

Látkové závislosti II

PSYb2921 Psychologie závislostí

JS 2023

Lukas Blinka

Cannabis

- Hlavní účinná psychoaktivní látka tetrahydrocannabinol (THC).
Podobá se endokannabinoidům (např. anandamid – zkracuje refrakterní fázi - neurony mohou okamžitě vystřelit). THC vydrží déle než endokannabinoidy
- Ovlivňuje také opioidní systém v nucleus accumbens – mírné uvolňování dopaminu (euforii a slast). Zvyšuje hladinu noradrenalinu, může vést k úzkosti. Receptory jsou také v periferním systému a imunitním systému – konopí má protizánětlivý a analgetický účinek
- Má relaxační/depresivní i stimulační účinky (např. někteří lidé se cítí ospalí, zatímco jiní se cítí vzrušení) – v závislosti na osobě a kontextu



Cannabis účinky

- Může se kouřit či jíst – THC v jídle je zpravidla mnohem koncentrovanější, má pomalejší nástup ale větší účinky. Nedoporučuje se začátečníkům – může dojít k předávkování a panické atace. Kouření: nástup do 90 sekund, trvání 2-4 hodiny. Jídlo: nástup 20-120 minut, trvání 12+ hodin
- zlepšení nálady, euforie, nudné úkoly se mohou stát zajímavějšími, zvýšený smích, relaxace, odbourávání stresu
- kreativní, filozofické, abstraktní nebo hluboké myšlení: myšlenky plynou snadněji,
- hlubší spojení s hudbou, zvýšené vědomí smyslových vjemů (chuť, čich, hmat, sluch, zrak)
- změna prožívání svalové únavy, příjemný pocit těla, propojení těla a mysli
- lékařské použití: úleva od bolesti (bolesti hlavy, křeče) – používá se na léčbu chronické bolesti, snížení nevolnosti, zvýšená chuť k jídlu

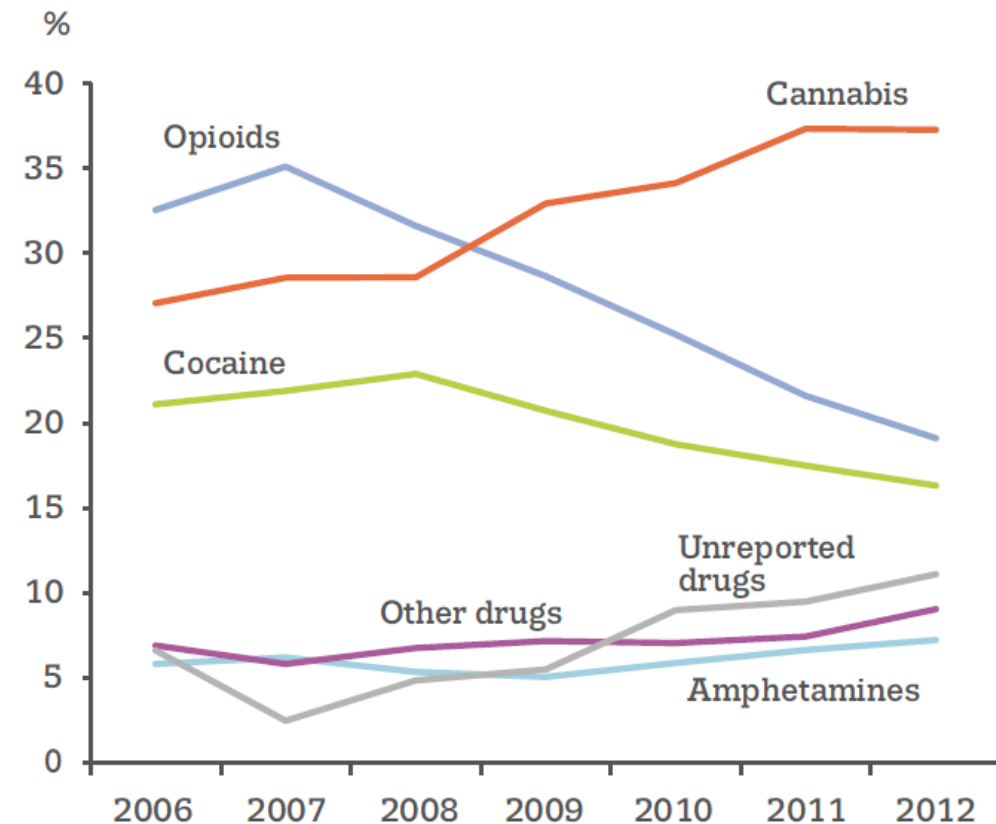
Cannabis účinky

- změna vědomí, dilatace a komprese času pomalost (pomalá jízda, mluvení) únava, ospalost, letargie, neschopnost spát
- sucho v ústech, lepkavá ústa, přerušení lineární paměti, potíže sledovat sled myšlenek, potíže s krátkodobou pamětí,
- záchvaty paniky, úzkost, paranoia
- kašel, astma, problémy s horními dýchacími cestami
- tendence riskovat (např. riskantní řízení auta, rizikové sexuální chování)
- Snížená motivace (neschopnost dokončit školu, malá výkonnost v práci apod.)
- Ovlivňuje psychotické predispozice
- Respirační onemocnění (astma, rakovina,...)
- U mužů snížená reprodukční kapacita

Cannabis

- Je pouze lehce návykové (ale návykové je)
- Byly popsány všechny symptomy závislosti
- Abstinenční příznaky jsou mírné a neohrožují život.
Letargie, ztráta chuti k jídlu, bolesti hlavy,
insomnie, zpomalené myšlení
- Problematické zvláště u adolescentů
- Po roce 2000 prudký nárůst obsahu THC v
marihuaně (šlechtění) – dříve se neuvažovalo o
závislosti, dnes už ano
- Rostoucí trend lidí v léčbě se závislostí na THC: v
EU v roce 2016 asi 150 tis

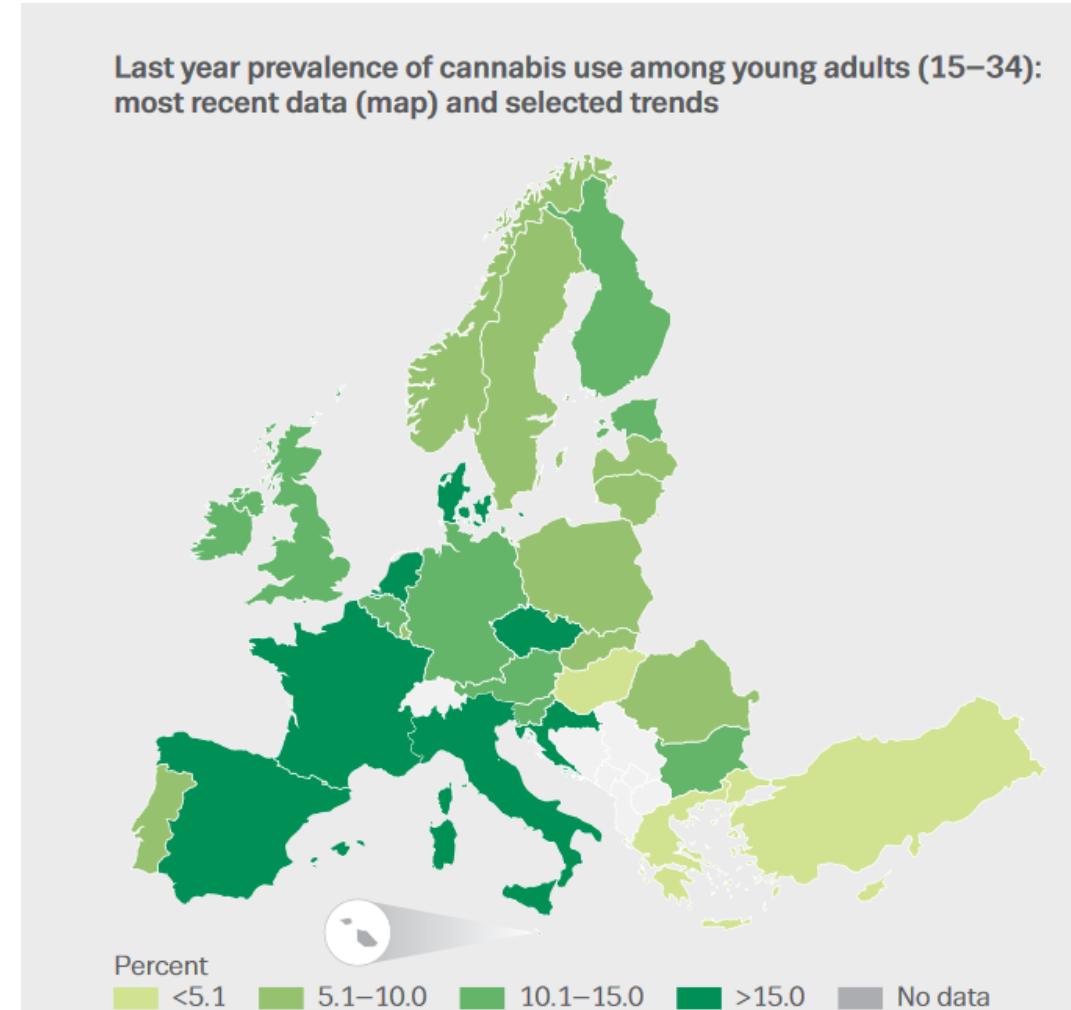
First-time treatment entrants in the European Union by primary drug, 2006–12



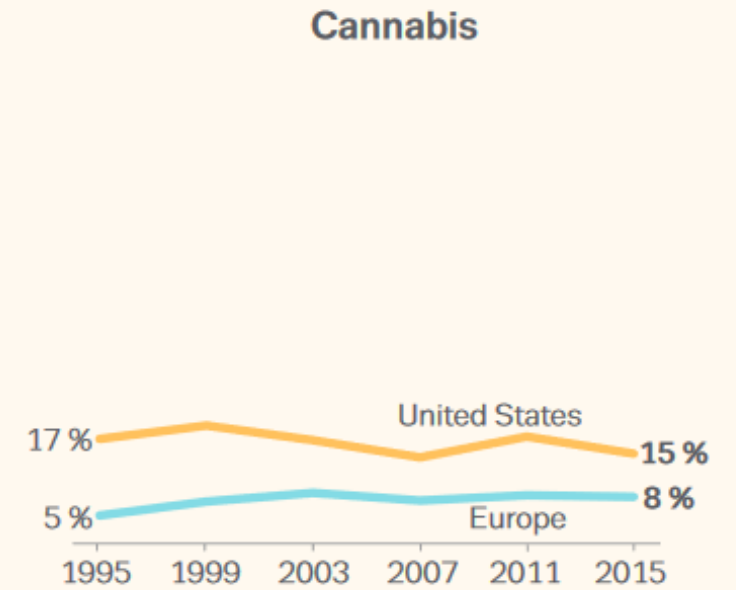
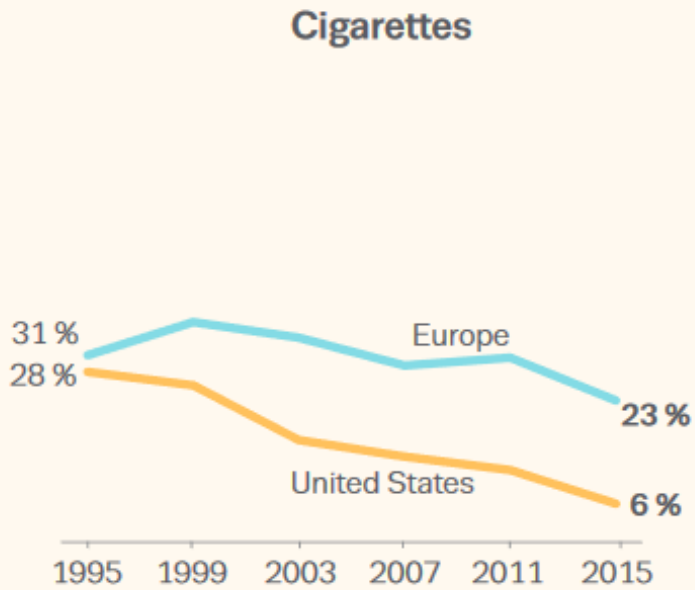
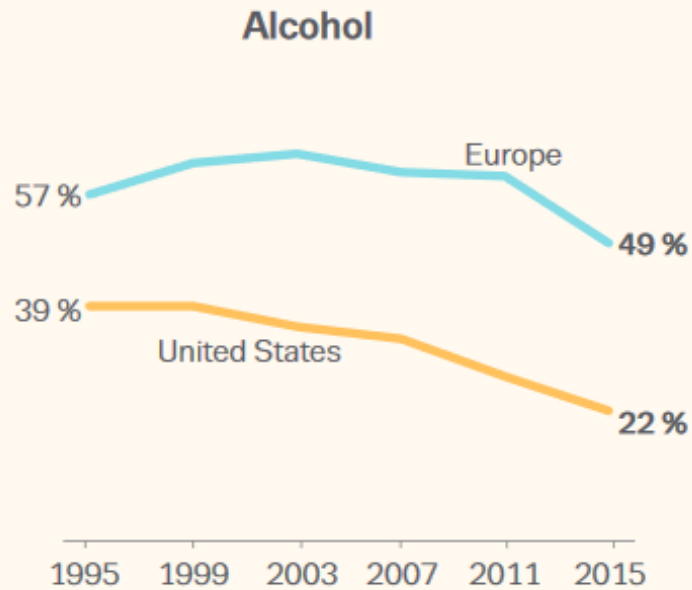
Source: EMCDDA (2013c) Figure TDI-1 and EMCDDA (2014a) Table TDI-059.

Cannabis

- Prevalence mezi 15 až 34letými se pohybuje od 3,5 % v Maďarsku k 21,5 % ve Francii.
- Mezi mladými lidmi užívajícími konopí v posledním roce je poměr mužů a žen 2:1.
- Nejnovější výsledky průzkumu ukazují, že většina zemí hlásí stabilní prevalence či nárůst v užívání
- Přibližně 1 % dospělých Evropanů denně nebo téměř denně užívá konopí (v USA 4 %)



SUBSTANCE USE AMONG SCHOOL STUDENTS IN EUROPE AND THE UNITED STATES



NB: Trends in last month substance use among 15- to 16-year-old school students in Europe and the United States. European averages (unweighted) are based on data from 21 EU countries and Norway (source: [ESPAD](#)). US averages are based on samples of 10th grade students (source: [Monitoring the Future](#)).

Gateway hypothesis

- Droga jako vstupní brána k jiným drogám (stepping stone/gateway/escalation/progression). Je jí marihuana?
- Pozorování: uživatelé nelegálních drog dříve užívali marihuanu. Ale korelace nemusí nutně představovat příčinnou souvislost. Longitudinální populační studie vykazují smíšené výsledky.
- „Vstupní brána“ se často používá v rámci „morálního modelu závislosti“ a k obhajobě „války proti určitým drogám“
- Studie na zvířatech – expozice jedné látky (změny v systému odměn) zvyšuje citlivost na jinou látku. Pravidelná expozice THC zvyšuje preferenci heroinu nebo nikotinu
- Sociální a kulturní kontext – když marihuana není běžná, slouží jako vstupní brána jiné látky. Významnější roli hrají jiné, socio-ekonomické faktory např. nezaměstnanost
- Z hlediska užívání návykových látek je nejsilnějším prediktorem užívání alkoholu a tabáku v rané polovině adolescence (a dnes spíše kofeinové nápoje)
- Měla by být marihuana legální? Když se marihuana dostane na černý trh, je spojována s jinými zakázanými látkami.. Je ale méně návyková a má méně negativních účinků než alkohol nebo tabák. Ale máme více zkušeností a „společenských norem“ s alkoholem a tabákem. Marihuana má také velký lékařský potenciál a ten je málo využíván kvůli nelegálnímu statusu.

Alkohol

- Ethanol / etylalkohol, vzniká fermentací cukrů
- GABA agonista a Glutamátový antagonist – depresant. Ale ovlivňuje i opioidní receptory (více endorfinu a v kaskádové reakci i dopaminu a serotoninu v nucleus acumbens
- Účinky v různých částech mozku – slastné pocity nucleus acumbens a amygdale; v kortexu zpomalené myšlení; v prefrontálním kortexu vypíná inhibici v myšlení i chování; cerebellum – ztráta koordinace; hypothalamus – regulace nálady, sexuální nadržení ale zároveň snížení schopnosti mít sex, změkčení dechu, snížení tělesné teploty



Alkohol - efekty

- Relaxace a zlepšení nálady
- Sociabilita a snížená sociální úzkostnost
- Analgetikum
- Snížena kontrola impulzů
- Zrakové distorze
- Ospalost
- Poruchy řeči
- Zmatení
- Prudké změny nálad (smutek, vztek – tam a zase zpátky)
- Ztráta paměti
- Nevolnost, zvracení, koma
- Nespavost, přerušovaný spánek

Alkohol

- Nejvýznamnější risk v dnešní společnosti (kriminalita, násilí, autonehody – silná asociace s alkoholem)
- Závislost na alkoholu až 5% západní společnosti
- Tolerance na alkoholu ubírá dopaminové, GABA, serotoninové a glutamátové receptory – k účinkům je třeba více alkoholu. ALE otrava alkoholem se děje normálně – postupná akcelerace tělesné a duševní deteriorace.
- Cue reactivity – způsobuje zrychlení tepu, zvýšení krevního tlaku, nervozitu alkohol je u závislých potřeba aby se vůbec cítili normálně.
- Kocovina (následky otravy) je jednou z nejhorších ze světa psychoaktivních látek
- Abstinenční příznaky – mohou trvat týdny. Delirium tremens – halucinace, tělesný třas, 5% úmrtnost

Opiáty

- Skupina látek získávaných z makovic
- Zahrnuje opium, morfin, metadon, heroin
- Morfin přírodní opiát používaný v léčbě bolesti a paliativní léčbě
- Heroin polo přírodní opiát, zpravidla v podobě prášku – kouřený, šňupaný, injekce)
- V těle máme přirozené opiáty (např. endorfin = endogenní morfin) a opiátové receptory (CNS, mícha, trávicí systém). Jsou aktivní na inhibujících neuronech – blokují bolest čímž sekundárně zvedají hladinu dopaminu. Vnější opiáty (heroin...) způsobují masivní vylití dopaminu v mesolimbickém systému (euforie).

Heroin

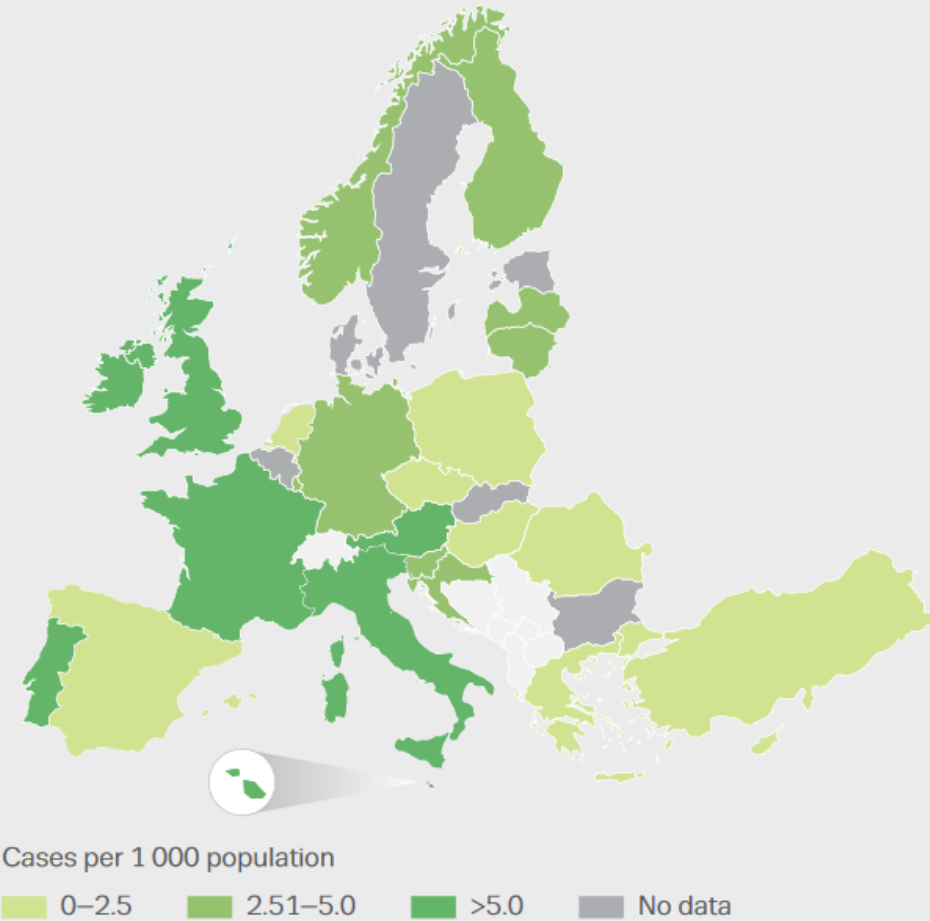
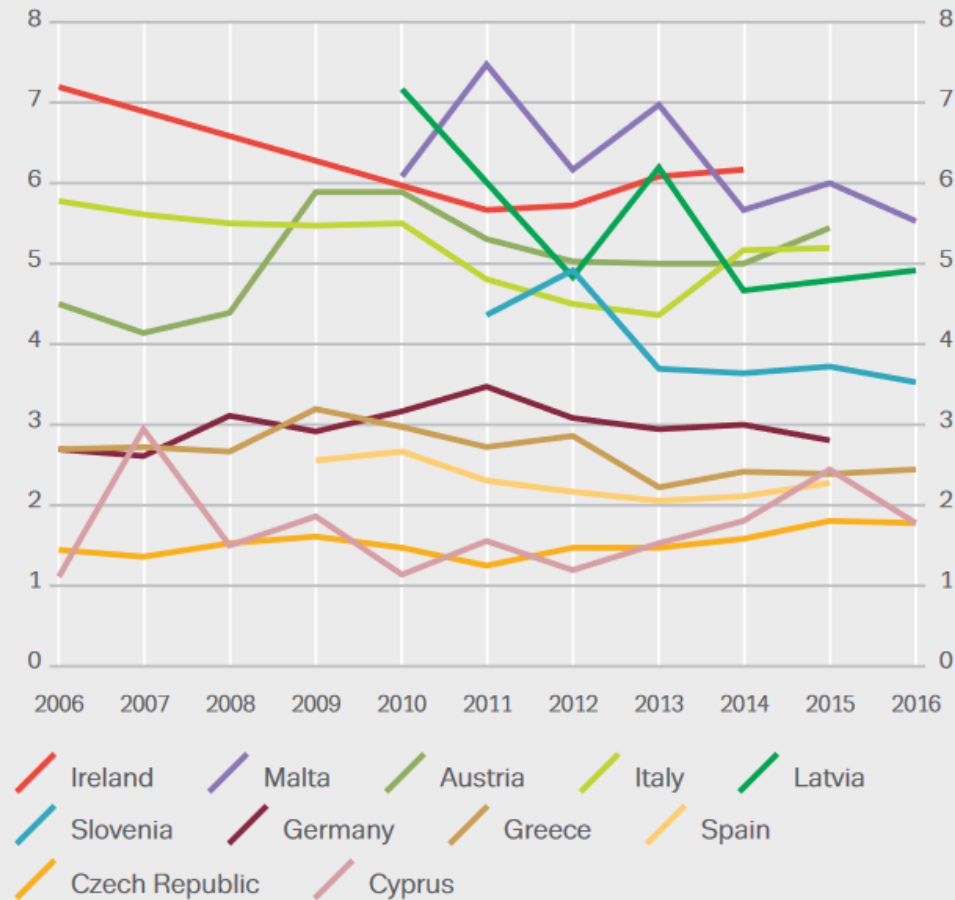
- Injekční podání efekt během 3-5 sekund se silným efektem, kouření 5-15 sekund s mírnějším efektem. Podkožní a svalové injekce – 5-10 minut. Šňupání, rektální a vaginální sliznice: 2-10 minut. Ústní podání 60 minut.
- Žilní podání a kouření/šňupání – silný nástřel euforie s uklidněním trvajícím 2-4 hodiny. Ostatní podání mají jen sedativní účinek bez euforického rauše
- Předávkování může způsobit smrt udušením (mělký dech a postupná zástava dechu). Jediné řešení je užití naloxonu – opiátový antagonist a který se váže na opiátové receptory s vyšší prioritou než samotné opiáty.

Heroin

- Negativní efekty nejen skrze závislost ale i skrze způsob podání – šíření hepatitidy C a HIV.
U uživatelů embolie a deteriorace žil blízko kůže
- Problémy s čistotou látky (když je špinavá, je to špatně. Když je čistá, je to kolikrát ještě horší), nejhorší látka co se týká předávkování
- Silný závislostní potenciál (oproti jiným drogám vzniká rychleji)
- Vzniká fyzická závislost (abstinenční příznaky sice mohou být nepříjemné ale neohrožují život) – substituční terapie metadonem (taky opiát, v některých zemích zakázaný. Váže se na receptory, tím je blokuje – nevyvolává slast)
- Velký problém ve fluktuující toleranci způsobené i jen změnou denních návyků

National estimates of annual prevalence rate of high-risk opioid use: selected trends and most recent data

Cases per 1 000 population



Opioidová krize v USA

- 2017 zemřelo v USA cca 50 tis lidí na předávkování opiáty (cca 130 lidí denně)
- Oproti roku 2016 nárůst o 30%
- Syntetické opiáty – oxycontin a fentanyl
- Spojené s nastavením zdravotnictví – diskurz, že každé bolesti má být zabráněno a šíření názoru, že na medicínských opiátech a syntetických opiátech nevzniká závislost
- 25% pacientů začne opiáty zneužívat, až 12% se stane na opiátech závislými, až 6% přejde z léků na heroin
- Co s tím? Změnit lékařský systém, postoj lidí, zavést jiné způsoby zvládnání bolesti, naloxonový sprej jako součást výbavy záchranářů a policistů

Sacklers Directed Efforts to Mislead Public About OxyContin, Court Filing Claims

A filing in a Massachusetts lawsuit contains dozens of internal Purdue Pharma documents suggesting the family was far more involved than the company has long contended.



Purdue Pharma's headquarters in Stamford, Conn. The Sacklers, who own Purdue Pharma, became one of the wealthiest families in the United States in part because of sales of OxyContin.
George Etheredge for The New York Times

When evidence of growing abuse of the drug became clear in the early 2000s, one of them, Richard Sackler, advised pushing blame onto people who had become addicted.

“We have to hammer on abusers in every way possible,” Mr. Sackler wrote in an email in 2001, when he was president of the company, Purdue Pharma. “They are the culprits and the problem. They are reckless criminals.”

Study Links Drug Maker Gifts for Doctors to More Overdose Deaths

Counties where doctors got more meals, trips and consulting fees from opioid makers had higher overdose deaths involving prescription opioids.



Family and friends of people who died of opioid overdoses left pill bottles in protest outside the headquarters of Purdue Pharma, the maker of OxyContin, in August. Jessica Hill/Associated Press

Amphetaminy

□ Meth – pervitin, krystal, ice – dopamin + noradrenalin



□ Speed - skupina amphetaminů (konkrétní látka dle kulturního kontextu, může to být i meth či kombinace) – noradrenalin, dopamin, serotonin



□ MDMA (extaze) – serotonin, noradrenalin, dopamin



□ Různé tablety na předpis (na pozornost, hubnutí apod.)



Methamphetamin

- Syntetizovaný 1887, jako látka na předpis (i bez) masivně užívána ve 20. a 30. letech.
Enormní popularita v Německu a Japonsku během 2. světové války
- Doteď léčebně užívána (narkolepsie, obezita, deprese, ADHD)
- Ovlivňuje sympatický systém. Masivní výlev dopaminu (největší ze všech látek), plus blokuje zpětné vychytávání dopaminu a blokuje degradaci dopaminu. Výlev noradrenalinu
- Závislost se vytváří pomaleji (zpravidla protože to není droga první volby). Vysoké procento závislých mezi uživateli (cca 20%, více se týká mužů)
- Vysoká tolerance

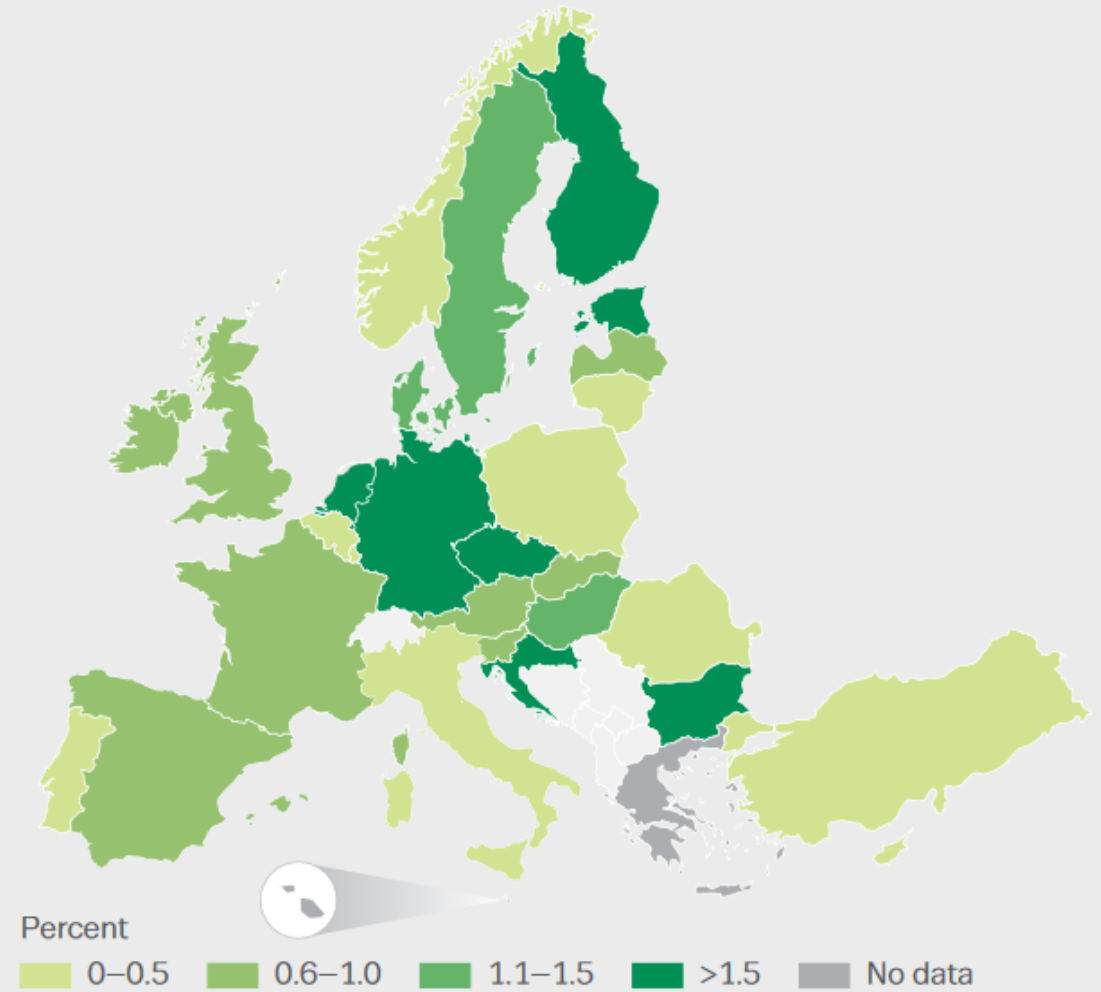
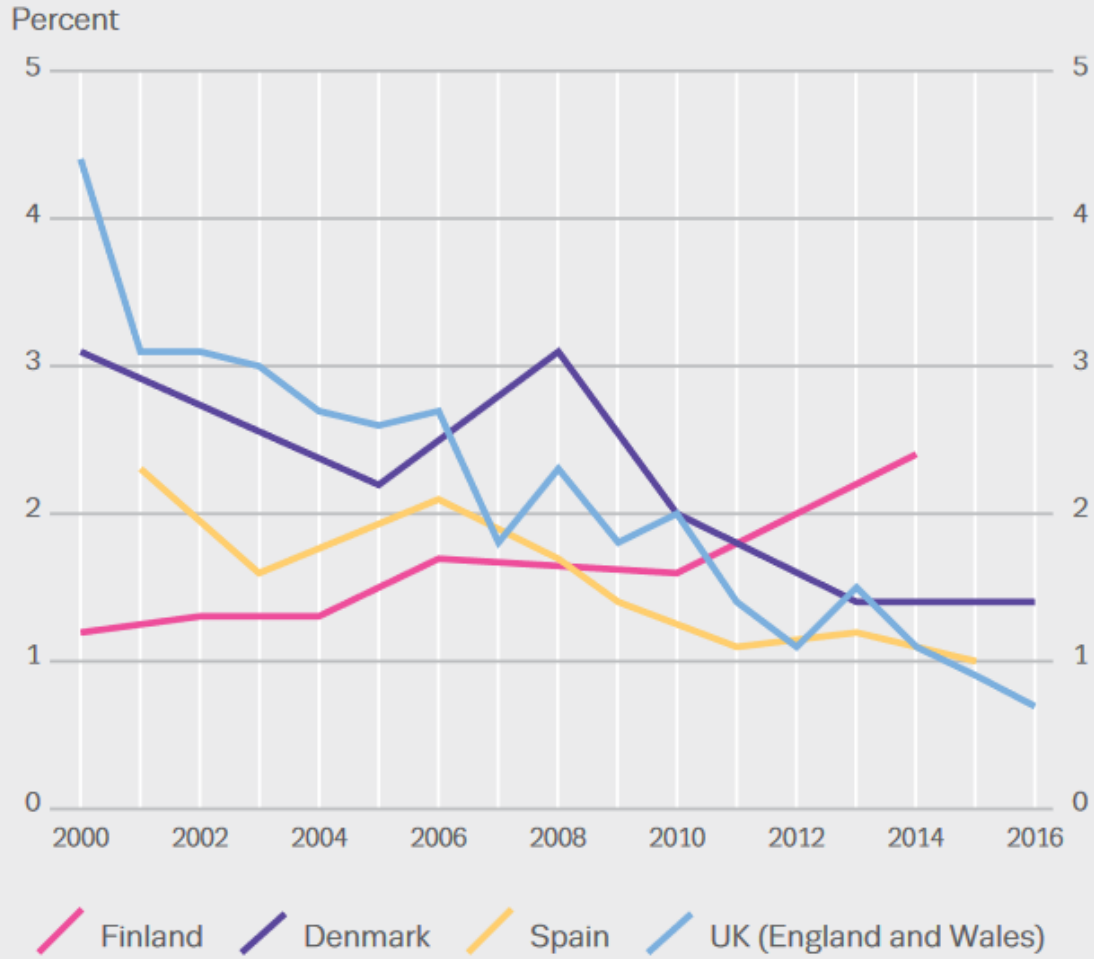
Pervitin - efekty

- Zvýšená motivace a pozornost
- Zvýšená sociálnost
- Pozitivní změny nálady a euforie
- Snížená chuť na jídlo
- Zvýšený krevní tlak, tep, pocení, teplota
- Trhavé pohyby a řeč
- Nespavost (trvajících i dny)
- Úzkost, panické ataky, strach, psychotické stavy (může začít i týdny po užití a trvat týdny)
- Extrémní agrese
- Bizarní chování
- Špatná hygiena (problémy s pletí, zuby, vyzáblost)
- Deteriorace kognitivních funkcí
- Kriminalita – koncová droga



35
Breaking
56
Bad

Last year prevalence of amphetamines use among young adults (15–34): selected trends and most recent data



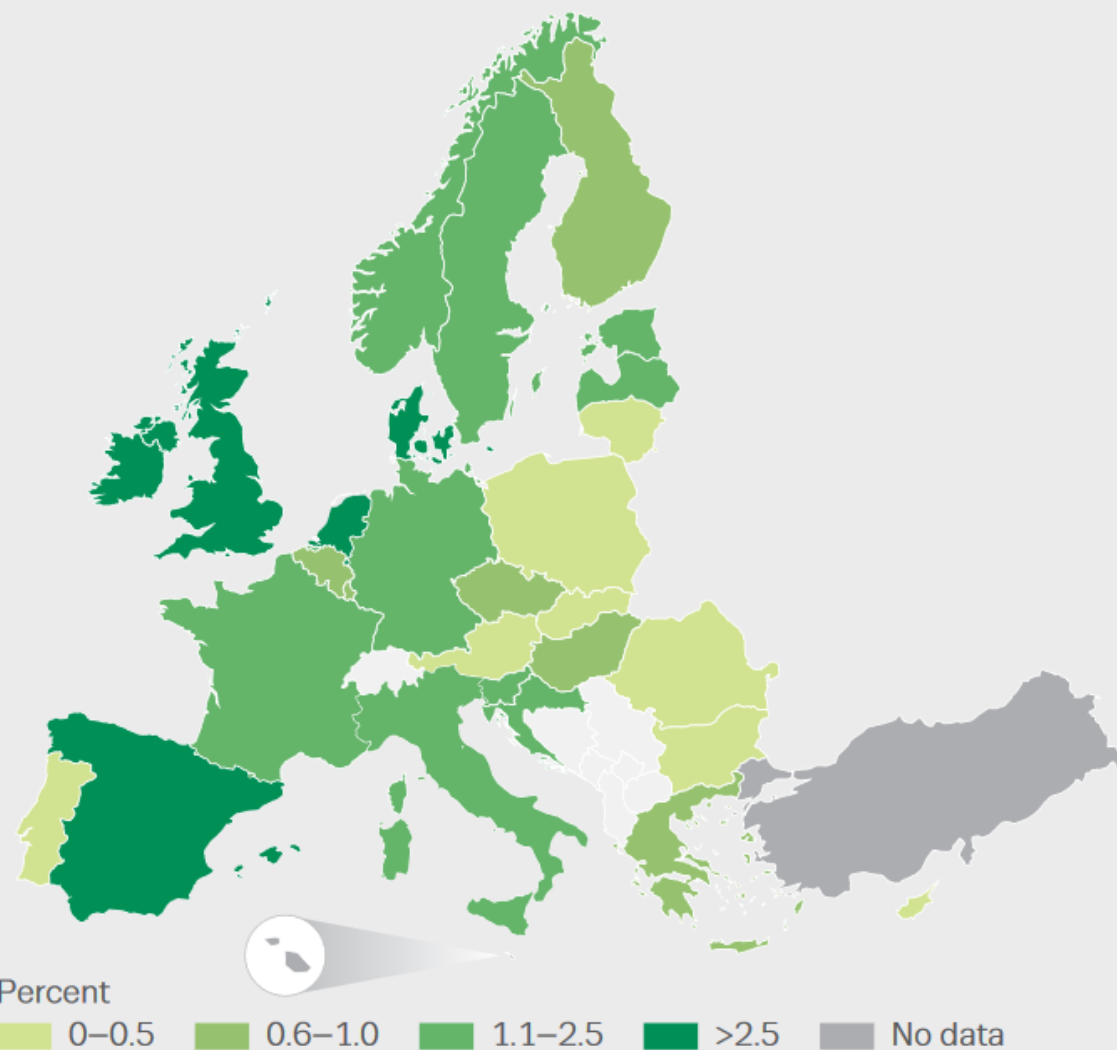
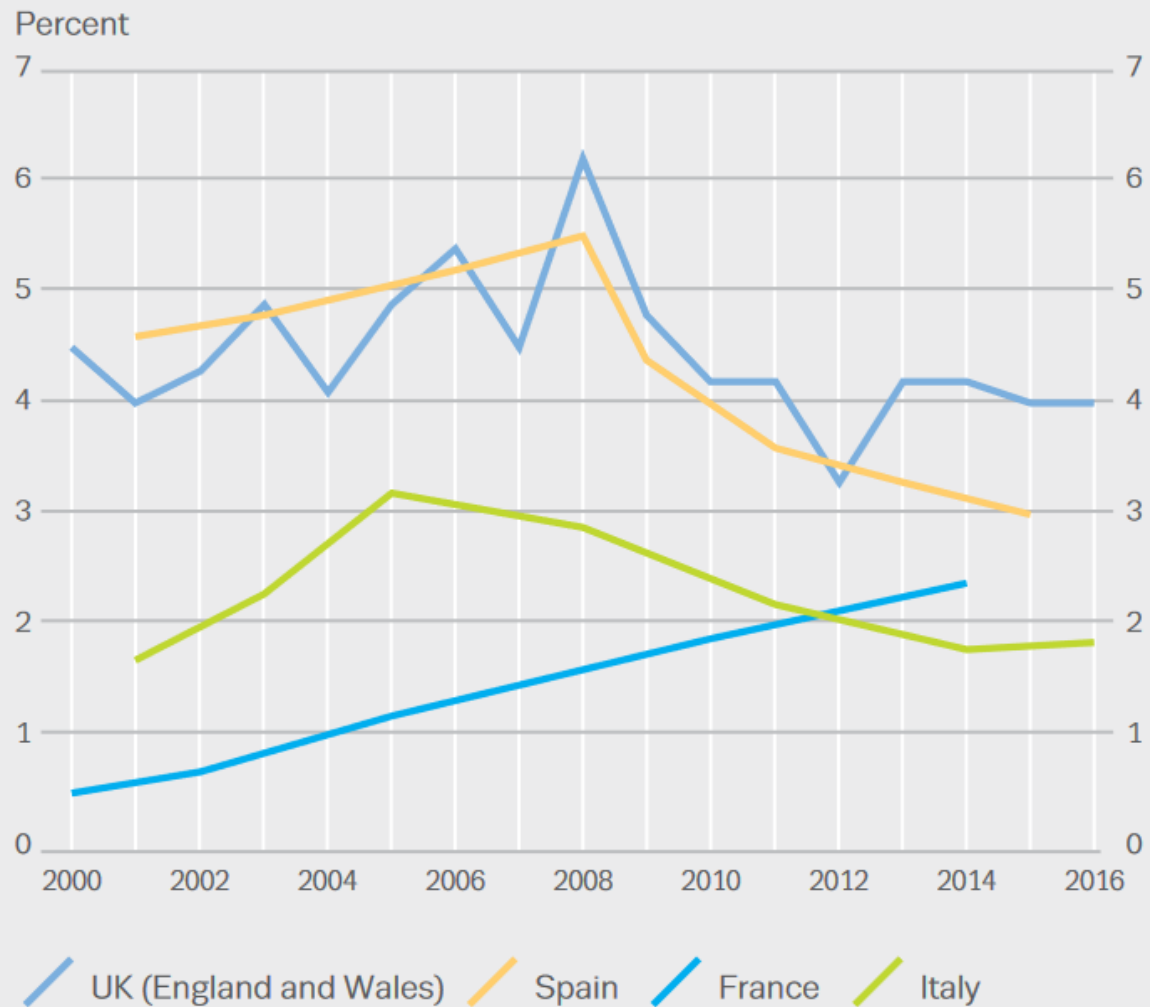
Kokain

- Stimulant extrahovaný z koky
- Obvykle prášek hořké chuti, obvykle šňupaný (občas i polykaný v podobě tablet. V 19. století Vin Mariani – obdoba energydrinků dneška, koikain + červené víno, předchůdce koly).
- Crack – vazká hmota, mix kokainu a dalších chemikálií (např. prášku na pečení), kouří se
- Po cannabisu asi nejčastější nelegální droga
- Podobné neuro účinky jako amphetaminy – ovlivňuje dopamin (blokuje zpětné vychytávání), noradrenalin a serotonin. Slast (dopamin)-energie (noradrenalin)-sebevědomí (serotonin)
- Další efekty rovněž podobné methamphetaminu (boost fyzických a duševních schopností, potlačení chuti jíst, euforie, zvýšení tlaku a tepu, insomnie, prudké změny nálad, agrese, úzkost, paranoia)

Kokain

- Předávkování – srdeční infarkt, přehřátí, akutní psychoza
- Předávkování se děje často v kombinaci s jinými stimulanty či v kombinaci s alkoholem (vytvoří se cocaethylen, který působí v těle mnohem delší čas) – je třeba chladit tělo (plus třeba diazepam)
- Pouze psychologická závislost (včetně abstinčních příznaků) – léčba psychoterapie
- Abstinční příznaky – úzkost, únava, nenasytnost, nespavost, letargie, sebevražedné myšlenky)
- 5% evropanů někdy vyzkoušelo, 1% mělo v posledním roce. Užívání momentálně na vzestupu. Muži jsou 3x častější uživatelé

Last year prevalence of cocaine use among young adults (15–34): selected trends and most recent data



Ketamin

- Disociativní anestetikum, analgetické a amnestické účinky
- Používá se pro lékařské účely zejména při úrazech, chirurgických zákrocích, proti bolesti. Časté využití pro veterinární účely. Od 80. let i jako droga, zároveň i neoficiální antidepresivum (a lék na astma, uvolňuje hladké svalstvo)
- Užití v různých podobách (tabletky, prášek, tekutina, i injekce)
- Vyhledávané účinky – propojení s vesmírem, sexuální propojení, uvolnění (včetně hladkého svalstva), tělesná paralýza, jakoby vystoupení z vlastního těla
- Party droga (zástupná s MDMA) a sexuální droga (na rozdíl od MDMA nezpůsobuje sexuální neschopnost, vyvolává mírnou nadrženosť)
- <https://plus.rozhlas.cz/budou-psychedelika-lekem-na-deprese-nez-zaberou-antidepresiva-trva-mesice-u-nove-8952786?fbclid=IwAR2NvhPT5oe5Hd4p82xgucJwpp0S3N4QcNN-flJrtqxSkUNTh5qUhgHTMdk>

Ketamin

- Může být návykový, ale zřejmě jen mírně
- Existují důkazy, že velmi mírně ovlivňuje dopaminový systém, a jsou popsane případe závislých
- Předávkování hrozí (zvláště v kombinaci s jinými látkami) -není reverzní droga
- Abstinenční příznaky – třas, panické ataky
- Nejvíc rizik spojených s ketaminem nepřímo – riziko zranění, sexuálního zneužití, sexuálně přenosných chorob



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

The abuse liability of ketamine: A scoping review of preclinical and clinical studies

Tuyen T. Le^{a,b}, Isabel Pazos Cordero^{a,c}, Muhammad Youshay Jawad^a, Jennifer Swainson^d, Joshua D. Di Vincenzo^{a,b}, Saja Jaber^a, Lee Phan^a, Leanna M.W. Lui^{a,c}, Roger Ho^{f,g}, Joshua D. Rosenblat^{a,b,d,e,h}, Roger S. McIntyre^{a,b,h,i,j,*}

^a Mood Disorders Psychopharmacology Unit, Poul Hansen Family Centre for Depression, University Health Network, Toronto, ON, Canada

^b Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^c Department of Human Biology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^d Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, Canada

^e Institute of Medical Science, University of Toronto, ON, Canada

^f Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

^g Institute for Health Innovation and Technology (iHealthtech), National University of Singapore, Singapore, Singapore

^h Canadian Rapid Treatment Center of Excellence, Mississauga, ON, Canada

ⁱ Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, ON, Canada

^j Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

ARTICLE INFO

Keywords:

Ketamine
Depression
Bipolar disorder
Abuse
Addiction
Dependence

ABSTRACT

While ketamine has been used clinically over the past decades, it has only been recently shown to be a promising therapy for treatment-resistant depression (TRD). However, ketamine and related dissociative agents may also be misused recreationally, creating significant concerns for abuse liability when prescribed for depression. Although the abuse potential of ketamine is widely recognized, there is limited evidence on the differential abuse liability of ketamine enantiomers, (*S*)-ketamine and (*R*)-ketamine. The current scoping review aims to summarize the extant literature on the abuse liability of (*R,S*)-ketamine and the enantiomers. A systematic search was conducted on the Embase, Medline, and APA PsycInfo databases from 1947 to July 29, 2021. Clinical and preclinical studies that assessed the abuse potential of (*R,S*)-ketamine, (*S*)-ketamine, and (*R*)-ketamine were screened and assessed for eligibility by two independent reviewers. A total of 65 eligible studies were identified; 55 were preclinical studies and 10 were clinical studies. Only 4 preclinical studies evaluated the abuse liability of ketamine enantiomers. Available preclinical evidence suggests that (*R,S*)-ketamine and (*S*)-ketamine have greater risk for abuse compared to (*R*)-ketamine. (*R*)-ketamine, at the antidepressant-relevant doses in rodents, appears to be safe with minimal liability for abuse. Although the abuse potential of (*R,S*)-ketamine is well-established in animals, limited clinical studies indicate that single or repeated ketamine administrations in professionally controlled settings did not result in misuse, dependence, diversion and/or gateway activity in patients with TRD. However, most clinical studies were retrospective and did not systematically evaluate the abuse liability of ketamine via validated psychological scales/questionnaires. Future randomized controlled trials are warranted to ascertain the abuse liability of racemic, (*S*)- and (*R*)-ketamine in TRD population, especially among patients with comorbid substance use disorders.

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Changes in hippocampal AMPA receptors and cognitive impairments in chronic ketamine addiction models: another understanding of ketamine CNS toxicity

Received: 01 August 2016

Accepted: 10 November 2016

Published: 09 December 2016

Runtao Ding^{1,2,3,*}, Yanning Li^{1,*}, Ao Du^{1,*}, Hao Yu¹, Bolin He¹, Ruipeng Shen¹, Jichuan Zhou⁴, Lu Li^{2,5}, Wen Cui^{2,3}, Guohua Zhang¹, Yan Lu⁴ & Xu Wu¹

Ketamine has been reported to impair human cognitive function as a recreational drug of abuse. However, chronic effects of ketamine on central nervous system need to be further explored. We set out to establish chronic ketamine addiction models by giving mice a three or six month course of daily intraperitoneal injections of ketamine, then examined whether long-term ketamine administration induced cognition deficits and changed hippocampal post-synaptic protein expression in adult mice. Behavior tests results showed that mice exhibited dose- and time-dependent learning and memory deficits after long-term ketamine administration. Western blot results showed levels of GluA1, p-S845 and p-S831 proteins demonstrated significant decline with ketamine 60 mg/kg until six months administration paradigm. But levels of p-S845 and p-S831 proteins exhibited obvious increase with ketamine 60 mg/kg three months administration paradigm. NR1 protein levels significantly decrease with ketamine 60 mg/kg three and six months administration paradigm. Our results indicate that reduced expression levels and decreased phosphorylation levels of hippocampal post-synaptic membrane GluA1-containing AMPA receptors maybe involved in cognition impairment after long-term ketamine administration. These findings provide further evidence for the cognitive damage of chronic ketamine addiction as a recreational drug.

Ketamine, a dissociative anesthetic of phencyclidine (PCP) is a non-competitive N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor antagonist. It has become a recreational drug, with its use spreading around the world in the last decades^{1–5}. NMDA receptors are intimately involved in regulating synaptic plasticity and memory function⁶. As a non-competitive NMDA receptor antagonist, ketamine, either acute or chronic, can induce various cognitive impairments^{7–9}.

Focusing on the acute effects of ketamine, some studies indicate that sub anesthetic doses of ketamine induced

FSS



Brain damages in ketamine addicts as revealed by magnetic resonance imaging

Chunmei Wang^{1†}, Dong Zheng^{2†}, Jie Xu³, Waiping Lam¹ and D. T. Yew^{1,4*}

¹ Brain Research Center, Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

² Department of Neurology, Guangzhou Brain Hospital, Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

³ Department of Anatomy, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China

⁴ Faculty of Medicine, Brain Research Center, School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

Edited by:

Yun-Qing Li, The Fourth Military Medical University, China

Reviewed by:

Yun-Qing Li, The Fourth Military Medical University, China

José A. Armengol, University Pablo de Olavide, Spain

*Correspondence:

D. T. Yew, Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China
e-mail: david-yew@cuhk.edu.hk

[†] These authors have contributed equally to this work.

Ketamine, a known antagonist of N-methyl-D-aspartic (NMDA) glutamate receptors, had been used as an anesthetic particularly for pediatric or for cardiac patients. Unfortunately, ketamine has become an abusive drug in many parts of the world while chronic and prolonged usage led to damages of many organs including the brain. However, no studies on possible damages in the brains induced by chronic ketamine abuse have been documented in the human via neuroimaging. This paper described for the first time via employing magnetic resonance imaging (MRI) the changes in ketamine addicts of 0.5–12 years and illustrated the possible brain regions susceptible to ketamine abuse. Twenty-one ketamine addicts were recruited and the results showed that the lesions in the brains of ketamine addicts were located in many regions which appeared 2–4 years after ketamine addiction. Cortical atrophy was usually evident in the frontal, parietal or occipital cortices of addicts. Such study confirmed that many brain regions in the human were susceptible to chronic ketamine injury and presented a diffuse effect of ketamine on the brain which might differ from other central nervous system (CNS) drugs, such as cocaine, heroin, and methamphetamine.

Keywords: ketamine, addiction, brain, lesion, atrophy, magnetic resonance imaging (MRI)

Article

Dual action of ketamine confines addiction liability

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04993-7>

Received: 10 December 2021

Accepted: 17 June 2022

Published online: 27 July 2022

Check for updates

Linda D. Simmler^{1,3}, Yue Li^{1,3}, Lotfi C. Hadjas¹, Agnès Hiver¹, Ruud van Zessen¹ & Christian Lüscher^{1,2✉}

Ketamine is used clinically as an anaesthetic and a fast-acting antidepressant, and recreationally for its dissociative properties, raising concerns of addiction as a possible side effect. Addictive drugs such as cocaine increase the levels of dopamine in the nucleus accumbens. This facilitates synaptic plasticity in the mesolimbic system, which causes behavioural adaptations and eventually drives the transition to compulsion^{1–4}. The addiction liability of ketamine is a matter of much debate, in part because of its complex pharmacology that among several targets includes N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor (NMDAR) antagonism^{5,6}. Here we show that ketamine does not induce the synaptic plasticity that is typically observed with addictive drugs in mice, despite eliciting robust dopamine transients in the nucleus accumbens. Ketamine nevertheless supported reinforcement through the disinhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area (VTA). This effect was mediated by NMDAR antagonism in GABA (γ-aminobutyric acid) neurons of the VTA, but was quickly terminated by type-2 dopamine receptors on dopamine neurons. The rapid off-kinetics of the dopamine transients along with the NMDAR antagonism precluded the induction of synaptic plasticity in the VTA and the nucleus accumbens, and did not elicit locomotor sensitization or uncontrolled self-administration. In summary, the dual action of ketamine leads to a unique constellation of dopamine-driven positive reinforcement, but low addiction liability.