

Bei therapieresistenter Depression:

# Ketamin als Behandlungsoption

Georgios Schoretsanitis, Gregor Hasler

Depressionsprechstunde, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern, Universität Bern

Zirka ein Drittel der Patienten mit Depression sind therapieresistent. Diese hohe Rate hat damit zu tun, dass alle herkömmlichen Antidepressiva einen ähnlichen Wirkmechanismus haben: Sie erhöhen die Monoamin-Konzentrationen im synaptischen Spalt. Ketamin wirkt am Glutamatsystem und weist deshalb deutlich andere Eigenschaften als herkömmliche Antidepressiva auf: rascher Wirkungseintritt (Stunden bis Tage), relativ hohe Ansprechrate und eine im Durchschnitt gute Wirksamkeit auch bei denjenigen Patienten, die auf monoaminerge Antidepressiva nicht oder ungenügend ansprechen.

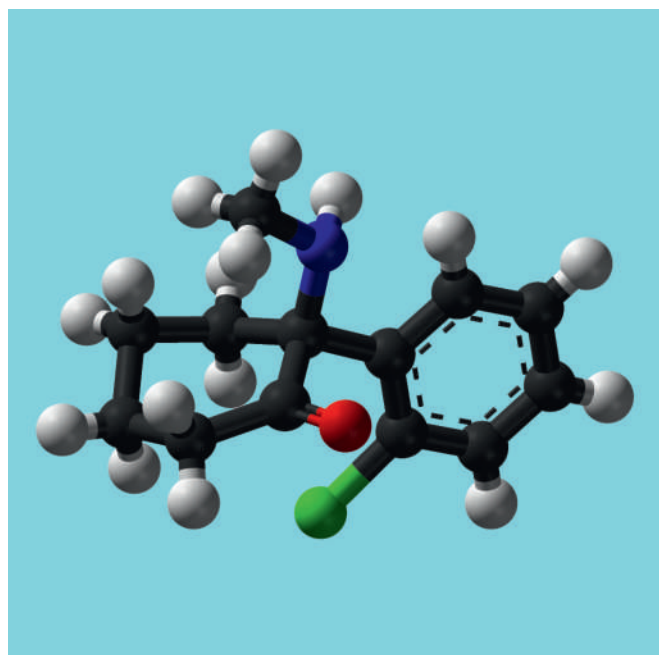
## Einleitung

Die Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Krankheiten. Laut eines Berichts der World Health Organisation (WHO) von 2012 leiden 350 Millionen Personen weltweit an einer Depression [1]. Sie verursacht neben dem persönlichen Leiden grosse direkte und vor allem indirekte Kosten, weil sie der häufigste medizinische Grund für die Arbeitsunfähigkeit ist. Die grosse persönliche Belastung spiegelt sich im deutlich erhöhten Suizidrisiko und der durchschnittlich tiefen Lebensqualität der Betroffenen wider. Der frühe Beginn, der oft chronische Verlauf, die Stigmatisierung und die in der Mehrheit der Fälle suboptimale Behandlung tragen zu den schwerwiegenden sozialen und persönlichen Folgen massgebend bei. Depressionen sind ein wichtiger Risikofaktor für somatische Krankheiten, insbesondere die koronare Herzkrankheit und den Herzinfarkt [2, 3]. Aus all diesen Gründen hat die Entwicklung wirksamer antidepressiver Therapien hohe Priorität.

Gemäss den Kriterien von Thase und Rush (Tab. 1) müssen 50% der Patienten mit einer «Major Depression» als therapierefraktär vom Stadium I betrachtet werden. Die Prävalenz der Therapieresistenz vom Stadium II liegt bei 35% der Patienten mit einer Depression [4]. Diese hohe Rate hat unter anderem damit zu tun, dass fast alle verfügbaren Antidepressiva einen ähnlichen Wirkmechanismus haben: Sie erhöhen die Monoaminkonzentrationen im synaptischen Spalt. Auch atypische Antipsychotika, die zunehmend in der Depressionsbehandlung eingesetzt werden, wirken auf die Monoamin-Neurotransmitter-Systeme. In der psychopharmakologischen Forschung geht man davon aus, dass nur die Entdeckung neuer Wirkmechanismen die Wirksamkeit antidepressiver Pharmakotherapie deutlich verbessern kann.



Georgios Schoretsanitis



## Ketamin als neue Hoffnung

Bei der Entwicklung neuer Antidepressiva setzten viele innovative Pharma-Firmen vor allem auf Substanzen, die das Glutamat-System beeinflussen. Diese neue Ausrichtung der Forschung geht auf die einflussreichen Studien der Arbeitsgruppen um Dennis Charney, John Krystal und Carlos Zarate zurück, die belegen konnten, dass Ketamin, das direkt auf das Glutamat-System wirkt, eine sehr rasche und hohe Wirksamkeit aufweist, selbst bei Patienten mit therapierefraktärer Depression. Die deutlichsten Befunde stammen aus Studien über die intravenöse Verabreichung von Ketamin. Die intranasale Applikation zeigte in Studien ebenfalls

**Tabelle 1:** Therapieresistenz-Stadien [27].

<b>Stadium I</b>	Fehlendes Ansprechen auf zumindest einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum
<b>Stadium II</b>	Stadium-I-Resistenz + fehlendes Ansprechen auf adäquaten Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum aus einer anderen Wirkstoffklasse als in Stadium I
<b>Stadium III</b>	Stadium-II-Resistenz + fehlendes Ansprechen auf einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem trizyklischen Antidepressivum
<b>Stadium IV</b>	Stadium-III-Resistenz + fehlendes Ansprechen auf einen adäquaten Behandlungsversuch mit einem irreversiblen MAO-Hemmer

MAO: Monoaminoxidase, EKT: Elektrokonvulsionstherapie

eine antidepressive Wirkung [5]. Die antidepressive Wirkung einer Ketamin-Infusion ist gemäss diesen Daten weit besser als die Wirkung herkömmlicher Antidepressiva. Ketamin-Infusionen scheinen auch bei der bipolaren Depression, die besonders schwierig zu behandeln ist, wirksam zu sein. Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch die akute subjektive Wirkung von Ketamin eine Verblindung schwierig ist, so dass der Placebo-Effekt beträchtlich sein könnte. Die Studien mit Midazolam als aktives Placebo bestätigten jedoch die antidepressive Wirkung von Ketamin [6].

Ketamin ist ein Antagonist am ionotropen NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Glutamatrezeptor. Die Substanz ist in der Anästhesie und in der Schmerzbehandlung seit langem bekannt. Ferner gibt es Hinweise, dass Ketamin das Craving bei Patienten mit Heroinabhängigkeit senken kann [7]. Die Dosierung als Antidepressivum ist deutlich tiefer als bei der Anwendung in der Anästhesie. Bewährt hat sich eine Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht [8, 9]. In den bisherigen Studien wurden vorwiegend therapieresistente Depressionen behandelt. Im Durchschnitt hatten die untersuchten Patienten ausgeprägte depressive Symptome (Baseline MADRS Durchschnittsscore 35,8), eine lange Krankheitsdauer (Durchschnitt 25,6 Jahre), eine lange Episodendauer (Durchschnitt 16,1 Jahre) und durchschnittlich fünf erfolglose Behandlungsversuche [10].

## Mechanismus

Der antidepressive Wirkmechanismus von Ketamin ist noch wenig bekannt. Die einfache Blockade des NMDA-Rezeptors scheint für die Wirkung nicht zu genügen. Vielmehr sind es Folgeeffekte dieser Blockade, die für die Wirkung verantwortlich sind. Dazu gehört eine erhöhte Aktivität des AMPA-(Aminomethylphosphonsäure-)Glutamatrezeptors. Eventuell ist das Verhältnis

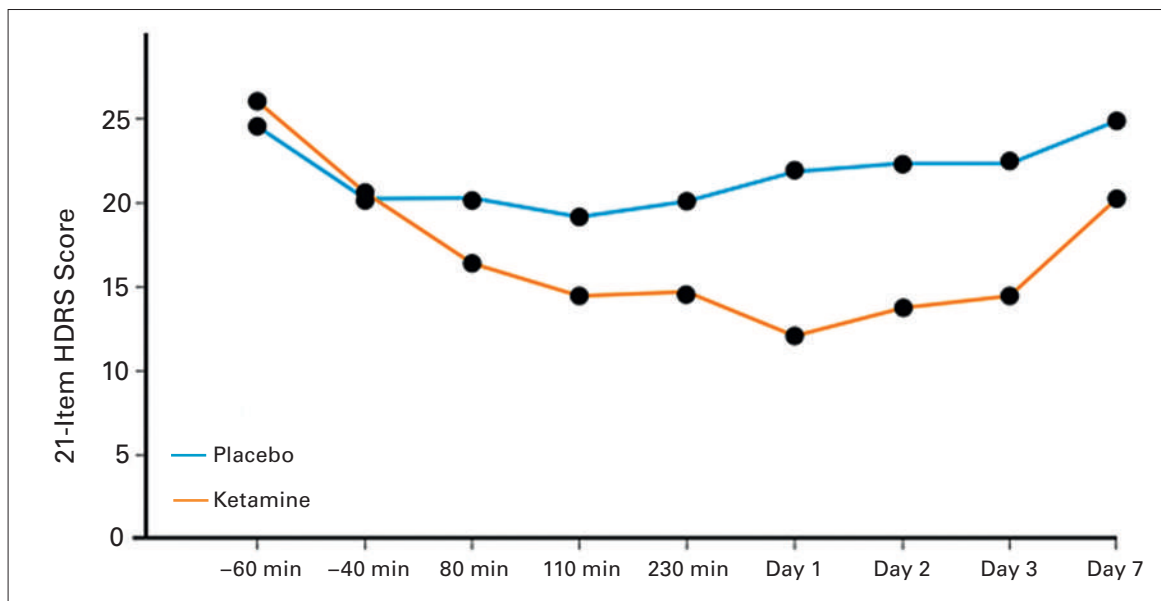
zwischen AMPA- und NMDA-Rezeptoraktivität entscheidend. Ferner scheinen intrazelluläre Signalproteine eine Rolle zu spielen. Im Hirn von depressiven Patienten sind die Konzentrationen von *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) und von *mammalian target of rapamycin* (mTOR) erniedrigt [11–13]. Ketamin scheint die Expression dieser Proteine zu erhöhen, was zumindest im Tierversuch einen Teil der antidepressiven Wirkung von Ketamin erklärt. Die Befunde sind aber inkonsistent und die Übertragbarkeit auf den Menschen ist ungewiss. Die Erhellung des antidepressiven Wirkmechanismus von Ketamin ist von grosser wissenschaftlicher Bedeutung, weil daraus Anhaltspunkte für die Entwicklung neuer Antidepressiva hergeleitet werden könnten.

## Klinische Wirkung

Die klinische Beobachtung ergab einen Höhepunkt der Wirkungsintensität der intravenösen Applikation von Ketamin innerhalb der ersten 2–72 Stunden (Abb. 1) nach der Infusion. Dieser schnelle Wirkungseintritt stellt einen grossen Vorteil in der Behandlung depressiver Patienten im Vergleich zu der verzögerten Wirkung konventioneller oraler Antidepressiva dar. Eine andere Eigenschaft von Ketamin ist die rasche Reduktion von Suizidgedanken [14]. In diesem Bereich zeigt Ketamin einen vergleichbaren Vorteil zu oralen Psychopharmaka mit verzögerter antisuizidaler Wirkung wie Lithium und Clozapin.

Die Nachhaltigkeit der antidepressiven Wirkung scheint stark zu variieren, wobei von einer anhaltenden Verbesserung der depressiven Symptomatik von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen ausgegangen werden darf [15]. In Einzelfällen wurde eine langfristige Wirkung von Ketamin beschrieben. Die anhaltende Wirkung dürfte durch die verschiedenen Wirkungsmechanismen von Ketamin, wie zum Beispiel die Erhöhung neurotrophischer Faktoren und die Verbesserung der Neuroplastizität, erklärt werden. Ferner kann eine einmalige Ketamin-Gabe psychologisch über eine Aktivitätssteigerung zu einer positiven Verstärkung führen, die länger anhält als die pharmakologische Wirkung. Eine eher lange Wirkungsdauer von Ketamin konnte insbesondere bei depressiven Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit festgestellt werden [16].

Zur Verlängerung der akuten antidepressiven Wirkung von Ketamin wurden diverse Strategien getestet. Eine Wiederholung der Ketamin-Infusionen hat sich bewährt. Es gibt bis jetzt aber noch keinen Konsens darüber, in welchen Intervallen und wie oft die Verabreichung wiederholt werden soll. Zusätzlich wurde



**Abbildung 1:** Die antidepressive Wirkung einer einmaligen Ketamin-Infusion bei Patienten mit therapieresistenter Depression [28]. Mit freundlicher Genehmigung des Autors.

versucht, mit der oralen Gabe von Psychopharmaka, die auf das Glutamat-System wirken (z.B. Riluzol oder Memantin), die Ketamin-Wirkung zu verlängern [17–19]. Es wird auch vermutet, dass die orale Gabe von Lithium die antidepressive Ketamin-Wirkung unterstützen und verlängern kann, weil beide Medikamente die Glycogen-Synthase-Kinase-3 (GSK3) hemmen [20]. Zum Beispiel zeigte die Kombination von Ketamin und Lithium eine stärkere Wirkung auf die anhedonische Symptomatik als die Kombination von Ketamin mit Valproat bei Patienten mit einer bipolar affektiven Störung [21].

### Spezielle Indikationen

Wie bereits oben erwähnt zeigt Ketamin eine starke und rasche antisuizidale Wirkung [14], weshalb die Anwendung in der Behandlung suizidaler Krisen als besonders vielversprechend erscheint.

Obwohl Ketamin nach Elektrokonvulsionstherapie (EKT) eher wenig wirkt, zeigte es in anästhetischer Dosierung bei der Durchführung der EKT einen Vorteil in der antidepressiven Wirkung im Vergleich zu anderen Anästhetika [8].

Psychiatrische Komorbidität reduziert im Durchschnitt die Wirksamkeit herkömmlicher Antidepressiva. Studien zeigen, dass gerade diese Patienten besonders von Ketamin profitieren könnten. Besonders Patienten mit der häufigen Komorbidität Depression/Angststörung [15, 22].

Psychotische Symptome sind ferner ein wichtiger negativer Prädiktor der Wirkung monoaminergere Antidepressiva. In der Regel werden psychotisch-depressive Patienten von der Ketamin-Behandlung ausgeschlos-

sen, weil Ketamin psychotische Zustände verursachen kann. Es gibt aber zunehmend Berichte über positive Erfahrung mit Ketamin bei depressiven Patienten, die in der Vorgeschichte psychotische Symptome zeigten [23].

Im Durchschnitt reagieren adipöse Patienten weniger gut auf Antidepressiva als normalgewichtige. Bei Ketamin scheint das umgekehrt zu sein: Ketamin zeigte eine speziell akute antidepressive Wirksamkeit bei Patienten mit einem hohen BMI (Body Mass Index) [24], was auch mit der gewichtsabhängigen Dosierung von Ketamin zusammenhängen könnte.

Diese Beispiele belegen, wie relevant die Entwicklung von Antidepressiva ist, die einen neuen Wirkmechanismus aufweisen. Von glutamatergen Antidepressiva dürften erfreulicherweise gerade diejenigen Patienten profitieren, die auf serotonerge und adrenerge Substanzen wenig oder gar nicht reagieren.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den möglichen Nebenwirkungen (Tab. 2) gehören das vorübergehende Auftreten dissoziativer Symptome (ca. 12% während oder kurz nach der Infusion) und kognitiver Defizite (ca. 14% kurz nach der Infusion) sowie der vorübergehende Anstieg des arteriellen Blutdrucks (ca. 30% während der Infusion). Die dissoziativen Symptome werden im Allgemeinen gut vertragen. Das Monitoring des Blutdrucks und die regelmässige psychiatrische Untersuchung gehören deshalb zu den minimalen Sicherheitsvorkehrungen bei der Ketamin-Therapie. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass die Ketamin-Infusionen bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg über

einen Zeitraum von 40 Minuten sicher sind und ambulant durchgeführt werden können. Ebenfalls gebräuchlich ist S-Ketamin, bei dem die Dosis halbiert werden sollte, also 0,25 mg/kg. Die Nebenwirkungen bilden sich innerhalb von Stunden nach der intravenösen Applikation zurück [8]. Bei der subanästhetischen Dosierung von 0,5 mg/kg traten in den bisherigen Studien keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Es gibt aber Berichte, die auf das Risiko von hepatotoxischen, kardiotoxischen und urogenitalen Nebenwirkungen (z.B. Ketamin-Zystitis) bei der Gabe von anästhetischen sowie analgetischen Dosen von Ketamin hinweisen [25, 26].

Vom Gebrauch einer Ko-Medikation mit Benzodiazepinen oder Disoprivan, um dissoziative Symptome zu verhindern, ist abzuraten, weil die Gefahr besteht, dass diese Zusatzmedikamente den antidepressiven Ketamin-Effekt reduzieren könnten.

## Kontraindikationen

Aufgrund der euphorisierenden und dissoziierenden Wirkung sollten keine akut manischen und akut psychotischen Patienten mit Ketamin behandelt werden. Bei Patienten mit Abhängigkeitsstörungen ist Vorsicht geboten, weil Ketamin ein gewisses Abhängigkeitspotential aufweist. Ketamin wird als Rauschdroge missbraucht. Aus diesem Grund sollten Patienten mit einem erhöhten Risiko für den Missbrauch psychotroper Substanzen von Ketamin-Behandlungen ausgeschlossen werden. Wegen der Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System sollte vor der Behandlung ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden. Patienten mit problematischen EKG-Auffälligkeiten wie Blockbildungen höheren Grades oder vorbestehenden QT/QTc-Verlängerungen sowie anderen Herzkrankheiten müssen aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsrisikos ausgeschlossen werden. Ebenfalls dürfen Patienten mit Schilddrüsen-Erkrankungen nicht mit Ketamin behandelt werden. Aufgrund der möglichen neurokognitiven Nebenwirkungen sollten Patienten mit schweren kognitiven Defiziten nicht mit Ketamin behandelt werden. Ketamin kann den Augeninnendruck erhöhen, so dass Patienten mit Engwinkelglaukom ausgeschlossen werden müssen.

Aufgrund der fehlenden Bekanntheit des vollständigen Wirkungsmechanismus von Ketamin sollte auf eine Anwendung bei Patienten mit akuten oder schweren somatischen Erkrankungen inklusive Epilepsie in der Vorgeschichte verzichtet werden. Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation, weil die Teratogenität von Ketamin nicht bekannt ist. Gerinnungsprobleme und Behandlung mit Blutverdünnern (ausser Aspirin®)

**Tabelle 2:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ketamin.

Schläfrigkeit
Blutdruck- & Pulssteigerung
Dissoziative Symptome
Neurokognitive Defizite
Übelkeit, Erbrechen & Schwindel
Verwirrheitszustand
Sehstörungen
Angstreaktionen

sind relative Kontraindikationen. Bei einer bekannten Ketamin-Hypersensibilität sollte Ketamin nicht eingesetzt werden. Aufgrund der bekannten hirndrucksteigernden Wirkung von Ketamin müssen Patienten mit einem erhöhtem Hirndruck ausgeschlossen werden.

Professor G. Hasler ist Chefarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bern sowie Leiter der Depressionsprechstunde und Präsident der Schweizer Gesellschaft für Bipolare Störungen. In der Depressionsprechstunde bieten wir die ambulante Ketaminbehandlung für Patienten mit therapierefraktären affektiven Störungen an.

### Disclosure statement

This article was supported by the University of Bern.

### Titelbild

S-Ketamin; © Wikimedia Commons

### Literatur

- World Health Organization (2012) Mental Health – Depression. Erhältlich in: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/who\\_paper\\_depression\\_wfmh\\_2012.pdf?ua=1](http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1).
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2383–90.
- Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:613–26.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–17.
- Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec;76(12):970–6.
- Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1134–42.
- Krupitsky EM & Grinenko AY. Ketamine Psychedelic Therapy (KPT). A Review of the Results of Ten Years of Research. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1997;29(2):165–83
- McGirr A, Berlin MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN & Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2014;1–12.
- Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2014 Sept;231(18):3663–76.
- Wan LB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):247–52.
- Castren E, Rantamaki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2010;24:1–7.
- Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32:3–11.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. G. Hasler  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Bolligenstrasse 111  
CH-3000 Bern 60  
[gregor.hasler\[at\]puk.unibe.ch](mailto:gregor.hasler[at]puk.unibe.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die rasche und robuste antidepressive Wirkung von Ketamin ist wissenschaftlich hoch relevant. Sie zeigt auf, dass es möglich ist, Antidepressiva zu entwickeln, die nicht primär auf die Monoamin-Systeme, sondern auf das Glutamat-System wirken. Klinische Studien mit Ketamin weisen darauf hin, dass gerade Patienten, die wenig oder gar nicht auf herkömmliche Antidepressiva reagieren, von glutamatergen Antidepressiva profitieren könnten. Die positivsten Befunde stammen aus Studien mit intravenöser Applikation von Ketamin. Auch bei der intranasalen Form konnte eine antidepressive Wirkung festgestellt werden. Diese könnte für die ambulante Therapie von grosser Bedeutung sein.
- Im klinischen Alltag ist die Bedeutung von Ketamin-Behandlungen eingeschränkt, weil sich nur die intravenöse Applikation als konsistent wirksam erwiesen hat, die Ketamin-Wirkung in den meisten Fällen nicht anhält und die Behandlung nicht beliebig oft wiederholt werden kann. Trotz dieser Limitationen bieten immer mehr psychiatrische Zentren Ketamin-Behandlungen für depressive Patientinnen und Patienten an.
- Die akute antidepressive Wirkung von Ketamin kann bei einer schweren chronischen Depression nicht nur biologisch, sondern auch psychologisch etwas in Gang setzen, zum Beispiel Hoffnung geben und eine Verhaltenstherapie unterstützen.
- Die starke antisuizidale Wirkung von Ketamin könnte in der Notfallbehandlung bedeutsam sein. Damit ist es von zentraler Bedeutung in der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Suizidrisiko bzw. einer suizidalen Krise [14].
- Die Erforschung von psychosozialen (Beispiel: Aufbau positiver Aktivitäten) und pharmakologischen Folgebehandlungen, um den Ketamin-Effekt zu verlängern, ist vielversprechend. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass die Ketamin-Behandlung bei Depression sicher ist und im ambulanten Setting durchgeführt werden kann.
- Die Vorbehandlung mit Elektrokonvulsionstherapie scheint die Wirksamkeit von Ketamin eher zu senken. Aus diesen Gründen empfehlen wir die Ketamin-Behandlung bei depressiven Patienten mit einer Therapieresistenz vom Stadium III nach Thase und Rush.

- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64.
- Reinstatler L & Youssef NA. Ketamine as a Potential Treatment for Suicidal Ideation: A Systematic Review of the Literature. *Drugs R D*. 2015;15:37–43.
- Irwin SA & Iglewicz A. Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *Journal of Palliative Medicine*. 2010;13:903–8.
- Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, et al. Ketamine's Antidepressant Efficacy is Extended for at Least Four Weeks in Subjects with a Family History of an Alcohol Use Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1):10.1093.
- Kollmar R, Markovic K, Thurauf N, Schmitt H, Kornhuber J. Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:70.
- Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs. add-on riluzole: results from a 4-week, double blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2012 May;37:1526–33.
- Zarate CA, Singh J, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:153–5.
- Monteggia LM, Zarate C Jr. Antidepressant actions of ketamine: from molecular mechanisms to clinical practice. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:139–43.
- Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Ameli R, Roiser JP, Zarate CA. Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2014 Oct;14:e469.
- Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Richards EM, Slonena EE, Vande Voort JL, et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(9):e932–8.
- Atigari OV, Healy D. Sustained antidepressant response to ketamine. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 19;2013.
- Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Guevara S, Machado-Vieira R, Richards EM et al. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e417–23.
- Gray T, Dass M. Ketamine cystitis: an emerging diagnostic and therapeutic challenge. *Br J Hosp Med*. 2012 Oct;73(10):576–9.
- Serafini G, Howland RH, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2014 Sep;12(5):444–61.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(13):23–9.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jan;63(8):856–64.