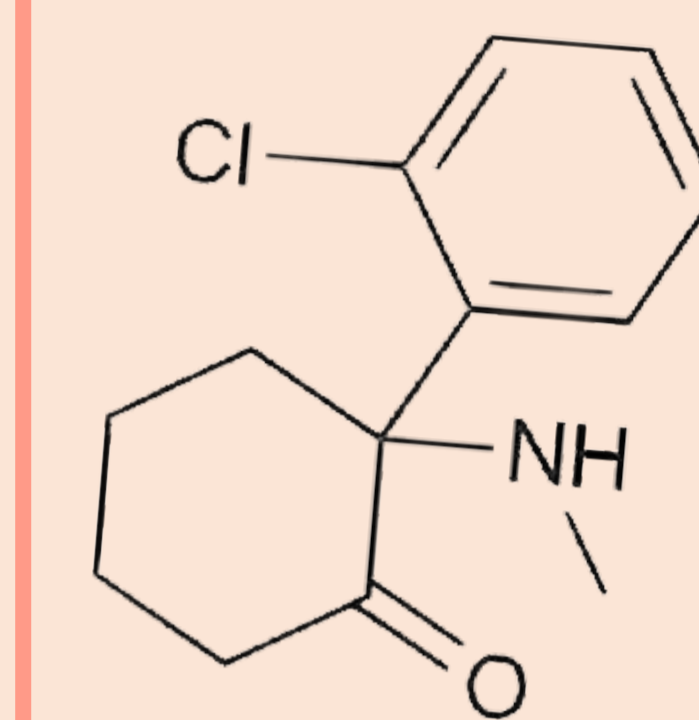
Postsynaptisk neuron



Proteinsyntese

Figuren er omtaget efter (Aleksandrova, 2017)

3



Problemet ved Ketamin er at det har mange bivirkninger, bla. nedsat respirationsfrekvens, afhængighedspotentialer, bedøvende effekt og påvirkning på kredsløb. Derfor ser vi også behandlingen med Ketamin som "den sidste udvej", eller når man har prøvet andre præparater uden ønsket virkning. Depression kan også i svære tilfælde resultere i selvmordstanker, og her vil Ketamin komme i spil, da det allerede virker efter 24 timer. Ketamin kan gives på forskellige måder: nasalt, oralt og intravenøst, altid med fagpersonale i nærheden. Ketamin er godkendt til depression i Norge og USA, det blev for nyligt godkendt af FDA (Federal Drug Agency). Men Ketamin åbner for mange nye muligheder, et nyt syn på udvikling af antidepressive midler, forskning viser nemlig, at Ketamin har mange forskellige effekter som sammen spiller den antidepressive rolle, ved at studere disse nærmere, kan man måske finde et præparat uden samme negative bivirkninger men samme positive effekt mod depression, som virker mere akut og effektivt end andre nuværende præparater (Fruegaard, 2019) (Vinberg, 2013).

4 DE 3



De 3R'er går ud på at sikre ordentlig behandling af dyr til forsøg. De 3R består af Replacement, Reduction, Refinement. Replacement: kan dyrene erstattes af kunstige fremstillinger, og er det muligt at gøre det uden forsøgsdyr? Reduction: der skal sørges for at der bruges så få dyr som muligt, hvis det er nødvendigt at anvende dyr, hvordan kan man mindske antallet af forsøgsdyr? Refinement: skånsom behandling af dyrene før, under og efter forøget. Forsøgsdyr bruges bla. til udvikling af medicin. Brugen af forsøgsdyr vurderes ud fra nyttevirkningsetik og rettighedsetik, og forholdet til disse opvejes altid mod hinanden i fremstillingen af medicin. Rettighedsetik handler om dyrenes rettigheder, og om menneskenes fordele er værd dyrenes liv. Nyttevirkningsetik handler om dyrenes lidelser, og om det vejer op for den gavn menneskeheden vil få. Det er vigtigt at have fokus på De 3R'er, da man med den viden man har i dag, også skal beskytte dyrene. (Danmarks 3R-Center).

Replace

Reduce

Refine

5 FORSØG OG FREMTIDEN

For at teste virkningen af behandlingen med Ketamin, vil vi lave et forsøg med en Forced Swim Test (FST). Se boksen til højre for en simpel fremgangsmetode. De 3R'er spiller en stor rolle i forsøget:

FORCED SWIM TEST

- Adfærdstesten i korte træk
- Depressive genmodificerede mus
- Gruppe med ketamin, gruppe uden ketamin (kontrolgruppe)
- Individuelt placeres de i vandtank
- Immobilitet undersøges/ responsen til mulig drukning
- Konklusion ud fra adfærd/respons

Refine: der skal sørges for at dyrene bliver behandlet skånsomt, derfor vil der forinden forsøget blive skabt et antistressende miljø. Dette gøres ved at de depressive genmodificerede mus bliver sat i deres habit/bur 1 uge inden forsøgets start, hvor de har adgang til mad og drikke, i en 12/12 timers cyklus. Foruden dette vil midlerne blive givet intravenøst.

Reduce: Styrkeberegning kan bruges til at udregne den optimale mængde af forsøgsdyr, hvor resultaterne stadig vil give en tilstrækkelig forskel mellem behandlede og ubehandlede forsøgsdyr. Styrkeberegningen vil altså give et positivt indskud til de 3R'er, da det siger hjælper til at sænke brugen af nødvendige antal forsøgsdyr. Ifølge et forsøg lavet med FST-test og Ketamin har vi fundet middelværdi og standardafvigelse. Derfra har vi lavet en styrkeberegning, som viser, at der skal bruges 4 forsøgsdyr, for at se en signifikant forskel mellem dyr med og uden Ketamin efter 24 timer, på 90%. (Autry, 2012). Dog er der en del bivirkninger ved brugen af Ketamin, så for at være helt sikre vil det være en god ide at bruge 7 mus, for så er der en sikkerhed, for en signifikant forskel, på 95%. I gruppen af forsøgsdyr, er det vigtigt at nævne, at kontrolgruppen (ubehandlede) også indgår.

Replace: Ideelt set vil alle lave forsøg uden dyr, men dette vil ikke altid være muligt. Processen for at godkende nye midler, indeholder nemlig forsøg på dyr. Et mål er jo de 3R, og det man kunne gøre uden dyrene, er blandt andet at bruge tid på at undersøge stoffets kemiske egenskaber, kunstigt fremstille og undersøge stoffets passage over blod-hjerne-barrieren. I dette tilfælde kunne man ved hjælp af en cellemodel teste påvirkningen af udskillelsen af BDNF og på den måde teste antagonist og receptorbindingen. Dog har Ketamin egenskaber der handler om adfærd, så det er svært at undgå forsøgsdyr.

Ketamin er et kendt stof, fra anæstesi-verdenen, men det er afhængighedsskabende og fyldt med bivirkninger. Fremtiden for Ketamin må derfor være at undersøge alle dets funktioner der sammenlagt virker antidepressivt, så meget svære og behandlingsresistente depressioner kan løses uden bivirkninger. Dermed at få skabt en behandlingsmetode hvor der er langt flere positive bivirkninger end negative. Der ses dermed ikke en fremtid uden brugen af forsøgsdyr, da det er for risikofyldt at teste medicin på mennesker som første udgangspunkt. Dog bør man altid have de 3R'er i mente.

LITTERATURLISTE Aleksandrova, LR m. fl. (2017); "Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism" J Psychiatry Neurosci 2017;42(4): Jan. 31, 2017. DOI: 10.1503/jpn.160175 2017;42(4). Epub 2017 Jan. 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487269/>. Autry, A.E. m. fl. (2012); "NMDA Receptor Blockade at Rest Triggers Rapid Behavioural Antidepressant Responses". Nature ; 475(7354): 91–95. doi:10.1038/nature10130. 2012 Jan. 07. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3172695/pdf/nihms313008.pdf> Dansk 3R-Center: <https://3rcenter.dk/forsogsdyr> & https://3rcenter.dk/medlemupload/Editor/Images/Forsogsdyr/Undervisningsmateriale/17818_Forsogsdyr_WEB.pdf (besøgt 24.02.2023) Fruegaard, Oliver (2019); "USA godkender hestebedøvelse mod depression: Nu skal det også prøves i Danmark", Dr.dk, 06.03.2019. <https://www.dr.dk/nyheder/udland/usa-godkender-hestebedoevelse-mod-depression-nu-skal-det-ogsaa-proeves-i-danmark> (besøgt 22.02.2023) Haugaard, Rolf m. fl. (2007). Kapitel 6- Depression i: Haugaard, Rolf m. fl. Det medicinerede menneske (2. udgave). KU Det Farmaceutiske Fakultet. https://pharmaschool.ku.dk/dokumenter/dokumenter/2018/dmm/dmm_kap_6_depression.pdf Kessing, Lars Vedel (2021); "Depression, en oversigt", Sundhed.dk, 10.03.2021. <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sydomme/depression/depression-en-oversigt/> (10.02.2023) Kjaer, Carsten R. (2021); "På opdagelse i cellens calciumkanaler", Aktuelt Naturvidenskab, 2021 <https://aktuelt.naturvidenskab.dk/find-artikel/meste-numre/6-2021/paa-opdagelse-i-cellens-calciumkanaler> (besøgt 21.02.2023) Medicinerrådet (2020); Videbech, Poul m. fl.: "Medicinerrådets vurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne", medicinraadet.dk, 2020. <https://medicineradet.dk/media/xinh5sda/medicineradets-vurdering-af-esketamin-til-behandling-af-behandlingsresistent-depression-hos-voksne-vers-1-0-udgave.pdf> (besøgt 20.02.2023) Videbech, Poul (2015); "Professor Poul Videbech holdt tilrædelsesforelæsning om depression", Region Hovedstadens Psykiatriske Hospital, psykiatri-regionh.dk, 02.09.2015. <https://www.apskatti-regionh.dk/nyheds-og-pressemeddelelser/Sider/Professor-Poul-Videbech-holdte-sin-tilraedelsesforelaesning-om-depression.aspx> (besøgt 10.02.2023). Videbech, Poul (2021); "SSRI, Antidepressivum", Sundhed.dk, 18.03.2021. <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sydomme/laegemidler/ssri-antidepressivum/> (besøgt 20.02.2023) Vinberg, Maj (2013); "Ketamin mod depression", Ugeskriftet.dk, 09.09.2021. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/ketamin-mod-depression> (besøgt 20.02.2023)