

Methoxetamin: von der missbraeuchlich verwendeten Droge zum schnellwirksamen Antidepressivum

M. Coppola^a, R. Mondola^b, ungelesene bettlektüre^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.

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 (englisch *World Health Organization (WHO)*) 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 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]

Hier wartet noch viel Arbeit auf mich! - Der Übersetzer

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 nur 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 da fuer vorgesehene Labor nicht ueber Waagen verfuegt, die wenigstens im Bereich von 10 mg genau sind. Methoxetamin hat ein Molekulgewicht 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 Schmelzpunkt von $189,111^\circ C$ (alle diese Angaben in teils exotischen Einheiten beziehen sich natuerlich auf Standard-Laborbedingungen, also etwa ein bar Atmosphaerendruck - Anmerkung 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 Arbeit wurde von keinen oeffentlichen, privaten oder institutionellen Mitteln gefoerdert. Die Autoren haben keine finanzielle Unterstuetzung ir-

gendwelcher 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] Kessler 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 Organizations World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; 6:16876.
- [6] Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health polic-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 prognostical issue. *Encephale* 2008; 34:7381.
- [16] Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol* 1999; 375:3140.
- [17] Skolnick P, Lauer 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 ketamine 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 enthaelt 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)