

Bewußtseinsveränderungen, Psychopathologie und binokuläre Tiefeninversion unter Ketaminwirkung



Dr. med. Torsten Passie

Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung für Klinische Psychiatrie und
Psychotherapie

Glutamat

- Pathophysiologie glutamterger Neurotransmission seit 10 Jahren im Forschungsfokus
- Ein Drittel aller zentralen Neuronen benutzt Glutamat als erregenden Neurotransmitter
- Glutamat-Hypothese der Schizophrenie (Kim 1980):
 - > Reduzierte glutamaterge Neurotransmission bei Schizophrenen
- Antagonismus glutamaterger und dopaminergere Systeme
- Ligandenbindungsstellen für Ketamin am NMDA-Rezeptor

KETAMIN

- Ketamin verstärkt psychotische Symptome bei Schizophrenen
- Die Psychopathologie steigt quantitativ, bleibt aber qualitativ identisch
- Die Psychopathologie überdauert die Substanzwirkung
- Metabolische Veränderungen sind schizophrenietypisch
- Nicht responsiv auf Haldol

Beachte: Präsenz positiver *und* negativer Symptome

KETAMIN-WIRKUNGEN Psychopathologie bei subanästhetischen Dosen

- **Denkstörungen:**
Perseveration, Verlangsamung, Desorganisation, paranoide Ideen, Größenideen
- **Körpererleben:**
Dissoziation, Größenveränderung, Entfremdungserleben
- **Raum-zeitliche Orientierung:**
Zeitgitterstörungen, räumliche Illusionen und Orientierungsstörungen
- **Halluzinatorische Effekte:**
Visuelle, akustische und taktile Illusionen bzw. Pseudohalluzinationen, visionäres Erleben
- **Affektsphäre:**
Euphorie, Dysphorie, Affektverflachung, Katatonie, religiöses Erleben

Hirnaktivitätsstudien:

rCBF:	gesteigert im anterioren cingulate Gyrus verringert im Hippocampus
Metabolische Aktivität:	bilateral gesteigert im präfrontalen Cortex nicht in anderen Bereichen

Effects of Different Subanesthetic Doses of (S)-Ketamine on Psychopathology and Binocular Depth Inversion in Man

Torsten Passie M.D., M.A., Matthias Karst M.D.* , Mathias Borsutzky M.D., Birgitt Wiese**, Hinderk M. Emrich M.D., Ph.D., Udo Schneider M.D.

Department of Clinical Psychiatry and Psychotherapy, Medical School Hannover

*Department of Anesthesiology, Pain Clinic, Medical School Hannover

**Department of Biometry, Medical School Hannover

STUDIENAUFBAU

Versuchspersonen:

12 gesunde Freiwillige (Ärzte/Medizinstudenten) mit einem Durchschnittsalter von 26.8 Jahren (± 3.31 SD) und einem Durchschnitts-IQ von 118.
Testung auf intaktes dreidimensionales Sehen.

Versuchsablauf:

2 randomisierte, placebo-kontrollierte Versuchsreihen.
(S)-Ketamin- (in 50 ml NaCl 0.9%) Applikation kontinuierlich intravenös über Perfusor.
Identische Tageszeit.
Wash-out Periode 7 Tage.

Dosierung: Initialer Bolus 5 mg in 5 Minuten, dann kontinuierliche Infusion mit 0.003 mg/min./kg (low-dose) bzw. 0.005 mg/min./kg (high-dose).
NaCl 0.9% als Placebo.

Dauer: 80 bis 100 Min. Testbeginn 20 Minuten nach Infusionsbeginn.

Instrumente:

Objektive Psychopathologie: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).
Subjektive Psychopathologie: OAVAV-Fragebogen.
Binokuläre Tiefeninversion: Beschriebene Messeinrichtung.

BPRS-Subscores	dose	mean	±SD	p (vs placebo)
Thought disorder	Placebo	4,50	0,90	
	Low dose	5,17	0,72	0,154
	High dose	5,75	1,06	0,004
Hostility/ Suspiciousness	Placebo	3,25	0,62	
	Low dose	4,08	1,56	0,367
	High dose	4,83	1,53	0,040
Anxiety/ Depression	Placebo	5,92	2,35	
	Low dose	7,33	1,61	0,176
	High dose	8,83	1,90	0,003
Activation	Placebo	3,83	1,03	
	Low dose	4,50	1,31	0,418
	High dose	5,33	1,61	0,023
Anergia	Placebo	5,58	1,98	
	Low dose	7,00	1,38	0,035
	High dose	8,25	1,76	<0,001
BPRS total score	Placebo	23,08	5,79	
	Low dose	28,08	3,65	0,072
	High dose	33,00	5,32	<0,001

TABLE 1: Effects of different (S)-Ketamine doses on BPRS scores in healthy volunteers
(low dose: 0,003 mg/min/kg; high dose: 0,005mg/min/kg)

OAVAV-Subscores	dose	mean	±SD	p (vs placebo)
Oceanic Boundlessness (OSE)	Placebo	0,27	7,55	
	Low dose	13,85	26,74	0,184
	High dose	20,28	31,37	0,031
Dread of Ego Dissolution (AIA)	Placebo	1,06	3,36	
	Low dose	8,16	10,04	0,158
	High dose	18,73	16,39	<0,001
Visual Restructuralization (VUS)	Placebo	0,46	1,53	
	Low dose	3,30	6,29	0,453
	High dose	6,40	10,27	0,042
Reduction of Vigilance (VIR)	Placebo	4,38	6,99	
	Low dose	28,93	18,30	0,001
	High dose	54,80	21,66	<0,001
Auditive Alterations (AV)	Placebo	0,008	0,003	
	Low dose	0,26	5,33	0,983
	High dose	4,15	5,69	0,022
OAVAV total score	Placebo	6,18	10,35	
	Low dose	54,50	46,42	0,002
	High dose	104,37	63,18	<0,001

TABLE 2: Effects of different (S)-Ketamine doses on subjective psychopathology in healthy volunteers

(low dose: 0,003 mg/min/kg; high dose: 0,005mg/min/kg)

		mean	±SD	p (vs placebo)
Score 1	Placebo	0.44	0.10	
	Low dose	0.45	0.99	0.931
	High dose	0.44	0.60	0.999
Score 2	Placebo	0.51	0.96	
	Low dose	0.53	0.94	0.848
	High dose	0.50	0.96	0.988

Table 3: Comparison of binocular depth inversion scores for two different classes of objects in healthy volunteers after application of two different doses of (S)-ketamine;

(Low dose: 0,003mg/min/kg; High dose: 0,005mg/min/kg)

The mean values the inversion scores (+/- standard error of the mean) are shown for the two classes of objects presented (score 1, ordinary objects, n=6; score 2, faces, n=4)

RESULTATE

- Ketamin erzeugt eine schizophrenietypische subjektive und objektive Psychopathologie
- Die Veränderungen sind subjektiv gravierender als vom Fremdrater objektivierbar
- Die binokuläre Tiefeninversion wird trotz ausgeprägter Psychopathologie durch Ketamin nicht verändert