Neues Modell der Depression

Die rasche antidepressive Wirkung von Ketamine könnte auf der Blockade von NMDA Rezeptoren in Astrozyten beruhen

© Privat

Univ.-Prof. Dr. Bernhard J. Mitterauer,
Wals bei Salzburg

bekannt. Von einem rein neurobiologischen Standpunkt mag dieses Argument zutreffen, jedoch nicht wenn man glia-neuronale synaptische Einheiten berücksichtigt, welche seit längerem experimen-

tiert werden kann, so könnte die Blockade des Überschusses von NMDA-Rezeptoren in Astrozyten zu einer raschen Balancierung der synaptischen Informationsübertragung führen.

Geht man davon aus, dass alle gängigen Neurotransmitter und deren Rezeptoren in den neuronalen und glialen Zellsystemen eine Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielen können, so könnte dieses Modell der Depression eine neue Dimension der Entwicklung von Antidepressiva eröffnen.

Klinische Studien demonstrieren einheitlich, dass eine niedrige Einzeldosis von Ketamine bei Patienten mit einer depressiven Episode eine rasche antidepressive Wirkung hat (Zarate et al, 2006, Price et al, 2009). Depressive Patienten berichten über eine signifikante Besserung ihrer Symptome innerhalb von zwei Stunden nach Infundierung einer niedrigen Dosis von Ketamine. Dieser Effekt dauert bis zu zwei Wochen an. Ketamine ist ein ionotrop, glutamaterger NMDAR (N-methyl-D-aspartate Rezeptor) Antagonist.

Mehr als einfache NMDAR-Blockade

Die rasche antidepressive Wirkung nach Gabe von Ketamine legt einen möglichen neuen Ansatz der Behandlung der Depression nahe. Allerdings ist der Wirkungsmechanismus von Ketamine unklar (Diazgranados et al, 2010, Autry et al, 2011). Li et al (2010) beobachteten, dass Ketamine bei Säugetieren Rapamycin (mTOR) rasch aktiviert, wodurch sich die Anzahl und die Funktion neuer Synapsen im präfrontalen Cortex von Ratten erhöht.

Dieses Erklärungsmodell ist jedoch noch nicht befriedigend, weil der Mechanismus komplizierter sein dürfte als eine einfache NMDA-Rezeptor-Blockade, wozu sich die erwähnte Forschergruppe auch

tell gut erforscht sind. Wir haben uns daher mit der möglichen Rolle von Gliazellen, insbesondere von Astrozyten, die direkt in die synaptische Informationsübertragung eingreifen, in der Pathophysiologie der Depression auseinander zu setzen.

Balancierung der synaptischen Informationsübertragung

Ich habe ein Modell der Pathophysiologie der Depression vorgeschlagen, in dem eine stark erhöhte Expression von Rezeptoren in Astrozyten entscheidend ist (Mitterauer 2010 a, b). Der Überschuss von astrozytären Rezeptoren führt zu einem relativen Mangel von Neurotransmittern, so dass die synaptische Informationsübertragung nicht mehr balanciert ist. Dabei ist festzuhalten, dass bereits astrozytäre Rezeptoren für alle Neurotransmittertypen experimentell nachgewiesen werden konnten (Verkhatsky und Butt, 2007).

Somit könnte der rasche antidepressive Effekt von NMDA-blockierenden Substanzen von meinem experimentell testbaren Modell der Pathophysiologie der Depression abgeleitet werden. Angenommen, dass in der therapieresistenten Depression ein signifikanter Überschuss an NMDA-Rezeptoren in Astrozyten einen relativen Mangel an Glutamat verursacht, der durch Reuptake-Hemmer nicht balan-

ciert werden kann, so könnte die Blockade des Überschusses von NMDA-Rezeptoren in Astrozyten zu einer raschen Balancierung der synaptischen Informationsübertragung führen.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenz:
Univ.-Prof. Dr. Bernhard J. Mitterauer
Autobahnweg 59
5071 Wals bei Salzburg
E-Mail: mitterauer@wasi.tv

¹ Facharzt für Neurologie und Psychiatrie,
Wals bei Salzburg