

# Ketamina

## Introduzione

La ketamina è stata scoperta nel 1962 da Calvin Stevens. La sua struttura chimica assomiglia a quella della fenciclidina (PCP) ma ha un'emivita minore e, secondo alcuni, un effetto meno tossico. Insieme alla dizocilpina e alla PCP rientra nel gruppo chimico delle arilcicloesamine.

La ketamina ha un'azione complessa sulla sfera psichica con un ampio raggio di azione sulla coscienza, sul cervello e su tutto il corpo in generale.

Gli effetti della ketamina sugli esseri umani, rilevati per la prima volta nel 1965 (Domino et al., 1965; McCarthy et al., 1965), comprendono elementi psichedelici descritti come effetto "trance-like", cioè modificati stati di coscienza.

Nel 1966 l'azienda farmaceutica Parke-Davis ha iniziato ad utilizzare la ketamina come anestetico negli animali. Dalla fine degli anni 60 l'uso della ketamina assume un ruolo non esclusivamente clinico: la ketamina esce dagli ospedali e dai laboratori ed inizia ad essere consumata per "strada", conosciuta come "mean green", "rock mesc" e "rock mescaline".

Dal 1970 la ketamina, nel frattempo commercializzata con il nome di "Ketalar" per l'uso in campo veterinario, è stata sperimentata nei tossicodipendenti i quali ne hanno descritto l'effetto come "instant trip"(sballo istantaneo).

Durante la guerra del Vietnam è utilizzata come "anestetico". Sul finire degli anni settanta la "FDA" (Food and Drug Administration)(Feinberg and Campbell, 1995; Siegel, 1978) ha mostrato una certa preoccupazione per l'utilizzo della ketamina al di fuori dell'ambito clinico; tuttavia si dovrà attendere il 1997 perché la DEA (Drug Enforcement Administration) segnali un incremento dell'abuso di ketamina (Anon, 1997; DEA, 1997) che solo nel 1999 sarà catalogata come sostanza psicotropa e inserita tra le tabelle delle sostanze stupefacenti. Diversi tentativi sono stati attuati, inoltre, per l'impiego di questo farmaco nel trattamento dell'alcoolismo, in particolare dell'astinenza, soprattutto nei paesi dell'Est europeo.

## Meccanismo d'azione

La ketamina svolge la sua azione come antagonista non competitivo sui recettori NMDA (Trujillo, 1995; Macdonald et al., 1991), modulando i canali calcio/potassio a livello neuronale (Kulkarni et al., 1996; Denson et al., 1994). Il glutammato, che normalmente controlla l'apertura dei canali ionici del Ca<sup>++</sup>, esercita la sua funzione eccitatoria attraverso di essi, come dimostrato dalla somministrazione di Ca-antagonisti che sembrano attenuare anche l'azione antagonista della ketamina (Krupitsky et al., 2001): infatti, la ketamina induce effetti comportamentali nei soggetti sani che rassomigliano all'espressione clinica della schizofrenia, dei disordini dissociativi e dell'intossicazione alcolica, e la nimodipina, farmaco Ca-antagonista, sarebbe capace di interferire su tali effetti.

La ketamina occluderebbe i canali del calcio legandosi a un sito collocato all'interno del canale stesso: la sua azione comprende sia una riduzione del tempo medio di apertura dei canali ionici, sia una interferenza sulla frequenza dell'apertura (Orser et al., 1997).

Fenciclidina (PCP) e ketamina condividerebbero gli stessi recettori: la struttura del complesso recettoriale prevede, infatti, sia un sito di legame per il glutammato, collocato sulla superficie recettoriale, che quello per la fenciclidina/ketamina, ubicato all'interno del canale ionico dove si trova, inoltre, un sito di legame per il magnesio (Ans et al., 1983; Cotman et al., 1988; Martin and Lodge, 1986 ). Inizialmente si pensava che il recettore

della PCP coincidesse con il recettore oppioide "sigma", ma recenti studi ne hanno dimostrato l'indipendenza (Iansen et al., 1992, 1990).

Gli effetti analgesici, anestetici e simpatomimetici della ketamina sono mediati da differenti siti d'azione, ma l'inibizione del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) appare essere il più importante meccanismo neurofarmacologico della sostanza. A questa azione specifica come antagonista non competitivo dell'azione del glutammato, la ketamina aggiunge un effetto sulla trasmissione colinergica, sia muscarinica che nicotinica, una interazione con i recettori serotoninergici e con i canali per i Ca<sup>++</sup>-ioni L-type, dando ragione in questo modo dell'azione anestetica e forse neuro-protettiva (Kress, 1997).

Un considerevole sforzo della ricerca è stato volto a spiegare il meccanismo con cui ketamina e fenciclidina, capaci di riprodurre gli aspetti cardine della sintomatologia psicotica, svolgono il loro ruolo di anestetici dissociativi: a tale proposito, sembra assumere sempre maggior credito l'ipotesi che alla base della pato-fisiologia della schizofrenia possa trovarsi proprio la ipofunzione di una sottopopolazione di NMDA recettori a livello cortico- limbico (Tsai and Coyle, 2002).

È probabile che lo stesso meccanismo, e cioè una certa riduzione della funzione degli NMDA recettori in risposta al glutammato, sia coinvolto in una strategia neuroprotettiva naturale del cervello. Sostanze naturali, prodotte dal nostro cervello, interverrebbero a limitare la tossicità del glutammato connessa con un'eccessiva attività eccitatoria: l'eccessivo flusso di Ca-ioni, prodotto dal binding del glutammato, provocherebbe danni alla cellula nervosa nel corso delle condizioni di shock (Sharp, 1996).

Con questa azione sul sistema NMDA, la ketamina avrebbe effetti in diverse aree cerebrali, modificando la modalità d'integrazione dei dati in arrivo, frammentandone l'elaborazione, e inibendo le efferente: di qui sia gli effetti di anestesia dissociativa che quelli psicotomimetici.

La somiglianza tra le esperienze NDE (Near Death Experiences), e cioè stati di coma dai quali i soggetti si sono ripresi riportando particolari percezioni sensoriali, e quelle prodotte dall'assunzione di ketamina suggerisce che tali esperienze "vicine" alla condizione di morte potrebbero coinvolgere il blocco dei recettori specifici nei canali ionici controllati dai recettori NMDA. E' stato dimostrato che un'improvvisa riduzione di ossigeno o di zucchero, che può risultare da un'interruzione dell'afflusso di sangue durante un attacco di cuore, un ictus o un trauma, può causare un aumento del rilascio di glutammato, una sovraeccitazione delle cellule nervose, con la possibilità di gravi danni e morte neuronale. In analogia con il meccanismo naturale protettivo contro il glutammato, capace di indurre le NDE, paradossalmente la ketamina potrebbe prevenire i danni cerebrali attraverso lo stesso meccanismo che produce effetti psichedelici, cioè la mancata risposta dei canali ionici allo stimolo recettoriale.

## **Ketamina ed alterazione dei neurotrasmettitori**

Oltre alla azione sul glutammato, come è già stato accennato, la ketamina ha anche effetti diretti sul sistema oppioide (Kress, 1997, Galley et al., 1996), la dopamina (Kegeles et al., 2002; French et al., 1993), la serotonina (Aghajanian et al., 2000; Martin and Smith 1982), i recettori dei cannabinoidi endogeni (Richardson et al., 1998; Stella et al., 1997), la noradrenalina (Kress, 1994; Zsigmond et al., 1974), il GABA (Yamakura et al., 2000) e il sistema colinergico (Kress, 1997, Yamakura et al., 2000).

Secondo precedenti valutazioni di brain imaging, l'antagonista non competitivo NMDA, la ketamina, produrrebbe effetti psicotomimetici attraverso l'aumento del release della dopamina, e la stimolazione dei recettori dopaminergici D2 (Kegeles et al., 2002).

L'azione della ketamina a livello dei recettori oppioidi può contribuire sia all'analgesia che alle reazioni disforiche (Tang and Code, 1983). Le proprietà simpatomimetiche sono mediate dall'incremento della trasmissione monoaminergica centrale e periferica. A questo proposito la ketamina sarebbe capace di indurre il release di noradrenalina, antagonizzato dalla clonidina, nell'animale da esperimento (Kubota et al., 1999). Lo studio delle variabili emodinamiche ha mostrato un transitorio incremento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, connessi con il rialzo della concentrazione delle catecolamine, dopo la somministrazione di ketamina (Pfenninger et al., 2002).

L'inibizione della trasmissione colinergica a livello centrale contribuisce all'induzione dello stato anestetico e allucinatorio. Gli effetti sulla trasmissione neuromuscolare sono invece meno rilevanti (Adams, 1998). Alla concentrazione anestetica la ketamina inibisce i recettori per l'acetilcolina nell'uomo (Yamakura et al., 2000), in modo selettivo rispetto alle subunità recettoriali e con una prevalenza dell'azione sulle subunità beta.

Le funzioni cognitive regolate dalla corteccia prefrontale sono sensibili al cambiamento della trasmissione dopaminergica e serotoninergica (Lindfors et al., 1997). I recettori NMDA, modulati dalla ketamina, appaiono influenzare anche in modo indiretto la trasmissione dopaminergica ed inducono una sintomatologia psicotica in individui normali e schizofrenici.

I recettori 5-HT<sub>3</sub> sono inibiti solo dalle concentrazioni di ketamina più alte rispetto alle concentrazioni utilizzate per scopi anestetici. Questa inibizione è mista (competitiva e non competitiva) (Yamakura et al., 2000). La ketamina, attraverso un'azione sui recettori NMDA, esercita una funzione di tipo modulatorio sui recettori postsinaptici 5-HT<sub>2</sub> (Kim et al., 2000; Aghajanian and Marek, 2000).

## **Ketamina e ormoni**

L'antagonista non competitivo dei recettori NMDA sembra essere capace di indurre un incremento di cortisolo nell'uomo (Hergovich et al., 2001), verosimilmente attraverso l'azione noradrenergica. Il fatto che all'aumento di cortisolo si associ un incremento della prolattina può indicare che l'azione della ketamina sul sistema endocrino sia mediata dalle interferenze sui recettori serotoninergici (Monteleone et al., 1999). La memantina, un analogo antagonista dei recettori NMDA, non sembra infatti esplicare alcuna azione sulla prolattina e sul cortisolo, forse a causa di una azione più limitata ai canali ionici controllati dal glutammato.

Anche un significativo incremento del release di ormone antidiuretico è stato segnalato dopo anestesia con ketamina (Bornscheuer et al., 1997), non potendosi comunque attribuire con certezza tale effetto alla ketamina in sé: il release di ADH potrebbe essere legato ad alterazioni di volume e ad alterazioni pressorie.

Non è possibile escludere che l'azione simpaticomimetica dell'anestetico, che comprende anche l'aumento di ACTH e cortisolo (Adams et al., 1997), sia connessa più con la risposta allo stress chirurgico che con l'effetto farmacologico in sé.

## **Effetti comportamentali ed effetti attesi**

La ketamina è molto diffusa tra i giovani, in relazione al suo impiego illegale nelle discoteche, come un'altra delle sostanze scelte per accompagnare il divertimento nelle notti del week-end.

L'antagonista NMDA è una sostanza psico-attiva che apre la strada a fenomeni di natura dissociativa (droga psichedelica) e può essere considerata anche una droga "mistica", per

le esperienze di carattere simile alla "trance" connesse normalmente alle esperienze del trascendente (Bowdle et al., 1998).

L'effetto della ketamina viene descritto in termini di abbandono del proprio corpo (Greyson and Flynn, 1984), un percorso verso un tunnel di luce (Bailey, 1996). Qualcuno ha anche riferito di aver avuto visioni mistiche alla fine della luce (Ring, 1980). Dopo l'iniezione di 100-150 mg di ketamina alcuni soggetti riportano un'esperienza simile alla morte (Collier, 1972; Crysell, 1998; Rogo, 1984; Sputz, 1989; Stafford, 1992) o una comunicazione telepatica con realtà trascendenti (Jensen, 1996a; 1997a; Kungurtsev, 1991). Alcuni riferiscono di avere avuto delle visioni (Bowdle et al., 1998; Klausen et al., 1983; Kreuzer, 1969) oppure di aver lasciato il proprio corpo (Farber, 1994), che sono entrati in un'altra dimensione (Grof, 1988) e in altri universi (Kelly, 1999; Kent, 1996).

Esperienze già vissute, dopo l'assunzione di ketamina possono riproporsi (es. esperienze spirituali, a forte contenuto emotivo) (Hansen et al., 1988; Koob and Bloom, 1988). L'esperienza del tunnel di luce può essere anche interpretata come una "nuova nascita" (Grof, 1988). Una delle esperienze più forti riportate dopo l'assunzione di ketamina riguarda l'annullamento della realtà ed una sensazione di "galleggiamento nell'eternità": la vita reale si sovrappone all'esperienza onirica (Carroll, 1998).

Di qui il quadro dissociativo, con la possibilità di attribuire ad altri gli aspetti del dolore, dell'angoscia e del distress interno: il soggetto è anestetizzato, ma contemporaneamente è sveglio, e non entra in un coma farmacologico come quello indotto dagli anestetici comuni.

Il recettore complesso NMDA-fenciclidina, che la ketamina è capace di modulare, gioca un ruolo importante nella struttura del pensiero e della memoria, nell'elaborazione delle emozioni, nello sviluppo del linguaggio, nonché nella percezione e nella sensibilità. La ketamina, dunque, ha degli effetti in ciascuna di queste aree, modificando la modalità d'integrazione dei dati e consentendo una percezione di sé del tutto diversa e dissociata.

### **Effetti indesiderati e complicanze acute**

L'uso di ketamina è stato posto in relazione con un ampio numero di effetti mentali spiacevoli. Tra i disturbi riportati sono da annoverare: ansia, attacchi di panico, flashbacks, sintomi simili al disturbo post-traumatico da stress e cambiamenti percettivi persistenti. Anche il tono dell'umore può venir coinvolto con l'espressione di mania, depressione e tendenza al suicidio. La ketamina produrrebbe inoltre insonnia, incubi, terrori notturni, una sensazione spiacevole di irrealtà, paranoia ed altri falsi convincimenti quali le allucinazioni grandiose, le aggressioni e "emergenze spirituali" (Grof, 1988).

Il quadro dei disturbi citati presenta notevoli sovrapposizioni con quello che viene riportato per l'MDMA (ecstasy)(Jansen, 1997a, 1997b, 1998). L'uso diffuso di stimolanti amfetamino-derivati nello stesso ambiente dove si consuma la ketamina può indurre impegnative difficoltà nell'interpretazione dell'esito dell'esposizione agli antagonisti NMDA, a confronto con le conseguenze dell'assunzione degli stimolanti attuata dagli stessi soggetti.

A dosi "psichedeliche" di ketamina (dosi sub-anestetiche) il battito cardiaco e la frequenza del respiro aumentano, in opposizione a quanto accade con altri anestetici, i quali esercitano un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale (Cabbabe et al., 1985; Parke-Davis, 1999, 2000; Zsigmond et al., 1980).

Per raggiungere dosi tossiche di ketamina i consumatori debbono deliberatamente assumere un'overdose della sostanza, che nel suo impiego in anestesia ha dimostrato una sostanziale sicurezza: piuttosto, casi di morte sono da attribuirsi agli incidenti occorsi durante gli stati disforici indotti dalla ketamina, e non agli effetti della sostanza in sé

(Stewart, 2001). A dosi elevate la sostanza può produrre anche vomito, con la necessità di aspirazione e postura adeguata nel soccorso d'emergenza per pazienti in coma.

### **Ketamina: tolleranza, dipendenza ed astinenza**

Nell'animale da esperimento è stata riconosciuta una notevole capacità di rinforzo della ketamina: la stessa infatti risulta capace di indurre un apprendimento condizionato, con la tendenza a reiterare l'assunzione (Ginger et al., 2002; Beardsley and Balster, 1987; Ghonheim et al., 1985). Questo suggerisce che il farmaco sia capace di instaurare un legame additivo, sotteso alla dipendenza psichica, anche nei soggetti che non ne fanno un uso continuo.

Alcuni utilizzatori di ketamina sviluppano una dipendenza dalla sostanza simile alla dipendenza da cocaina, con craving ed elevata tolleranza, ma senza una sindrome d'astinenza fisiologica (Jensen et al., 2001; Moreton et al., 1977; Morita et al., 1995).

Stime approssimative indicano che circa la metà dei soggetti che hanno provato la ketamina ne hanno iniziato un uso abituale (Oye et al., 1992). L'opinione di fonti più autorevoli indica in una percentuale di circa il 15% le persone che, una volta provata la sostanza, ne diventa dipendente (Jensen, 2001).

La dipendenza da ketamina si spiegherebbe con gli effetti neurobiologici che questa complessa sostanza ha in comune, non solo con la cocaina, ma anche con gli oppiacei, l'alcool e la cannabis, così come sarebbe sostenuta dall'attrattiva per sue proprietà psichedeliche distintive (Jansen and Darracot-Cankovic, 2001).

### **Ketamina ed effetti a lungo termine**

Alcuni studiosi sostengono l'ipotesi che la ketamina possa danneggiare il cervello dell'uomo. L'allarme è scattato a partire da studi sul ratto che hanno evidenziato un effetto tossico sul cervello dell'animale (Jevtovic-Todorovic et al., 2000). Non ci sono ancora dati a riguardo degli effetti di questa sostanza sul cervello dei primati e dell'uomo. Diversamente, altri studiosi sostengono che la ketamina possa prevenire il danneggiamento del cervello durante i periodi di anossia, ipoglicemia, epilessia, ictus, trauma ed infarto (Rothman et al., 1987; Shapira et al., 1994; Weiss et al., 1986).

Di fatto, dal punto di vista clinico, e senza ancora un riscontro epidemiologico estensivo, sono stati evidenziati quadri sintomatologici capaci di destare preoccupazione, tra i quali occorre menzionare allucinazioni persistenti, stereotipie, comportamenti involontari, frammentazione della personalità (Grof and Grof, 1986).

La ketamina produce un alterato stato di coscienza che è molto diverso da quello suscitato dalle droghe psichedeliche come l'LSD (Grinspoon and Bakalar, 1981). Può riprodurre attraverso uno stato allucinatorio specifico tutte le caratteristiche dell'esperienza di nascita-morte, inclusa la percezione di un viaggio attraverso un tunnel, la convinzione di essere morti, la comunicazione con una dimensione trascendente. La perdita di contatto con il mondo reale ed il senso di coinvolgimento in un'altra realtà sono più pronunciate ed effimere che nel caso di assunzione di LSD, con immaginabili conseguenze e rischi sul piano della sicurezza, della conflittualità, della guida dell'automobile.

Recenti segnalazioni indicano possibili associazioni della ketamina con la cocaina (con la definizione gergale di Calvin-Klein), forse per ottenere insieme effetti sinergici e per antagonizzare i possibili effetti sgradevoli della cocaina, connessi con la tolleranza inversa.

## Bibliografia

- Adams HA. [Endocrine reactions following S-(+)-ketamine] *Anaesthesist*. 1997 Mar;46 Suppl 1:S30-7. Review.
- Adams HA. [Mechanisms of action of ketamine] *Anaesthesiol Reanim*. 1998;23(3):60-3.
- Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):302-12.
- Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2000 Mar;31(2-3):302-12
- Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. (1983). The dissociative anaesthetics ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology* 79:565-575;
- Anon. (1997). Ketamine: The Hot New Drug of Abuse. *Forensic Drug Abuse Advisor* 9(6),
- Bailey LW and Yates J (1996) *The near death experience a reader*, Routledge, London.
- Beardsley PM, Balster RL. Behavioral dependence upon phencyclidine and ketamine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 Jul;242(1):203-11.;
- Bornscheuer A, Lubbe N, Mahr KH, Adams HA, Piepenbrock S, Kirchner E. [Endocrine reactions, circulatory and resuscitation behavior in ketamine-midazolam anesthesia. A comparative study of ketamine racemate vs. (S)-ketamine in knee surgery] *Anaesthesist*. 1997 Dec;46(12):1043-9.
- Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998 Jan;88(1):82-8.
- Cabbabe EB, Behbahani PM. Cardiovascular reactions associated with the use of ketamine and epinephrine in plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 1985 Jul;15(1):50-6.
- Carroll R. (1998). Fetuses' alert at 20 weeks. *The Guardian* March 30, p 3;
- Collier BB. Ketamine and the conscious mind. *Anaesthesia*. 1972 Apr;27(2):120-34.
- Cotman CW, Monaghan DT, Ganong AH. (1988). Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. *Annual Review of Neurosciences* 11: 61-80;
- Cysell A (1998) *Lost in the K-hole*. *Muzik* 40: 45-48.
- DEA (1997). *Ketamine abuse Increasing*. (
- Denson DD, Eaton DC. Ketamine inhibition of large conductance Ca(2+)-activated K<sup>+</sup> channels is modulated by intracellular Ca<sup>2+</sup>. *Am J Physiol*. 1994 Nov;267(5 Pt 1):C1452-8.
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. (1965). Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical and Pharmacological Therapeutics*, 6: 279-291;
- Evans WS. (1998). Ontogenesis of auditory perception and memory at 20 weeks gestation. Abstract of the 1998 Annual Conference of the British Psychological Society, Brighton, p.8;
- Farber PH. (1994). *Psychedelics and the Art of Ritual*. (
- Feinberg I and Campbell IG. (1995). Stimulation of NREM delta EEG by ketamine administration during waking: demonstration of dose dependence. *Neuropsychopharmacology*, 12(1): 89-90;

- French ED, Mura A, Wang T. MK-801, phencyclidine (PCP), and PCP-like drugs increase burst firing in rat A10 dopamine neurons: comparison to competitive NMDA antagonists. *Synapse*. 1993 Feb;13(2):108-16.
- Galley HF, Webster NR. Brain nitric oxide synthase activity is decreased by intravenous anesthetics. *Anesth Analg*. 1996 Sep;83(3):591-4.
- Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Petersen RC. Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol*. 1985 Apr;5(2):70-7.
- Greyson B and Flynn CP (1984) *The near death experience*, Charles C Thomas, Chicago.
- Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother*. 1986 Jul;40(3):393-404.
- Grof C. and Grof S. (1986). *Spiritual emergency: understanding and treatment of transpersonal crises*. *Re-Vision Journal* 8:7;
- Grof S. (1988). *The adventure of Self-Discovery-Dimension of Consciousness and New Perspectives in Psychotherapy and Inner Exploration*. State University of New York Press;
- Hansen G, Jensen SB, Chandresh L, Hilden T. The psychotropic effect of ketamine. *J Psychoactive Drugs*. 1988 Oct-Dec;20(4):419-25.
- Hergovich N, Singer E, Agneter E, Eichler HG, Graselli U, Simhandl C, Jilma B. Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2001 May;24(5):590-3.
- Jansen K *Ketamine: dreams and realities*. Hanna J ed. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies pub.USA, 2001
- Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2001 Apr-Jun;33(2):151-8.
- Jansen KLR (1997b). Adverse psychological effects associated with the use of ecstasy (MDMA) and their treatment. In: Saunders N. (Ed.). *Ecstasy Reconsidered*, Neal's Yard desk Top Publishing Studio, London, pp 112-133;
- Jansen KLR (1997e). Casualties of MDMA use: The medical and psychiatric perspective. *The British Psychological Society: Abstract of the 1997 Annual Conference* 3-6 April, p. 14;
- Jansen KLR (1998). Ecstasy (MDMA): Adverse psychological and their management. In: Parrot AC (Ed.). *The Psychobiology of MDMA or 'ectasy'*. *Journal of Psychopharmacology* 12:97-102;
- Jansen KLR, Elliot M, Leslie R. (1992a). 3HDTG binding to rat testicular sigma receptors is reduced by chronic haloperidol. In: Domino E and Kamenka JM (Eds). *Multiple Sigma and PCP Receptors and Ligands: Mechanism for Neuromodulation and Protection?*, NPP Books, Michigan, pp 257-265;
- Jansen KLR, Elliot M, Leslie RA (1992b). Sigma receptors in rat brain and testes show similar reductions in response to chronic haloperidol. *European Journal of Pharmacology* 214: 281-283;
- Jansen KLR, Faull RLM, Dragunow M. (1990). NMDA and kainic acid receptors have complimentary distributions to AMPA receptors in the human cerebellum. *Brain Research* 532:351-354;
- Jansen KLR. (1996a). Neuroscience, ketamine and the near-death experience: the role of glutamate and the NMDA receptor. In: Bailey LJ and Yates J. (Eds). *The near-death experience: a reader*. Routledge, New York, pp.265-282
- Jansen KLR. (1997b). The ketamine model of the near-death experience: a central role for the NMDA receptor. *Journal of Near-Death Studies* 16(1): 1-90;

- Jevtovic-Todorovic V, Benshoff N, Olney JW. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats. *Br J Pharmacol.* 2000 Aug;130(7):1692-8.
- Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, Suckow RF, Van Heertum RL, Laruelle M. NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: positron emission tomography studies in humans. *Synapse.* 2002 Jan;43(1):19-29.
- Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, Suckow RF, Van Heertum RL, Laruelle M. NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: positron emission tomography studies in humans. *Synapse* 2002 Jan;43(1):19-29
- Kelly K. (1999). *The little Book of Ketamine*, Ronin Publishing, Berkeley
- Kent J. (1996). *The ketamine konundrum*. Online only
- Kim HS, Park IS, Lim HK, Choi HS, Oh S, Park WK, Jang CG, Kim SH, Chang MJ. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists enhance the head-twitch response, a 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor-mediated behaviour, in reserpine-treated mice. *J Pharm Pharmacol.* 2000 Jun;52(6):717-22.
- Klausen NO. (1983). Psychotomimetic reactions after low-dose ketamine infusion. *British Journal of Anaesthesia* 55:297-301;
- Kress G. [Mechanisms of action of ketamine] *Anaesthesist.* 1997 Mar;46 Suppl 1:S8-19. Review.
- Kress HG. Actions of ketamine not related to NMDA and opiate receptors. *Anaesthesist* 1994 Nov;43 Suppl 2:S15-24
- Kreuzer H. (1969) (Ed.). *Ketamine: Anaesthesiologie und Wiederbelebung*. Springer-Verlag, Berlin, pp.161-180;
- Krupitsky EM, Burakov AM, Romanova TN, Grinenko NI, Grinenko AY, Fletcher J, Petrakis IL, Krystal JH. Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment in recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Dec;25(6):936-47.
- Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs.* 1997 Apr-Jun;29(2):165-83.
- Kubota T, Hirota K, Yoshida H, Takahashi S, Ohkawa H, Anzawa N, Kushikata T, Matsuki A. Inhibitory effect of clonidine on ketamine-induced norepinephrine release from the medial prefrontal cortex in rats. *Br J Anaesth.* 1999 Dec;83(6):945-7.
- Kulkarni RS, Zorn LJ, Anantharam V, Bayley H, Treistman SN. Inhibitory effects of ketamine and halothane on recombinant potassium channels from mammalian brain. *Anesthesiology.* 1996 Apr;84(4):900-9.
- Kungurtsev I. (1991). Death-Rebirth'psychotherapy with ketamina. *The Albert Hofmann Foundation* 2: 1-6;
- Lindefors N, Barati S, O'Connor WT. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in rat medial prefrontal cortex. *Brain Res.* 1997 Jun 13;759(2):205-12.
- MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, Pahapill P, Reynolds JN, Salter MW, Schneiderman JH, Pennefather PS. Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. *J Physiol.* 1991 Jan;432:483-508.
- Martin LL and Lodge D. (1986). Ketamine acts as a noncompetitive N-methyl-D-Aspartate antagonist on frog spinal cord in vivo. *Neuropharmacology* 24: 999-1003;
- McCarthy DA, Chen G, Kaump DH, Ensor CJ. (1965). General anesthetic and other pharmacological properties of CI-581. *Journal of New Drugs* 5:21-33;



- Monteleone P, La Rocca A, Fuschino A, Bortolotti F, Maj M. Seasonal variation in plasma prolactin response to D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 1999 Feb;24(2):201-8.
- Moreton JE, Meisch RA, Stark L, Thompson T. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977 Nov;203(2):303-9.
- Morita T, Hitomi S, Saito S, Fujita T, Uchihashi Y, Kuribara H. Repeated ketamine administration produces up-regulation of muscarinic acetylcholine receptors in the forebrain, and reduces behavioral sensitivity to scopolamine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Feb;117(4):396-402.
- Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology*. 1997 Apr;86(4):903-17.
- Parke-Davis Product Information Sheet. (1999-2000). Ketlar, ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics, 1999-2000. Datapharm Publications, 1120-1122;
- Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. 2002 Feb;96(2):357-66.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci*. 1998 Jan 1;18(1):451-7.
- Ring K (1984) *Life at death: A scientific investigation of the near-death experience*, Coward McCann, Goeghegan, New York.
- Rothman SM, Thurston JH, Hauhart RE, Clark GD, Solomon JS. Ketamine protects hippocampal neurons from anoxia in vitro. *Neuroscience*. 1987 Jun;21(3):673-8.
- Shapira Y, Lam AM, Eng CC, Laohaprasit V, Michel M. Therapeutic time window and dose response of the beneficial effects of ketamine in experimental head injury. *Stroke*. 1994 Aug;25(8):1637-43.
- Sharp JW. PCP and ketamine inhibit non-NMDA glutamate receptor mediated hsp70 induction. *Brain Res*. 1996 Jul 29;728(2):215-24.
- Siegel RK. (1980). Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of recreational users. In: Peterson RC and Stillman R (Eds). *Phencyclidine Abuse: An Appraisal*, National Institute on Drug Abuse Research Monograph 21: 119-140, NIDA, Rockville, Maryland;
- Sputz R (1989) I never met a reality I didn't like: A report on "Vitamin K". *High Times*, 64-82.
- Stella N, Schweitzer P, Piomelli D (1997) A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 388: 773-778
- Stewart CE. Ketamine as a street drug. *Emerg Med Serv*. 2001 Nov;30(11):30, 32, 34 passim.
- Tang AH, Code RA. Discriminative stimulus properties of nalorphine in the rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983 Dec;227(3):563-9.
- Trujillo KA. Effects of noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on opiate tolerance and physical dependence. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Dec;13(4):301-7.
- Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:165-79.
- Weiss J, Goldberg MP, Choi DW. Ketamine protects cultured neocortical neurons from hypoxic injury. *Brain Res*. 1986 Aug 13;380(1):186-90.
- Yamakura T, Chavez-Noriega LE, Harris RA. Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology*. 2000 Apr;92(4):1144-53.

- Zsigmond EK et al. (1980). Counteraction of circulatory side effect of ketamine by pretreatment with diazepam. *Clinical Therapeutics* 3:28
- Zsigmond EK, Kelsch RC, Kothary SP. Rise in plasma free-norepinephrine during anesthetic induction with ketamine. *Behav Neuropsychiatry*. 1974 Apr-1975 Mar;6(1-12):81-4.