
Ketamin – medienes nye motedop?

KRONIKK

IVAR ØYE

Farmakologisk institutt
Universitetet i Oslo
Postboks 1057 Blindern
0316 Oslo

I løpet av våren og sommeren 1999 varslet mediene om økende misbruk av anestesimidlet ketamin i norske ungdomsmiljøer. Ketamin ble omtalt som motedop og livsfarlig rusmiddel. Statens legemiddelkontroll endret klassifiseringen fra C-preparat til A-preparat, og Riksadvokaten anmodet om at stoffet ble satt på narkotikalistens slik at ulovlig omsetning og besittelse kunne rammes av lovens strengeste straff.

Ketamin har vært i klinisk bruk i Norge i over 30 år. Sammenliknet med andre anestesimidler har ketamin den fordelen at livsviktige funksjoner som respirasjon, sirkulasjon og beskyttende reflekser ikke hemmes. I tillegg kommer en kraftig analgetisk virkning. Derfor er ketamin blitt et viktig hjelpemiddel for smertelindring og anestesi, ikke minst under enkle forhold, f.eks. ved ulykker, i krigs- og katastrofesituasjoner og ved smertefulle medisinske prosedyrer. Ulempen med ketamin er først og fremst ubehagelige psykiske bivirkninger som hallusinasjoner, persepsjonsforstyrrelser og livlige drømmer. Disse bivirkningene hemmes av hurtigvirkende benzodiazepiner som midazolam og flunitrazepam.

Hva er bakgrunnen for at et mer enn 30 år gammelt anestesimidlet nå har fått status som motedop? I artikkelen belyses de biologiske og sosiale mekanismene som har ført til denne utviklingen. Spesielt fremheves betydningen av omtale i massemediene som smittevei for nye trender blant stoffmisbrukere.

Våren og sommeren 1999 fikk vi urovekkende meldinger om et nytt motedop, ketamin, som var på full fart inn på det norske stoffmarkedet. Dagbladet viet en hel førsteside til denne nyheten (1). Både Aftenposten og andre aviser hadde liknende oppslag, om enn i et noe mer beskjedent format, og saken fikk bred dekning i NRK. Flere rusinstitusjoner på Østlandet bekreftet at ketamin hadde

fått innpass i norske ungdomsmiljøer der det kalles K, kei eller special kei. Ifølge Dagbladets kilder brukes ketamin som bedøvelsesmiddel til dyr. Hos mennesker forårsaker det, ifølge avisen, alvorlige forgiftninger, hallusinasjoner og ”bad trips”. En navngitt person som sniffet et hvitt pulver som ble oppgitt å være ketamin, så ”døde kroppar overalt” og opplevde gjennom tre døgn ”det desidert jævligste” han noen gang har vært utsatt for. Fra Uteseksjonen i Oslo ble det opplyst at ketamin kan gi grusomme flashbacks som kan være enda verre enn selve rusen. Til tross for disse fryktelige egenskapene kunne avisene fortelle at populariteten av ketamin var raskt økende, og at gateprisen i Oslo var 1 500 kroner per gram (1 g er omtrent en teskje tørt pulver).

Klinisk bruk av ketamin

Ingen medier fant det verdt å nevne at ketamin har vært i klinisk bruk som anestesimiddel ved norske sykehus i over 30 år. Stoffet ble utviklet ved Parke Davies laboratorier i USA tidlig i 1960-årene, og den anestetiske, analgetiske og hallusinogene virkningen ble beskrevet av Domino og medarbeidere i 1965 (2). Stoffet ble tatt i bruk som anestesimiddel lenge før den farmakologiske virkningsmekanismen var belyst. Dette er trolig årsaken til at ketamin, til tross for 30 års klinisk erfaring, fortsatt er et kontroversielt middel (ramme 1). Ikke desto mindre anvendes ketamin hver eneste dag ved mange norske sykehus i forbindelse med smertefulle prosedyrer, spesielt til pasienter som er gamle, svake eller alvorlig skadet. Ketamin brukes ved røntgenundersøkelser av pasienter med bruddskader, ved keisersnitt (der man spesielt ønsker å unngå midler som gir uheldige påvirkninger av barnet) og ved operative inngrep på pasienter med astma og andre lungelidelser. Ketamin er det mest brukte anestesimidlet i krigs- og katastrofesituasjoner overalt i verden, og har hittil vært et hovedmiddel for generell anestesi ved norske feltsykehus (3). Fordi ketamin ikke er et narkotisk stoff i medisinsk forstand, har det vært lett tilgjengelig i første linje. Enten legehelikopteret tilkalles for hjelp ved ulykker eller Leger Uten Grenser rykker inn i katastrofeområder, er ketamin en obligatorisk del av utrustningen. Ketamin er ikke lenger patentbeskyttet og er derfor billigere enn andre og nyere anestesimidler til intravenøst bruk. Også derfor er ketamin mye brukt i utviklingsland, og Verdens helseorganisasjon har satt det på listen over essensielle legemidler – dvs. legemidler som bør være lett tilgjengelig overalt i verden.

I de senere år har ketamin i lave (subanestetiske) doser fått økende anvendelse også i behandlingen av kroniske smerter, bl.a. fordi det reduserer behovet for morfin og andre narkotiske smertestillende midler og antas å hindre utviklingen av toleranse for opiat. Pasienter med søvnproblemer på grunn av smerter kan få en god natts søvn ved å kombinere ketamin (peroralt) med et hurtigvirkende sovemiddel. Enkelte pasienter med smerter som ikke lindres av andre midler, har fått en ny og bedre tilværelse, og ketamin har vært gitt til slike pasienter gjennom måneder og år uten at det kan påvises skadelige virkninger. Men nå fremstiller mediene ketamin som et livsfarlig rusmiddel. Statens legemiddelkontroll skjerpet forskrivningsreglene og klassifiserte stoffet som et A-preparat sammen med narkotiske analgetika, og Riksadvokaten

anmodet Statens helsetilsyn om å sette ketamin på narkotikalisten for å kunne benytte lovens strengeste straff for illegal besittelse og omsetning. Hvordan henger dette i hop?

Svever og liggende. Maleri av Frans Widerberg. Gjengitt i boken Frans Widerberg. Bilder. En Reise, 1994 (7). Frans Widerberg/BONO 2000

Hallusinogene virkninger av anestesimidler

Det er ingen nyhet at anestesimidler anvendes for å oppnå rus. Lystgass (NO₂), ble brukt som rusmiddel i underholdningsbransjen i 50 år (fra ca. 1800 til 1850) før en tannlege fikk den utmerkede ideen å beruse sine pasienter med denne gassen for å lindre smertene når han trakk ut tenner. Rent farmakologisk har ketamin og lystgass det til felles at de blokkerer såkalte NMDA-reseptorer i nervesystemet (ramme 1). I farmakologien klassifiserer vi ketamin og enkelte andre NMDA-reseptorantagonister som ”dissosiative midler”, bl.a. fordi virkningen innebærer at sanseinntrykk både fra vår egen kropp og verden omkring oss ”dissosieres” fra hjernens underbevisste og livsviktige funksjoner uten at de sistnevnte undertrykkes. Det spesielle for de dissosiative midlene er at denne avkoblingen skjer før pasientene sovner. Når hjernen fristilles fra sansenes påvirkning, kan det som rører seg i sjeledypet oppleves som virkelighet. Dissosiative stoffer kan derfor gi hallusinasjoner og livlige drømmer, men det er vårt eget indre, mer enn stoffenes kjemi, som bestemmer om en ”trip” bort fra virkeligheten blir et mareritt eller en vidunderlig reise. Det er kjent at ketamin og andre dissosiative stoffer forbigående kan reaktivere symptomene hos pasienter med psykiske lidelser. Uerfarne som forsøker å ruse seg med dissosiative anestesimidler, legger derfor ut på en farlig ferd til sitt eget indre (ramme 2).

Drømmer, hallusinasjoner og andre dissosiative fenomener er ikke uvanlig når vi befinner oss i skumringen mellom søvn (narkose) og våken tilstand (4). I klinisk anestesi kan man unngå disse virkningene ved å kombinere ketamin med et sovemiddel, som regel et hurtigvirkende benzodiazepin, slik at pasientene ikke blir liggende og sveve mellom søvn og våkenhet. Enkelte andre anestetika som f.eks. barbiturater og propofol, har selv en kraftig søvnfremkallende virkning, men mangler en analgetisk effekt og kan derfor ikke erstatte ketamin i kliniske situasjoner.

Hos noen fremkaller subanestetiske doser av ketamin ”nær-døden-opplevelser”. De føler at de løftes ut i rommet og ser sin egen kropp ligge livløs igjen på jorden. Det er ikke vanskelig å forstå at hallusinogene stoffer har vært brukt ved religiøse seremonier. Som gammel farmakolog blir jeg minnet om disse dissosiative fenomenene når jeg ser Frans Widerbergs malerier av svevende skikkelser som befridd fra tyngdekraften flyter i en atmosfære av psykedeliske farger.

Hallusinogener, ketamin og Timothy Leary

Bruken av hallusinogene stoffer i amerikanske ungdomsmiljøer i 1960-årene og tidlig i 1970-årene hadde også visse religiøse undertoner. Hippieene samlet seg på festivaler for å forenes i et psykedelisk "brotherhood of eternal love". Den kalde krigen var på sitt kaldeste. Stormaktene konkurrerte om å utvikle raketter og kjernevåpen. Mange unge fryktet å bli soldater i nye kriger som for dem var uten mening. Bruken av marihuana, LSD og andre hallusinogene midler bar i seg elementer av protest. Timothy Leary, utstøtt psykologiprofessor fra Harvard, var en av guruene i dette miljøet. Han brukte i utgangspunktet marihuana, og han priste cannaboidenes evne til å forsterke enkelte sanseinntrykk, spesielt erotiske opplevelser: "Make love, not war." Men han eksperimenterte også med mange ulike hallusinogene stoffer som han hevdet kunne fungere som "mind expanders" og gi brukerne en dypere forståelse av egen psyke (5).

Ungdommens motiver for bruk av hallusinogene stoffer i dag er neppe de samme som i 1960-årene. Men Timothy Leary har likevel bidratt til at ketamin har fått en viss anvendelse i enkelte ungdomsmiljøer i USA og England, og nå angivelig også i Norge. Leary hadde en imponerende hjemmeside på Internett, og da han for noen år siden ble syk og døde av kreft, foregikk det for åpen scene. Dag for dag oppdaterte han hjemmesidene med sine erfaringer fra livets siste fase. Ketamin var hans viktigste våpen i kampen mot smertene, som må ha vært usedvanlig sterke og lite påvirkbare av andre midler. Til tross for intenst stoffmisbruk gjennom et halvt århundre, hadde Leary sitt vidde og sitt intellekt i behold til sin dødsdag, og hans hjemmesider ble flittig besøkt.

Medienes betydning for nye trender i stoffkulturen

Mediene er blitt en viktig smittevei for nye trender i stoffkulturen. Før var det legene og deres medarbeidere som ble holdt ansvarlige. De hadde adgang til morfin, sentralstimulerende midler, sovetabletter og angstfor drivere. Selveste Sigmund Freud brukte kokain selv og til behandling av pasienter. "Snille" leger skrev resepter på større mengder vanedannende medikamenter enn pasientene strengt tatt hadde godt av, og myndighetene forsøkte å komme dette til livs ved å innføre strenge begrensninger på tilgjengeligheten av slike stoffer. Utbredt misbruk av ketamin blant pasienter og helsepersonell er hittil ikke rapportert i faglitteraturen. Det er med andre ord ikke helsevesenet, men mediene som først og fremst har skapt interessen for ketamin som rusmiddel. De første beskrivelsene av omfattende ketaminmisbruk finner vi ikke i medisinske fagtidsskrifter, men i aviser og internasjonale nyhetsmagasiner.

Ecstasy (metylendioksymetamfetamin, MDMA) er det første virkelig store mediedopet. MDMA er en av mange amfetaminderivater med stimulerende og til dels euforiserende virkning (6). I likhet med mange andre amfetaminderivater ble det først lansert som slankemiddel. I 1980-årene ble

det forsøksvis brukt av et fåtall psykiatere for å få innelukkede pasienter til å åpne seg. Det forekom trolig også et beskjedent misbruk i enkelte miljøer. Myndighetenes initiativ for å få MDMA klassifisert som narkotikum (controlled substance) skapte imidlertid betydelig interesse i mediene, og det var mediene som lanserte navnet ecstasy. Etter at stoffet ble forbudt, økte misbruket. Forbud skaper lyst, lyst skaper et potensielt marked, og mediene sørger for markedsføringen. Produksjonen er ikke noe problem i land der underbetalte og arbeidsledige kjemikere lever i skyggen av en pengesterk mafia.

Ecstasy er et stoff uten anvendelse i medisinen. Når et slikt middel forbys, rammer det ikke syke mennesker. Med ketamin er det annerledes. Når mediene forvandler ketaminets image fra narkosemiddel til motedop, og myndighetene følger opp og gjør det utilgjengelig der det trengs mest, er det de syke og sårede det går ut over. I krigen mot narkotika og stoffmisbruk kan det lett gå slik som i kriger flest, at den tredje og uskyldige parten påføres de største tapene.

Ramme 1

”Ketamin er et råvgift, det er inte anvendbart i kliniken”, säger professor Steffan Arner vid Anestesikliniken på Karolinska Sjukhuset.” Sitatet er fra Svensk Farmaceutisk Tidskrift (8). Det kliniske bildet av ketaminanestesi er svært forskjellig fra det man er vant til fra andre anestesimidler. Det har sin farmakologiske forklaring, men kan likevel ha medvirket til at ketamin stadig er et kontroversielt middel. I motsetning til barbiturater og propofol, som hemmer synaptisk transmisjon ved å aktivere kloridkanaler, er ketamin i klinisk relevante konsentrasjoner en forholdsvis selektiv NMDA-reseptorblokker. NMDA-reseptorene er en av flere reseptortyper for glutamat som er den dominerende eksitatoriske transmitter i sentralnervesystemet. (NMDA er forkorting for N-metyl-D-aspartat, en aminosyre som selektivt stimulerer disse reseptorene.) NMDA-reseptorene finnes i afferente sensoriske baner og i hjernebarken. De antas å ha helt spesielle funksjoner for læring og hukommelse (9). Farmakologiske effekter av NMDA-reseptorantagonister på mennesker tyder på at de også er essensielle for persepsjon og kognitive funksjoner. I lave doser (partiell blokade) gir ketamin og andre NMDA-reseptorblokkere forvrengning av sanseintrykk og tankeaktivitet. Høyere doser gir bevissthetstap og anestesi, uten at vitale funksjoner som respirasjon, sirkulasjon, muskeltonus og beskyttende reflekser hemmes.

Ketamin hemmer NMDA-reseptorene ved å binde seg til et spesifikt sete i den NMDA-reseptoraktiverede ionekanalene. Kanalen må være åpen for at ketamin skal kunne nå dette spesifikke bindingssetet. Ketamin hemmer derfor bare NMDA-reseptorer som allerede er aktivert (use-dependent inhibition). Dette kan forklare hvorfor de psykiske virkningene varierer så mye fra en situasjon til en annen. Virkningene kan være dramatiske når pasienten på forhånd er eksitert eller under påvirkning av stimulerende stoffer (tallrike ”åpne” NMDA-kanaler), men de er knapt merkbare hos pasienter som på forhånd er sedert, f.eks. ved hjelp av et benzodiazepin (få ”åpne” NMDA-kanaler).

Ramme 2

Psykiske virkninger av medikamenter har hatt stor betydning for utviklingen av biologiske forklaringsmodeller i psykiaterien. Det psykoseliknende kliniske bildet ved intoksikasjoner med amfetamin og andre stoffer som frisetter dopamin, har ført til "dopaminhypotesen", som går ut på at en overaktivitet i dopaminsystemene kan være en årsak til psykose. De psykotomimetiske virkningene av NMDA-reseptorblokkere har på sin side ført til "glutamathypotesen", som går ut på at bl.a. schizofreni kan skyldes hypofunksjon av NMDA-reseptorer. Professor Arvid Carlsson ved farmakologisk institutt i Göteborg har stått sentralt i utformingen av begge hypotesene.

I biologisk psykiatri settes ofte dopaminhypotesen og glutamathypotesen opp mot hverandre, men farmakologisk sett utfyller de hverandre. Overaktivering av dopaminsystemet forklarer først og fremst "positive symptomer" som eufori, oppspilthet, uro og til dels hallusinasjoner. Hemming av glutamatsystemet (NMDA-reseptorene) forklarer først og fremst "negative symptomer" som kontaktproblemer, tankeforstyrrelser og amnesi. Stoffer som fensyklidin (PCP, "englestøv") som både hemmer NMDA-reseptorene og aktiverer monoaminsystemene, kan ha psykoseliknende virkninger som klinisk er vanskelig å skille fra schizofreni.

LITTERATUR

1. Dagbladet 28.5.1999.
2. Domino EF, Chodoff P, Crossen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 279 – 91.
3. Maurset A, Øye I. Ketamin: klinisk nyttig – farmakologisk interessant. Nord Med 1990; 105: 177 – 8.
4. Øye I. Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 747 – 8.
5. Leary T. Flashbacks. An autobiography. Los Angeles: J.P. Tarcher, 1983.
6. Liberg J-P, Hovda KE, Norby G, Jacobsen D. Ecstasy – kult dop med senfølger? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 4384 – 7.
7. Tucker M. Frans Widerberg. Bilder. En reise. Oslo: Labyrinth Press, 1994: 28.
8. Hedlund S. NMDA-receptorn kan lösa smärtgåtan. Svensk Farmaceutisk Tidskrift 1996; 100, nr. 10: 20 – 1.
9. Bliss TVP. Young receptors make smart mice. Nature 1999; 401: 25 – 7.

Publisert: 10. mai 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

