DIE ZEIT

Die Kernkraft der Seele

LSD-Entdecker Albert Hofmann wird 100. Er glaubt noch immer an den Nutzen der Droge

Von Ulrich Schnabel

Glückselig ist der von den Menschen auf Erden, der das geschaut hat: Wer nicht in die heiligen Mysterien eingeweiht wurde, wer keinen Teil daran gehabt hat, bleibt ein Toter in dumpfer Finsternis.« So priesen Homers Hymnen das Mysterium von Eleusis, den berühmtesten Zeremonienkult des alten Griechenlands.

Durchschlagende Wirkung muss dieser Ritus zu Ehren der Pflanzengöttin Demeter gehabt haben. Mehrere Tage lang wurde gefeiert, geopfert und gefastet. Dann erhielten die »Initianten« Einlass ins Innere des Tempels, wo ihnen – verborgen vor neugierigen Blicken – der »Kykeon« gereicht wurde, der heilige Trank. Dieser führte offenbar zu dramatischer Erleuchtung und tiefen Einsichten. In Eleusis, so schwärmte Cicero, habe er »nicht nur den Grund erhalten, dass wir in Freude leben, sondern auch dazu, dass wir mit besserer Hoffnung sterben«. Und sein Landsmann Aelius Aristide pries die Eleusinischen Mysterien als »das Schauerlichste und das Lichteste von allem, was für Menschen göttlich« ist.Hofmann und das LSD-Molekül um 1945© C. Roessiger/aus "Albert Hofmann und die Entdeckung des LSD" von Broeckers/Liggenstorfer, AT Verlag BILD

Albert Hofmann ahnt, was die griechischen Zeremonienmeister verabreichten: halluzinogen wirkende Lysergsäure, extrahiert aus Mutterkorn. »Die Priester von Eleusis brauchten nur von dem in der Umgebung des Heiligtums vorkommenden Paspalum-Gras das Mutterkorn abzulesen, es zu pulverisieren und dem Kykeon zuzusetzen, um ihm bewusstseinsverändernde Potenz zu verleihen.« Der Chemiker Hofmann weiß, wovon er spricht. Schließlich hat er rund zwei Jahrtausende später aus den Alkaloiden des Mutterkorns einen Verwandten des Eleusis-Stoffes synthetisiert und damit die stärkste Bewusstseinsdroge der Neuzeit geschaffen: Lysergsäurediäthylamid, LSD.

Eigentlich war Hofmann auf der Suche nach einem Kreislauftherapeutikum. Doch was er 1943 in den Labors des Pharmakonzerns Sandoz entdeckte, brachte die ganze Welt in Schwung: LSD wurde zum Treibsatz der Hippie-Bewegung, von den Beatles besungen, den Spießern gefürchtet und der CIA heimlich benutzt; vergöttert, missbraucht, verboten. In dieser Woche soll der Stoff auf einem LSD-Symposium in Basel sein Revival erleben. Da werden sie alle noch einmal da sein, die Freunde und Förderer der Bewusstseinserweiterung: Stanislav Grof, Begründer der »transpersonalen Psychologie«, »Tripmaster« Alexander Shulgin, aus dessen Labor hunderte von psychoaktiven Substanzen hervorgingen, *Sexfront*-Autor Günter Amendt, Ethnopharmakologe Christian Rätsch und Bluesbarde Eric Burdon, der schon mit Jimi Hendrix auf der Bühne stand. Und alle werden sie Hofmann ihre Reverenz erweisen, wenn der Vater des LSD in dieser Woche 100 Jahre alt wird.

Bis 1971 hat der Chemiker die Abteilung Naturstoffe in den Basler Sandoz-Laboratorien geleitet. Heute wohnt er im »Paradies«, wie er sagt. Auf der Rittimatte, einer Bergwiese in den Ausläufern des Jura-Gebirges hat sich der Naturfreund ein Haus gebaut, mit Ausblick auf die Schweiz und Frankreich. Interviews gibt der 100-Jährige mittlerweile ungern, er habe in seinem Leben schon genug mit Journalisten gesprochen. Aber was Hofmann denkt und fühlt, weiß man ohnehin aus seinen zahlreichen Aufsätzen und Schriften. Pünktlich zum Jubiläumsdatum am 11. Januar erscheint noch einmal ein Sammelband, den ihm seine Bewunderer gewidmet haben: *Auf dem Weg nach Eleusis* heißt das Buch sinnigerweise, erschienen im Schweizer Nachtschatten-Verlag. Dort erzählt Hofmann nicht nur vom Eleusis-Kult und von den Mutterkornalkaloiden, sondern beantwortet auch die Frage, wie er es geschafft habe, bis ins hohe Alter ohne Brille oder Hörgerät auszukommen. »Ich hatte die Gnade, offene Sinne zu behalten.« Statt sich seinen Geist in der Stadt »zu vermauern und zu verbrettern«, lausche er lieber auf die Stille der Berge und die Natur, »auf das, was uns gegeben ist«. Natürlich wollen seine Fans von dem LSD-Entdecker wissen, ob er seinen rüstigen Zustand nicht auch den Drogenerfahrungen verdanke. Doch Hofmann erweist sich ganz als Pragmatiker: Um das beantworten zu können, müsste er zwei Leben haben, »eines mit und eines ohne LSD – dann könnte man das wissenschaftlich beurteilen. So kann ich das ja nicht.«

Die Nüchternheit will so gar nicht zur ekstatischen Begeisterung vieler Drogenfreaks passen. Er sei doch nur ein »einfacher Schweizer Chemiker«, wehrt Hofmann die Huldigungen seiner Fans ab, die ihn gerne zum Moses des psychedelischen Zeitalters erklären würden. Doch dazu eignet sich der Vater von vier Kindern, der nach eigenem Bekunden nur etwa ein Dutzend Mal LSD genommen hat, schlecht. Hofmann lieferte zwar das Werkzeug zur Bewusstseinsrevolution – doch dessen massenhafte Verbreitung, wie sie der LSD-Prophet Timothy Leary propagierte, erschreckte ihn eher. »LSD ist eine außerordentlich gefährliche Substanz!«, predigte Hofmann immer wieder. Seiner ungeheuer potenten Wirkung müsse man mit Ehrfurcht begegnen. Doch solche Warnungen verhallten auf den Grateful-Dead-Konzerten, bei denen Tausende an *Acid*-Tests teilnahmen, ungehört.

Als »psychische Atombombe« wurde der Stoff bezeichnet, der bis zu 10000-mal so stark wie Meskalin wirkt. Mit einem einzigen Gramm LSD lassen sich bequem 20000 Menschen in einen mehrstündigen Rausch versetzen. Dass Hofmann die potente Substanz just zur selben Zeit entdeckte, als in Los Alamos die Atomkraft gezähmt wurde, ist für den Chemiker mehr als Zufall. »Man könnte auf die Vermutung kommen, diese

Koinzidenz sei vom Weltgeist in Szene gesetzt worden«, glaubt der Entdecker. Doch wie in der Atomphysik gilt in der Psychopharmaka-Forschung: je stärker die Mittel, umso größer die Gefahr des Missbrauchs.

Denn LSD – das zur Dosierung auf Löschpapier oder Gelatineecken getropft wird – greift direkt den Kern unseres Menschseins an. Das Halluzinogen setzt die Filter, die das Gehirn vor Reizüberflutung schützen, außer Kraft und hebt damit die Trennung zwischen individuellem Bewusstsein und äußerer Welt auf. Hinter dieser nüchternen Beschreibung verbirgt sich ein Erfahrungsschock, der oft nahe an den Wahnsinn grenzt.

In seinem Versuchsbericht vom 16. April 1943 hat Hofmann dieses Erleben minutiös beschrieben. »Alles im Raum drehte sich, und die vertrauten Gegenstände und Möbelstücke nahmen groteske, meist bedrohliche Formen an. (…) Die Nachbarsfrau, die mir Milch brachte, war nicht mehr Frau R., sondern eine böse, heimtückische Hexe mit einer farbigen Fratze.« Erst nach einigen Stunden weicht der Schrecken, und Hofmann beginnt, den Rausch zu genießen. »Kaleidoskopartig sich verändernd, drangen bunte, fantastische Gebilde auf mich ein, in Kreisen und Spiralen sich öffnend und wieder schließend, in Farbfontänen zersprühend (…) Besonders merkwürdig war, wie alle akustischen Wahrnehmungen, etwa das Geräusch einer Türklinke oder eines vorbeifahrenden Autos, sich in optische Empfindungen verwandelten. Jeder Laut erzeugte ein in Form und Farbe entsprechendes, lebendig wechselndes Bild.«

Den Chemiker führten solche Erfahrungen zu einer Art Unio mystica, einem tiefen Gefühl des Einsseins mit dem Universum. »Ich erkannte, dass meine ganze Welt auf subjektivem Erleben beruht. Sie ist in mir, innen. Nicht außen – es gibt keine Farben da draußen.« In der Auflösung des Ego erfuhr Hofmann das Vertrauen »in eine höhere Macht, oder wenn Sie so wollen: in den Schöpfer.«

Ähnlich religiöse Erfahrungen machten die Schriftsteller Aldous Huxley und Ernst Jünger, die in Büchern wie *Moksha* oder *Besuch auf Godenholm* ihre Ausflüge ins Reich Fantastica schilderten. Jünger und Hofmann, die zu ihren gemeinsamen Seelenreisen im Wohnzimmer gern Mozart auflegten, hofften noch auf die heilsame Wirkung der Psychodroge. Die selige Erfahrung der Vereinigung des Ichs mit der Schöpfung, so glaubten sie, könnte die Menschheit evolutionär voranbringen.

Doch die naive Hoffnung zerstob in den sechziger Jahren. LSD macht zwar körperlich nicht süchtig wie Heroin oder Kokain, doch die Auflösung des Bewusstseins führte bei manchen zu Wahn- und Angstvorstellungen, andere stürzten sich in den Selbstmord oder trugen zeitweilige Psychosen davon. Dass Menschen wie der gläubige Christ Hofmann, der schon als Zehnjähriger mystische Naturerlebnisse hatte, unter LSD eher Einheitserfahrungen machten, ist nicht verwunderlich. Dass auch die Hell's Angels nach LSD-Trips zu frommen Brüdern wurden, ist nicht überliefert.

Mit dem LSD-Verbot Ende der sechziger Jahre kam auch das Aus für die Forschung. Bis dahin war die Droge in großem Stil untersucht worden: Psychotherapeuten sahen sie als Werkzeug, um bei Patienten lange verdrängte Traumata an die Oberfläche des Bewusstseins zu holen; andere erprobten LSD in der Sterbebegleitung von schmerzgequälten Krebspatienten; vor allem aber stimulierte die »Mutter aller Drogen« in den fünfziger Jahren die Erforschung der Botenstoffe im Gehirn. Denn die Psychedelika sind den Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin nicht nur sehr ähnlich, sie entfalten auch ihre Wirkung in denselben Hirnregionen. Vor allem beeinflussen sie das limbische System, in dem Sinneseindrücke gefiltert, mit Gedächtnisinhalten abgeglichen und emotional bewertet werden – in dem das Gehirn also sein Weltbild konstruiert.

Den Psychedelika verdankt die Wissenschaft die Erkenntnis, wie stark chemische Stoffe dieses Erleben und mithin unseren Geisteszustand beeinflussen. Rund 10000 wissenschaftliche Veröffentlichungen gebe es zu LSD, hat der Psychiater Torsten Passie ermittelt. Damit sei Lysergsäurediäthylamid »das vermutlich am besten erforschte Pharmakon der Welt«. Heute allerdings lösen allein die Buchstaben LSD schon »fast phobische« Reaktionen aus, weiß Passie, der an der Medizinischen Hochschule Hannover die Wirkung von Psilocybin und Cannabis auf das Gehirn untersucht.

Eine kleine Schar Unermüdlicher würde gerndas therapeutische Potenzial der »psychoaktiven Substanzen« weiter erforschen. Der Göttinger Psychiater Michael Schlichting etwa hofft auf die Erlaubnis für einen Versuch mit Kollegen, denen er ein »Gespür für psychopathologische Zustände« vermitteln und ihr Einfühlungsvermögen in den Patienten verbessern möchte. Und in Zürich untersuchen Hirnforscher um Franz Vollenweider die Wirkung von Psychodrogen im Kernspintomografen, um mehr über das Wesen von Psychosen zu lernen. Doch bei Politikern und Ethikkommissionen sitzt die Angst vor dem zerstörerischen Potenzial der Bewusstseinsdrogen tief. Auch die Pharmaindustrie hat das Interesse an den Psychedelika verloren, deren Patente längst abgelaufen sind. Mit Substanzen wie LSD, die in extrem geringen Dosen wirken, ließe sich ohnehin kein großes Geschäft machen. (Wohl aus diesem Grund war LSD – anders als Haschisch, Kokain oder Designerdrogen – auch bei der Rauschgiftmafia nie sonderlich beliebt.)

Derzeit sieht es jedenfalls nicht nach einem Revival der Psychedelika aus. Dafür drängen andere Substanzen auf den Markt: Der Konsum von Kokain ist kräftig gestiegen; neue Designerdrogen werden herumgereicht; und die Pharmaindustrie spekuliert auf das künftige Geschäft mit *brain enhancers*, die Konzentration, Gedächtnis oder Stimmung verbessern sollen.

Angesichts dieser kommenden Herausforderungen plädiert der Bewusstseinsphilosoph Thomas Metzinger für einen neuen Umgang mit psychoaktiven Substanzen. Statt diese in die Illegalität abzudrängen (wo sie ihre unheilvolle Wirkung erst recht entfalten), sei es wichtig, eine neue »Bewusstseinsethik« zu schaffen. »Die Forschung hat gezeigt, dass sich das Kosumentenverhalten durch soziale Kontexte effektiver steuern lässt als durch neue Gesetze.«

Der Philosoph, der sich schon von Berufs wegen mit Bewusstseinserweiterung befasst, kann sich etwa in einem Pilotprojekt die Einführung eines »LSD-Führerscheins« vorstellen: Wer ihn erwerben wolle, müsse in einem Eignungstest seine psychische Stabilität nachweisen und eine private Pflegeversicherung abschließen. Außerdem müsse jeder Kandidat eine Prüfung in Theorie und fünf »psychedelische Fahrstunden« unter fachkundiger Begleitung absolvieren. Danach solle ihm der Erwerb von maximal zwei Einzeldosen pro Jahr in der Apotheke erlaubt werden.

Auch Albert Hofmann hat die Hoffnung noch nicht aufgegeben, dass die psychische Atombombe doch noch gezähmt und – ähnlich wie die Kernenergie – einer zivilen Nutzung zugeführt wird. Von Meditationszentren etwa träumt der Chemiker, in denen LSD als »chemische Hilfe« zu anderen Erleuchtungstechniken hinzutreten könnte. Vielleicht entstehe ja mit der Zeit »so etwas Ähnliches wie Eleusis«.

Allerdings hält der LSD-Entdecker sein »Sorgenkind« längst nicht mehr für jeden geeignet. »Ich verstehe überhaupt nicht, wenn junge Leute das wollen. Sie haben ja noch so viel vor sich, sie haben noch die ganze normale Wirklichkeit aufzubauen.« Allenfalls »im vorgerückten Alter« sei die Bewusstseinserweiterung mit »pharmakologischer Hilfe« sinnvoll. Und auch dann, bilanziert der LSD-Entdecker, bleibe dies so gefahrvoll wie eine Weltraumreise: »Auf die muss man sich vorbereiten, man muss ein Bordbuch führen, seine Erlebnisse verarbeiten und wieder zurückkommen auf die Erde. Wir sind nicht geboren, um im Weltraum zu leben.«

(c) DIE ZEIT 12.01.2006 Nr.3

03/2006

DIE WELT 28. November 2007, 10:37 Uhr
Von Gilles Bertin
Drogentherapie

Drogentherapie im tiefsten Dschungel

Es könnte aus einem Film stammen: In einem abgeschiedenen Dorf im peruanischen Dschungel therapiert ein französischer Arzt Drogensüchtige. Mit heilenden Pflanzen und Ritualen hat er eine hohe Erfolgsquote. In seiner Heimat werden ihm Betrug und Sektentum unterstellt.

Sie sind süchtig und setzen oft ihre letzten Hoffnungen auf die Heilkräfte der Natur. Mitten im peruanischen Regenwald behandeln ein Mediziner und sein Team von Schamanen und Therapeuten Drogensüchtige mit der Ayahuasca, einer geheimnisvollen und gefürchteten Dschungelliane. Die Heiler im Amazonasbecken nutzen diese Pflanze schon seit Jahrhunderten.

Der ehemalige „Ärzte ohne Grenzen"-Mediziner, Jacques Mabit, eröffnete 1992 in Tarapoto, 800 Kilometer nordöstlich von Lima, das Takiwasi-Zentrum. Rund 40 Drogensüchtige werden hier jedes Jahr behandelt. Inspiriert von den Lehren der Schamanen und Heiler im Amazonasbecken befolgt der Arzt nach eigenen Worten die Lehre von den „Geistern der Pflanzen", mit denen er nach eigenen Angaben kommunizieren kann.

Bei den Drogensüchtigen handelt es sich meist um mittellose Peruaner, aber auch einige Europäer. Viele sind von der „Pasta Basica de Cocaina" (PBC) abhängig, einer Billig-Droge aus den Nebenprodukten der Kokainherstellung. Neun Monate wohnen die Süchtigen in Takiwasi, am Rande von Tarapoto, einem abgeschiedenen kleinen Dorf.

„Für jemanden, der 15 Jahre Drogen genommen hat, sind neun Monate Entzug doch kurz", sagt der Pflanzendoktor, der eine Erfolgsquote von fast 70 Prozent für sich in Anspruch nimmt. Eigentlich kostet die Behandlung 750 Dollar pro Monat, doch mittellose, aber für eine Therapie motivierte Drogenabhängige werden gratis aufgenommen.

Drogen mit Drogen bekämpfen

Mabits Entziehungskur ist äußerst strikt. Eine strenge Diät, wiederholte Darmreinigungen, Sauna und Massage gehören zum Konzept von Takiwasi, was singendes Haus bedeutet. „Wir schaffen es, den Mangel im Körper mit Heilpflanzen zu behandeln. Die Patienten sind

überrascht, dass sie die Folgen des Entzugs nicht spüren“, sagt Mabit. Nach der strengen Diät, bei der beispielsweise Salz tabu ist, kommt die Ayahuasca ins Spiel, die übersetzt „Liane der Geister“ heißt und den halluzinogenen Wirkstoff DMT enthält.
In der Nacht und mitten im Wald muss der Patient das „Wahrheitsserum“ schlucken, begleitet vom Gesang eines Schamanen. In den neun Monaten der Behandlung wiederholt sich diese Prozedur noch 25 Mal. Die halluzinogene Wirkung der Ayahuasca bringe den Süchtigen dazu, sein Leben zu betrachten und vertreibe schmerzhafte Erinnerungen, sagt der Arzt.
„Wenn sie sich übergeben, heißt das, dass sich ein wichtiger Knoten gelöst hat. „Sie spucken ihre Angst, ihren Hochmut und ihren Zorn aus.“ Nach Worten des Pflanzendoktors erzeugt die Ayahuasca, „Herrscherin der Pflanzen“ genannt, keine Abhängigkeit. „Wenn sie richtig angewendet wird und man bereit dafür ist, ist sie ein außergewöhnliches Instrument zur Erforschung (seiner selbst)“, sagt Mabit. In Peru und den meisten lateinamerikanischen Ländern ist die Ayahuasca erlaubt, in Deutschland hingegen ist der Umgang mit dem Wirkstoff DMT strafbar.
Die Therapie-Sekte
Ein seit Jahren in Frankreich laufendes Verfahren wegen Sekten-Umtriebes und Betruges gegen ihn sei eingestellt worden, betont der umstrittene Mediziner. Er organisiert inzwischen auch mehrtägige Seminare rund um die Ayahuasca. „Die werden nicht von Drogenabhängigen besucht, sondern von Menschen, die wegen persönlicher, existenzieller und psychologischer Fragen kommen.“ Mit Hilfe der Pflanze setzten sie sich mit ihren Träumen und Fantasien auseinander.
Inzwischen haben aber auch selbst ernannte Heiler in der Ayahuasca eine Goldgrube entdeckt. So bieten Schamanen in der Regenwald-Stadt Iquitos den Touristen für 200 Dollar Sitzungen unter dem Titel „Ayahuasca Licht“ an – garantierte Visionen inklusive. Andere Heiler offerieren komfortable Aufenthalte samt Ayahuasca-Einnahme für 3000 Euro – um Probleme mit „Papa und Mama“ zu lösen oder einen Ehekrach zu beenden.

Auf der Suche nach dem Sinn des Lebens:
unterwegs in höhere Wirklichkeiten
Mystische Erfahrungen im Alltag – vom LSD zur holotropen Atmung
von Reinhard Eichelbeck

Um phantastische Visionen zu erleben, in andere Wirklichkeiten zu schauen und einen tieferen Sinn ihrer Existenz zu erfahren, haben die Menschen sich schon seit Jahrtausenden verschiedener psychoaktiver Drogen bedient – die wohl potenteste darunter: das LSD. Als Wunderdroge wurde es in den 60er Jahren verherrlicht, in den 70ern dann verteufelt und verboten. Heute wird es nach langjährigem Dornröschenschlaf von der Psychologie wiederentdeckt – während sein Entdecker Albert Hofmann gerade seinen hundertsten Geburtstag feiern durfte.

Während der Basler Psi-Tage im November 2005 hatte ich die Gelegenheit, einen liebenswürdigen alten Herrn kennen zu lernen, über 99 Jahre alt, geistig ganz auf der Höhe, und so freundlich und bescheiden, dass man nicht ohne weiteres vermuten würde, dass es sich hier um einen weltberühmten Wissenschaftler handelt. Es war Dr. Albert Hofmann, ein Schweizer Chemiker, der vor mehr als 60 Jahre die stärkste psychoaktive Substanz entwickelt hat, die wir kennen – das LSD. Im Januar 2006 wurde er hundert Jahre alt, und man feierte seinen Geburtstag mit einer grossen Veranstaltung in Basel, zu der zahlreiche Künstler und Wissenschaftler aus aller Welt angereist waren.
Albert Hofmann ist in Baden aufgewachsen, einem kleinen Ort in der Nähe von Zürich, und er hat als Kind viel Zeit in der freien Natur verbracht. Bei einem Waldspaziergang hatte er eines Tages eines jener kosmischen «Einheitserlebnisse», die seit Jahrtausenden schon von den Mystikern aller Kulturen immer wieder beschrieben wurden.
«Auf einmal erschien mir alles in einem wunderbaren, neuen Licht», erzählte er in einem Interview. «Es ist so schwierig dies in Worte zu fassen. Alles erschien mir wunderbar. Es war ein Erkennen und das Gefühl bisher blind gewesen zu sein. Dieses Einssein war ein ungeheures Erlebnis, das ich nicht einmal zu erzählen wagte. Ich bewahrte es aber als grossen Schatz in mir. Es gab mir das Gefühl, dass ich die Wahrheit gesehen habe und die Sicherheit, dass eine wunderbare, ungeheuer tiefe Wirklichkeit hinter

dem Alltagserleben existiert. Es ist ein Einssein, ein kosmisches Gefühl. Das hat mein Leben geprägt. Normalerweise ahnen wir höchstens, dass unsere Welt kein Zufallsprodukt sein kann und dass eine geistige Kraft dahinter stehenmuss.»

Um diese geistige Kraft und die Art und Weise, wie sie unsere Welt gestaltet, besser zu verstehen, beschloss Hofmann, Chemiker zu werden. Er studierte an der ETH Zürich, promovierte mit Auszeichnung und ging 1929 als Forschungschemiker zum Schweizer Pharmakonzern Sandoz nach Basel. Bis 1971 war er dort mit der Untersuchung von Heilpflanzen und Pilzen beschäftigt und bemüht, ihre medizinisch wirksamen Bestandteile zu entdecken und zu isolieren. Dass Albert Hofmann dabei das LSD entdeckte, könnte man als einen seltsamen Zufall ansehen – er selbst allerdings meinte: «Ich habe das LSD nicht entdeckt – das LSD ist zu mir gekommen. Das LSD hat sich gemeldet vorher bei mir, es ist zu mir gekommen, es hat gesagt: vergiss mich nicht, ich bin da.»

Am Nachmittag des 16. April 1943 arbeitete Dr. Hofmann wie gewohnt in seinem Labor, als er plötzlich «von einer merkwürdigen Unruhe, verbunden mit einem leichten Schwindelgefühl» befallen wurde. Er brach seine Arbeit ab und fuhr zurück in seine Wohnung.

«Zu Hause», so schrieb er in einem späteren Bericht, «legte ich mich nieder und versank in einen nicht unangenehmen rauschartigen Zustand, der sich durch eine äusserst angeregte Phantasie kennzeichnete. Im Dämmerzustand bei geschlossenen Augen – das Tageslicht empfand ich als unangenehm grell – **drangen ohne Unterbruch phantastische Bilder von ausserordentlicher Plastizität und mit intensivem, kaleidoskopartigen Farbenspiel auf mich ein.** Nach etwa zwei Stunden verflüchtigte sich dieser Zustand.»

Hofmann überlegte, was diesen seltsamen Zustand hervorgerufen haben könnte. Er hatte an diesem Nachmittag mit Lysergsäurediäthylamid gearbeitet, einer Substanz, die er fünf Jahre zuvor entwickelt hatte. Sein besonderes Interesse galt damals dem Mutterkorn, einem auf Getreideähren, insbesondere auf Roggen schmarotzenden Schlauchpilz, der schon seit Jahrhunderten bei der Geburtshilfe eingesetzt wurde, weil er eine wehenfördende und blutstillende Wirkung hatte. 1938 war es ihm gelungen, den Hauptwirkstoff des Mutterkorn, die Lysergsäure, zu isolieren und er verband sie dann mit verschiedenen Stoffen, unter anderem mit Diäthylamin. Er hoffte, dadurch ein Medikament mit kreislaufanregender Wirkung zu bekommen. Als das Lysergsäurediäthylamid – abgekürzt LSD – dann im Tierversuch getestet wurde, zeigte sich allerdings keine nennenswerte Reaktion, und die scheinbar wirkungslose Substanz verschwand in der Schublade, beziehungsweise im Laborschrank.

Fünf Jahre später holte Hofmann sie dann, einer «merkwürdigen Ahnung» folgend, wieder hervor, um weiter damit zu experimentieren. Und weil er an jenem 16. April nur mit dem Lysergsäurediäthylamid gearbeitet hatte, kam er zu der Schlussfolgerung, dass hierin die Ursache für seine seltsamen Gefühle und Visionen zu finden sei. Um sicher zu gehen entschloss er sich zu eine Selbstversuch***, und schluckte drei Tage später 0,25 Milligramm – eine winzige Menge – aber, wie spätere Erfahrungen zeigten, bereits das zehnfache einer wirksamen Dosis. Und damit begab sich Albert Hofmann, ohne es zu wissen, auf den ersten LSD-Trip der Weltgeschichte.*** Eine gute halbe Stunde später spürte er wieder «leichtes Schwindelgefühl, Unruhe, Gedanken nur schwer zu konzentrieren, Sehstörungen, Lachreiz», und er beschloss, nach Hause zu fahren. Da er mit dem Fahrrad gekommen war, bat er vorsichtshalber seine Laborantin, ihn zu begleiten.

«Schon auf dem Heimweg per Rad zeigte sich, dass alle Symptome stärker waren, als das erste Mal», schrieb Hofmann später. «Ich hatte bereits grösste Mühe, klar zu sprechen und mein Gesichtsfeld schwankte und war verzerrt wie ein Bild in einem verkrümmten Spiegel. Auch hatte ich das Gefühl, nicht vom Fleck zu kommen, während mir nachher meine Laborantin sagte, dass wir ein scharfes Tempo gefahren seien.»

Zu Hause angekommen verschlechterte sich Hofmanns Zustand zusehends. «Alles im Raum drehte sich, die vertrauten Gegenstände und Möbelstücke nahmen groteske, meist bedrohliche Formen an. Sie waren in dauernder Bewegung, wie von innerer Unruhe erfüllt ... Schlimmer als die Verwandlungen der Aussenwelt ins Groteske waren die Veränderungen, die ich in mir selbst, an meinem innersten Wesen, verspürte. Alle Anstrengungen meines Willens, den Zerfall der äusseren Welt und die Auflösung meines Ichs aufzuhalten, schienen vergeblich. Ein Dämon war in mich eingedrungen und hatte von meinem Körper, von meinen Sinnen und meiner Seele Besitz ergriffen. Eine furchtbare Angst, wahnsinnig geworden zu sein, packte mich. Ich war in eine andere Welt geraten, in andere Räume, in eine andere Zeit ...»

Hofmann rief seinen Hausarzt zur Hilfe, der aber keine besonderen Symptome feststellen konnte, abgesehen von stark erweiterten Pupillen und einem etwas schwachen Puls. Die Diagnose beruhigte Hofmann und sein Zustand besserte sich langsam.

«Der Schrecken wich allmählich und machte einem Gefühl des Glücks und der Dankbarkeit Platz, je mehr normales Fühlen und Denken zurückkehrte und die Gewissheit wuchs, dass ich der Gefahr des Wahnsinns endgültig entronnen war. Jetzt begann ich allmählich das unerhörte Farben- und Formenspiel zu geniessen, das hinter meinen geschlossenen Augen andauerte. Kaleidoskopartig sich verändernd drangen bunte, phantastische Bilder auf mich ein, in Kreisen und Spiralen sich öffnend und schliessend, in Farbfontänen zersprühend, sich neu ordnend und kreuzend, in ständigem Fluss. **Besonders merkwürdig war, wie alle akustischen Wahrnehmungen, etwa das Geräusch einer Türklinke oder eines vorbeifahrenden Autos, sich in optische**

Empfindungen verwandelten. Jeder Laut erzeugt in Form und Farbe entsprechendes, lebendig wechselndes Bild ...»
Erschöpft schlief Hofmann schliesslich ein und erwachte, zu seinem eigenen Erstaunen, am nächsten Morgen erfrischt und mit klarem Kopf, wenn auch körperlich noch etwas müde. Er konnte sich an alle Einzelheiten seines «Trips» erinnern und fühlte sich wohl, von irgendwelchen Nachwirkungen, einem Kater oder ähnlichem verspürte er nichts.
«Ein Gefühl von Wohlbehagen und neuem Leben durchströmte mich. Als ich später in den Garten hinaustrat, in dem nach einem Frühlingsregen nun die Sonne schien, glitzerte und glänzte alles in einem frischen Licht. Die Welt war wie neu erschaffen. Alle meine Sinne schwangen in einem Zustand höchster Empfindlichkeit, der noch den ganzen Tag anhielt.»
Albert Hofmann hat auch später noch einige Male LSD genommen, unter anderem zusammen mit dem Schriftsteller Ernst Jünger, mit dem er viele Jahre befreundet war. «Die Drogen sind Schlüssel», kommentierte Jünger seine LSD-Erfahrung. «Sie werden freilich nicht mehr erschliessen, als unser Inneres verbirgt. Doch führen sie vielleicht in Tiefen, die sonst verriegelt sind.»
Indem er, vor mehr als 60 Jahren, Lysergsäure und Diäthylamin miteinander verband, hatte Albert Hofmann, ohne es zu wissen und zu wollen, eine der potentesten psychoaktiven Substanzen geschaffen, die wir heute kennen. Und die Folgen waren so weitreichend, dass man sie mit der Erfindung der Antibabypille verglichen, oder die Droge gar als «das spirituelle Äquivalent der Wasserstoffbombe» bezeichnet hat. In den ersten Jahren war die Entwicklung allerdings wenig spektakulär. Fast zwei Jahrzehnte lang war LSD eine ausschliesslich in der Fachwelt bekannte Substanz.
Psychiater und Psychologen fanden, dass die von Hofmann beschriebenen Symptome grossen Ähnlichkeit mit bekannten Geistesstörungen hatten, insbesondere mit der Schizophrenie, und sie ergriffen die Möglichkeit, mit Hilfe von LSD «experimentelle Psychosen» zu erzeugen, um dadurch die abnormen Entgleisungen des menschlichen Geistes besser zu verstehen. **Der Göttinger Psychiater und Neurologe Hanscarl Leuner beobachtete im Verlauf von fünf Jahren über tausend Einzelsitzungen, in denen er Versuchspersonen LSD verabreichte, und stellte eine Liste charakteristischer Wirkungen auf. Unter anderem: motorische Störungen, wie unsichere Gehweise oder Sprachschwierigkeiten; eine Veränderung der optischen Wahrnehmung bis hin zu Halluzinationen; Veränderungen der Körperempfindung, wie Vergrösserung oder Verkleinerung der Gliedmassen, gelegentlich auch das Gefühl, sich ausserhalb des Körpers zu befinden; Veränderung des Zeit- und Raumerlebens; Verstärkung erotischer und sexueller Empfindungen; und teilweise auch kosmisch-mystische Einheits- oder Erleuchtungsempfindungen. Leuner betrachtete all diese Phänomene etwas eingeengt unter dem psychopathologischen Gesichtspunkt – er sprach beispielsweise von «LSD-Psychose» – aber er erkannte auch, dass alles, was dabei erlebt wurde, «unmittelbaren Bezug zur Persönlichkeit des Berauschten hat und grosse psychotherapeutische Wirkung zeigt.»**
1949 brachte Sandoz das LSD auf den Markt – in Form kleiner blauer Pillen und unter dem Namen «Delysid». Im Beipackzettel wurde darauf hingewiesen, dass es nützlich sei «zur seelischen Auflockerung bei analytischer Psychotherapie, insbesondere bei Angst- und Zwangsneurosen», sowie für «experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Psychosen: Delysid vermittelt dem Arzt im Selbstversuch einen Einblick in die Ideenwelt der Geisteskranken und ermöglicht durch kurze Modellpsychosen bei normalen Versuchspersonen das Studium pathogenetischer Probleme ...»
Ohne dass die Öffentlichkeit das gross zur Kenntnis nahm, gingen in den 50er Jahren zahlreiche Psychiater und ihre Patienten auf den LSD-Trip**. Einer, der davon profitierte, war der Filmschauspieler Cary Grant, der 1959 in einem Interview mit dem amerikanischen Magazin Look bekannte, dass er im Rahmen einer Psychotherapie LSD genommen habe und dadurch zu einem neuen, psychisch gefestigten Menschen geworden sei. Er bezeichnete die LSD-Erfahrung als eine der wichtigsten seines ganzen Lebens, und empfahl allen Politikern, es ebenfalls zu nehmen.**
In den 50er Jahren wurden noch weitere «psychedelische» (das heisst: «seelenöffnende») Drogen entdeckt, oder besser gesagt: wiederentdeckt. Denn diese Substanzen waren zum Teil schon seit Jahrtausenden in Gebrauch. 1953 nahm der englische Schriftsteller Aldous Huxley eine Prise Meskalin, das aus dem mexikanischen Peyotekaktus gewonnen wird, und ganz ähnliche Wirkungen erzeugt, wie LSD, obwohl es eine andere chemische Struktur hat. Die alten Azteken benutzen es schon vor über tausend Jahren, um Kontakt zu ihren «Göttern» aufzunehmen. **In seinem Essay «Die Pforten der Wahrnehmung» beschreibt Huxley eindrucksvoll, wie er unter dem Einfluss der Droge seine Umwelt völlig neu entdeckte, und einfache Gegenstände eine geradezu göttliche Qualität bekamen. Die Falten seiner Hose und ein Blumenstrauss wurden für ihn zu einer «Apokalypse von Blumen oder Flanell» und ein Liegestuhl erschien ihm wie das «Jüngste Gericht». Seine Meskalinerfahrung brachte ihn zu der Auffassung, dass unser Gehirn eine Art «Reduktionsventil» ist, das von der unglaublichen Vielfalt kosmischer Erscheinungen, die uns umgeben, nur einen winzigen Bruchteil in unser Bewusstsein gelangen lässt. Durch die psychedelischen Drogen, aber auch durch Fasten, Reizentzug oder bestimmte Atemübungen, wird die einschränkende Ventilwirkung unseres Gehirns aufgehoben oder zumindest verringert, sodass wir dann die Wirklichkeit**

so sehen können, wie sie wirklich ist. Und er fand, wie zehn Jahre später nahezu eine ganze Generation, dass diese Sicht der Dinge unsere Lebensauffassung erheblich verändert: «Wenn wir uns als die alleinigen Erben des Weltalls fühlen, wenn das Meer in unseren Adern fliesst und die Sterne unsere Schmuckstücke sind, wenn alle Dinge als unendlich und heilig wahrgenommen werden, welchen Beweggrund können wir da zu Begehrlichkeit oder Selbstüberhebung haben, zu einem Streben nach Macht oder der Sucht nach noch öderen Formen des Vergnügens?»

Es zeigte sich in diesen Jahren, dass die Erfahrungen verschiedener Menschen mit den psychedelischen Substanzen ganz verschiedenen waren, entsprechend ihrer individuellen Einstellung. Während Aldous Huxley dem Meskalin ein mystisches Einheitserlebnis verdankte, empfand sein französischer Kollege Henri Michaux nach Einnahme derselben Droge hauptsächlich Verwirrung, Leere, Verlorenheit und «klägliche Wunder». Ein Professor für asiatische Philosophie und Religion in Oxford, der Huxleys Ansichten ablehnte, lachte auf seinem Meskalin-Trip fast dauernd und hatte keinerlei mystische Erfahrungen. Für ihn waren «alle Dinge eins in dem Sinne, dass im Höhepunkt meines manischen Zustandes alle gleich komisch waren: die Eigenschaft der Komik und Ungereimtheit hatte alle anderen verschlungen.» **Es bestätigte sich hier wieder einmal, was der Philosoph Paul Feyerabend so formulierte: «Es kommt ganz darauf an, wer das Universum hinterfragt. Fragt ein Materialist, antworten Atome und Quarks. Fragt ein Metaphysiker, antworten ihm die Götter.»**

1955 nahm der Börsenmakler und Hobbyethnologe Gordon Wasson in Mexiko an einer Zeremonie mit der Schamanin Maria Sabina teil, bei der «heilige Pilze» verzehrt wurden, die ebenfalls eine psychedelische und dem LSD ähnliche Wirkung hatten. Dieser Pilzkult, der in den Jahrhunderten nach der spanischen Eroberung im Untergrund lebte, ist vermutlich mehr als 3000 Jahre alt. Die Pilze wurden «Teonanacatl» genannt – «göttliches Fleisch» und in Ritualen verwendet, die dem christlichen Abendmahl gleichen. Diese Pilze gehören zur Gattung Psilocybe, die mindesten 150 Arten umfasst und in der ganzen Welt vorkommt, unter anderem auch in Deutschland. Wasson schickte die Pilze nach Basel, und Albert Hofmann isolierte aus ihnen die wirksamen Substanzen Psilocybin und Psilocin, deren Wirkung dem LSD entspricht, allerdings von kürzerer Dauer ist. Als LSD 1966 verboten wurde, brachte Sandoz Psilocybin unter dem Namen «Indocybin» auf den Markt, und es wurde einige Zeit in der Psychotherapie als LSD-Ersatz eingesetzt, dann aber ebenfalls verboten und vom Markt genommen.

Die 60er Jahre waren die Zeit, in der LSD, ausgehend von den USA, seine grösste Popularität erlangte und Millionen junger Menschen zu aussergewöhnlichen Erfahrungen und zu einer Weltsicht verhalf, die sich von der ihrer Eltern ganz erheblich unterschied. Der Frust über den platten Materialismus ihrer Väter, der Drang zu Abenteuern ausserhalb der langweilig-bürgerlichen Normalität, die Suche nach einem tieferen Sinn des Lebens als Geld verdienen, Haus bauen und Familie gründen, hatte die Jugend schon Ende der 50er Jahre in Unruhe versetzt. Sie betrachteten die amerikanische Gesellschaft als einen «Ameisenhaufen mit Klimaanlage» und begannen, alternative Gesellschaftsformen zu erproben, deren Grundlage «Love and Peace» sein sollte, anstatt Besitzdenken und Konkurrenzkampf. Es entstand das, was man später die Hippie-Bewegung nannte. «Bewusstseinserweiterung» war das Schlagwort, und LSD erschien als das ideale Mittel, sie zu erreichen, denn im Gegensatz zu den klassischen Meditationsmethoden wirkte es sofort und ohne lange Vorbereitung: instant ecstasy.

Prophet und Märtyrer dieser Bewegung wurde Timothy Leary, Professor für klinische Psychologie an der Harvard-Universität. Seine Experimente mit LSD und anderen psychedelischen Drogen vermittelten ihm tief religiöse Erfahrungen und eine neue Sicht der Dinge, die er mit seinen Studenten teilen wollte. Als sich aus den Testserien regelrechte LSD-Parties entwickelten, wurde Leary von der Universität entlassen. Zusammen mit Gleichgesinnten gründete er die «Internationale Vereinigung für Innere Freiheit», und propagierte LSD als «das Yoga des Westens». Sein Slogan «turn on, tune in, drop out» («schalt dich an, stimm dich ein, steig aus»), wurde so etwas wie ein Glaubensbekenntnis der Hippie-Bewegung.

Angeführt von den Künstlern, Malern und Musikern vor allem, gingen immer mehr Menschen auf die Reise nach Innen, und LSD wurde ihr bevorzugtes Transportmittel. Auch die Beatles nahmen es, änderten ihren Stil, ihre Einstellung und ihre Haartracht und setzten dem LSD mit «Lucy in the Sky with Diamonds» ein musikalisches Denkmal. **Paul McCartney sagte in einem Interview: «Gott ist in allem. Gott ist in dem Raum zwischen uns. Gott ist in dem Tisch vor dir. Gott ist alles und überall und jedermann. Rein zufällig ist mir all das durch LSD klar geworden, aber es hätte auch durch etwas anderes geschehen können. Es ist wirklich nicht wichtig, wie ich darauf gekommen bin – das Endresultat ist alles, was zählt.»**

Das christliche Establishment war entsetzt über solche «unchristlichen» Äusserungen, die konservativen Politiker waren beunruhigt, weil neben der erstarkenden Bürgerrechtsbewegung und den Protesten gegen den Vietnamkrieg nun Leute wie Leary den «american way of life» insgesamt radikal in Frage stellten. Leary hatte sogar eine neue «Unabhängigkeitserklärung» verfasst, in der es heisst: «Wir, gottliebende, friedliebende, lebensliebende, spassliebende Männer und Frauen, die wir den obersten Richter des Universums als Zeugen für die Redlichkeit unserer Absichten anrufen, geben daher bekannt und erklären im Namen und kraft aller fühlenden Wesen, die sich sanft auf diesem Planeten entwickeln wollen, dass wir frei und unabhängig sind, und dass wir losgesprochen sind von jeder Untertanentreue gegenüber der Regierung der Vereinigten Staaten und allen Regierungen, die von Männern in den Wechseljahren beherrscht werden ...»

Weil man die wahre Ursache all dieser gesellschaftlichen Gährungsprozesse nicht sehen wollte, suchte man nach einem Sündenbock, und da bot sich das LSD an. Für die konservativen Psychiater war es ohnehin nur ein Mittel zur Erzeugung «experimenteller Psychosen» gewesen, und es fanden sich genügend promovierte Gegner der Droge, die gerne bestätigten, das sie aus «wissenschaftlicher» Sicht höchst gefährlich sei und verboten werden müsse. 1966 wurde LSD als «Schedule 1»-Droge mit höchstem Missbrauchspotential eingestuft, und Besitz und Anwendung unter Strafe gestellt – Minimum: zehn Jahre Gefängnis. Obwohl über zwanzigjährige Erfahrungen gezeigt hatten, dass LSD – im Gegensatz zu den «harmlosen und gesellschaftlich akzeptierten Drogen Alkohol und Nikotin» – weder süchtig macht, noch körperliche Schäden verursacht, setzte es auch die UNO wenig später auf die Liste der «besonders gefährlichen Drogen» – was theoretisch einem weltweiten Totalverbot von LSD für Therapie, Wissenschaft und Privatkonsum gleichkam.
In der Praxis allerdings gab es Ausnahmen. Der Psychiater Stanislav Grof beispielsweise leitete noch bis in die 1970er Jahre hinein ein Forschungsprojekt am Spring Grove State Hospital in Maryland, bei dem Krebskranke im Endstadium einer LSD-Therapie unterzogen wurden. **Grof, der etwa 4000 Therapiesitzungen mit LSD durchgeführt hat, berichtet in seinem Buch «Die Begegnung mit dem Tod» von verschiedenen Grunderfahrungen, die seine Patienten im Verlauf dieser Sitzungen gemacht haben. Neben dem schon erwähnten optisch ästhetischen Aspekt, den sie gelegentlich als «Orgien des Schauens» oder «Netzhaut-Zirkus» bezeichneten, erlebten die Patienten sehr plastische Erinnerungen aus ihrem gegenwärtigen Leben. Zum Teil als komplette «Lebensrückschau», wie sie auch aus den sogenannten «Nahtoderfahrungen» bekannt ist, bis hin zu Ereignissen während der Geburt oder im Mutterleib, oder sogar Szenen, die sie als Erinnerung an frühere Inkarnationen interpretierten. Darüber hinaus tauchten auch Bilder von Naturkatastrophen auf, von apokalyptischen Kriegsszenen, mit Folterung, Verstümmelung oder Vergewaltigung. Qualvolle Szenen, wo sie zerstückelt oder von Ungeheuern verschlungen wurden, Szenen, wie sie in den Schreckensvisionen der Renaissancemaler Hieronymus Bosch und Pieter Bruegel zu finden sind, kulminierten in einem Todeserlebnis der Patienten, dem dann ein Gefühl der Befreiung und Läuterung folgte, oft begleitet von einem warmen, liebevollen Licht, gelegentlich als Vereinigung mit Gott empfunden, und dem Bewusstsein der eigenen Unsterblichkeit. Sie gingen sozusagen «durch die Hölle in den Himmel».**
Wenn man Grofs Berichte liest, wird verständlich, warum etliche, die unvorbereitet, am falschen Ort und ohne kundige Begleitung LSD «eingeworfen» haben, derart alptraumhafte «bad trips» erlebten, dass sie psychisch gestört aus dieser Erfahrung hervorgingen. Nicht umsonst betonte Albert Hofmann: «Es ist gefährlich, einfach LSD zu nehmen und zu denken, man werde dann weise. Man gerät in eine andere Wirklichkeit, und dies kann sehr erschreckend sein. Deswegen ist die meditative Vorbereitung, die Wahl der richtigen Umgebung und der Begleitpersonen so wichtig, damit dieses andere Erleben integriert werden kann und man nicht erschrickt.»
Stanislav Grof bezeichnete LSD als eine Art «Mikroskop oder Teleskop der Psychiatrie», und ebenso, wie diese Instrumente den Gegenstand, den sie zeigen, nicht erzeugen, sondern nur sichtbar machen, so erzeugt auch das LSD die psychedelischen Erfahrungen nicht, sondern zieht nur den Vorhang beiseite, der das im eigenen Inneren Vorhandene verbirgt. Man begegnet immer nur sich selbst, wie in einem Spiegel. Aber es ist ein magischer Spiegel, der nicht nur das Sichtbare und Bekannte zeigt, sondern auch das Unsichtbare und Unbekannte: vergessene, verdrängte, verleugnete Aspekte der eigenen Persönlichkeit – eingebunden in die karmischen Erbteile unserer eigenen kosmischen Vergangenheit, und der aller anderen Lebewesen.
Für die Krebskranken, die am Spring-Grove-Projekt teilnahmen, war die LSD-Therapie ausgesprochen hilfreich. Sie konnten sich nicht nur mit ihrer Krankheit abfinden, sondern verloren auch die Angst vor dem Tod, der ihnen ja unmittelbar und unvermeidlich bevorstand. Das Erlebnis von Tod und Wiedergeburt in den LSD-Sitzungen vermittelte ihnen die Überzeugung, dass ihre Seele unsterblich ist und die zu erwartende Zerstörung des Körpers überleben wird. Trotz des Erfolges wurde das Projekt aber Mitte der 1970er Jahre eingestellt und das LSD endgültig aus der Psychotherapie verbannt.
Heute allerdings scheint sich eine Änderung abzuzeichnen. Eine ganze Reihe von Wissenschaftlern in den USA und in Europa haben Sondergenehmigungen beantragt, um wieder mit LSD arbeiten zu können – und sie auch bekommen. Professor Franz Vollenweider von der Universität Zürich untersucht zum Beispiel die Wirkung von LSD auf das Gehirn mit Hilfe der Computertomographie. Und das amerikanische Wissenschaftsmagazin New Scientist schrieb kürzlich: «Psychedelic research is back» – die Psychedelika-Forschung kommt wieder in Gang.
Dass LSD solange ausgegrenzt war, hatte allerdings auch seine guten Seiten. Denn dadurch war man gezwungen, Auswege und Alternativen zu finden. **Albert Hofmann und zahlreiche LSD-Therapeuten wie Stanislav Grof und Hanscarl Leuner, ja sogar der LSD-Apostel Timothy Leary, haben immer wieder darauf hingewiesen, dass sich die kosmisch-mystischen Erfahrungen, die von den psychedelischen Drogen angeregt werden, auch auf andere Weise erreichen lassen – allerdings mit etwas mehr Aufwand. Zum Beispiel durch ekstatisches Tanzen, asketischen Schlafentzug, Fasten, Reizentzug oder Reizüberflutung, konzentrative Meditation, Selbsthypnose oder bestimmte Atemtechniken.**
Leuner entwickelte beispielsweise das «katathyme Bilderleben», wo in einer tiefen Entspannung mit Hilfe der eigenen Vorstellungskraft innere Bilder wachgerufen werden, und Grof ersetzte das LSD durch eine besondere

Atemtechnik, die er «holotropes Atmen» nannte. Hierbei werden die auf einer Liege ausgestreckten Klienten dazu angehalten, immer schneller und tiefer zu atmen («Hyperventilation»). Sie kommen dadurch in einen veränderten Bewusstseinszustand, in dem sie über dabei auftauchende Gefühle und Empfindungen zu inneren Bildern und Erlebnissen geführt werden, die vielleicht weniger intensiv, aber inhaltlich den LSD-Erfahrungen sehr ähnlich sind. Auch hier finden Kindheitserinnerungen statt, Geburtserlebnisse, Szenen aus früheren Inkarnationen, Todes- und Wiedergeburtsvisionen oder mystische Einheitserlebnisse.

Der genaue Mechanismus ihrer Wirkung ist zwar noch nicht völlig aufgeklärt, aber man geht heute davon aus, dass die psychedelischen Substanzen in unseren Gehirnstoffwechsel eingreifen und die Konzentration bestimmter Botenstoffe verändern. LSD hemmt offenbar den Einfluss von Serotonin (wirkt ausgleichend und beruhigend) und verstärkt massiv die Konzentration von Noradrenalin (macht wach und aktiviert), und Dopamin (stimuliert Phantasie und Kreativität) im Blut. Auch ohne äussere Hilfe können wir lernen, diese «körpereigenen Drogen» selbst zu beeinflussen und die entsprechenden Wirkungen zu erzielen – durch Meditation, Selbsthypnose oder entsprechende Atemtechnik. Und wenn wir mit offenen Augen, offenem Herzen und kindlichem Gemüt durch die Natur gehen, wird uns die mystische Erfahrung unter Umständen einfach als Geschenk zuteil.

So wie Albert Hofmann beispielsweise, der, wie eingangs geschildert, das kosmisch-mystische Einheitsgefühl, das er unter LSD erlebte, bereits als Kind während eines Waldspaziergangs erfahren hatte, wodurch ihm klar wurde, «dass unsere Welt kein Zufallsprodukt sein kann und dass eine geistige Kraft dahinterstehen muss.»
Zu dieser Erkenntnis, die auch Paul McCartney meinte, als er sagte: «Gott ist alles und überall und jedermann», führen uns aber nicht nur Erleuchtungserlebnisse oder LSD, sondern auch einfache logische Überlegungen.
Wir können davon ausgehen, dass im Kosmos – worauf schon der Name hinweist – Ordnung herrscht. Die Atome sind geordnete Gebilde, und auch ihre Beziehung zueinander, wie sie sich im periodischen System der Elemente zeigt, unterliegt einer klar erkennbaren Ordnung. Auch das Sonnensystem ist ein geordnetes Gebilde, in dem die Planeten sich gesetzmässig und berechenbar bewegen, den mathematischen Prinzipien folgend, die von Newton, Kepler und anderen entdeckt wurden.

Wenn irgendwo Ordnung herrscht – das sagt uns sowohl die Logik, wie auch die Erfahrung – dann gibt es dahinter ein ordnendes Prinzip, das sie erzeugt hat. Das ordnende Prinzip muss aber selbst geordnet sein, denn sonst könnte es keine Ordnung schaffen, und erfordert so selbst wieder ein höheres ordnendes Prinzip, dem es seine Ordnung verdankt. Dieses verlangt wieder ein höheres ordnendes Prinzip, und dieses auch wieder ein weiteres, und immer so weiter, bis man schliesslich an ein höchstes ordnendes Prinzip kommt, das nicht mehr geordnet zu werden braucht, weil es pure Ordnung ist. Als höchstes ordnendes Prinzip muss es unendlich sein, denn wenn es nicht unendlich wäre, wäre es auch nicht das höchste Prinzip, weil dann ja etwas anderes, noch höheres nach ihm kommen müsste. Wenn es unendlich ist, ist es auch unbegrenzt und hat weder Anfang und Ende – denn das sind Grenzen: es muss also ewig sein. Es muss auch allgegenwärtig sein, denn wenn es irgendwo nicht wäre, wäre es nicht mehr unendlich. Wenn es aber ein unendliches, ewiges, allgegenwärtiges Prinzip gibt, das aus purer Ordnung besteht, dann heisst das: alles ist geordnet. Es gibt keine Unordnung, kein Chaos im Kosmos, nur Ordnung.

Dieses höchste Ordnungsprinzip ist identisch mit dem, was wir als höchstes Wesen oder Gott bezeichnen. Und das wiederum bedeutet: alles, was auch immer irgendwie irgendwo existiert, ist in Gott, alles ist aus Gott, alles ist göttlich und ein geordneter Teil der göttlichen Ordnung. Elementarteilchen und Atome, Bakterien, Pflanzen Tiere und Menschen, Planeten, Sonnen und Galaxien und vieles andere mehr, was sich jenseits der Materie tummelt.

Jeder Mensch, egal ob gross oder klein, dick oder dünn, klug oder dumm, schön oder hässlich, reich oder arm – ist ein Aspekt des Göttlichen, das sich in diesem Menschen in dieser ganz besonderen Art und Weise zum Ausdruck bringt. Und weil jede Erscheinungsform des Lebens göttlich ist, hat sie das göttliche Recht, so zu sein, wie sie ist, und sich in ihrer ganz eigenen Eigenart zu entfalten. Und darin liegt, meiner Meinung nach, der primäre Sinn unseres Lebens. Der Dichter Oscar Wilde schrieb: «Ziel unseres Lebens ist Selbstentwicklung. ***Das eigene Wesen völlig zur Entfaltung zu bringen, das ist unsere Bestimmung.»***

***Jeder Mensch ist in Ordnung so wie er ist und hat ein Recht auf Selbstentfaltung in seinem individuellen Sein. Jeder Mensch ist ein einzigartiges Individuum, das für sich allein besteht, wie eine Insel im Ozean. Aber wie alle Inseln unter Wasser durch den Meeresboden miteinander verbunden sind, so sind auch alle Menschen unterschwellig miteinander verbunden und Teil eines grösseren Ganzen, in dem jeder seinen Sinn und seine Aufgabe hat*. Und nicht nur wir Menschen sind auf diese Weise miteinander verbunden, sondern alle Lebewesen, alles was irgendwo, irgendwie existiert. Und deshalb haben wir nicht nur die Verantwortung für uns selbst, sondern auch für das Ganze – in dem Masse, wie es durch unser individuelles Wesen bestimmt ist.**

Werde was du bist, entfalte, was in dir angelegt ist, wachse, blühe und verwirkliche dich, deiner Art gemäss, so gut du kannst – das ist das erste und wichtigste Ziel. Danach aber kommt das zweite, das ebenso wichtig ist: spiele deine Rolle im Rahmen des Ganzen, von dem du ein Teil bist, erfülle deine Aufgabe, leiste deinen Beitrag zu jenem gewaltigen Werk, das wir Evolution nennen oder Schöpfung, oder einfach Leben auf der Erde. Denn unser Planet in seiner heutigen Form ist ein Produkt der Lebewesen –

das Ergebnis ihrer Milliarden Jahre langen Arbeit. Aber die Evolution ist noch keineswegs zu Ende, und wir wirken daran mit. Und um hier unsere Aufgabe zu erfüllen, brauchen wir keine wie auch immer gearteten Drogen uns von aussen zuzuführen – dazu brauchen wir nur uns selbst und das, was von Natur aus in uns steckt. Alles was lebt – Menschen, Tiere, Pflanzen – ist miteinander verbunden. Deshalb haben wir nicht nur die Verantwortung für uns selbst, sondern auch für das Ganze, von dem wir ein Teil sind, und das ein Teil von uns ist.

Buchempfehlungen:

Albert Hofmann, LSD – mein Sorgenkind
Ulli Olvedi, LSD-Report
Stanislav Grof, Geburt, Tod und Transzendenz
Stanislav Grof / Joan Halifax, Die Begegnung mit dem Tod
Timothy Leary, Politik der Ekstase
Broeckers / Liggenstorfer, Albert Hofmann und die Entdeckung des LSD
Josef Zehentbauer, Körpereigene Drogen

Reinhard Eichelbeck, geboren am 4 März 1945, lebt heute als freier Journalist, Schriftsteller und Photograph in der Nähe von München.
Nach dem Studium der Psychologie, Germanistik, Kunstgeschichte und Theaterwissenschaft ist er seit 1968 hauptsächlich als Autor und Regisseur für Hörfunk und Fernsehen tätig. Dabei hat er eine Reihe von Hörspielen veröffentlicht, und mehr als hundert Fernsehfilme realisiert.
Von 1976 bis 1985 war er festangestellter Fernsehredakteur im Familienprogramm des NDR, wo er zuerst verschiedene Kinder- und Jugendprogramme betreute, später dann Dokumentarfilme und Dokumentarserien, darunter «Die Erde, der Himmel und die Dinge dazwischen» (über Psi-Phänomene). 1985 wechselte er in die Hauptredaktion Kultur und Wissenschaft des ZDF, wo er bis 1987 für die Sendereihe «Einblick» verantwortlich war.
www.reinhard-eichelbeck.de

Ketamin bessert Depression binnen weniger Stunden – Neue Studie zum Suizidrisiko

Bethesda/Maryland - Eine einzige Injektion des Narkotikums Ketamin hellte bei ansonsten therapierefraktären Patienten mit Major-Depression innerhalb weniger Stunden die Stimmung auf. Die Wirkung hielt bis zu einer Woche an.
US-Experten bewerten die Ergebnisse einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie, die in den Archives of General Psychiatry (2006; 63: 856-864) erschien, sehr positiv. Sie warnen jedoch vor dem eigenmächtigen Einsatz der Substanz, die aufgrund ihrer halluzinogenen Wirkung auch als „Partydroge" missbraucht wird.

Alle bisherigen Antidepressiva wirken erst nach einer Latenz von mehreren Tagen bis wenigen Wochen. Vor allem in den ersten neun Tagen der Therapie gelten die Patienten als vermehrt suizidgefährdet, weshalb ein Antidepressivum mit sofortiger Wirkung willkommen wäre. Elias Zerhouni, der Leiter der National Institutes of Health, die Sponsor der Studie war, stufte deshalb die Bedeutung der Studie als „enorm" ein. Allerdings warnte er auch, dass die Ergebnisse an 18 Patienten nicht einfach auf die mehr als 10 Millionen Menschen mit Depression, die es in den USA geben soll, übertragen werden dürfen. Ärzten wird von dem sofortigen Einsatz abgeraten, und Patienten mit

Depression werden davor gewarnt, sich die Droge auf illegalem Weg zu beschaffen.

Carlos Zarate und Mitarbeiter des National Institute of Mental Health in Bethesda im US-Staat Maryland behandelten 12 Frauen und sechs Männer (Durchschnittsalter 46,7 Jahre), **die vorher erfolglos mit durchschnittlich sechs Medikamenten behandelt worden waren.** Zunächst wurden für zwei Wochen alle Medikamente abgesetzt. Danach wurden die Patienten auf zwei Gruppen randomisiert: **Eine Gruppe erhielt eine Injektion mit Ketamin in Kochsalzlösung, die andere Gruppe nur die Kochsalzlösung als Placebo. Eine Woche später erhielten die Patienten die jeweils andere Behandlung, es sei denn, die Wirkung der ersten Injektion hielt noch an. Dieses „crossover"-Design stärkt die Validität der Studie, die aufgrund der geringen Fallzahl dennoch als gering einzustufen ist.**

Bereits nach 110 Minuten war eine signifikante Besserung der depressiven Symptome erkennbar, nach Einschätzung von Thomas Insel, dem Direktor des US-National Institute of Mental Health, wird eine derartige rasche Wirkung von keinem der bekannten Antidepressiva erreicht. Nach einem Tag kam es bei 71 Prozent der Patienten zu einer Besserung der Symptome, 29 Prozent dieser Patienten waren sogar beschwerdefrei, was nach Injektion des Placebos bei keinem Patienten der Fall war. Bei 35 Prozent der Patienten hielt die Ketaminwirkung über die gesamte Woche bis zur Entscheidung über eine erneute Injektion hin an.

Bei keinem der Patienten kam es zu ernsthaften Nebenwirkungen, schreiben die Autoren, was angesichts der geringen Teilnehmerzahl sicher kein ausreichender Ausweis einer guten Verträglichkeit ist. Dass ein wirklich komplikationsloses Antidepressivum gefunden wurde, erscheint angesichts der bisherigen Erfahrungen mit Ketamin wenig wahrscheinlich. Das Anästhetikum wurde 1962 synthetisiert. **Es ist chemisch verwandt mit Phencyclidin (PCP), einer damals als „angel dust" bekannten „psychedelischen" Droge. Beide Substanzen induzieren Halluzinationen und so genannte außerkörperliche Erfahrungen (OBE oder „Out-of-the-body"-Lähmungen). Allerdings hat Ketamin geringe psychotische Wirkung und ob es sich zur Behandlung der Major-Depression eignet, dürfte nach der positiven Bewertung der Studie, schon bald Gegenstand einer größeren randomisierten kontrollierten Studie sein.**

Interessant ist der Wirkungsmechanismus. Ketamin blockiert den NMDA-Rezeptor (für N-Methyl-D-aspartic acid), der eine mögliche Bindungsstelle von Glutamat ist. Glutamat steuert an der postsynaptischen Membran den Ionenfluss, der für die normale Funktion der Neuronen von großer Bedeutung ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass Dysregulierungen des Glutamats bei der Entstehung der Depression eine Rolle spielen. Bei Tieren bessern NMDA-Blocker wie Ketamin depressive Verhaltensmuster. Diese Wirkung soll über einen weiteren Rezeptor, den AMPA-Rezeptor, zustande kommen. Die schnellere Wirkung soll darauf beruhen, dass die Verbindung von AMPA- zu NMDA-Rezeptoren enger ist als die Verbindungen zu den Rezeptoren für Serotoninen. Über diesen Neurotransmitter erzielen die gängigen Antidepressiva ihre Wirkung. Dies sind allerdings Spekulationen, die wie häufig von der klinischen Wirkung der Medikamente abgeleitet werden. Entscheidend dürfte sein, was in den klinischen Studien heraus kommt.

Dass neue und bessere Antidepressiva benötigt werden, zeigt eine weitere Studie in den Archives of General Psychiatry (2006; 63: 865-872). Dort vergleichen Mark Olfson von der Columbia University in New York und Mitarbeiter die Krankenakten von suizidalen Kindern und Erwachsenen mit jeweils einer bis fünf Kontrollen. Für die Erwachsenen wurde keine signifikante Assoziation mit der Einnahme von Antidepressiva gefunden, wohl aber für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

Hier war die Rate der Suizidversuche um 52 Prozent erhöht (Odds Ratio 1,52; 95-Prozent-Konfidenzintervall 1,12-2,07 basierend auf 263 Fällen und 1.241 Kontrollen). Für die tödlichen Suizide wurde sogar eine Odds Ratio von 15,62 ermittelt, die allerdings auf einer geringen Fallzahl von 8 Patienten und 39 Kontrollen beruht und deren 95-Prozent-Konfidenzintervall entsprechend breit ist (1,65 bis unendlich). Selbst wenn Fall-Kontroll-Studien dieser Art fehleranfällig sind, bestärken diese Ergebnisse doch die Warnhinweise, welche die US-Arzneimittelbehörde FDA kürzlich verfügt hat. /rme

Links zum Thema

Abstract der Studie Zarate et al.
http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/short/63/8/856
Pressemitteilung der Archives
http://pubs.ama-assn.org/media/2006a/0807.dtl#study
Pressemitteilung des US-National Institute of Mental Health
http://www.nimh.nih.gov/press/ketamine.cfm
Abstract der Studie Olfson et al.
http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/short/63/8/865
Pressemitteilung der Archives
http://pubs.ama-assn.org/media/2006a/0807.dtl#children

A Randomized Trial of an *N*-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression

Carlos A. Zarate, Jr, MD; Jaskaran B. Singh, MD; Paul J. Carlson, MD; Nancy E. Brutsche, MSN; Rezvan Ameli, PhD; David A. Luckenbaugh, MA; Dennis S. Charney, MD; Husseini K. Manji, MD, FRCPC

Arch Gen Psychiatry. 2006;63:856-864.

Context Existing therapies for major depression have a lag of onset of action of several weeks, resulting in considerable morbidity. Exploring pharmacological strategies that have rapid onset of antidepressant effects within a few days and that are sustained would have an enormous impact on patient care. Converging lines of evidence suggest the role of the glutamatergic system in the pathophysiology and treatment of mood disorders.

Objective To determine whether a rapid antidepressant effect can be achieved with an antagonist at the *N*-methyl-D-aspartate receptor in subjects with major depression.

Design A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study from November 2004 to September 2005.

Setting Mood Disorders Research Unit at the National Institute of Mental Health.

Patients Eighteen subjects with *DSM-IV* major depression (treatment resistant).

Interventions After a 2-week drug-free period, subjects were given an intravenous infusion of either ketamine hydrochloride (0.5 mg/kg) or placebo on 2 test days, a week apart. Subjects were rated at baseline and at 40, 80, 110, and 230 minutes and 1, 2, 3, and 7 days postinfusion.

Main Outcome Measure Changes in scores on the primary efficacy measure, the 21-item Hamilton Depression Rating Scale.

Results Subjects receiving ketamine showed significant improvement in depression compared with subjects receiving placebo within 110 minutes after injection, which remained significant throughout the following week. The effect size for the drug difference was very large (d = 1.46 [95% confidence interval, 0.91-2.01]) after 24 hours and moderate to large (d = 0.68 [95% confidence interval, 0.13-1.23]) after 1 week. Of the 17 subjects treated with ketamine, 71% met response and 29% met remission criteria the day following ketamine infusion. Thirty-five percent of subjects maintained response for at least 1 week.

Conclusions Robust and rapid antidepressant effects resulted from a single intravenous dose of an *N*-methyl-D-aspartate antagonist; onset occurred within 2 hours postinfusion and continued to remain significant for 1 week.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00088699.
Author Affiliations: Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, and Department of Health and Human Services, Bethesda, Md.

Löscht das Anästhetikum Ketamin die Schatten von der Seele?

Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistent major depression.
Arch Gen Psych 2006;63: 856-864.
Info NP 6/2006,34
Fragestellung: Bewirkt eine einmalige Ketamininfusion eine Besserung bei einer bisher therapierefraktären Depression?
Hintergrund: Neben den aminergen Neurotransmittern Serotonin, Noradrenalin und Dopamin wird seit Langem eine Modulation der glutamatergen Neurotransmission zum Beispiel durch Blockade von Glutamatrezeptoren des Nmethyl-D-aspartate-(NMDA-)Typs zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen diskutiert. Klinische Ansätze müssen jedoch die vielfältigen Funktionen der glutamatergen Neurotransmission sowie die starke psychotomimetische Wirkung von NMDA-Antagonisten berücksichtigen. Der NMDA-Antagonist Ketamin ist als Anästhetikum im klinischen Gebrauch und kann niedrig dosiert ohne Induktion einer Narkose intravenös gegeben werden.
Patienten und Methode: In diese Studie wurde 18 Patienten mit einer therapieresistenten Depression zwei Wochen nach Absetzen aller Antidepressiva einmalig Ketamin oder Placebo intravenös gegeben. Nach einer Woche erfolgte erneut eine Infusion mit Wechsel der Gruppe (Placebo zu Verum).
Ergebnisse: Eine Erhöhung der Skalenwerte für psychotische Symptome fand sich innerhalb der ersten Stunde nach Ketamingabe und bildete sich bis zur zweiten Stunde zurück. Während die Beurteilungswerte für Derealisation unter Ketainin rasch vorübergehend zunahmen, wurde ein längerfristiger Abfall in den Werten für Angst und depressive Stimmung gefunden. Zwei Stunden nach Ketamininfusion war das depressive Syndrom deutlich gebessert. Einen Tag nach der Infusion erfüllten noch zwölf und eine Woche nach der Infusion noch sechs von 17 Patienten die Kriterien für eine Therapieresponse. Unter Placeboinfusion erfüllte keiner der Patienten die Kriterien für eine Therapieresponse.
Schlussfolgerungen: Die schnelle, robuste und zum Teil über eine Woche anhaltende Response bewerten die Autoren als bisher bestes Ergebnis einer antidepressiven Therapie bei einmaliger Anwendung. Weitere Untersuchungen mit einer aktiven psychotomimetischen Vergleichssubstanz, z. B. Amphetamin, werden von den Autoren vorgeschlagen, um eine Entblindung der Rater durch psychotische Symptome zu vermeiden.
Kommentar: Eine Replikation dieses Ergebnisses, wie von den Autoren vorgeschlagen mit einer aktiven Vergleichssubstanz, ist wünschenswert. Die lang andauernde Wirkung von Ketamin ist angesichts der Halbwertszeit von zwei Stunden überraschend. Für zwei Teilnehmer wird sogar das Weiterbestehen einer Response noch nach zwei Wochen berichtet, ohne dass ein Antidepressivum eingenommen wurde.
Da eine ambulante Gabe eines potenten NMDA-Antagonisten aufgrund der Nebenwirkungen nicht möglich ist, müsste auch an den Einsatz zusätzlicher Antidepressiva zur Responseerhaltung gedacht werden. Eine stationäre Ketamininfusion könnte dann eine ähnliche Rolle wie eine Elektrokrampftherapie in der Remissionsinduktion spielen.
Michael Hüll, Freiburg i. Br.

AUS:
LEUNER, Halluzinogene ***
S. 234-***
Das Beispiel des in knappen Linien skizzierten Falles veranschaulicht die folgenden dynamischen Faktoren des therapeutischen Prozesses bei der psycholytischen Behandlung:

1. Unbewußtes psychisches Material einschließlich traumatisierender Wurzelerlebnisse der frühesten Kindheit wird aktiviert. Verdrängungen und psychische Abwehrmechanismen werden gelockert. Dabei kann es zu affektiven Reaktionen mit fruchtbaren Durchbrüchen von in Verdrängung gehaltenen Vitalimpulsen und Antrieben kommen.

2. Einsichten sowohl in verdrängtes neurotisches Konflikt-material als auch in die Dynamik der mitunter verstärkten Abwehrvorgänge, der Ersatzbildungen und neurotischen Fehleinstellungen werden gewonnen. Imaginäre infantile Fehleinschätzungen und Erwartungen können an der Realität korrigiert werden.

3. Die Übertragung wird aktiviert, und frühkindliche Ängste, Projektionen und Ansprüche werden im «hic et nunc» am Therapeuten erlebt.

Ergebnisse, Indikationen, Behandlungsdauer

Die Indikationen der psycholytischen Therapie leiten sich aus ihren Ergebnissen ab. Aus einer Zusammenstellung der 42 Arbeiten von 28 Autoren (1953 bis 1965) gibt MASCHER (1967) die folgende Tabelle wieder, die sich auf insgesamt 1603 Patienten bezieht. Das Durchschnittsalter beträgt 31 Jahre, die Durchschnittsdosis liegt für LSD minimal bei 50, maximal bei 290 y. **In dem Krankengut werden 68% als besonders schwere und chronische Fälle ausgewiesen.** — Die Rangstufen und Prozentsätze ergeben die prognostischen Gesichtspunkte (Tab. 2).

Tab. 2: **Zusammenstellung der Indikationen der psycholytischen Therapie** (42 Arbeiten).

Rangstufe	Diagnose	Anzahl der Arbeiten	Erfolg (wesentlich und gut gebessert)
1	Angstneurosen		9 bis 70,0%
2	depressive Zustände	4	62,0 %
3	Charakterneurosen, Psychopathie	10	61,0%
4	psychotische Grenzfälle	4	53,0%
5	sexuelle Perversionen	7	50,0 %
6	Zwangsneurosen	10	42,0%
7	Hysterie und Konversionssymptome	2	31,5 %
8	Alkoholiker und Mittelsüchtige	6	31,0%

Unsere eigenen Ergebnisse sind in einer Nachuntersuchung von MASCHER (1966) — 2 bis 8 Jahre nach Abschluß der Therapie — bearbeitet. Die Tab. 3 gibt die Ergebnisse wieder.

Tab. 3: Katamnestische Untersuchung von 82 Fällen der psychotherapeutischen Abteilung an der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttin-gen, 2 bis 8 Jahre (Durchschnitt 3,2 Jahre) nach Abschluß der psycholytischen Therapie (MASCHER 1966). Nachbesserung in 11,2%**.** Kerngruppe der Indikationen (1–3) 76% wesentliche und gute Besserung.

Diagnosen	Arbeitsfähig		arbeitsunfähig				
1 Charakterneurosen, Psychopathien	1	14	3	2	.	20	15 kern-
2 depressive Neurosen	2	6	1	2		11	8 gruppen
3 Angst- und Herzneurosen, Phobien	2	10	3	—		15	12 46:35 76 0 10
4 Perversionen und Sexualstörungen	3	3	2	2		10	6
5 Borderline-Fälle	3	2	1	2		8	5
6 hysterische Konversions-symptome	1	2	1	—		4	3
7 Zwangsneurosen	—	2	—	2		4	2
8 Alkoholismus	—	1	1	2		4	1
9 Stotterneurosen	—	1	—	1		4	1
10 infantile Persönlichkeit	—	—	—	2		2	0
insgesamt	12	41	14	15		82	53
	53		29			64 °/o	

Erläuterungen zu Tab. 3: Die Nachuntersuchung wurde durch ein vom therapeutischen Team unabhängiges Rating-Team mit Hilfe der Fragebogenmethode durchgeführt. Die Anfragen wurden zu 90 % beantwortet. Kriterien der Besserung waren Verminderung der Symptomatik, Ausbleiben von Symptomverschiebungen und Besserung der sozialen Einpassung, ferner sozialer Aufstieg nach der Behandlung. Außer dem subjektiven Urteil wurden Beurteilungen der Umgebung herangezogen. Die in Anlehnung an BOEHM (1942) zugrunde gelegte Bewertungsskala vgl. Legende zu Abb. 25.

Aus statistischen Gründen haben wir die verschiedenen Diagnosen nach ihren Leitsymptomen zu Gruppen zusammen-gefaßt. Andere Kombinationen wären möglich. **77 °/o der Fälle wurden als besonders schwere und chronische Zustände, die auf andere therapeutische Maßnahmen wie Psychoanalyse, Psychopharmaka und Elektroschock nicht angesprochen hatten, angesehen.**

Erläuterungen zu den Gruppen:

Bei der *ersten Gruppe* handelt es sich um bis in die Kindheit zurück-reichende Charakterdeformierungen, die durch schwere Arbeitsstörungen mit psychoneurotischer und psychosomatischer Symptomatik, häufig auch chronischer Impotenz, belastet waren.

In der *zweiten Gruppe* sind neurotische und endo-reaktive Depressionen enthalten, aber keine endogenen Depressionen.

***Die dritte Gruppe* beinhaltet schwere chronische Angst- und Herzneurosen (bzw. Herzphobien), Patienten mit Phobien, die ohne klinische Aufnahme nicht existieren konnten.**

Die *vierte Gruppe* umfaßt manifeste, noch nicht praktizierte Homosexualität, Päderastie und chronische Impotenz.

Bei der *fünften Gruppe* handelt es sich um Fälle, in denen entweder die Diagnose Schizophrenie strittig war (hebephrene Bilder, die einen sozioreaktiven Hintergrund zeigten), schwere Zwangssyndrome mit emotionaler Versandung, chronische Wahnzustände als Rest einer behandelten Schizophrenie oder Fälle, bei denen ein «sensitiver Beziehungswahn» diagnostiziert wurde.

Die *sechste Gruppe* ist klein wegen der bald gemachten Erfahrung, daß ausgeprägt hysterisch strukturierte Individuen nur bedingt für die psycholytische Therapie geeignet sind.

Die *folgenden Gruppen* bedürfen kaum des Kommentars. Die Gruppen 7, 8, 9 und 10 haben wir wegen des wenig günstigen Behandlungsergebnisses im Verhältnis zum therapeutischen Aufwand später in das Behandlungsprogramm nicht mehr aufgenommen. Insofern besteht auf Grund der anfänglichen klinischen Erfahrungen eine gewisse Auslese der Fälle**. Inzwischen haben sich allerdings Zwangsneurosen als relativ gute Indikation der psycholytischen Therapie erwiesen.**

Beide Tabellen stimmen darin überein, daß die *Kerngruppe der für die psycholytische Therapie besonders geeigneten Fälle* Angstneurosen, depressive Zustände und Charakterneurosen bzw. Psychopathien (ausgelesen) darstellt. Auch psychotische Grenzfälle sind offenbar noch gut zu behandeln. Der Prozentsatz bei Zwangsneurosen und sexuellen Perversionen verdient — verglichen mit anderen Therapieformen — Beachtung. Bei der Statistik an unseren Patienten (Tab. 3) fällt auf, daß der Kern (erste 3 Positionen) trotz der recht kritischen Bewertung durch das Beurteilerteam mit 76% ein günstiges Ergebnis hat, verglichen mit der Sammelstatistik (Tab. 2). Wir führen dieses Ergebnis auf die besonders sorgfältige tiefenpsychologische Bearbeitung der Fälle zurück.

Tab. 4 gibt die zweite katamnestische Erhebung an den 1963 von MASCHER nachuntersuchten Fällen wieder: 86% der 1968 auffindbaren Fälle zeigten «stabilen» Behandlungserfolg, verglichen mit dem Ergebnis von 1963.

Tab. 4: Zweite, 1968 erhobene Katamnese der von **MASCHER** 1963 nachentersuchten 81 Fälle.

1963 nachuntersucht	82 Fälle		Verschlechterung	5 Pat. 10 %
1968 angefragt	81 Fälle		verstorben	1 Pat. 2 %
davon unauffindbar	31 Fälle		unklare Angaben	1 Pat. 2 %
verbleiben	49 Fälle		keine Rezidive: Behandlungserfolg kann als «stabil» bezeichnet werden	42 Pat. 86 %
			insgesamt	49 Pat. — 100 %

Die *Indikationsliste der psycholytischen Therapie* ist gemäß einer Zusammenstellung der Europäischen Gesellschaft für ¸-Psycholytische Therapie (EPT) allerdings umfassender **(3.** Symposion der EPT 1969 in Würzburg, interne Mitteilung.**):**

Pschopathologische Zustände

Psychopathische Personen (ARENDSEN HEIN 1963, LEUNER 1966)
Kriminelle Psychopathen (ausgelesene Heranwachsende) (ARENDSEN HEIN 1963b)
Zwangsneurosen (DAVID 1960, LEUNER 1966)
Neurotische Depressionen (HAUSNER, DOLEZAL 1963-1968, LEUNER 1' SANDISON 1957)
Endo-reaktive Depressionen (HAUSNER, DOLEZAL 1963, LEUNER 1966) Angstneurosen (HAUSNER, DOLEZAL 1963, LEUNER 1966, SANDISON 1' Herzphobien bzw. Herzneurosen (LEUNER 1970c, LING, BUCRMANN 1' •^ Phobien (FREDERKING 1955, LIND, BUCKMAN 1963, MARTIN 1967) psychotische Grenzfälle (LEUNER 1970c, MARTIN 1967)

Schizophrene Restwahnzustände (LEUNER 1970c, MARTIN 1967) pathologisches Streunen (LING, BUCKMAN 1963)
Transvestitismus (versuchsweise)
Sexualstörungen
chronische Impotenz (LEUNER 1970b)
chronische Frigidität (LING, BUCKMAN 1963)
Homosexualität (LING, BUCKMAN 1963, MARTIN 1962) Päderastie (LEUNER 1970c)
Exhibitionismus (LEUNER 1970c)
Psychosomatische Zustände
Migräne (LING, BUCKMAN 1963) Psoriasis (LING, BUCKMAN 1963)

Die Indikationen der psycholytischen Therapie und damit die Behandlungsprognose hängen freilich — wie stets in der Psychotherapie — nicht allein von der Diagnose eines Falles ab. Viel ausschlaggebender sind Prognosegesichtspunkte, die sich aus der Eigenart der Person des Patienten, seiner soziologischen Situation, der Dauer der Symptome und anderen Faktoren ergeben (LEUNER 1970c).
Das Behandlungsalter reicht etwa vom 5. (Kinderbehandlungen mit günstigen Erfolgen sind in einzelnen Fällen berichtet worden) bis zum 50. Lebensjahr. In Zweifelsfällen über die Eignung des Patienten zur Therapie kann zu einer Probebehandlung von 2 bis 8 Sitzungen geraten werden.
Absolute Kontraindikationen sind: hirnorganische Zustände, beginnende oder fragliche Schwangerschaft, Leberparenchymschädigung, die weniger als 2 Jahre zurückliegt, endogene Depression und Manie, akute oder chronische Schizophrenie, begleitender Schwachsinn (IQ unter 85).
Relative Kontraindikationen sind: mangelnde Motivation zu einer Psychotherapie, Hysterie mit der Neigung zum Ausagieren, Psychopathen mit mangelndem Leidensdruck, das Vorliegen von Verwahrlosungstendenzen, ausgesprochen infantile

ÄZ 11.3.09

Bei posttraumatischem Stress hilft Ecstasy

TRONDHEIM (hub). Patienten mit posttraumatischem Stresssyndrom (PTSD) profitieren von der Einnahme einer pharmakologischen Ecstasy-Version. Das hat eine Studie der Uni Trondheim ergeben (J Psychopharmacol online).
Die Substanz plus Psychotherapie besserte den Zustand bei 92 Prozent der zuvor therapieresistenten 21 PTSD-Patienten. Ecstasy erhöhe den Serotoninspiegel, die Patienten öffnen sich, haben Vertrauen in den Therapeuten.

NeuroTransmitter, 25.03.2009
Wie Ecstasy die Psychotherapie bei Angststörungen unterstützen könnte
Die Exposition mit dem Auslöser in einer sicheren Situation ist eine wichtige Maßnahme der Verhaltenstherapie bei Angststörungen. Gibt man unterstützend selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Benzodiazepine, könnte dadurch der Lerneffekt beeinträchtigt sein. Mit Ecstasy wäre das nicht der Fall, meinen norwegische Wissenschaftler.
Mehrere randomisierte Studien prüfen tatsächlich schon den Einsatz von wenigen Dosen 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, "Ecstasy") in Kombination mit Psychotherapie bei behandlungsresistenter Angststörung oder posttraumatischen Belastungsstörungen. Das macht aus drei Gründen Sinn, wie die Autoren eines soeben online publizierten Beitrags meinen: **MDMA erhöht den Oxytocinspiegel, der die Bindungsfähigkeit und damit die Möglichkeit zum Aufbau einer therapeutische Allianz erhöht. Außerdem kann die Substanz die ventromediale präfrontale Gehirnaktivität erhöhen und die Aktivität der Amygdala herunterregulieren, was die emotionale Situation stabilisieren und das Vermeidungsverhalten verringern soll. Und schließlich wird bei MDMA-Gabe mehr Noradrenalin ausgeschüttet und der Kortisolspiegel erhöht sich. Das könnte das emotionale Engagement erhöhen und helfen, die gelernte Assoziation zwischen Auslöser und Angst zu durchbrechen.**

Kasuistiken beschreiben, dass sich Patienten bei MDMA-Gabe sicher und gut unter Kontrolle fühlen und dabei in einer aktiven emotionalen Balance. Hoffnungsvoll stimmt auch eine kleine Studie mit 21 Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen, bei denen eine zunächst durchgeführte konventionelle Therapie, auch mit medikamentöser Unterstützung, keinen Erfolg brachte. Die Symptome besserten sich dann nach einer zweimonatigen Psychotherapie mit zwei Gaben von MDMA bei 92%, während nur jeder vierte Patient, der zusätzlich zur Psychotherapie zweimal Placebo erhalten hatte, eine Besserung der Symptome erlebte. Diese vielversprechenden Ergebnisse heißt es jetzt in größeren Studien zu verifizieren.
Quelle: Johansen P, Krebs T. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. J Psychopharmacol. 2009 Mar 9. [Epub ahead of print]

Jungaberle, Gasser, Weinhold, Verres: Therapie mit psychoaktiven Substanzen,343

Die einheitlichen Diagnosen wurden erst retrospektiv anhand der Aufzeichnungen **der** Therapeuten und im Gespräch mit mir gestellt. 1988, als die Ausnahmebewilligun**gen** durch das Bundesamt für Gesundheitswesen erteilt wurden, war nicht klar, dass die Therapien wissenschaftlich ausgewertet würden. Deshalb war damals eine einheitliche Diagnostik noch nicht etabliert.

	Hauptdiagnose	**Haupt- und Nebendiagnose**
	N = **121**	**N= 171**
Persönlichkeitsstörungen	38,0	43,9
Angst-, Zwangs-	25,6	22,2
Konversions- und Anpassungsstörungen	24,8	22,
Affektive Störungen	**24,8**	**22,8**
Essstörungen	6,6	5,8
Sucht	1,7	2,3
Psychosen	1,7	1,2
Sexuelle Deviation	1,7	12
Organische Störungen	**0**	0,6

Tabelle 18: Diagnostische Kategorien (nach ICD-10, Prozentwerte)

Anlässe für die Aufnahme der Therapie

Bei dieser Frage waren Mehrfachnennungen möglich. 28,9% bzw. 66,9% der Patienten litten bei Aufnahme der Therapie an manifesten körperlichen bzw. seelischen (z.B. depressiven) Symptomen. 65,3% geben an, soziale oder zwischenmenschliche Schwierigkeiten gehabt zu haben. Sucht wird in 21,5% genannt, wobei hier a uch Arbeitssucht oder Sexsucht genannt werden. Bei «andere Gründe» (18,2%) der Nennungen sind unter anderem die «Therapie des Partners» oder «Familientherapie», «angeordnete therapeutische Maßnahme», «Probleme im Militärdienst» und «HIV-Infektion» angegeben. Den Wunsch nach Selbsterfahrung nennen 57,0%, wobei dieser Wert aufgrund der retrospektiven Sicht möglicherweise zu hoch ist.

Subjektive Veränderungen

Die Patienten wurden befragt zu subjektiv verspürten Veränderungen während und nach der Therapie. 5,0% der Patienten bezeichnen den Verlauf während der Therapie als stark schwankend mit Besserung und Verschlechterung. Dieser Wert geht auf 2,5% zurück nach Beendigung der Therapie. Eine gute Besserung verzeichnen 65,0% der Patienten nach der Therapie. Während dieser betrug der Wert noch 46,3%. Korrespondierend dazu sind während der Therapie 38,8% die leichte Besserung verzeichnen und nach der

Therapie nur noch einen Wert von 25,6% abmachen. Die Nennungen «leichte Besserung» und «gute Besserung» sind zusammen sowohl während (85,1%) als auch nach der Therapie (90,9%) hoch. In der Arbeit von Mascher (1966) geben 62% der befragten Patienten «wesentliche Besserung» oder «gute Besserung» an. In der vorliegenden Studie geben «keine Veränderung» durch die psycholytische Therapie retrospektiv 5,8% während und 4,1% nach der Therapie an. Starke Verschlechterung geben 1,7% an sowohl für die Zeit während als auch nach der Therapie. Leichte Verschlechterung wird von 2,5% während und 0,8% nach der Therapie an-gegeben.

Einfluss auf verschiedene psychische Bereiche

Eine erste Teilfrage richtete sich auf die emotionale Erfahrung als einer Grundvoraussetzung der Wahrnehmung psychischer Vorgänge. Im Weiteren wurde zur Beziehungsgestaltung zur Familie oder anderen Mitmenschen sowie über Einsichten in die eigene Biografie gefragt. Dann sollten die Patienten auch angeben, ob sie aufgrund psycholytischer Sitzungen Entscheidungen getroffen haben (Tabelle 19)

345

	Keine Bedeutung	Wenig	Wichtig	Sehr wichtig
Emotionale Erfahrung	2,5	5,8	27,3	64,5
Beziehung zu Anderen	2,5	6,6	34,7	**56,2**
Biografische Einsichten	7,4	23,1	20,7	**48,8**
Wichtige Entscheidungen	36,4	10,7	16,5	36,4
Andere	**57,9**	**2,5**	**10,7**	28,9

Tab 19 Erfahrungsebenen in den psycholytischen Sitzungen (Prozentwerte; N = 121)

Bei «sehr wichtigen anderen Erfahrungen» (28,9 %) werden u.a. «spirituelle und religiöse Erfahrungen» (4,9 %), «mehr Selbstwert und Selbstvertrauen» (6,6 %), «mehr Kreativität und Sensibilität» (2,5 %) genannt. Als Einzelnennungen kommen unter anderem vor, dass die Erfahrungen wichtig gewesen seien als «Hintergrund für die eigene Arbeit mit Süchtigen», «verbesserte Beziehung zur Natur», «Aufgeben alter Verhaltensmuster» aber auch «Wecken großer Erwartungen und damit verbunden großer Stress». 36,4 % geben an, für wichtige Entscheidungen maßgebliche Hilfen aus dem psycholytischen Prozess gewonnen zu haben. Davon geben 12,4 % an, sich beruflich verändert zu haben, meist im Sinne einer schulischen Weiterbildung oder beruflichen Weiterausbildung. 10,7 % geben an, sich aus einer Beziehung getrennt oder geschieden zu haben. 8,3 % Patienten geben an, sich auf dem Hintergrund der psycholytischen Erfahrung für eine Partnerschaft oder eine Vertiefung derselben entschieden zu haben.

Erfahrungsinhalte, Gefühlsqualitäten

Bei der Frage nach den Erfahrungen in den psycholytischen Sitzungen versuchte ich, rein summarisch die von Dittrich (1985) beschriebenen Strukturen veränderter Wachbewusstseinszustände zu erfragen, nämlich Angstvolle Ich-Auflösung, Ozeanische Selbstentgrenzung und visionäre Umstrukturierung**. Obwohl das Erleben von körperlicher Angst und Horror von Leere und Sinnlosigkeit für gut ein Drittel der Befragten chtige oder sehr wichtige Bedeutung hatte, schreibt bei den Anmerkungen nur ein einziger Antwortender, dass diese schwierigen Erfahrungen oder «bad trips» eine nachhaltige, schädliche Auswirkung für den therapeutischen Prozess und die Zeit danach gehabt hätten (Tabelle 20).**

346

	Keine Bedeutung	Wenig wichtig	Wichtig	Sehr wichtig
Einheits-, Liebesgefühle	4,1	5,0	19,8	71,1
Intensive Sinneswahrnehmung	9,9	10,7	44,8	54,5
Religiöse oder spirituelle Erfahrung	19,8	14,0	21,5	44,6
Visionen	19,0	11,5	29,7	39,7
Panik, Horror	38,0	19,0	21,5	21,5
Körperlich erlebte Angst	41,8	24,8	15,7	
Parapsychologische Phänomene	38,8	25,6	22,3	13,2
Leere	43,8	21,5	22,3	12,4
Sinnlosigkeit	48,8	20,6	19,8	10,7
Out of body	41,3	31,4	16,5	0,7

Tabelle 20: Erfahrungsinhalte in den psycholytischen Sitzungen (Prozentwerte; N = 121)

In bedeutendem Ausmaß waren die intensiven sonst unbekannten Sinneswahrnehmungen wichtig oder sehr wichtig. Damit sind wohl weniger halluzinatorische oder illusionäre Verkennungen gemeint als viel mehr der Umstand einer bis anhin ungekannten Intensität in allen Wahrnehmungsqualitäten und damit verbunden einer besonderen Beachtung derselben.

Lebensgestaltung
Die nächste Frage bezog sich auf Lebensqualität und Lebensgestaltung (Tabelle 21) inklusive des Konsums von Genuss- oder Suchtmitteln (Tabelle 22).

67,8% empfinden sich selbständiger und 81% bezeichnen ihre familiären und sozialen Beziehungen besser als vor der Therapie. Bezogen auf die Daten zur Partnerschaft, Erwerbsmöglichkeiten und Wohnsituation ist die Stichprobe wie beschrieben recht stabil, so dass das Empfinden von Selbständigkeit wohl mehr eine innere Einschätzung ist, die sich in den recht groben soziographischen Parametern gar nicht niederschlägt.

347

	Schlechter	gleich	besser	Keine Angabe
Lebensqualität	3,3	11,6	84,3	0,80
familiäre/ partner-	3,3	15,8	81,0	0
Autonomie	2,5	28,9	67,8	0,8

Engagement am Arbeitsplatz	2,5	33,1	57,0	7,4

Tabelle 21: Selbstbild und **soziales Verhalten (Prozentwerte;** N = **121)**

	Keiner	**weniger**	**gleich**	**mehr**
Nikotin	57,8	20,7	18,2	3,3
Alkohol	49,5	19,8	29,8	0,8
Haschisch	84,3	7,4	6,6	1,7
harte Drogen	98,3	0	1,7	0

Tabelle 22: Konsum psychoaktiver Substanzen (Prozentwerte; N = 121)

Der Umgang mit potenziellen Suchtmitteln wird insgesamt als verantwortungsvoller, sparsamer berurteilt. Allerdings schätzen sich die Hälfte der Patienten als von Alkohol- und Nikotinkonsum nicht betroffen ein. Die beschriebene Stichprobe umfasst kaum Konsumenten von harten Drogen. 98,3% geben an, keine Erfahrung mit solchen zu haben.

	nicht betroffen	**schlechter**	**gleich**	**besser**
Zugang zum Göttlichen	4,1	0,8	21,5	73,6
Angst vor dem Tod	1,7	1,7	38,8	57,9

N = 121)

Tabelle 23: Spiritualität (Prozentwerte; N = 121)

Etwa sieben von zehn Patienten (N=121) geben an, einen besseren Zugang zum Göttlichen haben und sechs von zehn empfinden weniger Angst vor Tod und Sterben (Tabelle 23). Dieser Zugang zur spirituellen Dimension scheint hauptsächlich in den psycholytischen Sitzungen entstanden zu sein, da sich alle drei Therapeuten als Psychotherapeuten verstehen, (Benz 1989) und nicht als Meditationslehrer, religiöse Führer oder ähnliches.

Schlussfolgerungen

Neun von zehn Patienten (N=121) geben nach der Therapie an, durch die psycholyrische Therapie leicht oder gut gebessert zu sein bezüglich ihrer Grundproblematik. Sie haben aus dieser Behandlung einen persönlichen Sinn und Nutzen gezogen. Die vorliegende Arbeit macht keine Aussage darüber, wie es diesen oder vergleichbaren anderen Patienten mit einer vergleichbaren Psychotherapiemethode ergangen wäre. Immer-hin ist es aber ein Hinweis auf eine für die Betroffenen wertvolle Behandlung. Es stellt sich natürlich die Frage, ob die relativ guten Resultate dadurch zustande kamen, dass die Antwortenden eine positiv eingestellte Auswahl der ehemaligen Patienten seien und die Unzufriedenen nicht geantwortet hätten (bias). Diese Frage lässt sich mit dieser Art retrospektiver Studie nicht beantworten. Immerhin ist der Anteil der Patienten, die sich gebessert einschätzen immer noch groß, selbst wenn man ihn auf die Gesamtzahl der 170 Patienten aufrechnet (64,7%)

Aus den Rückmeldungen der Patienten lässt sich schließen, dass die psycholytische Psychotherapie eine sichere Behandlung ist. In den persönlichen Mitteilungen wird außer in einem Fall, in dem über andauernde, schwere depressive Verstimungszustände nach der letzten psycholytischen Sitzung drei Monate vor Therapieende geklagt wird, von keinem Patienten über länger dauernde nachteilige Erfahrungen geschrieben. Auch kam es während der psycholytischen Psychotherapie in keinem Fall zu psychiatrischer Hospitalisation, zu psychotischer Dekompensation oder zu Suizid. Dieses Resultat deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren. In der Studie von Cohen (1960) wurden Angaben über Komplikationen bei 44 Therapeuten, die insgesamt fast 5000 Patienten in 25 000 Sitzungen mit LSD oder Meskalin behandelten, gesammelt. Die Suizidrate lag bei 0,04%, das Risiko, länger als 48 Stunden an einer Psychose zu erkranken, bei 0,18%. In der Arbeit von Malleson (1971) wurden die Komplikationen bei 4300 Patienten und 49 500

Applikationen von LSD für Suizid bei 0,07% und für eine länger als 48 Stunden dauernde Psychose bei 0,9% beschrieben.

1993 ist ein wertvolles Experiment vorerst unterbrochen worden, nämlich die Möglichkeit, unter psychotherapeutischen Bedingungen mit psychedelischen Stoffen zu arbeiten und Erfahrungen zu sammeln.
Die Erforschung psycholytischer Therapie ist wieder zaghaft angelaufen. Fragen der Sicherheit oder der Indikationen dieser Behandlung müssen noch gründlicher oder wieder neu geklärt werden. Dazu ist es aber notwendig, dass auch in Zukunft psycholytische Therapie durch die zuständigen Stellen ermöglicht wird. Immerhin gibt es in der Schweiz bereits eine fast fünfzigjährige Tradition in der therapeutischen Erforschung psychedelischer Substanzen. Ohne weitere Forschung kann unser Wissen über diese Behandlungsweise nicht vergrößert werden, die, wie diese Arbeit zu zeigen versuchte, innerhalb der Psychotherapie durchaus einen Platz haben könnte. Bei sorgfältiger Handhabung durch gut ausgebildete Therapeuten ist die psycholytische Therapie ethisch vertretbar und für eine gewisse Auswahl von Psychotherapiepatienten nutzbringend anwendbar.
Ich sehe auch noch einen weiteren Ansatz, warum es sinnvoll wäre, die psycholytische Therapie weiter zu erforschen. Psychedelische Substanzen sind populär geworden. Sie werden in großen Mengen unter unkontrollierten, teilweise fahrlässigen und

349
gefährlichen Bedingungen konsumiert. Dies trifft in nennenswertem Umfang vor allem für das MDMA zu.
Es ist eine Chance, unter kontrollierten und vor allem für den Patienten schützen-den Bedingungen unser Wissen und unsere Erfahrung im Umgang mit den psychedelischen Substanzen zu vergrößern. Es gibt diese Substanzen nun einmal und deshalb ist es besser, ihr Potenzial und ihre Risiken zu erforschen und kritisch zu diskutieren, als sie in den Untergrund zu drängen.

Charles S. Grob
Substanz-unterstützte Psychotherapie am Lebensende?
Forschung mit Psilocybin bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium

238
..., dass zahlreiche Patienten in ihrer letzten Lebensphase tiefe seelische Verzweiflung verspüren. Diese vejhindert oft einen friedlichen, ruhigen und würdevollen Tod (Rousseau 2000). Dieses Leiden geht einher mit Depression und Hoffnungslosigkeit sowie dem Gefühl der-Wert- und Bedeutungslosigkeit. Tatsächlich sind Depression und Hoffnungslosigkeit bei Krebspatienten mit Suizidgedanken, dem Wunsch nach einem schnelleren Tod und Interesse an Sterbehilfe durch Mediziner assoziiert (Cochinov 2000; Breitbart et al. 2004).

Frühere Psychedelika-Forschung an Krebspatienten

Eric Kast, ein Internist aus Chicago mit dem Schwerpunkt Schmerzbehandlung für Schwerkranke, begann mit der Verwendung niedriger Dosen Lysergsäurediethylamids (LSD) bei Patienten mit Krebs im Endstadium. **Er und seine Kollegen erforschten dessen Wirkung bei mehreren Hundert Krebspatienten im Endstadium und fanden heraus, dass 100 ug LSD eine bessere Analgesie im Vergleich zu Hydromorphonen (Dilaudid) und Meperidinen (Demerol) herbeiführte - und dies für mehrere Tage und nicht nur mehrere Stunden. Der Behandlung folgten einige Wochen stark verminderten Schmerzbewusstseins mit geringerem Bedarf an analgesierenden Medikamenten. Weitere Resultate waren die Linderung von Depressionen, verbesserter Schlaf und geringere Angst vor dem Tod.**

Kast schloss aus seinen Beobachtungen, dass das Leiden der Patienten durch einen Prozess beeinflusst würde, den er als die „Verringerung der Erwartungen" (bzw. der Erwartungsangst) bezeichnete, als die Befreiung von Ängsten hinsichtlich des Kontrollverlusts durch den Prozess des Sterbens und des Todes (Kast 1962; 1966a; 1966b; 1970; Kast und Collins, 1964). Ein anderer bekannter Internist, Sidney Cohen (UCLA, University of California Los Angeles) wandte LSD bei unterschiedlichsten sterbenden Personen an und bestätigte Kasts Erkenntnisse. Er zitiert einen Patienten: „Ah ja, ich erkenne, was Sie getan haben. Sie haben mein Ego abgelöst. Das ist wie eine Ahnung des Todes

– eine Vorbereitung auf den großen Tod, nach dem der Zustand des *Nicht-Ego-Seins* dauerhaft sein wird" (Cohen 1965, S. 72).

Von 1965 bis in die frühen 1970er Jahre führten das Spring Grove State Hospital und das Maryland Psychiatric Research Institute der University of Maryland School of Medicine ein umfassendes Programm zur Erforschung der Effekte psychedelischer Erlebnisse bei Krebspatienten im Endstadium durch. **Ein Leiter dieses Programms war viele Jahre lang Walter Pahnke, ein in Harvard ausgebildeter Doktor der Theologie und Psychiater. Er berichtete, dass die dramatischsten Auswirkungen der psychedelischen Behandlung im Zusammenhang mit einer mystischen Erfahrung hervortraten. Pahnke berichtete zudem, dass sich die Befindlichkeit von zwei Dritteln seiner behandelten Krebspatienten verbessert hatte: darunter verminderte innere Anspannung, geringere Depressivität, verminderte Schmerzempfindungen und weniger Angst vor dem Tod. In der *Harvard Theological Review* schrieb Pahnke über seine Beobachtung von**

239

„mehr Gemütsruhe, mehr Frieden und Gelassenheit bei den Patienten. Am deutlichsten trat die verringerte Todesangst hervor. Es scheint, dass eine mystische Erfahrung, die den Patienten für normalerweise unbetretene Bereiche des menschlichen Bewusstseins öffnet, ein Gefühl der Sicherheit vermitteln kann, das sogar den Tod überwindet. Sobald der Patient fähig ist, die ganze psychische Energie freizusetzen, die ihn an die Todes-angst und an Zukunftssorgen gebunden hat, scheint es ihm möglich zu sein, der Gegen-wart eine höhere Bedeutung beizumessen. Er kann seine Aufmerksamkeit auf Dinge richten, die im Hier und Jetzt am wichtigsten sind. Dieser Wandel der geistigen Haltung hat eine Wirkung auf alle Personen in seiner Umgebung. Die Tiefe und Intensität zwischenmenschlicher Nähe kann gesteigert werden, so dass Ehrlichkeit und Mut in der gemeinsamen Akzeptanz und Begegnung mit der Gesamtsituation aufkommen" Pahnke 1969, S. 12

Studien zur Erforschung des therapeutischen Potenzials von Psychedelika wurden Ende der 1960er Jahre von Stanislav Grof geleitet, der von den Fünfziger bis in die frühen Siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts einer der fähigsten psychiatrischen Forscher Europas und der Vereinigten Staaten war. Bevor sein Programm durch politischen Druck beendet werden musste, untersuchte Grof sechzig Patienten mit Krankheiten im Endstadium mit Hilfe von LSD in der Behandlungs- und DPT (Dipropyltryptamin) in der „aktiven" Kontrollgruppe. **Bei 29 % der Patienten verbesserte sich der Zustand deutlich, bei 41,9 % moderat. Grof beschrieb, dass „das wahrscheinlich überraschendste Ergebnis die Veränderung der Haltung gegenüber dem Tod und in der Vorstellung des Todes selbst war. Eine erhöhte Akzeptanz des Todes folgte normalerweise auf Sitzungen, in denen die Patienten tief religiöse und mystische Erlebnisse beschrieben. Verbesserung der emotionalen Verfassung sowie Schmerzerleichterung wurden sogar häufig nach Sitzungen mit vorwiegend psychodynamischem Inhalt beobachtet" (Grof et al. j 973, S. 143).**

Psilocybin

Psilocybin (4-Phosphoryloxy-N,N-Dimethyltryptamin) kommt in vielen Pilzarten vor, einschließlich Psilocybe, Conocybe, Gymnopilus, Panaeolus und Stropharia.

Psilocybin-Pilze wachsen in vielen Teilen der Welt, auch in den USA und in Europa. Bis vor kurzem wurden sie jedoch hauptsächlich in Mexiko und Mittelamerika verwendet, wo sie den alten aztekischen- Namen Teonanacatl („Fleisch der Götter") tragen. Sie wurden und werden teilweise noch von Indigenen für religiöse Zweck, verwendet. Im frühen 17. Jahrhundert wurde die Verwendung der Pilze im Rahmen der Erobertdig und Beherrschung der Neuen Welt durch die Europäer verboten. Dies alles geschah unter den Gesetzen der „Heiligen Inquisition". Während der ganzen Zeit, in der die zeremonielle Verwendung von psilocybinhaltigen Pilzen wegen Unterdrückung und Zwangskonvertierung zum Christentum in den Untergrund getrieben worden war, herrschte der Glaube vor, dass diese überhaupt nicht mehr existiere. Dies änderte sich mit ihrer „Wiederentdeckung" 1955 durch den New Yorker Banker und Amateurmykologen R. Gordon Wasson. Es wurde ihm gestattet, in den Bergen von Oaxaca, Mexiko, einem Heilritual beizuwohnen. Die Zeremonie wurde von einer eingeborenen Curandera (Heilerin, Schamanin), Maria Sabina, ausgeführt. Wasson hatte dort die Gelegenheit, Proben eines Pilzes einzunehmen; der später als

240

Psilocybe mexicana identifiziert wurde. Im Life Magazine (1957) schrieb Wasson später einen Bericht über seine eindringliche Erfahrung mit den legendären Magic Mushrooms von Mexiko. Dadurch erweckte er das Interesse anderer Menschen aus dem Westen für das vorher unbekannte Phänomen (Riedlinger 1990; Metzner 2004). **Einige Jahre nach Wassons Entdeckung wurden Proben des Pilzes nach Basel gesandt, und zwar ins Labor des bei Sandoz tätigen Medizinchemikers Albert Hof-mann. Dies führte zu der Isolierung der zwei aktiven Indolalkaloide, die als Psilocybin und Psilocin identifiziert wurden. Wie LSD und Meskalin ist auch Psilocybin ein extrem wirksamer Agonist für die Serotoninrezeptoren 5-HT_{2A} und 5-HT_2c. Deren Bindungsstärke an diese Rezeptoren steht im direkten Zusammenhang mit ihrer Potenz als Halluzinogene** (Presti und Nichols 2004). Obwohl bei Psilocybin nicht diese umfassende Zahl an wissenschaftlichen Studien wie bei dem Prototyp der Psychedelika, LSD, durchgeführt worden sind, war Psilocybin Gegenstand einer Reihe

wissenschaftlicher Studien in den 1960ern. Diese hatten zum Ziel, dessen psychopharmakologisches Wirkprofil zu ergründen. **Die Wirkdosis von Psilocybin liegt demnach zwischen 10 bis 20 mg; damit stellte sich heraus, dass es dreißig Mal stärker als Meskalin ist und zirka 0,5% der Wirkstärke von LSD besitzt. Die psilocybin-induzierte Erfahrung dauert vier bis sechs Stunden. Physiologisch verhält sich Psilocybin ähnlich wie LSD, jedoch sanfter. Die psychologischen Auswirkungen sind mit denen von LSD vergleichbar. Bei Psilocybin wurden diese jedoch als stärker visuell, weniger intensiv, euphorischer sowie mit einem geringeren Risiko für Panik- und paranoide Reaktionen beschrieben.**

Die aktuelle Psilocybinforschung

Nach fast drei Jahrzehnten Inaktivität wird das psychedelische Behandlungsmodel wieder in formalen psychiatrischen Settings untersucht. Am Heffter Research Center und an der Universität Zürich wurden grundlegende physiologische und psychologische Untersuchungen der Psilocybinwirkung an gesunden Patienten durchgeführt. **Es stellte sich heraus, dass die Auswirkung von Psilocybin auf das kardiovaskuläre System, Blutbild und die neuroendokrine Sekretion sehr moderat ist. Alles in allem kamen die Forscher zum Schluss, dass Psilocybin nicht schädlich für die somatische Gesundheit ist (Hasler et al. 2004). Auch eine kürzlich an der Johns Hopkins Universität in Baltimore durchgeführte Studie untersuchte die Effekte einer hohen Dosis (30 mg/70 kg) Psilocybin bei 36 gesunden freiwilligen Patienten, ohne anhaltende und schädliche physiologische oder psychologische Effekte feststellen zu können. Die Forscher bestätigten auch Befunde aus früheren Jahrzehnten, die besagten, dass Psilocybin bei vorbereiteten Patienten zuverlässig mystische Erfahrungen katalysieren kann (Griffiths et al. 2006).**

Bahnbrechende Arbeit wurde auch bei der Erforschung der Psilocybinwirkung auf das zentrale Nervensystem geleistet. Franz Vollenweider und seine Kollegen an der Zürcher Universität wandten Psilocybin bei Versuchspersonen an, die sich einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unterzogen. **Mithilfe dieser PET-Studien konnte gezeigt werden, dass Psilocybin einen allgemeinen Anstieg der zerebralen Glukosemetabolisierungsrate verursachte, mit deutlichem Anstieg im frontomedialen und frontolateralen Cortex, dem anterioren Cingulum und im mittleren**

241

Temporallappen. Insbesondere diese metabolische Hyperaktivität,im frontalen Cortex könnte mit Zuständen der Ich-Desintegration und Derealisationsphänomenen in Zusammenhang stehen. Solche Arbeiten verdeutlichen nicht nur die Bandbreite der neurophysiologischen Wirkungen von Psychedelika, sondern eröffnen auch wertvolles Wissen über Neurotransmitterfunktionen. Diese Erkenntnisse werden benötigt, um die neurobiologischen Substrate der wichtigsten mentalen Krankheiten besser zu verstehen und deren psychopharmakologische Behandlung voranzubringen (Vollenweider et al. 1997).

Die erste Studie über eine Psilocybinbehandlung seit mehreren Jahrzehnten wurde vor kurzem in den USA (University of Arizona) unter der Leitung von Francisco Moreno durchgeführt. Er untersuchte die Effekte von Psilocybin bei Patienten mit schwerer persistierender Zwangsstörung (OCD). Es ist bekannt, dass diese Störung sehr schlecht auf konventionelle Behandlungsmöglichkeiten anspricht. Morenos Studie stellt einen wichtigen Präzedenzfall dar. Sie zeigt, dass es wieder möglich ist, klinische Studien über Psychedelika-unterstützte Behandlungen durchzuführen. Interessant ist auch, was diese Mainstream-Wissenschaftler dazu bewegte, die Wirksamkeit von Psilocybin bei der Behandlung von Zwangsstörungen zu erforschen. Dies war einerseits die Überlegung, dass die spezifischen Substanzeffekte im serotonergen Neurotransmittersystem theoretisch die Störung lindern sollten, andererseits berücksichtigten sie aber auch veröffentlichte und unveröffentlichte anekdotische Berichte über Selbstbehandlungsversuche mit Halluzinogenen (LSD und Psilocybin), die im Laufe des letzten halben Jahrhundert aufgetaucht waren. Die Schlussfolgerung aus der vor kurzem durchgeführten Pilotstudie an der University of Arizona lautet, dass Psilocybin für Patienten mit Zwangsstörung sicher eingesetzt werden und eine „starke akute Reduktion" der Kernsymptomatik einer Zwangsstörung bewirken kann (Moreno et al. 2006).

Psilocybin-Behandlung bei Krebsangst am Harbor-UCLA Medical Center

Seit 2004 arbeiten das Harbor-UCLA Medical Center und das Los Angeles Bio-Medical Research Institute an einer Studie über die therapeutische Wirksamkeit von Psilocybin bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium mit Angstzuständen[58]. Diese Studie ist die erste genehmigte Behandlung mit Psychedelika in dieser Patientengruppe seit mehr als dreißig Jahren. Dementsprechend wurde es als angemessen betrachte ein doppelblindes, Placebo-kontrolliertes Forschungsdesign zu wählen. Obwohl Forscher in den sechziger .fahren keine Notwendigkeit.fir Placebokontrollen sahen, ist dies bei den derzeitigen methodischen Standards unerlässlich, um einer wissenschaftlichen Überprüfung standzuhalten. Jede Versuchsperson in dieser Studie dient durch die Teilnahme an zwei Forschungssitzungen als ihre eigene Kontrolle. Bei einer Sitzung bekommen die Patienten das tatsächliche Medikament, Psilo- …

58 Die Studie wurde durch das Heffter Research Institute entwickelt und finanziert. Kontaktinformationen und Details zu Einschluss- und Ausschlusskriterien sind auf www.canceranxietystudy.org zu finden.

243

Fallskizze

Paula ist eine 58-jährige Frau japanisch-amerikanischer Herkunft, die an Darmkrebs im metastasierten Stadium leidet. Paula war bis vor zwei Jahren bei guter Gesundheit, als bei einer Routinekoloskopie ein Polyp identifiziert und entfernt wurde. Histopathologische Untersuchungen des Polypen zeigten ein Adenokarzinom. Weitere Untersuchungen des Polypen enthüllten, dass die Resektion Paula nicht vom Krebs befreit hatte. Unerklärlicherweise verweigerte Paulas private Krankenkasse die Kostenübernahme für weitere Eingriffe. Einige Monate später hatte sich der Krebs bis zu ihren Lungen und ihrem Bauchfell ausgebreitet und Lymphknoten diffus infiltriert.

Im vorhergegangenen Jahr hatte sich Paula einer chirurgischen Entfernung des Primärtumors unterziehen müssen, ebenso einer 'ausgedehnten Chemotherapie. Paula und ihr Ehemann hatten gegen die private Krankenkasse und die Ärzte, die auf weitere Eingriffe zur Entfernung des bösartigen Polypen verzichten wollten, ein Gerichtsverfahren wegen ärztlichen Kunstfehlers angestrengt. Bei verschiedenen Treffen mit dem Forschungspersonal vor ihrer Psilocybin-Behandlung sprach Paula von dem beträchtlichem Stress, der durch ihren Leidensweg verursacht worden sei und besonders übe'die Wut gegenüber der schlechten Ermessensentscheidung ihrer Ärzte und Krankenkasse, die es dem Krebs erlaubt hatte, zu metastasieren. Obwohl Paula Genugtuung darüber empfand, dass sie eine beträchtliche gerichtliche Abfindung von ihrer Krankenkasse bekam, war sie aufgrund der Tatsache verzweifelt, dass die ärztliche Fehlentscheidung bei ihr zu schweren gesundheitlichen Schäden geführt hatte.

Paula war das einzige Kind von Einwanderern zweiter Generation. Diese waren während der Zeit ausgeprägter Fremdenfeindlichkeit nach dem japanischen Angriff auf Pearl Harbor verhaftet, aus ihren Häusern heraus verschleppt und gezwungen worden, bis Ende des zweiten Weltkriegs in Internierungslagern zu leben. Paula war seit langem in der Computerbranche beschäftigt und zuvor nie in psychologischer Behandlung gewesen. Bis zu ihrer Darmkrebserkrankung war sie in guter gesundheitlicher Verfassung. Sie berichtete, nie psychoaktive Substanzen verwendet zu haben, außer dem auf ärztlichen Rat verordneten „medizinischen Cannabis", das ihr dabei helfen sollte, mit physischen Schmerzen und Unwohlsein sowie der durch Chemotherapie verursachten Übelkeit zurechtzukommen. **Während ihrer ersten experim stellen Psilocybinsitzung berichtete Paula von einem positiven und lang-währenden Tagtraum mit merklicher Affektaufhellung und Spannungsauflösung.**

Nach zirka viereinhalb Stunden jedoch schien sie der Verzweiflung nahe und fing spontan zu weinen an, was ungefähr zwanzig Minuten lang, anhielt. Später bei der Auswertung der Sitzung bemerkte Paula, dass ihre Traurigkeit die Reaktion auf einen psychologischen Zustand war, in dem sie eine sehr, starke, empathische Verbindung mit ihrem Ehemann empfunden hatte. Mit diesem verband sie eine enge und langwährende Beziehung. Sie erklärte weiterhin, dass sie während dieser Erfahrung quasi in die Haut ihres Ehemannes geschlüpft sei und besonders gut habe emp- …

Psychotherapie unterstützen Ecstasy gegen posttraumatische Belastungsstörungen

Es ist bekannt, dass Methylendioxymethamphetamin (MDMA) eine Psychotherapie unterstützen kann. Ob die gemeinhin als „Ecstasy „bekannte Substanz auch bei einer therapieresistenten posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) helfen kann, untersuchte jetzt eine klinische Pilotstudie.**Die soeben vorgelegten Ergebnisse der randomisierten Doppelblindstudie bestätigten, dass eine Ecstasy-unterstützte Psychotherapie bei behandlungsresistenter PTSD wirksam sein kann, ohne dass es zu wesentlichen Nebenwirkungen kommt. MDMA kann helfen, sich dem auslösenden Trauma zu stellen, indem die Angst reduziert und das Vertrauen in der Therapie gestärkt wird, ohne dass Emotionen komplett unterdrückt werden.**

An der Phase-II-Studie hatten 20 Patienten teilgenommen, die im Mittel seit über 19 Jahren unter einer chronischen PTSD litten. Ihre Symptome hatten zuvor weder Psychotherapie noch psychopharmakologische Behandlungsversuche lindern können. **Eine Psychotherapie unterstützt von einer MDMA-Gabe besserten die Symptome statistisch signifikant. Anschließend entsprachen 10 von insgesamt 12 Teilnehmer dieser Kombinationstherapie nicht mehr den Kriterien der PTSD nach dem DSM-IV-TR, in der Placebogruppe (n = 8) galt dies nur für jeden**

Vierten. Einige Patienten, die zuvor nicht mehr arbeitsfähig gewesen waren, konnten wieder ihrem Beruf nachgehen.
Die Studienintervention umfasste zwei ganztägige (8-stündige) Psychotherapiesitzungen mit MDMA- bzw. Placeboeinnahme und anschließender eine Übernachtung in der Klinik im Abstand von 3 bis 5 Wochen sowie ergänzende wöchentliche ambulante Psychotherapiesitzungen vor und nach diesen experimentellen Sitzungen. Verblindete Untersucher erfassten anhand einer PTSD-Skala Symptome zu Beginn der Studie, jeweils vier Tage nach den Experimentalsitzungen und zwei Monate nach der zweiten Sitzung. **Der klinische Effekt der MDMA-gestützten Psychotherapie war statistisch signifikant besser als die Kontrollintervention. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. In der MDMA-Therapiegruppe wurden allerdings mehr begleitende Psychotherapiesitzungen in Anspruch genommen als in der Placebogruppe. Zudem räumen die Autoren ein, dass für die meisten Untersucher wie auch für die Patienten ziemlich klar war, in welcher Gruppe sie sich befanden – zu deutlich waren die psychoaktiven Effekte und klinischen Zeichen der MDMA-Einnahme.**
Den Patienten der Placebogruppe wurde nach Beendigung der Studie ebenfalls die Teilnahme an einer MDMA-unterstützten Therapie angeboten. 7 von 8 Patienten entschieden sich hierzu und sprachen in ähnlichem Maße auf diese Therapie an wie zuvor die Patienten in der verblindeten Verumgruppe. Alle Patienten sollen nun noch weiter nachbeobachtet werden.

Machbarkeit bleibt abzuwarten

Die Autoren interpretieren die MDMA-Wirkung so, dass die Substanz ein therapeutisches Fenster öffnet, was Patienten und Therapeuten den Zugang zum traumatischen Ereignis öffnet und der Behandlung zugänglich macht. Inwieweit eine breite Umsetzung solcher intensiver Therapieansätze mit langen Sitzungen, die auch Klinikressourcen benötigen, nach einer etwaigen Zulassung von MDMA für diese Indikation möglich wäre, bleibt fraglich. **Immerhin hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine dreiarmige Studie genehmigt, die die Dosis-Wirkungsbeziehung belegen und eine bessere Verblindung gewährleisten soll. An ihr werden US-Kriegsveteranen mit PTSD teilnehmen. Auch in der Schweiz und in Israel laufen bereits Phase-II-Studien zu einer Ecstasy-gestützten Psychotherapie der PTSD, weitere sind geplant. (FK)**
20.7.2010 17:00 **Quelle:** Mithoefer MC et al. J Psychopharmacol 2010 Jul 19

(1186)
Spektrumdirekt Ausgabe vom 07. Oktober 2011
Droge lässt Halluzinationen wie wahr wirken
[www.wissenschaft-online.de/artikel/1127446]
Hum Brain Mapp 10.1002/hbm.21381, 2011
Während ritueller Sitzungen nehmen die Schamanen einiger Indianerstämme vom Amazonas und aus den Anden ein Elixier zu sich, dass sie aus der Lianenart *Banisteriopsis caapi* - auch genannt "Liane der Geister" - und dem Strauch*Psychotria viridis* gewonnen haben: Es löst bei ihnen starke Halluzinationen aus, erweitert das Bewusstsein und schärft das Gehör, während Arme und Beine weiterhin kontrolliert bewegt werden können. Wie nun Draulio de Araujo von der Universität von Rio Grande do Norte im brasilianischen Natal und seine Kollegen herausgefunden haben**, könnten die Nutzer die auftretenden Visionen als reale Bilder empfinden.**
Die Neurologen suchten dazu nach zehn regelmäßigen Nutzern des Gebräus namens Ayahuasca und ließen sie zuerst in nüchternem Zustand Bilder von Menschen und Tieren betrachten, während ihre Hirnaktivität mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie untersucht wurde. Anschließend sollten die Probanden ihre Augen schließen und sich vorstellen, dass sie immer noch das Bild betrachteten. Die neuronale Aktivität im primären visuellen Kortex, die beim Blick auf die echten Fotos noch auf vollen Touren lief, sackte bei der reinen Imagination stark ab.
Das änderte sich jedoch komplett, nachdem die Testteilnehmer Ayahuasca zu sich nehmen durften: Unter dem Einfluss der Droge feuerten die Neurone ebenso stark wie im rauschfreien Zustand zuvor, als sich die Probanden die Bilder ansahen. Der gleiche Bereich im Hirn, der für das reale Sehen verantwortlich ist, werde also auch für diese Halluzinationen aktiviert, weshalb die Ayahuasca-Konsumenten sie als sehr echt wahrnehmen, so die Forscher - womöglich einer der Gründe, warum Schamanen sie über die Jahrhunderte

verwendeten, um mystische Offenbarungen aus ihrer natürlichen Umwelt zu erzeugen.

Verantwortlich für die Wirkung des Getränks ist die Kombination zweier Pflanzenstoffe: eines Monoaminooxidase-Hemmers aus der Liane und von Dimethyltryptamin (DMT) aus dem Strauch. Ersteres verhindert, dass das Dimethyltryptamin zu schnell abgebaut wird - es kann so langfristig seine berauschende Wirkung entfalten. Ähnliche Wirkstoffe finden sich in verschiedenen Antidepressiva, weshalb sich auch Pharmakologen für die Ingredienzien von Ayahuasca interessieren: DMT beispielsweise greift ins Serotoninsystem ein und könnte deshalb ebenfalls als Stimmungsaufheller dienen. (dl)

Wirkung von halluzinogenen Pflanzen: Wege zur Erleuchtung

Artikel von Christian Weber in der Onlineausgabe der Süddeutschen Zeitung

LSD, aber auch Magic Mushrooms können zur Erleuchtung führen - was immer man dafür hält. Oder zu einem Horrortrip. Eine Studie will jetzt nachgewiesen haben, dass halluzinogene Pflanzen langfristig die Persönlichkeit verändern. Und das nicht zum Nachteil der Probanden.

Es sei das stärkste Erlebnis, das einem im Leben widerfahren könne, sagen Menschen, die diesen Zustand erfahren haben - ein überwältigendes Einheitserlebnis, in dem die Grenzen zwischen Ich und Umwelt und das Zeitgefühl verschwinden; ein Gefühl der Heiligkeit, durchdrungen von Ehrfurcht und Erstaunen, das zweifellos als wahr empfunden werde. Es wäre kein Wunder, wenn eine solche innere Erschütterung, von der die Mystiker berichten, sich auf die Persönlichkeit auswirken sollte.

Das Problem ist, dass man eine mystische Erfahrung nicht so leicht generieren kann. Selbst tibetische Mönche benötigen viele Jahre Meditationspraxis, bevor sie entsprechende Gehirnzustände für die Messgeräte der Neurowissenschaftler zuverlässig erzeugen können.

Als verpönt gilt in meditierenden Kreisen der chemische Weg zur Erleuchtung. Zwar weiß man, dass Halluzinogene wie LSD oder Psilocybin aus Zauberpilzen häufig ähnliche Erfahrungen auslösen, doch seien diese flüchtig und ohne bleibenden Wert. "Drogen können dich wie ein Helikopter hoch hinauf nehmen und zeigen, was es dort zu sehen gibt, du kannst dort aber nicht bleiben", schrieb einst die britische Psychologin Susan Blackmore.

Genau das bestreitet nun aber ein Psychiater-Team um Roland Griffiths von der Johns Hopkins University in Baltimore in einer Studie im Journal ofPsychopharmacology. Es versichert, dass eine einmalige, starke Dosis Psilocybin die Persönlichkeit eines Erwachsenen dauerhaft verändern kann, hin zu mehr Offenheit. So lautet - neben Neurotizismus, Extraversion, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit - eine der fünf zentralen Persönlichkeitseigenschaften mit denen Wissenschaftler Menschen einordnen. Das Ergebnis ist umso erstaunlicher, weil Psychologen annehmen, dass man nach dem 30. Lebensjahr seine Charakterzüge nur mit Mühe ändern kann. "Wenn überhaupt, nimmt die Offenheit eines Menschen mit dem Alter üblicherweise eher ab", sagt Griffiths.

Doch der Psychiater verweist auf seine methodisch solide Studie. Versehen mit einer der weltweit wenigen Lizenzen zur Halluzinogen-Forschung untersuchten die Forscher in einer Doppelblind-Studie die Wirkung von Psilocybin bei 51 erwachsenen Probanden. Die Teilnehmer nahmen an mehreren jeweils achtstündigen Sitzungen teil. Dabei wussten weder sie noch die betreuenden Ärzte, wer die Droge und wer ein Placebo bekam. Vor Studienbeginn, gut einen Monat nach der Sitzung und 14 Monate später ermittelten die Forscher mit standardisierten Fragebögen die Persönlichkeitseigenschaften.

Das Ergebnis: Alle 30 Probanden, die unter der Wirkung der Substanz über mystische Erfahrungen berichteten, hatten sich dauerhaft zu offeneren Menschen entwickelt. Sie hatten, so schreiben die Autoren der Studie, eine bessere "ästhetische Wahrnehmung und Empfindsamkeit, mehr Einbildungskraft und Phantasie und eine großzügige Toleranz gegenüber anderen Ansichten und Werten".

Doch Griffiths warnt vor einer vorschnellen Übertragung der Ergebnisse. So seien die Studienteilnehmer überdurchschnittlich religiös und spirituell gewesen. Auch sollten Menschen die Finger von Selbstversuchen lassen, nicht zuletzt weil Halluzinogene oft einen Horrortrip verursachen, der ohne professionelle Betreuung extrem unangenehm sein kann. Dennoch sei die neue Studie ein Beleg, dass man das Potential von psychogenen Substanzen wieder systematischer untersuchen sollte.

(Quelle: http://www.sueddeutsche.de/wissen/wirkung-von-halluzinogenen-pflanzen-wege-zur-erleuchtung-1.1154038)

11. Oktober 2011, 11:36 Uhr

Magic Mushrooms

Pilz-Trip verändert Persönlichkeit dauerhaft

Zauberpilze mit Rauschwirkung verändern die Persönlichkeit länger als gedacht: In einer Studie haben Psychologen bei Probanden die Effekte auch noch mehr als ein Jahr nach dem Pilz-Trip nachgewiesen. Die Psychopilze fördern die Offenheit - und könnten von therapeutischem Nutzen sein.

Baltimore - Verstärkte Sehschärfe und extreme Lichter: Der unmittelbare Effekt von halluzinogenen Zauberpilzen hält nur wenige Stunden an. Doch in Wahrheit hat es so ein Pilz-Trip in sich: Wie Forscher um Roland Griffiths von der Johns Hopkins University in Maryland im "Journal of Psychopharmacology"berichten, ist die persönlichkeitsverändernde Wirkung der Droge bei Erwachsenen auch ein Jahr später noch messbar.

Für sonderlich besorgniserregend halten die Mediziner diesen Umstand allerdings nicht, im Gegenteil: Der in einer Studie gemessene Effekt sei auch positiv zu bewerten. 60 Prozent der Teilnehmer waren demnach mehr als ein Jahr nach dem Trip mit den Magic Mushrooms viel aufgeschlossener als vor dem Beginn der "Behandlung", schreiben die Autoren. "In dem Teil der Persönlichkeit, der als Offenheit bezeichnet wird, wurden dauerhafte Veränderungen gemessen." Das sei besonders erstaunlich, da die Offenheit mit dem Alter gemeinhin eher abnehme, sagt Griffiths.

Magic Mushrooms enthalten den Wirkstoff Psilocin, dessen Einnahme ähnliche Rauschzustände auslöst wie die Droge LSD. In Deutschland sind der Besitz und Verkauf von den Zauberpilzen verboten. Für die Untersuchung begaben sich die Teilnehmer mehrmals auf achtstündige Pilz-Trips ins Labor. Nach mindestens drei Wochen folgten weitere Sitzungen - immer mit einer Kontrollgruppe. Die Teilnehmer und auch die Mediziner wussten jedoch nicht, welche Testpersonen tatsächlich Halluzinogene bekamen. Für die Tests wurden 51 psychisch gesunde Freiwillige ausgewählt.

Inwiefern sich ihr Wesen danach dauerhaft veränderte, maßen die Wissenschaftler mit einem üblichen Persönlichkeitstest, der insgesamt fünf Bereiche des Charakters erfasst - auch die "Big Five" genannt (die großen Fünf): Offenheit, Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus (abgeleitet von Neurose). Extravertierte Menschen entfalten sich vor allem in Gesellschaft, der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus umfasst Eigenschaften wie Ängstlichkeit und Depressivität. Anhand der ausgewerteten Fragebögen kamen die Forscher zu dem Resultat, dass sich die Offenheit bei jenen Teilnehmern mit "mystischen Erfahrungen" messbar veränderte. Dazu zählen Charakterzüge wie Phantasie, Großzügigkeit oder der Sinn für Ästhetik.

Das Fazit der Psychologen: Magic Mushrooms könnten einen therapeutischen Nutzen haben. Wie Griffiths sagt, könne das enthaltene Psilocin beispielsweise Krebspatienten helfen, mit Depressionen und Angst fertig zu werden.

Allerdings hatten die Magic Mushrooms auch Nebenwirkungen, räumen die Studienleiter ein: So berichteten manche Teilnehmer von starken Angstzuständen während des Trips. "Wenn Halluzinogene in einer weniger gut überwachten Umgebung konsumiert werden, könnten mögliche Angstzustände zu gefährlichem Verhalten führen", schreiben die Forscher.

Vor allem bei psychisch labilen Menschen mit einer depressiven Grundstimmung können Magic Mushrooms Horrortrips auslösen. Mitunter halten die Wahrnehmungsstörungen und Halluzinationen an - die Person ist auf dem Trip "hängen geblieben" oder hat immer wieder negative Flashbacks. Aber auch bei psychisch gefestigten Menschen können Magic Mushrooms Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auslösen.

Zudem, so die Forscher, sei die Studie mit 51 Teilnehmern nicht repräsentativ. Griffiths: "Wir wissen nicht, ob unsere Ergebnisse auf die größere Bevölkerung übertragbar sind."

cib/dpa
URL:

- http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/magic-mushrooms-pilz-trip-veraendert-persoenlichkeit-dauerhaft-a-791088.html

http://www.bewusstseinszustaende.de/index.php?id=7
Psycholytische und psychedelische Therapie:
Der folgende Text soll einführen in die als "psycholytische" bzw. "psychedelische" Therapie bezeichneten psychotherapeutischen Behandlungsverfahren und ihre Grundlagen. Es handelt sich dabei um Verfahren, welche die psychisch aktivierenden Eigenschaften bestimmter Substanzen zur Unterstützung psychotherapeutischer Behandlungen nutzen. Dafür geeignete psychoaktive Substanzen sind Lysergsäurediäthylamid (LSD), Psilocybin, Meskalin oder auch Methylendioxyamphetamin (MDMA), um nur die bekanntesten zu nennen. Diese werden aufgrund ihrer Eigenschaften psychisches Erleben in spezifischer Weise umzustrukturieren und zu intensivieren auch als "psycholytische" ("seelenlösende") oder "psychedelische" ("den Geist offenbarende") Stoffe bezeichnet. Im medizinischen Bereich hat sich allerdings die nicht unproblematische Bezeichnung "Halluzinogene" durchgesetzt.

Es kann an dieser Stelle keine vollständige Geschichte der Verfahren und ihrer Standards geliefert werden. Doch erscheint es angebracht, ihre Ursprünge aufzuzeigen und die drei wissenschaftlich fundierten Therapieverfahren zu charakterisieren. Überdies soll auf aktuelle Forschungen und Bestrebungen in diesem Bereich hingewiesen werden.

Mehr als 700 wissenschaftliche Arbeiten machen deutlich, wie intensiv sich Mediziner und Psychologen in den 50er und 60er Jahren mit dem therapeutischen Potential dieser Stoffe beschäftigten. Durch den zunehmenden Laiengebrauch während der 60er Jahre kam es dann jedoch zum strafrechtlichen Verbot der Substanzen, auf dessen Wirkungen noch einzugehen ist. Seitdem ist ihre weitere Erforschung und Nutzung drastischen Einschränkungen unterworfen worden. Auch die Publikationstätigkeit ging drastisch zurück (vgl. Graphik 1). Seit Mitte der achtziger Jahre zeichnen sich jedoch Veränderungen ab, die eine erneute Verwendung solcher Stoffe in der Psychotherapie wahrscheinlich machen (Grob et al. 1995). Deshalb ist die Zugänglichmachung des bisher generierten wissenschaftlichen Materials eine Notwendigkeit für die weitere Forschung.
Erste Versuche pharmakologische Beeinflussungen der Bewusstseinslage psychotherapeutisch zu nutzen, gehen bis vor die Jahrhundertwende zurück, als man Äther, Chloroform und Haschisch zur Induktion und Vertiefung hypnotischer Zustände verwendete (Schrenck-Notzing 1891). In den 20er und 30er Jahren versuchten Ärzte, die durch Hypnose und Psychoanalyse geschaffenen Möglichkeiten psychotherapeutischer Behandlung durch den Einsatz subnarkotischer Barbituratdosen zu intensivieren. Diese Versuche schlossen an die

Beobachtung an, dass viele Patienten in der Aufwachphase einer Barbituratnarkose einen ungehemmten Redefluss zeigten und intime Dinge ausplauderten. Ein als "Narkoanalyse" bekanntgewordenes Verfahren nutzt diesen barbituratinduzierte Erregungszustände, um vergessene und verdrängte Erlebnisse und Konflikte erinnerlich zu machen. Es erlangte vor allem bei der Behandlung traumatischer Kriegsneurosen Bedeutung (vgl. Horsley 1943). Obwohl Wirkungen und heilerischer Gebrauch halluzinogener Wirkstoffe schon seit Jahrtausenden bekannt sind (vgl. Schultes / Hofmann 198), begann ihre wissenschaftliche Erforschung erst im 20. Jahrhundert. Seit den 20er Jahren wurden vielgestaltige Humanversuche mit Halluzinogenen, insbesondere dem Meskalin (vgl. Passie 1993/94), durchgeführt. Obgleich man eine genaue Phänomenologie und Klinik des Meskalinrausches erarbeiten konnte (Beringer 1927), waren fast alle Forscher der Ansicht, dass die Erlebnisse in keiner Weise die Psychodynamik der Probanden widerspiegeln würden. Als erster benutzte 1931 der italienische Psychoanalytiker Baroni ein Gemisch aus Meskalin und DaturaStramonium-Samen als Hilfsmittel bei Psychoanalysen. **Doch erst klinische Experimente mit dem 1943 entdeckten hochwirksamen Halluzinogen Lysergsäurediäthylamid (LSD) machten die psychodynamischen Anteile der Erlebnisveränderungen offenbar (Stoll 1947). Stolls Arbeit erregte auch bei Psychotherapeuten Aufsehen und führte zu ersten therapeutischen Ansätzen (Frederking 1949; 1954/55; Busch et al. 1950). In deren Fortgang konnte der Nachweis einer psychodynamischen Relevanz und Authentizität der Erlebnisinhalte geführt werden (Leuner 1962; Masters/Houston 1966).** Neben dem Vorläufer Narkoanalyse hat die "psycholytischen Methode" (Psycholyse) noch zwei andere Ursprünge:

1. Sandison et al. (1954, 1955) fanden nach einmaliger LSD-Applikation eine signifikante Zustandsbesserung bei neurotischen Patienten.
2. Zu Beginn der 50er entwickelte Leuner eine Tagtraumtechnik in der Psychotherapie ("Katathymes Bilderleben")(Leuner 19??). Er stellte fest, dass sich mittels geringer Halluzinogendosen therapeutisch wertvolle Imaginationen intensivieren lassen. Ausserdem würden regressive Erlebnisweisen und Abreaktionen begünstigt.

Aus diesen beiden Ansätzen entwickelte sich unter der Ägide psychoanalytisch orientierter Therapeuten (Sandison, Leuner, Chandler/Hartmann), jenes 1960 auf dem "Ersten europäischen Symposium für Psychotherapie unter LSD-25" einvernehmlich als "Psycholyse" (Sandison) bezeichnete Verfahren. Dieses stützt sich auf die weithin anerkannten Konzepte der klassischen Psychoanalyse und unterstützt mittels geringer Halluzinogendosen eine Aktivierung unbewusster Erinnerungen, Gefühlsregungen und Konflikte. Diese können im traumartig veränderten, aber weitgehend klaren, Bewusstsein bei guter Erinnerbarkeit erlebt und therapeutischer Durcharbeitung zugänglich gemacht werden. Während der Substanzwirkung liegt der Patient im abgedunkelten Raum auf einer Liege und wird von einem Beisitzer betreut. Die Dosierungen werden individuell so gewählt, dass der Patient orientiert und in Kommunikation mit dem Beisitzer sowie stets den therapeutischen Charakter der Situation realisiert. Er wird aufgefordert, sich den auftauchenden Eindrücken, Gefühlen und Visionen unbefangen hinzugeben. Gelegentliche Äusserungen des Patienten werden per Tonband bzw. schriftlich aufgezeichnet und ihm zur retrospektiven Protokollerstellung überlassen. Über ein unmittelbar an die Sitzung anschliessendes Gespräch hinaus werden die evozierten Erlebnisse in Zwischensitzungen ohne Substanzeinnahme nach Prinzipien der tiefenpsychologischen Therapie interpretiert und durchgearbeitet. Hierbei wirken also die drogeninduzierten Erlebnisse

unterstützend bei einer weitgehend konventionellen analytischen Behandlung. In der Regel erstreckt sich diese über Monate bis Jahre und es werden zwischen 15 und 50 psycholytische Sitzungen durchgeführt.
Besondere Möglichkeiten der Psycholyse sah man in der Überwindung von starken und verfestigten Abwehrstrukturen bei vordem als therapieresistent angesehenen Patienten (Arendsen Hein 1967; Leuner 1981). Viele der damals mit dem Verfahren arbeitenden Therapeuten nahmen sich dieser schwierigen Patientengruppen an und konnten von guten Erfolgen berichten. Deshalb erschien es durchaus plausibel, mit der Psycholyse eine Erweiterung des psychotherapeutischen Indikationsspektrums zu erreichen (Mascher 1967).
Anfangs hatte man in einigen Fällen noch mit Komplikationen im Sinne depressiver Nachschwankungen zu tun. Diese konnten jedoch durch Optimierung des Verfahrens und Spezifizierung des Indikationsspektrums fast gänzlich vermieden werden (Cohen 1960; Denson 1969; Malleson 1971).
Während der 60er Jahre wurde die Psycholyse an 18 europäischen Behandlungszentren regelmässig praktiziert. Durch stete Weiterentwicklung und Optimierung kann heute von einem ausgereiften, therapeutisch valenten und sicheren Verfahren gesprochen werden (Grof 1979; Leuner 1981). Zwischen 1953 und 1968 wurden damit mehr als 6000 Patienten behandelt (Cohen 1960; Malleson 1971; Passie 1995).
Ein von der psycholytischen Methode streng zu unterscheidender Ansatz zur therapeutischen Verwendung von Halluzinogenen wurde als "psychedelische Methode" in den USA entwickelt. Zur Entwicklung dieses Verfahrens führten wiederum verschiedene Wege:

1. Ausgehend von der Beobachtung, dass viele Alkoholiker nach dem traumatischen Erlebnis eines Delirium tremens abstinent bleiben, wollten Osmond und Hoffer um 1950 durch LSD ein Delirium tremens erzeugen, um so eine Abstinenz zu bewirken. Sie stellten jedoch fest, dass - im Gegensatz zu ihrer Hypothese - vielmehr positiv empfundene Erlebnisse i.S. vertiefter Selbstwahrnehmung und religiöser Erfahrungen eine bleibende therapeutische Wirkung hinterliessen (Hoffer/Osmond 1967).
2. In ethnographischen Publikationen wurde über die rituelle Einnahme bestimmter halluzinogener Pflanzen berichtet (Peyote-Kult, brasilianische Ayahuasca-Religion), die zu dramatischen positiven Persönlichkeitswandlungen bei soziopathischen und alkoholabhängigen Individuen führten (LaBarre 1938, Perez de Barradas 1950).
3. Kast (1963) stellte eine vergleichende Studie zur analgetischen Wirkung verschiedener Substanzen bei terminal Krebskranken an, in die auch LSD einbezogen wurde. Überraschend konnte er bei den LSD-Probanden ein Nachlassen von Schmerzzuständen sowie eine entspanntere Gesamthaltung feststellen. Auf Nachfrage berichteten diese Personen von Erlebnissen vertiefter Selbst- und Situationseinsicht sowie religiösen Empfindungen und einem von daher veränderten Verhältnis zum körperlichen Tod.

Im Anschluss an ihre ersten Versuche entwickelten Osmond und Hoffer die psychedelische Behandlungstechnik, welche die gezielte Hervorrufung mystisch-religiösen Erlebens zur Grundlage therapeutischen Wirkens machte. Besondere betont wurde die Wandlungsmacht bestimmter mystischer Erlebnisweisen wie die sog. "Uniomystica". Das religiöse Erlebnisformen - bei geeigneter Vorbereitung und Umgebung - typischer Bestandteil des Erlebens unter grösseren Dosierungen von Halluzinogenen sind, wurde zu Beginn der 60er

Jahre von Pahnke (1962) im Doppelblind-Versuch und von Leary et al. (1963) wissenschaftlich belegt.
Die psychedelische Behandlung wurde während der 60er Jahre weiter perfektioniert und m�ndete in die methodisch sorgfältigen Studien am National Institute of Mental Health (NIMH) im Spring Grove Hospital bzw. dem Maryland Psychiatric Research Center (Pahnke et al. 1970; Grof 1975). Mit diesem Verfahren wurden zwischen 1960 und 1973 über 2500 Alkoholkranke, Narkotikasüchtige und neurotische Patienten behandelt (vgl. Yensen/Dryer 1993).
Der dritte von Kast (1963; 1966) eher zufällig entdeckte Anwendungsbereich halluzinogener Substanzen liegt in der Wandlung der Einstellung zum Tod bei terminal Krebskranken. Auch bei dieser Behandlung steht das mit entsprechender Vorbereitung zu erzielende Gipfelerlebnis im Mittelpunkt. Eine mit diesem Erleben verbundene Ich-Auflösung wird von den Betroffenen als ein transzendieren individuell-körperlicher Begrenztheit erfahren und vermittelt ein Gefühl der Geborgenheit, welches über die Vergänglichkeit des Körpers hinausweist. Aufgrunddessen können sich die Patienten wesentlich angstfreier und entspannter mit der Perspektive des nahenden Todes auseinandersetzen. Diese Behandlung wurde an einigen Hundert Patienten angewandt und von der NIMH-Gruppe mittels methodisch guter Studien auch in ihrer Wirksamkeit belegt (vgl. Grof / Halifax 1978).

Psycholytische Therapie Psychedelische Therapie
A. Kleine Dosen von LSD (30-200 mcg), Psilocybin (3-15 mg), Ketamine, MDMA etc. produzieren tagtraumartige Imaginationen, Regressionen und Übertragungsphänomene.

A. Hohe Dosen LSD (400-1500 mcg) führen zu sog. kosmisch-mystischen Erfahrungen. Einheitsgefühle und ekstatische Zustände werden erreicht.

B. Aktivierung und Vertiefung des psychoanalytischen Prozesses.
B. Ohne Fundierungen in den klassischen psycholgischen Theorien. Moderne transpersonale Ansätze zum Verständnis des Charakters der Erfahrungen.

C. Vielzahl von Sitzungen erforderlich (5-50).
C. Eine bis drei "überwältigende" Erfahrungen werden angestrebt.

D. Analytische Diskussion des Erfahrenen in Einzel- und Gruppensitzungen (mit Schwerpunkten auf Ich-Psychologie, Übertragung und Abwehrmechanismen).
D. Sehr suggestive quasi-religiöse Vorbereitung und Gebrauch spezieller Räumlichkeiten und Musik. Keine detaillierte Erörterung der Erfahrungen.

E.Realitätsabgleich und Versuch der Integration der Erfahrungen bzw. ihrer Konsequenzen in das Alltagsleben.
E.Anpassung an die Realität ist nicht der Hauptzweck. Förderung des Wandlungswertes der psychedelischen Erfahrung.

F. Ziel: Heilung durch Umstrukturierung der Persönlichkeit i. S. eines Reifungsprozesses und Lösung infantiler Bindungen; erforderung längere Zeiträume.
F. Ziel: Symptomatische Heilung mit nicht klar definierter Verhaltensänderungcure.

G. Klassische Psychotherapieindikationen: Neurosen,psychosomatische Störungen, psychopathien, Sexualneurosen, Borderline Störungen.. Weder Alkoholismus noch Psychosen.
G. Alkoholismus, Neurosen (?),terminale Krebspatienten.

Table 1: Die beiden Hauptverfahren für den psychotherapeutischen Gebrauch der Hallucinogene (angelehnt an Leuner 1967).

Eine Kombination der oben skizzierten Verfahren wurde erstmals von Grof (1967) vorgeschlagen. Dieser "psychedelytische" Ansatz integriert sowohl die tiefreichenden Wandlungserlebnisse einzelner psychedelischer Therapiesitzungen, als auch die Durcharbeitung psychodynamischen Materials in psycholytischen Seriensitzungen (Yensen 1985). Er gilt als modernster Ansatz und fand schon in einigen Pilotstudien Anwendung (vgl. Yensen 1975; Gassser 1995).
Bezüglich der Behandlungserfolge wurden von den meisten psycholytischen Therapeuten langfristige Besserungen bei ca. 66% der meist schwer und chronisch neurotischen Patienten berichtet (vgl. Mascher 1967). Die damaligen Studien genügen allerdings nur dem damaligen Stand der Psychotherapie-Evaluation und sind aus heutiger Perspektive mit z.T. gravierenden Mängeln behaftet (vgl. Pletscher et al. 1994). Die psychedelischen Therapeuten konnten ihre Ergebnisse z.T. methodisch besser sichern. Sie mussten aber bei Follow-ups erkennen, dass es sich nur um kurzzeitige Besserungen handelte.
Ein anderer Aspekt wichtiger Aspekt psychotherapeutischer Forschung mit Halluzinogen ist deren heuristischer Wert. So gingen aus dieser Forschung bedeutende Modelle zum Verständnis psychischer Tiefendimensionen hervor (vgl. Leuner 1962; Grof 1975; Grof/Halifax 1978).
Aufgrund der oben geschilderten Verwendungsmöglichkeiten halluzinogener Substanzen wurde von vielen Autoren eine vielversprechende Zukunft der Psychotherapie mit Halluzinogenen vorausgesehen. Die sukzessive Ausdehnung der Forschung auf diesem Gebiet verdeutlicht auch die Statistik der Publikationen deutlich (vgl. Graphik 1).
Doch die weitere Entwicklung wurde zunehmend von den sozialen Unruhen Ende der 60er Jahre überschattet. Zunächst hatte sich die Gruppe um die Harvard-Psychologen Timothy Leary, Ralph Metzner und Richard Alpert in wissenschaftlichem Stil mit der Evokation und den Implikationen psychedelischer Erlebnisweisen auseinandergesetzt. Seit 1964 gingen sie jedoch dazu über, die Substanzen als Instrumente zur "Erleuchtung des menschlichen Geistes" und eines Freiwerdens vom materialistischen westlichen Selbst- und Weltverständnis zu propagieren (vgl. Stevens 1987). Ihr Propagieren von Halluzinogenen zur "Bewusstseinserweiterung" koinzidierte mit dem massenhaften Aufbegehren jugendlicher Menschen in westlichen Industrieländern gegen eine ihrer Ansicht nach überholte Normen- und Wertewelt wie auch gesellschaftliche Missstände. Im Rahmen dieser internationalen Bewegung wurde die Verwendung halluzinogener Substanzen durch Laien ein Massenphänomen (vgl. Young 1966; Yablonski 1973). Dadurch wurde nicht nur die Intensität der Revolte - besonders in den USA - potenziert, sondern **es zeigten sich auch Komplikationen, die aus der Einnahme von Halluzinogenen unter unkontrollierten Bedingungen entstehen können: unrealistisches Verhalten, traumatisches inneres Erleben i.S. von "Angst-" und "Horrortrips", sog. "Flashbacks", Auslösung latenter Psychosen, Suizidversuche und anderes. Ausserdem wurden 1968 Berichte über Chromosomenschädigungen durch Halluzinogene veröffentlicht. Diese hielten zwar einer sorgfältigen wissenschaftlichen Prüfung nicht stand (vgl. Dihotsky 197?; Grof 1979 Appendix 1), aber die von ihnen mitverursachte schlechte Publicitiy führte zu einem schlagartigen Rückzug der auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftler, die fürchteten, in**

den Sog dieser Negativ-Schlagzeilen zu geraten. "The whole goddamn climate changed. Suddenly you were conspirators out to destroy people" (Stevens 1987: 171); so beschriebes der psycholytischeTherapeutJanigeraus Los Angeles.
1966 wurde dann zuerst in Amerika ein gesetzliches Verbot der halluzinogener Substanzen erlassen; kurze Zeit darauf folgten die europäischen Länder (1967-68); obgleich der Laiengebrauch dort niemals ein vergleichbares Ausmass angenommen hatte. Gegen Ende der 60er Jahre initiierte dann die World HealthOrganization (WHO) eine Gesetzesvorlage zum weltweiten Verbot. Bedauerlicherweise waren unter den Mitgliedern der WHO-Kommission keinerlei Sachverständige bezüglich der therapeutischen Anwendung dieser Stoffe, so dass deren therapeutischen Potentiale keine adäquate Berücksichtigung fanden. Seitens der WHO wurden die Halluzinogene deshalb einfach den Opiaten gleichgestellt, obwohl ihre sachgemässe Einordnung die Einrichtung einer selbständigen Kategorie erfordert hätte. Durch diesen folgenschweren Irrtum wurde die therapeutische Verwendung dieser Stoffe durch ausgebildete Ärzte, obwohl daraus keinerlei Gefährdungen resultiert waren, praktisch vollständig untersagt. In den USA und Europa wurden dadurch Therapieabbrüche bei hunderten von Patienten erzwungen. Obwohl die Gesetzestexte Ausnahmeregelungen grundsätzlich zulassen, kam es de facto zu einer nahezu vollständigen Einstellung der vordem vielfältigen Forschungsbemühungen (vgl. Abramson 1967; Leuner 1981; Grof 1979; Federal Drug Administration 1975). Somit wurde hier ein - bei sachgemässer Anwendung - praktisch ungefährliches medizinisches Heilverfahren (vgl. Cohen 1960; Malleson 1971) mit guter therapeutischer Valenz strafrechtlich untersagt. Es handelt sich dabei um einen in der Medizingeschichte praktisch einmaligen Vorgang.
Neue Aussichten auf eine adäquatere Sicht des therapeutischen Potentials dieser Substanzen eröffneten sich erst Mitte der 80er Jahre. Die Federal Drug Administration (FDA) und entsprechende Institutionen in europäischen Ländern zeigten sich nun zu einer erneuten Sondierung des Problemfeldes bereit und genehmigten wieder Forschungsprojekte. Seitdem wird in den USA, in Deutschland und der Schweiz wieder intensiver mit Halluzinogenen geforscht (vgl. z.B. Grob et al. MAPS; Strassman 1991; 1994; Hermle et al. 1992; 1993; Benz 1989; Dittrich 1985; Vollenweider 1992; 1994). Neue therapeutische Perspektiven ergeben sich auch durch die Entwicklung von Substanzen mit einem veränderten bzw. spezifizierten Wirkungsspektrum (MDMA und Phenethylamine) (vgl. z.B. Shulgin 1992).
Im Jahre 1985 kam es zur Gründung der "Schweizerischen Aerztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SAEPT)", deren Ärzte zwischen 1988 und 1993 eine Genehmigung zur Psychotherapie mit LSD und MDMA erhielten (vgl. Benz 1989; Styk 1994). Eine Gruppe dieser Ärzte versucht derzeit beim Schweizer Gesundheitsministerium ein wissenschaftliches Forschungsprojekt zur Behandlung neurotisch gestörter Patienten mit Psilocybin genehmigen zu lassen. Im selben Jahr wurde auch das "Europäische Collegium für Bewusstseinsstuddien (ECBS)" gegründet, welches alle europäischen Forscher auf dem Gebiet der veränderten Bewusstseinszustände vereinigt und auch der medizinischen Verwendung von Halluzinogenen zuarbeitet. Eine Gruppe um den Psycholyse-Pionier und ECBS-PrsidentenLeuner in Göttingen (Germany) versucht derzeit beim Bundesgesundheitsministerium ein Forschungsprojekt zur Behandlung schwer neurotisch gestörter Patienten genehmigen zu lassen. In den USA kam es im Anschluss an das Verbot der Substanz Methylendioxyamphetamin (MDMA), die vorher von Psychotherapeuten eingesetzt wurde (Eisner 1989), zu einem Aufbegehren, das zur Gründung der privaten "MultidisciplinaryAssociationforPsychedelic Studies (MAPS)" führte. Diese gemeinnützige Organisation macht sich die sachgerechte Information über das therapeutische Potential halluzinogener Substanzen und die finanzielle Förderung derartiger Forschungsprojekte zur Aufgabe.

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58210
MEDIZIN
Ketamin: „Partydroge“ hilft gegen schwerste Depressionen
Donnerstag, 3. April 2014
Oxford – Intravenöse Infusionen des Allgemeinanästhetikums Ketamin, das wegen seiner dissoziativen Wirkung als Partydroge missbraucht und in England deshalb als Betäu-bungsmittel auf dem Index steht, können eine schwere Depression durchbrechen. Britische Psychiater berichten im Journal of Psychopharmacology (2014, doi: 10.1177/0269881114527361) über ihre positiven Erfahrungen.
Psychiater am Warneford Hospital, einer psychiatrischen Klinik in Oxford, betrachten Ketamin als Alternative zur Elektrokrampftherapie, die dort bei therapierefraktären schweren Depressionen eingesetzt wird. Statt der unbeliebten und wegen der negativen Auswirkungen auf das Gedächtnis auch bei Psychiatern umstrittenen Stromstöße erhalten die Patienten dort seit einiger Zeit intravenöse Infusionen mit Ketamin in der Dosierung von 0,5 mg/kg über 40 Minuten.
Die Wirkung bei den ersten 28 Patienten beschreibt der Oxford-Psychiater Rupert McShane als „bemerkenswert“ und emotional „bewegend“ für die Ärzte. Die Droge erzielte nicht bei allen Patienten, die in den Jahren erfolglos mit Medikamenten und Psychotherapien behandelt wurden, eine Wirkung. Nur acht Patienten (29 Prozent) sprachen auf die Therapie an und nur bei drei von ihnen trat die Wirkung innerhalb von sechs Stunden ein, wie dies zuvor in ersten experimentellen Studien beobachtet wurde.
Die anderen benötigten eine zweite Infusion, nach der sich die Stimmung der Patienten aber deutlich aufhellte und die Bewertung in einem Depressions-Score sich halbierte. Vier der acht Patienten seien durch die Behandlung völlig ohne Symptome einer Depression, berichtet McShane.
Behandlung mit Ketamin muss regelmäßig erfolgen
Ein Nachteil von Ketamin ist die kurze Halbwertzeit. Die Behandlung muss deshalb regelmäßig wiederholt werden. In Oxford erhielten die Patienten zunächst nur maximal sechs Infusionen. Die Wirkdauer war danach unterschiedlich. Die Bandbreite reichte von 25 Tagen bis 8 Monaten (median 2,3 Monate), was die Therapie nach Einschätzung von McShane für Patienten mit schwersten Depressionen durchaus praktikabel macht.
Auch die Verträglichkeit war gut. Kognitive Defekte oder das bei Drogenkonsumenten in England aufgetretene „Ketamine Bladder Syndrome“ wurden nicht beobachtet. Während der Infusion könne es aber zu Angstzuständen oder Ohnmachtsanfällen kommen, berich-tet McShane, von denen sich die Patienten jedoch rasch erholen würden. Möglich sei auch eine leichte dissoziative Wirkung, bei der die Wahrnehmung gestört und die Patienten sich von ihrem Körper losgelöst fühlen. Dieser Effekt wird offenbar von den Drogenkonsumenten gesucht, die Ketamin allerdings in einer wesentlich höheren Dosis missbrauchen.

Die Oxforder Psychiater haben inzwischen 45 Patienten behandelt. Bei 9 dieser Patienten wurde wegen einer guten Wirkung eine intermittierende Dauertherapie begonnen: Vier Patienten brachen diese später nach einem Wirkungsverlust ab, ein weiterer Patient hat wegen einer Remission der Depression auf weitere Infusionen verzichtet. Die übrigen vier Patienten erhalten regelmäßig Ketamin-Infusionen. © rme/aerzteblatt.de

ÄZ 11.4.14

Depression

Neue Ansätze für die Therapie

Ein gezielter Eingriff in das glutamaterge System könnte Depressionen viel schneller lindern als bisherige Antidepressiva. Darauf deuten Experimente mit dem Anästhetikum Ketamin.

Von Thomas Müller

WIESBADEN. Noch immer ist die Depressionstherapie sehr unbefriedigend: Ein großer Teil der Patienten spricht auf die bisherigen Mittel nicht ausreichend oder erst spät an. Daran könnten neue Ansätze etwas ändern. Beim Psychiatrie Update stellte Professor Dieter Braus neue Erkenntnisse zum Anästhetikum Ketamin vor.

Mit Ketamin-Infusionen gelingt es oft binnen Stunden, Schwerkranke aus der Depression zu holen - SSRI und ähnliche Substanzen brauchen dafür Wochen.

In einer Studie mit schwer Depressiven ging der Wert auf der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala nach Ketamin-Infusion an einem Tag im Schnitt um 50 Prozent zurück (von 30 auf 15 Punkte), sagte der Psychiater von den Dr. Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden.

Allerdings ist Ketamin kein praxistaugliches Antidepressivum - es muss infundiert werden und hat viele Nebenwirkungen. Sie reichen von dissoziativen Rauschzuständen bis zu motorischer Unruhe, Übelkeit und Erbrechen.

Interessant ist jedoch die antidepressive Wirkweise über das glutamaterge System. Gelänge es, diese mit weniger riskanten Substanzen nachzuahmen, wäre das vielleicht ein Fortschritt bei Depressionen.

Die antidepressive Wirkweise von Ketamin ist einigermaßen gut verstanden. Bei Depressiven ist das AMPA-Rezeptor-vermittelte glutamaterge System geschwächt. Dieses ist für die synaptische Plastizität in vielen Hirnregionen wichtig, darunter vor allem auch im Hippocampus und im Kleinhirn.

Zudem scheint das AMPA-System direkter und schneller die Ausschüttung des Wachstumsfaktors BDNF zu stimulieren, als dies bei einer Kaskade über SSRI und Trizyklika der Fall ist. BDNF ist wiederum ein Marker für den Therapierfolg: Je stärker die BDNF-Spiegel steigen, umso besser sprechen die Patienten an.

Erfolg mit 5-HT2C-Hemmer

Bei Depression scheinen nun Stressoren das AMPA-System zu unterdrücken. Blockiert Ketamin den NMDA-Rezeptor, löst sich die AMPA-Blockade.

Es gibt aber offenbar noch andere Wege, um das AMPA-System in Schwung zu bringen. Und hier kommen Serotonin-Rezeptoren ins Spiel. So scheint Stress über die Aktivierung des Rezeptortyps 1B das AMPA-System zu bremsen.

Dem könnten selektive 5-HT1B-Blocker entgegenwirken. Ebenfalls einbezogen ist der 5-HT2C-Rezeptor, der unter anderem von LSD aktiviert wird und sich ebenfalls dem AMPA-System entgegenstellt.

Hier wird die Sache etwas komplizierter, aber auch erhellender: SSRI stimulieren in der Anfangsphase über unspezifisch erhöhte Serotoninspiegel auch den 5-HT2C-Rezeptor. Unruhe, Ängstlichkeit und Suizidalität, wie sie zu Beginn einer SSRI-Therapie oft auftreten, werden zum Teil auf diese 5-HT2C-Überaktivität zurückgeführt.
Als Folge werden die Rezeptoren langsam heruntergefahren, die SSRI-Nebenwirkungen gehen zurück und das AMPA-System setzt sich stärker durch als zuvor. Dies kann erklären, weshalb SSRI ein bis zwei Wochen bis zum antidepressiven Effekt benötigen - und weshalb eine direkte 2C-Blockade schneller wirken müsste. Zumindest in Tierversuchen, so Braus, hatten 5-HT2C-Hemmer in der Tat eine ähnlich schnelle und gute Wirkung auf das AMPA-System wie Ketamin.
Mit Agomelatin, so der Psychiater, ist sogar schon ein 5-HT2C-Hemmer zur Depressionstherapie zugelassen, allerdings spielt die 2C-Blockade hier eher eine Nebenrolle. Die Hauptwirkung der Substanz wird auf die Modulation melatonerger Rezeptoren zurückgeführt.

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62986
MEDIZIN
Therapeutisches Potenzial psychedelischer Substanzen bleibt ungenutzt
Montag, 1. Juni 2015
London – Das therapeutische Potenzial vieler psychedelischer Drogen bleibt in der Medizin ungenutzt, da Substanzen wie Psilocybin oder LSD als sehr gefährliche Substanzen gelten. James Rucker, Psychiater und Wissenschaftler am Kings College London, fordert daher ein Reklassifikation dieser Substanzen, um den Zugang zu Forschungszwecken zu erleichtern. Im British Medical Journal erläutert er in einem „Personal View" die Gründe für seine Einschätzung (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2902).
Psilocybin, der halluzinogene Wirkstoff aus „Magic Mushrooms", und LSD, ein Alkaloid aus dem Mutterkornpilz, wurden 1967 im US-amerikanischen Controlled Substances Act als sehr gefährliche Substanzen bewertet. In vielen anderen Ländern, darunter auch Großbritannien, wurden die Drogen in Folge dessen ebenfalls als besonders gefährlich eingestuft. 1971 verabschiedete die UN die Konvention über psychotrope Substanzen, in denen beispielsweise LSD und Psilocybin in Tabelle I gelistet wurden. Substanzen dieser Tabelle, zu denen auch Cannabis lange zählte, gelten als außerordentlich gesund-heitsgefährdend und ohne oder sehr geringen therapeutischen Nutzen.
Rucker berichtet jedoch, dass die Kategorisierung der Drogen politischen und nicht wissenschaftlichen Motiven folgte. Die bis 1967 durchgeführte Forschung habe in vielen Fälle das therapeutische Potenzial der Mittel offen gelegt. Demgegenüber sei laut eines Reviews aus dem Jahr 1984 das Gefahrenpotenzial im Rahmen kontrollierter klinischer Anwendungen gering.
Eine akute Toxizität sei ebenfalls kaum vorhanden. Der therapeutische Index, also der Faktor der wirksamen Dosis, der bei fünf Prozent der Konsumenten zum Tod führt, liegt bei LSD und Psilocybin bei 1000. Im Vergleich zu anderen Drogen, wie Alkohol mit einem Index von 10 oder Kokain mit dem Index 15, seien die psychotropen Substanzen daher vergleichsweise sicher.
Konsumenten, die im Rahmen der National Survey on Drug Use and Health 2001 und 2004 zu ihrem Drogenkonsum befragt wurden, berichteten von einem niedrigeren Stresslevel, zeigten weniger psychische Erkrankungen und niedrigere Suizidraten.
Der therapeutische Nutzen der Substanzen wurde bis zu ihrem Verbot in klinischen Studien untersucht. Angststörungen, Alkoholmissbrauch, Zwangsstörungen und Clusterkopfschmerzen wurden in diesen Studien untersucht.
Die Forschung mit LSD und Psilocybin ist nur unter strengsten Auflagen möglich. Durch Lizenzen, die Hersteller besitzen müssen, liegt der Preis von einem Gramm reinen Psilocybins bei 100.000 britischen Pfund. Für den wissenschaftlichen Umgang mit den Stoffen sind ebenfalls teure Lizenzen nötig.
Um das medizinische Potenzial der Psychotropika zu erschließen, fehlt es gegenwärtig an qualitativ guten Studien. Rucker fordert daher im Rahmen der UN General Assembly Special Session on

Drugs 2016, psychedelische Drogen neu zu klassifizieren. Im Rahmen der momentanen Klassifikation seien Analysen kaum möglich.
© hil/aerzteblatt.de

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/67710

Halluzinogen Psilocybin lindert Depressionen in offener Studie

Dienstag, 17. Mai 2016

London – Das Halluzinogen Psilocybin, Bestandteil von Pilzen, die als „Magic Mushrooms“ Bekanntheit erlangten und als Folge in den meisten Ländern verboten sind, hat in einer kleinen offenen Studie die Depressionen von Patienten gelindert, die zuvor erfolglos mit anderen konventionellen Medikamenten behandelt worden waren. Dies zeigen die in Lancet Psychiatry (2016; doi: 10.1016/ S2215-0366(16)30065-7) publizierten Ergebnisse der Studie.

Die „psychedelische“ Wirkung von Pilzen aus der Gattung der Psilocybe, die Schamanen und Medizinmänner in verschiedenen Kulturen seit Langem nutzen, wurden der breiteren Öffentlichkeit im Jahr 1957 durch einen Beitrag des Ethnomykologen R. Gordon Wasson in der Zeitschrift Life vorgestellt. Kurze Zeit später gelang es dem Schweizer Chemiker Albert Hofmann, dem „Erfinder“ von LSD, die für den Rausch verantwortliche Substanz Psilocybin zu isolieren.

Nach heutiger Kenntnis handelt es sich bei der Droge, deren Wirkung durch den Metaboliten Psilocin entsteht, um einen Agonisten am Serotonin 2A-Rezeptor. Die Wirkung ist damit vergleichbar mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), die heute als Antidepressiva eingesetzt werden. Der Unterschied besteht in der Selektivität für den Subtyp 2A des Rezeptors und in der direkten serotonergen Wirkung, während SSRI über den Umweg einer verminderten Wiederaufnahme des Neurotrans-mitters zum einen schwächer wirksam sind und die Wirkung zum anderen auch erst nach einigen Wochen einsetzt – wenn überhaupt: Etwa 20 Prozent aller Patienten mit Depressionen sprechen nicht auf SSRI an.

Die Wirkung von Psilocybin bei Depressionen zu untersuchen, ist deshalb eigentlich keine ungewöhnliche Idee. Der Konsum der Halluzinogene ist jedoch in den meisten Ländern tabuisiert, die Herstellung illegal und ihr Besitz strafbar. Die Brisanz von Psilocybin ist auch David Nutt bewusst. Der international renommierte Neuropharma-kologe wurde vor einiger Zeit als Vorsitzender des Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD), die die britischen Regierung in Drogenfragen berät, abgesetzt, nachdem er sich für eine Neueinstufung von psychedelischen Drogen einsetzte und dabei Cannabis, LSD und Ecstasy als weniger schädigend für den Körper einstufte als Alkohol und Tabak.

Nutt, der jetzt am Imperial College London tätig ist, benötigte längere Zeit, um die Genehmigung für die aktuelle Pilotstudie zu erhalten. Und die Droge musste er aus dem Ausland – von der Firma THC-pharm aus Frankfurt – beschaffen. Zu erheblichen Kosten. Laut Recherchen der BBC musste das Team 1.500 Pfund pro Dosis bezahlen. In einer normalen Welt ohne Verbote hätte der Preis wohl bei 30 Pfund gelegen, meint Nutt.

Doch schließlich konnten die Forscher im Mai letzten Jahres mit ihrer Pilotstudie beginnen. Nach der Ankündigung der Studie und den Medienberichten hatten sich sogleich 72 Interessenten gemeldet, von denen schließlich zwölf ausgewählt wurden. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine mittelschwere bis schwere Major-Depression (mit mindestens 17 von 21 Punkten auf der Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D). Die Patienten (jeweils sechs Frauen und Männer) litten im Durchschnitt seit 17,8 Jahren an Depressionen. Sie waren zuvor erfolglos mit mindestens zwei Antidepressiva (über mindestens sechs Wochen) behandelt worden. Elf Patienten hatten zuvor auch eine Psychotherapie erhalten. Zu den Ausschlusskriterien gehörten aktuelle oder frühere psychotische Störungen (oder eine positive Familienanamnese), Selbstmordgedanken oder Manien in der Vorgeschichte sowie eine aktuelle Drogen- oder Alkohol-abhängigkeit.

Wie sich schnell herausstellte, waren die Teilnehmer keineswegs repräsentativ für Patienten mit Depressionen, der Ausbildungsstand war höher als im Durchschnitt der Bevölkerung. Sechs Teilnehmer waren arbeitslos und fünf gaben an, dass sie schon einmal mit der Droge experimentiert hätten (auch wenn dies in der Regel viele Jahre zurückgelegen habe). Diese Tatsache und die intensiven Vorgespräche, in denen die Wirkung von Psilocybin erläutert wurden, könnte zu einer gewissen Erwartungshaltung geführt haben, die gerade bei Depressionen die Wirksamkeit eines Medikaments beeinflusst.

Auch die Durchführung der Behandlung war für klinische Verhältnisse ungewöhnlich. Die Teilnehmer wurden – nach ausführlichen Drogentests – in einen leicht abgedunkelten Raum geführt, wo sie es sich auf einem Bett bequem machen sollten. Aus Laut-sprechern wurden sie mit Musik berieselt**. Am ersten Untersuchungstag erhielten sie 10 mg der Droge. Am zweiten Untersuchungstag eine Woche später wurde die Dosis auf 25 mg erhöht. An beiden Seiten des Bettes standen Psychiater bereit, um die Patienten bei ihrem „Trip" zu begleiten. Sie kontrollierten regelmäßig Puls und Blutdruck. Für den Notfall lagen Lorazepam oder Risperidon bereit.**

Wie die Forscher berichten, setzen die akuten psychedelischen Wirkungen nach 30 bis 60 Minuten ein, sie erreichten nach 2 bis 3 Stunden ihren Höhepunkt und klangen danach über 6 Stunden langsam wieder ab. Die psychedelischen Wirkungen wurden von den Patienten nach der niedrigen Dosis mit 0,51 Punkten (auf einer Skala von 0 bis 1) und nach der höheren Dosis mit 0,75 Punkten eingestuft.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren eine vorübergehende Angst (meist mild), die von allen zwölf Probanden berichtet wurden. Eine vorübergehende Verwirrung oder Denkstörungen wurde bei neun Teilnehmern beobachtet. Vier Teilnehmer klagten über vorübergehende Übelkeit und ebenso viele über vorübergehende Kopfschmerzen.

Die Kopfschmerzen traten in der Regel einen Tag nach der Psilocybin-Sitzung auf und klangen nach ein bis zwei Tagen wieder ab. Ein Patient entwickelte leichte Wahnvorstellungen, von denen er sich laut den Forschern aber bald wieder erholte. Verlängerte psychotische Symptome seien bei keinem der Patienten aufgetreten, versichert Nutt. Eine Patientin kontaktierte die Psychiater drei Monate nach der Studie, weil sich ihre Depression verschlechtert hatte. Sie wurde an ihren Hausarzt verwiesen.

Ingesamt entsprachen die Nebenwirkungen den Erwartungen und für Nutt steht einer Fortführung der Studie an einer größeren Teilnehmerzahl nichts im Wege. Dort soll dann die antidepressive Wirkung genauer untersucht werden. **In der Pilotstudie berichten alle Patienten bei der ersten Nachuntersuchung nach einer Woche von einer Verbesserung: Acht der zwölf Patienten erreichten eine vorübergehende Remission der Depression. Bei der letzten Nachuntersuchung nach drei Monaten zeigen noch sieben Patienten eine Besserung der Depression (davon waren fünf in klinischer Remission).**

Bei den fünf übrigen Patienten war es wieder zu einer Verschlechterung der Depression gekommen. Die depressiven Symptome wurden allerdings nicht mit dem HAM-D-Fragebogen, sondern mit einem etwas ungenaueren Quick Inventory of Depressive Symptoms erhoben. Dennoch sprechen die Ergebnisse für eine Wirkung von Psilocybin, meint Nutt. **Angesichts der langjährigen Depression der Patienten wäre eine spontane Erholung sehr ungewöhnlich gewesen.** © rme/aerzteblatt.de

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/71786

Medizin

Krebs: Pilz-Halluzinogen lindert Depression und nimmt Angst vor dem Sterben

Donnerstag, 1. Dezember 2016

New York/Baltimore – Die Behandlung mit Psilocybin, einem von etwa 200 Pilzarten produzierten Halluzinogen, das in den 60er Jahren in der Gegenkultur der Hippies beliebt war und deshalb 1970 verboten wurde, hat in zwei Studien im Journal of Psychopharmacology (2016; 30: 1165-1180 und 1181-1197) vielen Krebspatienten geholfen ihre Depressionen und Ängste zu überwinden, ohne dass die Forschung erklären kann, wie genau diese Wirkung zustande kam.

Viele Krebspatienten leiden unter Depressionen oder Ängsten, was angesichts ihrer oft unsicheren Lebensperspektive allzu verständlich ist. Angst und Depressionen sind jedoch keine guten Ratgeber, und sie gefährden bei vielen Krebspatienten die Therapieadhärenz. Einige lehnen dann Therapien ab, die ihr Leben verlängern oder sogar die Heilungschancen verbessern würden. Medikamente können die

Patienten nur selten von ihren Depressionen und Ängsten befreien. Es gibt kein Mittel, das zur Behandlung des mit Krebserkrankungen verbundenen „Distress“ zugelassen wäre.
Vor diesem Hintergrund haben einige Psychiater in den letzten Jahren eine ältere Substanz wiederentdeckt. Das Gift Psilocybin, das der LSD-Entdecker Albert Hofmann 1958 aus Pilzen isoliert hatte, erzeugt eine halluzinogene Wirkung, die nicht nur die „Hippies“ der Haight-Ashbury-Szene begeisterte. Auch Psychiater begannen sich sich für die Substanz zu interessieren, die sie bald dem bereits bekannten LSD vorzogen.
Während die Wirkung von LSD über 12 Stunden oder länger anhält und häufig unangenehme Begleiteffekte („bad trips“) erzeugt, verfügt Psilocybin über eine verlässliche Pharmakokinetik. Die Wirkung tritt nach 20 bis 40 Minuten ein und hält dann nur 10 bis 20 Minuten an. In dieser Zeit können die Patienten ohne große organisa-torischen Probleme beobachtet werden.
Die Klassifizierung von Psilocybin als „Schedule 1“, die in den USA nicht nur den Vertrieb, sondern auch die Produktion streng untersagt, hat dann 1970 die weitere Forschung abrupt beendet. Erst in den letzten Jahren gelang es Psychiatern, Genehmigungen für klinische Tests zu erhalten. Dazu gehören zwei Teams um Stephen Ross von der New York University School of Medicine und Roland Griffiths vom Johns Hopkins Bayview Medical Center in Baltimore, **die Psilocybin bei Krebspatienten einsetzten, die unter schweren Depressionen oder Ängsten litten.**
Die 51 Patienten der Baltimore-Studie hatten fortgeschrittene Krebserkrankungen. Wegen der unklaren Prognose (bei 27 Prozent wurde die Überlebenszeit auf weniger als zwei Jahre geschätzt) litten sie unter Depressionen und/oder Ängsten. Sie wurden mit Psilocybin in einer sehr niedrigen Placebo-ähnlichen Dosis von 1 oder 3 mg/70 kg oder mit zwei hohen Dosierungen von 22 oder 30 mg/70 kg behandelt. Nach fünf Wochen folgte eine weitere Behandlung, wobei in einem Cross-over die Dosierungen vertauscht wurden. Der Placebo-Arm erhielt jetzt hochdosiert Psilobycin und umgekehrt.
Die Behandlungen fanden in einem Raum statt, das als Wohnzimmer eingerichtet war. Die Teilnehmer wurden gebeten, es sich auf einer Couch bequem zu machen, nachdem sie das Mittel eingenommen hatten. Sie setzen eine Schlafmaske auf und hörten während der Behandlung entspannende Musik. Während des vierstündigen Aufent-haltes waren zwei Betreuer anwesend, die in regelmäßigen Abständen die Vital-funktionen kontrollierten.
Die Einnahme von Psilocybin wurde von den meisten Patienten gut vertragen. In der Baltimore-Gruppe kam es bei 34 Prozent zu einem Anstieg des systolischen und bei 13 Prozent zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks, 15 Prozent klagten über Übelkeit oder Erbrechen, 21 Prozent berichteten über körperliche Symptome, 32 Prozent über psychologische Symptome.
In New York nahmen 29 Patienten mit Krebserkrankungen (zu zwei Drittel im Stadium II oder III) an der Studie teil. Sie wurden auf eine Einzelbehandlung mit Psilocybin (0,3 mg/kg) oder Niacin (250 mg) randomisiert. Beide Gruppen erhielten begleitend eine Psychotherapie. Auch hier folgte nach sieben Wochen ein Cross-over, so dass alle Patienten einmal die Droge erhielten.

http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/hallucinogenic_drug_psilocybin_eases_existential_anxiety_in_people_with_life_threatening_cancer_

In beiden Studien erzielte Psilocybin die erwartete akute Wirkung. In der Baltimore-Studie berichteten die Patienten im Anschluss an die Behandlung in fünf Fragebögen über ihre halluzinogenen Wahrnehmungen, die Veränderung des Bewusstseins und auch über mystische Erfahrungen. Diese akuten Effekte waren allerdings nicht das Ziel der Behandlung. Das Ziel war eine langfristige Linderung der Depressionen und Ängste, ausgelöst durch die „Einsichten“ währen des Drogenkonsums. Endpunkt waren die Veränderungen in den üblichen Messinstrumenten wie dem Beck Depression Inventory (BDI), der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder dem State-Trait Anxiety Inventory (STAI).
Beide Forschergruppen bewerten die Ergebnisse positiv. In der New Yorker Studie hatten sich die Depressionen in den ersten Wochen nach der Psilocybin-Behandlung bei 83 Prozent der Patienten deutlich gebessert gegenüber nur 14 Prozent in der Niacin-Gruppe. Bei der Abschlussuntersuchung nach 6,5 Monaten – inzwischen hatten beide Gruppen Psilocybin erhalten - waren 60 bis 80 Prozent der Patienten ohne schwere Depressionen oder Angststörungen. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer zählte den „Psilocybin-Trip“ zu den fünf wichtigsten „mystischen“ Erfahrungen ihres Lebens, die ihre Einstellung zum Tod verändert hätte. Sie gaben zwar weiter Angst vor dem Tod an, sahen dem Sterben jedoch gelassener entgegen.
In der Baltimore-Studie kam es nach der Psilocybin-Session ebenfalls zu einer Linderung von Angst und Depressionen, die auch sechs Monate später noch anhielt. Die Responserate lag ebenfalls bei etwa 80 Prozent der Teilnehmer. Die wenigen Stunden unter dem Einfluss der Droge hatten die Lebensgrundsätze der Patienten dauerhaft verändert. Sie berichteten, dass sie dem Leben positiver mit einer erhöhten Spiritualität gegenübertreten, was sich deutlich auf ihr allgemeines Wohlbefinden auswirkte.
Wie Psilocybin diese nachhaltige Wirkung erzielt, bleibt ein Rätsel. Das Molekül bindet mit hoher Affinität an Serotonin-Rezeptoren (5-HT2A) des Gehirns. Der Effekt ist vergleichbar mit der Wirkung von Antidepressiva

aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die ebenfalls die Serotonin-Wirkung verstärken. Psilocybin bindet jedoch nicht dauerhaft an den Rezeptoren, so dass die pharma-kologische Wirkung die langfristigen Effekte eigentlich nicht erklären kann.
Kritik an den Studien ist insofern möglich, als die Teilnehmerzahl begrenzt war und eine Verblindung aufgrund der deutlichen halluzinogenen Wirkung nicht erreicht werden konnte. Es ist deshalb nicht ganz auszuschließen, dass die Erwartungshaltung der Patienten, die in der Baltimore-Gruppe zu 45 Prozent über frühere Erfahrungen mit Halluzinogenen verfügten, die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.
Auch das Cross-Over-Design schwächt die Aussagekraft, da es keine Vergleichsgruppe gab, die keine Behandlung erfahren hat. Dort hätten sich einige Patienten im Verlauf der Zeit ebenfalls mit ihrem Schicksal abfinden können. Man darf gespannt sein, ob es weitere Studien gibt oder ob der bevorstehende Regierungswechsel die Forschung erneut beenden wird. In clinicaltrials.gov sind derzeit 17 Studien mit Psilocybin gelistet.
Neben Psilocybin experimentieren Psychiater derzeit auch mit 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA), besser bekannt als Partydroge Ecstasy. Das Mittel soll die Beschwerden von posttraumatischen Belastungsstörungen lindern, unter denen viele Kriegsveteranen leiden.
Nachdem wenigstens sechs Phase 2-Studien auf eine Wirkung hingedeutet haben, hat die US-Arzneibehörde FDA jetzt grünes Licht für eine Phase 3-Studie gegeben, an der 230 Patienten teilnehmen sollen. Sponsor ist die „Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies“, eine 1985 gegründete kleine Non-Profit-Organisation. Sollte diese Studie erfolgreich verlaufen, könnte Ecstasy in einigen Jahren als Medikament zugelassen werden – sofern die veränderte politische Großwetterlage dies zulässt.
© rme/aerzteblatt.de

04.02.2020 | Psychopharmakotherapie | Fortbildung | Ausgabe 1/2020

Neue alte Hoffnungsträger

Therapien mit psychisch aktivierenden Substanzen

Zeitschrift:

DNP - Der Neurologe & Psychiater > Ausgabe 1/2020

Autor:

Torsten Passie

Die Verwendung von LSD, Psilocybin und MDMA in der Psychotherapie befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren. Der alte Traum einer synergistischen Verbindung von Pharmakotherapie und Psychotherapie könnte somit wahr werden.

Derzeit lassen sich in der Psychiatrie neue Entwicklungen ausmachen: Nach einem scheinbar unaufhaltsamen Vormarsch des neurobiologischen Ansatzes in den letzten 25 Jahren wird nun immer deutlicher, dass das Ursachengefüge psychischer Störungen derart komplex ist, dass es sich nicht auf primär biologische Prozesse oder Determinanten herunterbrechen

lässt. Weder Bildgebung noch Genetik konnten die diagnostischen und therapeutischen Erfolge erzielen, die von ihnen erwartet wurden. Im Bereich der medikamentösen Behandlung verdichten sich die Hinweise, dass die bisher hochgeschätzten Antidepressiva, aber auch die Neuroleptika in Bezug auf Effizienz und Nebenwirkungen erheblich schlechter abschneiden als dies über lange Zeit dargestellt wurde. Durch eine Vielzahl kritischer Studien und Metaanalysen wird seit etwa 15 Jahren insbesondere die Wirksamkeit der Antidepressiva infrage gestellt (z. B. [1]). **In diese Richtung weist auch die Tatsache, dass die letzten sieben Datenpakete zu neuen Psychopharmaka, die dem G-BA seit dem Jahr 2010 vorgelegt wurden, keine Überlegenheit gegenüber bisherigen Medikamenten belegten - und daher die Industrie letztlich auf ihre Zulassung verzichtet hat. Dieser Stillstand bei der Entwicklung von Psychopharmaka hat vor etwa zehn Jahren dazu geführt, dass die Pharmaindustrie aus der Entwicklung von Psychopharmaka ausgestiegen ist, was als "Krise der Psychopharmakologie" bezeichnet wird.**

Halluzinogene und Entaktogene in der Psychotherapie

Vor diesem Hintergrund sind die aktuellen Entwicklungen hinsichtlich längst aufgegeben geglaubter Halluzinogene und Psychostimulanzien (in Gestalt der sogenannten Entaktogene wie MDMA [3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin]) sowie deren erneute Verwendung in der Psychotherapie vielleicht ein Hoffnungsschimmer. Die Erforschung und therapeutische Nutzung dieser Pharmaka machten zwischen den Jahren 1970 und 2000 praktisch keine Fortschritte mehr, obwohl sie in den 1950er-und 1960er-Jahren als der Zukunftstrend der psychiatrischen Therapie betrachtet wurden und Anlass für hunderte von Publikationen und internationale Kongresse boten. Doch aufgrund eines zunehmenden, unkontrollierten Gebrauchs durch Laien seit dem Ende der 1960er-Jahre und der darauffolgenden Verbote wurde ihre klinische Entwicklung über Jahrzehnte blockiert. Dies hat sich seit der Jahrtausendwende langsam verändert. Die Forschung wurde wieder aufgenommen, primär finanziert durch Spenden amerikanischer Millionäre, und Studien wurden an Universitäten in den USA und der Schweiz durchgeführt.

Hatte man in früheren Studien noch mit gravierenden methodischen Problemen bei der Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie zu tun, so wurden die neueren Studien mit methodisch gut fundierten Designs durchgeführt. Sie zeigten teils überragende Erfolge bei einer ganzen Reihe von Indikationen. Ich werde hier einen kurzen Abriss geben, welche Substanzen für welche Erkrankungen infrage kommen und wie die aktuelle Studienlage dazu aussieht. Vorweggenommen sei, dass bei diesen Behandlungsmethoden selbstverständlich eine sorgfältige Indikationsstellung notwendig ist und zum Beispiel weder Psychosen, Autismus oder hirnorganische Psychosyndrome damit behandelt werden können.

LSD und Psilocybin

Die Halluzinogene Lysergsäurediäthylamid, besser bekannt als LSD, sowie das aus Pilzen stammende und ähnlich wirkende Psilocybin wurden seit Anfang der 1950er-Jahre vielfach in der Psychotherapie verwendet. Ihre Anwendung basierte auf der Überlegung, dass man den unter niedrigen Dosen von LSD auftretenden **gefühlsintensivierten und tagtraumartigen Bewusstseinszustand (mit guter Erinnerungsfähigkeit, bei klarem Bewusstsein)** nutzen könnte, um unbewusste psychische Prozesse und Konflikte besser zugänglich zu machen. Die Erlebnisse und Einsichten aus den medikamentengestützten Sitzungen wurden dann im Rahmen konventioneller Psychotherapie verwertet.

Psycholytische Therapie

Daraus entstand die psycholytische (seelenlösende) Therapie, die damals an etwa 20 amerikanischen und europäischen Universitätskliniken durchgeführt wurde [2, 3, 4]. Hinzu kamen hunderte von ambulant arbeitenden "LSD-Psychotherapeuten". Seit Ende der 1960er-Jahre wurde die psycholytische Therapie nur noch vereinzelt angewandt. Lediglich zwei Lehrstuhlinhaber in Holland und Deutschland behielten bis in die späten 1980er-Jahre ihre Ausnahmebewilligungen. In der Schweiz erhielten in den Jahren 1988 bis 1993 fünf Psychiater eine Ausnahmebewilligung für den psychotherapeutischen Gebrauch von MDMA und LSD.

Als Wirkmechanismen der psycholytischen Therapie werden heute eine limbische Aktivierung, eine Aufweitung des thalamischen Filters und die Minderaktivierung einiger zentraler Schaltstellen des Gehirns postuliert, die zu einer "erweiterten" Wahrnehmung mit Generierung neuer Perspektiven auf sich, die Umwelt und die eigene Beziehungswelt führen können.

Psychedelische Therapie

Ein weiterer, fast ausschließlich in den USA praktizierter Ansatz ist jener der psychedelischen Therapie. Diese basiert darauf, dass es unter höheren Dosen von LSD beziehungsweise Psilocybin zu tiefen "persönlichkeitstransformierenden" Erfahrungen mit religiös-mystischer Konnotation kommen kann. Die Methode wurde in Kanada entwickelt und während der 1960er-Jahre an diversen amerikanischen Kliniken zur Behandlung von Alkoholismus, Neurosen und Ängsten bei terminal Krebskranken praktiziert.

Die Erfolge beider Verfahren waren erheblich und man sagte diesen Methoden eine große Zukunft voraus. Auch mögliche Gefahren wurden in umfangreichen Nachuntersuchungen eruiert - und für nicht größer als die der konventionellen Psychotherapie befunden.

Stand der Forschung

Was die aktuelle Studienlage angeht, so wurden zunächst um das Jahr 2000 herum Forschungen zu Psychedelika, mystischen Erfahrungen und ihrem persönlichkeitsverändernden Potenzial an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore durchgeführt. Diese ergaben, dass intensive "psychedelische" Erlebnisse in den Persönlichkeitsdimensionen "Offenheit" und "Flexibilität" messbare und dauerhaft positive Veränderungen hervorbringen können. Daran anschließend wurden sowohl

mit LSD in der Schweiz als auch mit Psilocybin in den USA Studien mit über 130 Patienten umgesetzt, deren Ängste im Kontext einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit gutem Erfolg behandelt werden konnten.

Bei dem in den Studien angewandten Verfahren finden lediglich zwei therapeutische Sitzungen mit einer höheren Dosis LSD beziehungsweise Psilocybin statt, und zwar in einem geschützten und spezifisch strukturierten Setting unter steter Begleitung eines entsprechend ausgebildeten Therapeuten. Obgleich die Studien sensationelle Ergebnisse erbrachten (Abb. 1, [5]), auch was die Dauerhaftigkeit der therapeutischen Wirkung und die geringen Nebenwirkungen angeht, wurde ihnen keine Würdigung durch die Arzneimittelbehörden zuteil. Argumentiert wurde, dass diese Art von Ängsten terminal kranker Menschen keine Diagnosen nach ICD-10 beziehungsweise DSM-V darstellten. Dabei ist offensichtlich, dass wir gerade in Bezug auf die Begleitung Sterbenskranker noch großer therapeutischer Innovationen bedürfen.

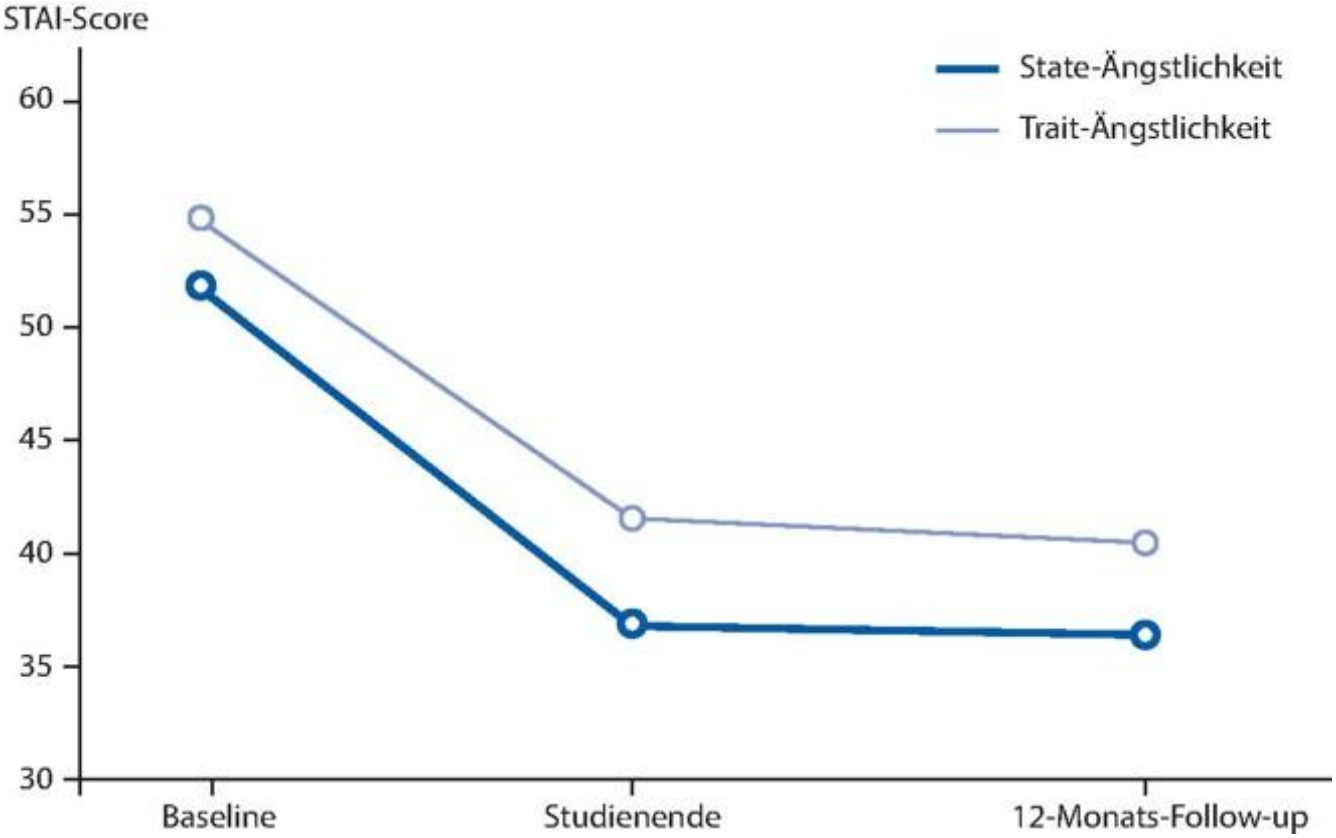


Abb. 1: Wirkungen einer LSD-unterstützten Psychotherapie auf die State-Trait-Angstinventar(STAI)-Scores von Patienten mit Ängsten aufgrund der Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung (mod. nach [5])

Einfluss auf die funktionelle Konnektivität

Einen anderen aktuellen Ansatz verfolgt die Arbeitsgruppe um den bekannten Psychopharmakologen Prof. Dr. David Nutt am Imperial College in London. Sie hatte sich zunächst der Grundlagenforschung zur funktionellen Konnektivität mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) und ihrer Veränderung unter

Halluzinogenwirkung gewidmet. Dabei wurde offenbar, dass Substanzen wie LSD oder Psilocybin die funktionelle Konnektivität drastisch verändern. So zeigte sich, dass die Konnektivität *innerhalb* verschiedener Netzwerke während der Wirkung erweitert wird, ebenso wie die globale Konnektivität, also das Zusammenwirken der verschiedenen Netzwerke untereinander und mit anderen Hirnstrukturen.Dies führte die Forscher zu der Überlegung, ob es möglich sei, die bei Depressivität bekanntlich herabgesetzte Konnektivität (sowohl des gesamten Gehirns als auch innerhalb der Netzwerke) durch eine Psilocybin-Gabe therapeutisch "aufzusprengen". Unter geschickter Umgehung europäischer Vorschriften initiierten sie eine Open-Label-Studie mit 20 depressiven Patienten. In einem rudimentären psychotherapeutischen Rahmen wurden zwei Sitzungen durchgeführt, in der jeweils eine geringe und eine hohe Dosis Psilocybin verabreicht wurden. Die 2016 in der Zeitschrift Lancet publizierten Ergebnisse zeigten, dass die Patienten in den Wochen darauf zu mehr als 80 % frei von Depressionen waren.

Diese angesichts der Antidepressivakrise drastisch anmutenden Erfolge führten jüngst dazu, dass sich einige amerikanische "Investors in Mental Health" zusammenfanden, um mit mehr als 25 Millionen Euro Phase-II- und Phase-III-Studien zur Psilocybin-Behandlung bei Depressionen zu verwirklichen. Parallel werden in den USA vom privat finanzierten, nicht kommerziellen Usona Institute ähnliche Phase-II-Studien durchgeführt. Weitere Studien mit Psilocybin und LSD zur Behandlung von Patienten mit Ängsten und Depressionen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen laufen derzeit in der Schweiz und den USA.

MDMA

MDMA, besser bekannt als Ecstasy, ist trotz des im Namen enthaltenen Begriffs Amphetamin eine pharmakologisch ganz andersartig wirkende Substanz. Sie verursacht über eine massive Ausschüttung von Serotonin sowie eine geringe Modulation von Adrenalin und Dopamin eine erhebliche Veränderung des psychischen Zustandes. Dieser ist gekennzeichnet durch eine tiefgehende Entängstigung, ein ausgeprägtes Kommunikations- und Nähebedürfnis, Offenheit, eine vertiefte Selbstwahrnehmung und vermehrt empfundene Empathie. Im Unterschied zu den Halluzinogenen wie LSD und Psilocybin kommt es nicht zu halluzinatorischem Erleben und nur zu geringen kognitiven Veränderungen. Die Steuerungsfähigkeit bleibt erhalten. Psychische Abwehrmechanismen werden gelockert und können beiseitegelassen werden, bleiben aber verfügbar.

MDMA wurde schon Ende der 1970er-Jahre als Hilfsmittel in der Psychotherapie verwendet [6], aber aufgrund eines sich ausdehnenden Missbrauchs in der Discoszene 1985 international verboten. Allerdings fügte die World Health Organization (WHO) ihrem Verbotserlass hinzu [7]: "Es sollte beachtet werden, dass die Kommission bei ihren

Diskussionen der Frage eines angeblichen therapeutischen Nutzens von 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin breiten Raum gab. Obwohl die vorliegenden Berichte die Neugier der Kommission weckten, gelangte sie zu der Auffassung, dass den Untersuchungen ein entsprechender methodologischer Aufbau fehlte, der für eine Ermittlung der Verlässlichkeit der getroffenen Beobachtungen unerlässlich ist. Es war jedoch genügend Interesse geweckt worden, um die Empfehlung auszusprechen, dass Untersuchungen angeregt werden sollten, die diesen vorläufigen Befunden nachgehen. Zu diesem Zweck legte es die Kommission den einzelnen Ländern nahe, den Artikel 7 des Übereinkommens über psychotrope Substanzen auszuschöpfen, der die Forschung über diese interessante Substanz erleichtert."

Doch trotz erheblicher Bemühungen gelang es erst 25 Jahre später, fundierte therapeutische Studien durchzuführen. Von Mithoefer et al. [8] wurde die Wirksamkeit von MDMA-unterstützter Psychotherapie bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) erstmals methodisch solide belegt (Abb. 2). Seitdem erfolgten eine Reihe ähnlicher Studien, welche die guten Resultate bestätigen. Die Patienten der Studien durchliefen zehn konventionelle Psychotherapiesitzungen (zwecks Vorbereitung und Integration) sowie innerhalb von zwei Monaten drei psychotherapeutisch moderierte MDMA-Sitzungen.

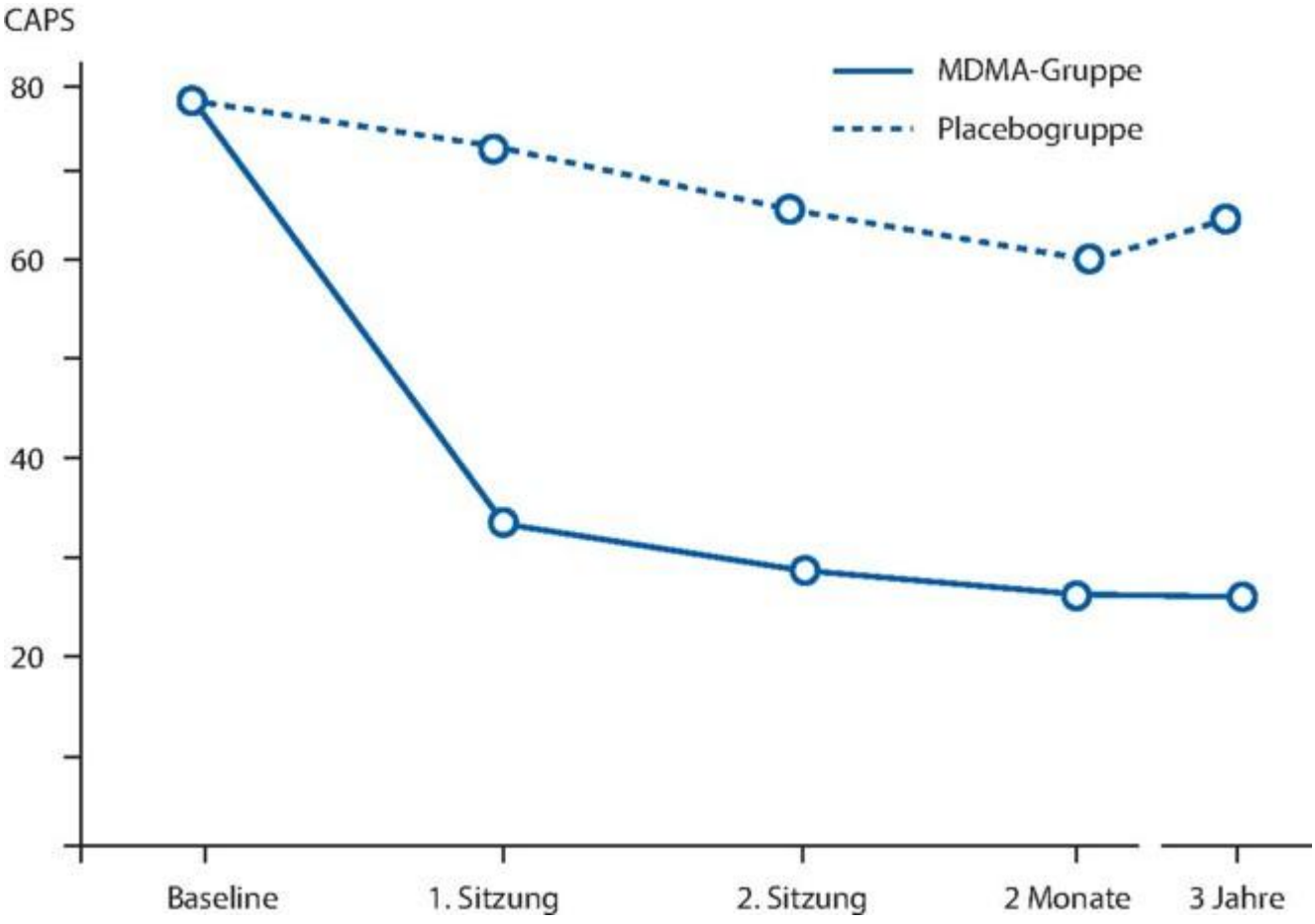


Abb. 2: Entwicklung von PTSD-Symptomscores (Clinician Administered PTSD Scale, CAPS) im Verlauf einer MDMA-unterstützten Psychotherapie, einschließlich einer Drei-Jahres- Follow-up-Erhebung (mod. nach [8])

Therapeutische Wirkung

Gemäß dem aktuellen Kenntnisstand darf man sich die therapeutische Wirkung von MDMA grundsätzlich folgendermaßen vorstellen: Beim Verarbeiten eines gewöhnlichen Erlebnisses sortieren wir die relevanten und irrelevanten, vielleicht auch gefahrvollen Aspekte, um zu einer realitätsgerechten Wahrnehmung, aber auch geordneten Ablage dieser Inhalte im Gedächtnis zu gelangen. Kommt es zu einem traumatischen Erlebnis, überfordert dies die Verarbeitungskapazität des psychischen Systems, mit der Folge einer irregulären Verarbeitung und einer unsortierten, ungefilterten Ablage im Gedächtnis. Diese unverarbeiteten Gedächtnisinhalte drängen sich dann als gedächtnisimmanente Spannungssysteme in Gestalt von Albträumen oder Flashbacks auf, lösen Vermeidung und psychische Labilität aus und behindern so die Lebensführung der Betroffenen. Zumeist wird das Wiedererleben der schmerzhaften traumatischen Erinnerungen verhindert, indem das Gehirn das Furchtzentrum (Amygdala) aktiviert und dadurch das Aufkommen der Erinnerungen unterdrückt. Wird nun MDMA gegeben, kommt es - auch bei Gesunden - zu einer Deaktivierung der Amygdala der linken Hemisphäre und einer Aktivierung des (bei PTBS geschwächten) Frontalkortex. Durch diese Veränderungen können traumatische Erinnerungen angstfrei ins Bewusstsein treten und erneut prozessiert werden. Ist dies geschehen, können sie "sortiert und geordnet" im Gedächtnis abgelegt werden. Dadurch verlieren sie ihren Spannungscharakter und treten nicht mehr als Flashbacks, Albträume, Vermeidung und Labilität in Erscheinung.

Klinische Erfahrungen und qualitative Studien weisen darauf hin, dass MDMA neben seiner Rolle beim Reprozessieren traumatischer Erinnerungen auch als eine Art "Vertrauensbooster" funktioniert. So kann MDMA unter therapeutischen Bedingungen sowohl akut als auch chronisch geschädigtes Vertrauen über einen bisher noch nicht genau bekannten Mechanismus (Stichwort "Hirnentkrampfung") wiederherstellen. Eine spezifische Matrix von Hirnaktivierungen, aber auch die Sekretion von Neurohormonen wie Oxytocin, Noradrenalin und Kortisol tragen zu den Heilwirkungen bei.

Studien mit mehr als 150 Patienten zeigen, dass nach MDMA-unterstützter Psychotherapie über 90 % der Patienten keine PTSD-Kriterien mehr erfüllen, und dies über mehrere Jahre stabil. Aufgrund sensationeller Resultate bei Kriegsveteranen interessiert sich inzwischen das US-Militär für MDMA-unterstützte Psychotherapie.

Die obengenannten Studien stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung von MDMA zu einem unter bestimmten Bedingungen verschreibungsfähigen Medikament. Mittlerweile sind die Phase-II-Studien abgeschlossen und Phase-III-Studien, also die

letzten Studien vor der Marktzulassung angelaufen. Die Food and Drug Administration (FDA) hat aufgrund ihrer starken Wirksamkeit der MDMA-unterstützten Psychotherapie 2018 den Status einer "breakthrough therapy" zuerkannt. Die Phase-III-Studien werden von der nicht kommerziellen Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) durchgeführt. Die Entwicklung von MDMA zum Medikament wird - trotz der enormen Kosten - ausschließlich durch Spenden finanziert. Ein Behandlungsvmanual und eine curriculare Zusatzausbildung für approbierte Psychotherapeuten wurden von der FDA anerkannt. Auch in Europa wurden in diesem Jahr Phase-III-Studien bei den Arzneimittelbehörden eingereicht. Mit einer Marktzulassung ist in den USA 2022 und in Europa 2024 zu rechnen.

Ausblick

Einige der beschriebenen Methoden haben eine lange Vorgeschichte. Daher stellen sie nichts wirklich Neues, Unbekanntes oder Unerprobtes dar. Einen offensichtlichen Vorteil bieten sie dadurch, dass die Substanzen nicht täglich und über Jahre gegeben werden müssen, sondern in der Regel wenige Gaben für eine dauerhafte Heilung ausreichen. Klinische Studien und die Grundlagenforschung weisen darauf hin, dass diese Substanzen auch für die Behandlung einer Reihe weiterer Indikationen, zum Beispiel psychosomatische Erkrankungen, Essstörungen oder Tabakabhängigkeit, geeignet sein könnten. In Gestalt der medikamentös unterstützten Psychotherapie könnte der alte Traum der Psychiatrie von einer synergistischen Verbindung von Pharmako- und Psychotherapie in Erfüllung gehen. Allerdings müssten sich die Angehörigen der psychiatrisch-psychotherapeutischen Profession nicht nur auf eine Umstellung von pharmakologischen Paradigmen einstellen, sondern auch auf eine Wende von der medikamentösen "Gefühlsunterdrückung" (Antidepressiva, Tranquilizer, Neuroleptika) zu einer Therapie, die Gefühle, Imaginationstätigkeit, Denken und psychische Tiefendimensionen aktiviert. Mir scheint die Frage noch offen, inwieweit wir in der Lage sein werden, die herausfordernde Synergie von psychisch aktivierenden Medikamenten im Kontext von Psychotherapien konstruktiv anzunehmen.

Fazit für die Praxis

Auch wenn bisher noch kein Zulassungsverfahren abgeschlossen wurde, ist absehbar, dass in den nächsten Jahren sowohl Psilocybin als auch MDMA bei psychischen Störungen wie Angststörungen, Depressionen, PTSD und Abhängigkeitserkrankungen zugelassen werden (Tab. 1). Es scheint, dass diese Kombination von Pharmako- und Psychotherapie schon bald neue Behandlungsoptionen zur Verfügung stellen wird, deren Anwendung aber klinischen Settings vorbehalten bleiben dürfte. Nicht unproblematisch dürfte der dafür nötige Wandel innerhalb der therapierenden Professionen von einer gefühlsminimierenden Pharmako- zu einer medikamentös unterstützten, gefühlsevozierenden Psychotherapie sein.

Tab. 1: Mögliche Indikationen für die psycholytische, psychedelische und MDMA-unterstützte Psychotherapie

Psycholytische Therapie	Psychedelische Therapie	MDMA-unterstützte Psychotherapie
Angststörungen	Depressionen	Posttraumatische Belastungsstörung
Depressionen	Alkoholismus	Essstörungen?
Sexualneurosen	Ängste bei lebensbedrohlichen Erkrankungen	Alkoholismus?
Psychosomatische Störungen	Nikotinabhängigkeit	Angststörungen
Persönlichkeitsstörungen		Psychosomatische Störungen

Literatur als Zusatzmaterial unter: www.springermedizin.de/dnp

Literatur
1. Kirsch I. The Emperor‘s New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth. New York: Basic Books; 2010
2. Abramson HA (Hrsg.). The Use of LSD in psychotherapy. Josiah Macy Foundation; 1960
3. Abramson HA (Hrsg.). Use of LSD in psychotherapy and alcoholism. Indianapolis, New York, Kansas City: Bobbs Merrill; 1967
4. Leuner H. Halluzinogene. Bern, Stuttgart, Wien: Huber; 1981
5. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamideassisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. Journal of Nervous and Mental Disease 2014;202:513-20
6. Passie T. The early use of MDMA (‚Ecstasy') in psychotherapy 1977-1985. Drug Science, Policy and Law 2018;4:1–19
7. WHO Expert Committee on Drug Dependence: World Health Organization Technical Report Series 729. Genf: WHO; 1985
8. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of ±3,4-methylenedioxymethamphetamineassisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. Journal of Psychopharmacology 2010;25:439–52

https://www.springermedizin.de/psychopharmakotherapie/psychotherapie/psychedelika-im-aufwind/17743538
12.03.2020 | Psychopharmakotherapie | Nachrichten
Review

Psychedelika im Aufwind

Autor: Thomas Müller

Lange ein Tabuthema, kehren psychedelisch wirkende Substanzen nun wieder in die klinische Forschung zurück. Für Psilocybin und MDMA liegen bereits Resultate aus rund einem Dutzend Studien vor. Sie könnten schon bald zur Zulassung bei Depressionen und PTBS führen.

Wenn wieder mehr zu Psychedelika geforscht wird, hat das sicher auch etwas mit der Medikamentenkrise in der Psychiatrie zu tun: In den vergangenen Dekaden sind kaum noch neue Medikamente gegen psychische Störungen auf den Markt gekommen, vor allem kaum noch solche mit neuen Wirkmechanismen: Dopamin-Antagonisten dominieren die Behandlung von Patienten mit Psychosen, Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer die von Depressiven. Die EU-Zulassung von Esketamin-Nasenspray gegen therapieresistente Depressionen im vergangenen Dezember könnte daher ein Fortschritt für die vielen Patienten sein, denen die bisherigen Medikamente nicht oder nicht ausreichend helfen. Der Erfolg dürfte auch den lange Zeit tabuisierten Psychedelika Aufwind geben: Hier mehren sich ebenfalls die Hinweise, dass solche Substanzen für bestimmte Patienten mit schweren psychischen Störungen von großem Nutzen sein könnten.

Psilocybin und LSD wurden bereits zu Beginn der 1960er-Jahre adjuvant in der Psychotherapie untersucht, unter anderem von dem Harvard-Psychologen Timothy Leary. Die unkritische Begeisterung für die Halluzinogene führte schließlich dazu, dass Leary Harvard verlassen musste, und der zunehmende Straßenverkauf brachte die Behörden auf den Plan, welche Psychedelika verboten und damit auch weitgehend die Forschung mit ihnen.

Erst in den 1980er- und 1990er-Jahren wagten sich einige Stiftungen wie die „Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies“ (MAPS) an das Thema, schließlich sogar das United Kingdom Medical Research Council, eine nationale Forschungsagentur. Auch in Deutschland ist mittlerweile eine größere Studie mit Psilocybin bei therapierefraktärer Depression geplant – der Wirkstoff durchläuft bereits als „Breakthrough Therapy“ ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA.

Für Psilocybin liegen unter den Psychedelika derzeit auch die meisten Daten vor, gefolgt von MDMA, berichten Psychiater um Dr. Collin Reiff von der New York University School of Medicine in einem Review.

Ein Team um Reiff hat insgesamt 14 klinische Psychedelikastudien gefunden, die wissenschaftlichen Ansprüchen genügen. Die Forscher konzentrierten sich dabei auf die drei klassischen Psychedelika Psilocybin, LSD und Ayahuasca sowie MDMA*, besser bekannt als Ecstasy. Die klassischen Psychedelika zeigen als Agonisten am Serotonin-2A-Rezeptor (5HT2A) halluzinogene Effekte, MDMA gilt als Entaktogen – es hilft, die eigenen Emotionen intensiver wahrzunehmen. In allen Studien wurden die Substanzen zur Unterstützung einer Psychotherapie verabreicht. Die wichtigsten Resultate:

Psilocybin kommt in der Natur vor allem in bestimmten Pilzen vor und wird aktiv zu Psilocin verstoffwechselt. Dieses bindet als partieller Agonist an den 5HT2A-Rezeptor sowie weitere Serotoninrezeptoren und hemmt den Serotonintransporter. In Dosierungen von 0,3–0,6 mg/kg führt Psilocybin zu Wahrnehmungsveränderungen wie Synästhesien, Euphorie, akustischen und visuellen Halluzinationen, aber auch zu einem Gefühl der Ich-Auflösung und Verbundenheit mit der Umgebung (ozeanische Entgrenzung). Als physiologische Nebenwirkungen können Übelkeit, Erbrechen und transiente Kopfschmerzen auftreten.

Erste kontrollierte Untersuchungen wurden bereits von Leary initiiert, dabei ging es vor allem um spirituelle Erfahrungen. Leary versuchte auch, Strafgefangene in Sitzungen mit der Substanz vor Rückfällen zu bewahren, ein Nutzen konnte hier jedoch nicht klar gezeigt werden, berichten Reiff und Mitarbeiter. Aus neuerer Zeit fanden die Forscher insgesamt sieben Studien mit Psilocybin, davon waren drei randomisiert-kontrolliert. Alle drei prüften die Substanz gegen Ängste und Depressionen von Krebspatienten. Insgesamt nahmen 92 Patienten daran teil, in den Kontrollgruppen gab es entweder Niacin oder sehr niedrig dosiertes Psilocybin, alle verwendeten ein Crossover-Design mit ein oder zwei Psilocybinsitzungen. Unter Psylocibin zeigte sich in der Regel eine recht schnelle und im Vergleich zu den Kontrollgruppen deutliche Linderung von Ängsten und Depressionen. Erstaunlich sind die lange anhaltenden Effekte: Nach einem halben Jahr waren noch 50–70% der Patienten in Remission.

In einer kleinen, offenen Studie wurde Patienten mit therapierefraktärer Depression zusammen mit einer Psychotherapie zweimal im Abstand von sieben Tagen Psilocybin verabreicht. Nach

drei Monaten zeigten noch rund 60% eine Response (mindestens 50% Symptomreduktion) und 40% eine Remission.
Zwei kleine Studie prüften die Substanz gegen Tabakabhängigkeit und erreichten bei rund 80% eine sechs bis zwölf Monate anhaltende Abstinenz, in einer weiteren offenen Studie ließ sich der Alkoholkonsum von Trinkern reduzieren. In all diesen Bereichen laufen derzeit größere kontrollierte Studien.
MDMA (3,4-Methylendioxy-Methamphetamin) wirkt sowohl auf serotonerge, noradrenerge als auch dopaminerge Transmittersysteme; es kann Euphorie und ein Gefühl der Bedeutsamkeit sowie eine gesteigerte Empathie hervorrufen. MDMA bremst auch die Amygdala-Aktivität und die Reaktion auf angstauslösende Trigger, daher wird es vor allem als Begleitung einer Psychotherapie zur Bewältigung von traumatischen Erlebnissen geprüft. Reiff und Mitarbeiter fanden zwei randomisiert-kontrollierte Studien sowie eine Extensionsstudie mit zusammen 49 PTBS-Patienten. Die Ansprechraten betrugen nach zwei MDMA-Sitzungen rund 80%, unter Placebo 25%, der Therapieeffekt blieb zumeist über dreieinhalb Jahre hinweg erhalten.
LSD (Lysergsäurediethylamid) wirkt ähnlich wie Psilocybin, die Halbwertszeit ist jedoch deutlich länger, die Wahrnehmungsveränderungen können über zwölf Stunden hinweg anhalten. Die Forscher um Reiff fanden zwei kleine kontrollierte Studien, eine bei gesunden Probanden, eine bei terminal Kranken. In beiden Studien ließ sich nach ein bis zwei Sitzungen mit LSD eine positivere und zuversichtlichere Lebenseinstellung nachweisen, bei den terminal Kranken gingen zudem die Ängste anhaltend zurück.
Ayahuasca wird traditionell aus zwei Amazonaspflanzen hergestellt (Banisteriopsis caapi und Psychotria viridis). Sie enthalten zum einen den MAO-A-Hemmer β-Carbolin, zum anderen N,N-Dimethyltryptamin (DMT). β-Carbolin bremst den Abbau des Psychedelikums DMT, das den Serotonin- und Noradrenalintransporter hemmt sowie diverse Serotoninrezeptoren stimuliert. Ayahuasca wirkt ebenfalls halluzinogen, es wurden aber auch psychotische Erlebnisse beobachtet**. In zwei kleinen offenen Studien ließen sich die Werte auf Depressionsskalen mittelfristig um 70–80% reduzieren.**
Die meisten der bisher publizierten Untersuchungen lassen sich eher als Pilotstudien bezeichnen, sie waren sehr klein und oft nicht randomisiert-kontrolliert. Entsprechend sei die Evidenz bisher nicht sehr hoch, so Reiff und Mitarbeiter. Mit Spannung werden daher die Resultate der jetzt laufenden und weitaus größeren Studien erwartet – auch mit Blick auf die Nebenwirkungen. So wird viel darüber diskutiert, inwiefern Psychedelika bei entsprechend empfindlichen Personen Psychosen triggern können.
Lesen Sie dazu auch das Interview mit Professor Gerhard Gründer in InFo Neurologie & Psychiatrie 2/2020: „Wir stoßen ein Tor zum Unbewussten auf“

Literatur
Reiff CM et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. Am J Psych 2020; https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035

Zeitschrift: InFo Neurologie + Psychiatrie > Ausgabe 2/2020
Autor: Thomas Müller
Psilocybin hat erstaunliche Effekte bei therapierefraktären Depressionen. Das hängt wohl direkt mit dem psychedelischen Erlebnis zusammen, davon ist Professor Gerhard Gründer aus Mannheim überzeugt.

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Leiter der Abteilung für Molekulares Neuroimaging am Zentralinstitut (ZI) für Seelische Gesundheit in Mannheim

Vor einigen Jahren haben Sie sich noch kritisch zu psychedelischen Substanzen in der Psychiatrie geäußert und sie mit Schocktherapien verglichen. Nun initiieren Sie sogar eine Studie mit Psilocybin. Was ist geschehen?

Professor Gerhard Gründer: Ich habe mich inzwischen intensiv mit solchen Ansätzen auseinandergesetzt, die Literatur dazu angeschaut und mit vielen Menschen gesprochen, die daran forschen. Das hat meine Meinung erheblich verändert. Ich glaube nicht, dass Psilocybin einfach nur einen Schock oder eine Art Hirnstimulation bewirkt, denn mit der **Substanz gehen sehr profunde Erlebnisse einher. Im weitesten Sinne wird ein Tor zum Unbewussten aufgestoßen. Den Patienten werden Dinge klar, die einen ganz neuen therapeutischen Zugang erlauben, und diese lassen sich mit rein reduktionistischen Ansätzen kaum erklären. Einige Psychiater gehen zwar davon aus, dass Psychedelika über eine Wirkung auf das Default-Mode-Netzwerk starre Verbindungen im Gehirn lockern - eine Tageszeitung hat mal getitelt, dass sie "die Persönlichkeit ins Fließen bringen" - das greift aber zu kurz.**

Weshalb?

Gründer: Studien von Roland Griffiths aus Baltimore konnten zeigen, dass Ängste und Depressionen unter Psilocybin am deutlichsten bei den Menschen zurückgehen, die die stärksten psychedelischen, mystischen und spirituellen Erfahrungen machen. Griffiths versucht, eine Brücke zwischen Neurobiologie und Spiritualität zu bauen, das mag ich an seiner Arbeit. Es bereichert eine Psychiatrie, in der viele den Menschen nur noch als eine Biomaschine sehen und davon ausgehen, es genüge, an den richtigen molekularen Schaltern zu drehen, dann werde alles wieder gut. Das ist viel zu simpel. Genauso gut sind umgekehrte Effekte denkbar: Psychisches Erleben wirkt zurück auf das Gehirn. Psychedelika lassen daher über das Verhältnis zwischen Neurobiologie und psychischem Erleben neu nachdenken. Das berührt die Grundfesten unseres Faches, und hier hat die Neurobiologie meines Erachtens noch keine guten Antworten. Schließlich kann mir bislang niemand genau erklären, wie im Gehirn ein Gedanke entsteht.

Was genau erleben die Patienten unter Psilocybin?

Gründer: Bei der Wirkung muss man genau differenzieren, ob jemand die Substanz zum Spaß einnimmt oder in einem therapeutischen Setting. Die Umstände sind für das Erlebnis entscheidend. In einer therapeutischen Sitzung wird der Patient gut vorbereitet, bekommt eine Augenmaske und Kopfhörer mit sanfter Musik, wird also ganz auf sich zurückgeworfen. Dann erlebt er über mehrere Stunden hinweg Sinnesveränderungen, nimmt fraktale Muster oder Farben wahr, sieht vielleicht Töne. Zugleich wird er mit Emotionen und biografischen Erinnerungen konfrontiert. Manche berichten über eine Verbindung zu verborgenen Emotionen. Mitunter entwickeln die Patienten auch das Gefühl, kein Individuum mehr zu sein. Im Extremfall verschwimmen die Grenzen zwischen Individuum und Umgebung so stark, dass sich das Ich auflöst, was als "ozeanische Entgrenzung" beschrieben wird: Man fühlt sich völlig eins mit seiner Umgebung. Das erlebt in der Regel niemand, der auf ein Festival geht und ein Psychedelikum einwirft.

Wie erklärt man sich den antidepressiven Effekt?

Gründer: Das ist im Detail noch unklar. Immerhin tritt die Wirkung recht schnell ein, innerhalb weniger Tage, und bleibt oft lange bestehen.

Offensichtlich ist dafür aber nicht die pharmakologische Wirkung entscheidend, sondern das daraus resultierende psychedelische Erlebnis?

Gründer: Davon bin ich überzeugt. Sonst müssten Menschen, die diese Substanzen einfach nur als Freizeitdroge benutzen, psychisch besonders gesund sein. Dem ist aber nicht so, man wird über eine Manipulation am Serotonin-2A-Rezeptor nicht einfach gesünder. Jugendliche, die solche Substanzen unkritisch einnehmen, können sogar psychotisch werden. Es hängt also stark davon ab, was jemand unter der Substanz erlebt und in welcher sozialen Umgebung. Das kennen wir auch aus anderen Zusammenhängen: Wie viel Grün in der Umgebung ist, beeinflusst, wie wir uns fühlen. Das ist ein Top-Down-Effekt, den man nicht auf der Ebene des einzelnen Gehirns erklären kann. Wir sind eben nicht nur individuelle neuronale Maschinen, sondern Teile eines größeren Systems, unserer Umgebung und Natur. Genau das erleben viele während einer psychedelischen Erfahrung.

Erstaunlicherweise verschwindet die Depression oft schon nach einer einzigen Psilocybinsitzung. Wie lange hält der Effekt an?

Gründer: Einige behaupten, sie sind nach einer einzigen Anwendung dauerhaft in Remission geblieben, andere bemerken ein Nachlassen der antidepressiven Wirkung nach einigen Monaten. Vermutlich ist eine Wiederholung von Vorteil. Das wollen wir ebenfalls in unserer Studie mit der Charité prüfen. Letztlich brauchen wir für solche Fragen viel mehr Daten. Es ist aber schon erstaunlich, wie viele Patienten berichten, dass sie nach drei Monaten noch in Remission sind.

Wie viele denn?

Gründer: In einer britischen Studie waren es zwei Drittel, die eine Remission erreicht haben, nach drei Monaten noch die Hälfte. Hier wurden Effektstärken bis zu 3 erzielt, das ist phänomenal. Aber das waren nicht einmal 20 Patienten, und wir wissen, dass solche Effekte im Allgemeinen in größeren Studien mit weniger selektierten Patienten geringer sind. In unsere Phase-II-Studie wollen wir 144 Depressionskranke aufnehmen und auf drei Studienarme verteilen: einen mit hoher, einen mit niedriger Psilocybindosis, einen mit Niacin. Niacin verursacht gewisse vegetative Effekte und hat sich in solchen Studien als aktives Placebo bewährt.

Welche Patienten sprechen besonders gut an?

Gründer: Das wissen wir noch nicht. Professor Franz Vollenweider aus Zürich, der weltweit die meiste Erfahrung mit Psilocybin bei Menschen mit Depression hat, geht davon aus, dass vor allem solche Personen profitieren, die viel über sich selbst nachdenken und für Introspektion sowie Persönlichkeitsveränderungen offen sind.

Welche Risiken bestehen bei der Behandlung? Wie hoch ist die Psychosegefahr?

Gründer: Mit dem Psychoserisiko verhält es sich wohl ähnlich wie bei Cannabis: Unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einem noch reifenden Gehirn sowie einer gewissen Disposition können Sie mit Psychedelika eine Psychose triggern. In Studien schließen wir daher Psychosekranke sowie erstgradige Angehörige von Erkrankten aus. Ansonsten dürfte das Psychoserisiko bei Erwachsenen mit ausgereiftem Gehirn sehr gering sein. Physiologisch sind Psychedelika gut verträglich - sie treiben mitunter den Blutdruck etwas hoch oder verursachen Kopfschmerzen. Für toxische Effekte müsste man sie aber schon 100- bis 1.000-fach überdosieren.

Und was ist mit Bad Trips?

Gründer: Auf diese Möglichkeit werden die Patienten vorab in Gesprächen vorbereitet. Bad Trips sehen wir, falls es dazu kommt, als einen bedeutsamen Teil der Erfahrung. Die Probanden und Patienten werden aufgefordert, das geschehen zu lassen und zu durchleben, wir begleiten sie ja dabei. Solche Erfahrungen lassen sich anschließend therapeutisch nutzen. Ein ausgeprägter "Horrortrip" ist jedoch eher ein Gespenst, das aus Vorurteilen geboren wurde, um solche Substanzen zu verteufeln. Einige Therapeuten halten es für einen groben Fehler, einen schlechten Trip mit Tranquilizern oder Antipsychotika zu unterbrechen. Die Erfahrungen lassen sich dann anschließend nicht therapeutisch verarbeiten. Auch die Gefahr, sozusagen auf einem Trip "hängenzubleiben", ist äußerst gering, sofern jemand nicht schon prodromal

psychotisch ist. Solche Probleme sind in Studien mit einem therapeutischen Setting bisher nicht beobachtet worden.
Wie sieht das Setting aus?
Gründer: Für unsere Studie planen wir zwei Vorbereitungssitzungen und nach der Behandlung zwei Integrationssitzungen, in denen das Erlebte aufgearbeitet wird. Für die Behandlung bereiten wir am Zentralinstitut einen Raum vor, der wie ein Wohnzimmer gestaltet wird: mit angenehmer Atmosphäre und ruhiger Musik. Beteiligt sind sowohl Verhaltenstherapeuten als auch tiefenpsychologisch orientierte Therapeuten.
Welche Vorteile hat Psilocybin gegenüber anderen Psychedelika?
Gründer: Psilocybin ist leichter zu handhaben als etwa LSD, weil es nicht so lange wirkt. Der LSD-Trip kann acht bis zehn Stunden lang andauern und ist damit schlecht in den therapeutischen Alltag zu integrieren. Psilocybin wirkt vier, maximal sechs Stunden.
Psychedelika zählen zu den Betäubungsmitteln. Wie schwer ist es, dafür eine Studiengenehmigung zu erhalten?
Gründer: Diese Hürde ist in Deutschland sehr hoch. Ich stehe deshalb seit einem Jahr in Kontakt mit dem BfArM und wir sind jetzt kurz davor, unsere Studie einzureichen. Es ist richtig, dass die Hürden für solche Anwendungen hoch sind, sie müssen dabei aber überwindbar bleiben. Hier sollte sich das BfArM öffnen. Ich glaube, das wird jetzt auch passieren, denn wir sind gut vorbereitet. Ich habe noch nie eine Studie so akribisch vorbereitet wie diese.

https://www.springermedizin.de/sucht/sucht/lsd-in-der-therapie-psychischer-erkrankungen/18396658?fulltextView=true
25.09.2020 | Sucht | Journal club | Ausgabe 9/2020
Hinweise für Wirksamkeit von LSD bei Sucht, affektiven und neurotischen Störungen
InFo Neurologie + Psychiatrie 9/2020
LSD in der Therapie psychischer Erkrankungen
Zeitschrift: InFo Neurologie + Psychiatrie > Ausgabe 9/2020
Autor: Dr. med. Michael Koslowski
Fragestellung: Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde untersucht, ob die Therapie psychischer Störungen mit LSD in randomisierten, kontrollierten Studien wirksamer als Placebo ist.
Hintergrund: Das 1938 von Albert Hofmann synthetisierte LSD-25 (Lysergsäurediethylamid) ist, wie auch Psilocybin und DMT, ein Vertreter der Gruppe der Psychedelika (Synonyme: serotonerge oder "klassische Halluzinogene"), und entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über einen selektiven Agonismus am Serotonin-2a-Rezeptor. Nach seiner experimentellen Verwendung zur Herstellung von "Modellpsychosen" **erfolgte der Einsatz von LSD hauptsächlich in den Jahren 1950-1970 zur Behandlung von Suchterkrankungen, Depression, Angststörungen, neurotischen und psychosomatischen Störungen**. Durch das Verbot dieser Substanzen kam ihr Einsatz in Therapie und Forschung vorerst zum Erliegen. Seit etwa 2006 werden wieder Studien zur sogenannten psychedelischen Therapie nach aktuellen Forschungsstandards durchgeführt. **Fuentes et al. legen mit ihrer Arbeit das erste systematische Review randomisierter, placebokontrollierter Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von LSD vor.**

Patienten und Methodik: Es wurden nach den PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)-Kriterien eine Literaturrecherche in den Datenbanken von PubMed und der MAPS Bibliography sowie eine manuelle Suche durchgeführt, für den Zeitraum 1950-2019. Aus 3.668 Publikationen **wurden elf randomisierte, placebokontrollierte Studien mit LSD in die Analyse eingeschlossen, mit den Diagnosen Alkoholabhängigkeit (n = 8), neurotische Störungen (n = 2), Heroinabhängigkeit (n = 1) und Angst/Depression bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (n = 1), mit insgesamt 567 behandelten Patienten.** Es wurde eine Bewertung der Studienqualität mit dem Cochrane Risk-of-Bias-Tool durchgeführt.
Ergebnisse: In der Bewertung des Bias-Risikos zeigten einige Studien ein unklares Risiko für die verdeckte Randomisierung, die Verblindung von Patienten, die Behandlung und Beurteilenden, Dropouts und das selektive Publizieren. **Insgesamt wurden 567 Patienten mit LSD in einer Dosis von 50-800 µg behandelt. In den meisten Studien wurde nur einmalig LSD verabreicht, oder wenige Male in mehrwöchigem Abstand. Als Kontrollsubstanzen wurden Ephedrin, D-Amphetamin, Methedrin, eine kleine Dosis LSD (20-50 µg) oder Placebo verwendet. In den elf Studien wurden zwei Fälle mit unerwünschten Nebenwirkungen berichtet: ein tonisch-klonischer Anfall bei einem Patienten mit Entzugskrampfanfällen in der Vorgeschichte und eine transiente Psychose bei einem Patienten mit mehreren psychotischen Episoden in der Vorgeschichte. Die Rate der Selbstentblindung war in den Studien, in denen diese erfasst wurde, bei Patienten und Therapeuten gleichermaßen hoch. Die Rahmenbedingungen der LSD-Einnahme zeigten eine große Heterogenität hinsichtlich der Vorbereitung, Einnahmesituation, Nachbereitung und der psychotherapeutischen Ansätze.**
In der Wirksamkeit zeigte sich die LSD-Therapie bei der Alkoholabhängigkeit in vier von acht Studien den Placebogruppen überlegen, wobei nur in zwei von acht Studien eine Zunahme der Abstinenz zu verzeichnen war, in den anderen zwei Studien in den Bereichen Lebensqualität und allgemeine Gesundheit. In den zwei Studien zu neurotischen Störungen zeigte sich ein signifikanter Symptomrückgang. In der Studie zur Heroinabhängigkeit zeigte sich in der LSD-Gruppe eine erhöhte Abstinenzrate nach zwölf Monaten. In der einzigen aktuellen Studie wurde eine signifikante Reduktion der Angst und Depression bei lebensbedrohlichen Erkrankungen noch nach zwei Monaten festgestellt. In einigen Studien wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Qualität der LSD-Erfahrung (z. B. Gipfelerfahrung/peak experience) beziehungsweise der LSD-Dosis und dem Rückgang psychischer Symptome beobachtet.
Schlussfolgerungen: Trotz der Heterogenität im Studiendesign zeigten sich positive Wirkungen der LSD-Therapie in den meisten Studien, vor allem bei alkoholabhängigen Patienten. Neben der Problematik einer adäquaten Verblindung des LSD beziehungsweise dem Finden einer geeigneten Placebobedingung diskutieren Fuentes et al. auch **die starke Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Vorbereitung des Patienten und den physischen Rahmenbedingungen.**

Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M et al. Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. Frontiers in Psychiatry 2019;10:943
Kommentar von Michael Koslowski, Berlin
Der therapeutische Einsatz von LSD sollte weiter untersucht werden
Es handelt sich um das erste systematische Review zur Therapie psychischer Störungen mit LSD, das ausschließlich randomisierte, placebokontrollierte Studien eingeschlossen hat. Die Studie wurde nach dem PRISMA-Protokoll durchgeführt und erfüllt alle SIGN-Kriterien (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) für die Bewertung eines Reviews. Sie ist somit als qualitativ hochwertige Arbeit anzusehen. In den meisten der elf Studien wurde eine Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt, bei so verschiedenen psychischen Erkrankungen wie Alkohol- und Heroinabhängigkeit, neurotischen Störungen, Angst und Depression. Somit liegt nach EBM-Kriterien Evidenzstufe II vor. Unter kontrollierten Bedingungen scheint es nur sehr selten zu relevanten, jeweils reversiblen Nebenwirkungen zu kommen. Die Autoren merken selbst kritisch an, dass durch die starke Heterogenität der Studien (Design, Diagnosen) und das zum Teil erhöhte Risiko von Verzerrungen die Aussagekraft des Reviews eingeschränkt ist. **Zudem stellt sich das Problem der Verblindung der Verumsubstanz durch ihre starken psychischen Effekte. Zur verbesserten Bewertung der Wirksamkeit wäre eine Metaanalyse wünschenswert, sobald die Datenlage ausreichend groß ist. Somit sind größere Studien nach modernen Standards mit besonderen Placebobedingungen sinnvoll. Die Ergebnisse der Arbeit von Fuentes et al. suggerieren insgesamt, dass die Einmalgabe von LSD - und somit auch von anderen 5HT2A-Agonisten wie**

zum Beispiel Psilocybin - in Verbindung mit supportiver Kurzpsychotherapie ein innovativer, transdiagnostischer, nebenwirkungsarmer Ansatz zur Behandlung verschiedener psychischer Störungen sein kann. Aktuelle, teils hochrangig publizierte Arbeiten zum Thema zeugen von einem derzeit starken Interesse an der Erforschung und Weiterentwicklung der Therapie mit Psychedelika [1, 2, 3]. In Deutschland ist derzeit eine bizentrische Studie zur Therapie therapieresistenter Depression mit psilocybingestützter Therapie und größerer Fallzahl (n = 144) in Planung, die möglicherweise Aufschluss über einige der offenen Forschungsfragen geben wird.

Dr. med. Michael Koslowski, Berlin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
E-Mail: michael.koslowski@charite.de

Literatur

1. Zurück zum Zitat Garcia-Romeu A et al. Int Rev Psychiatry 2018;30:291-316Garcia-Romeu A et al. Int Rev Psychiatry 2018;30:291-316
2. Zurück zum Zitat Reiff CM et al. Am J Psychiatry 2020: appi. ajp. 2019.19010035Reiff CM et al. Am J Psychiatry 2020: appi. ajp. 2019.19010035
3. Zurück zum Zitat Carhart-Harris RL et al. Lancet Psychiatry 2016;3:619-27Carhart-Harris RL et al. Lancet Psychiatry 2016;3:619-27

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118078/Psilocybin-Psychedelische-Droge-lindert-in-Studie-schwere-Depressionen?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Medizin

Psilocybin: Psychedelische Droge lindert in Studie schwere Depressionen

Mittwoch, 18. November 2020

Baltimore – Die zweimalige Gabe von Psilocybin, einem in bestimmten Pilzen enthal-tenen Halluzinogen, hat, unterstützt durch eine Psychotherapie, in einer randomisierten „Proof of Principle"-Studie das Gemüt von Patienten mit mittelschweren bis schweren Depressionen innerhalb eines Tages aufgehellt. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde laut dem Bericht in JAMA Psychiatry (JAMA, 2020; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285) eine Remission der Depression erzielt, die über mindestens 8 Wochen anhielt.

Nach der Einnahme von Psilocybin kommt es zu visuellen und akustischen Halluzina-tionen und Bewusstseinsveränderungen, die einige Stunden anhalten. Die auf dieser „Reise" gemachten Erfahrungen sollen Menschen mit Depressionen und anderen men-talen Störungen helfen, ihre ständig wiederkehrenden Gedanken und Ängste beiseite zu legen und sich mit neuem Lebensmut von ihrer psychischen Krise zu befreien.

So ließen sich laienhaft die Effekte beschreiben, die Neuropsychiater auf die Stimulation von sero-toninergen und glutaminergen Neuronen im Cortex cerebri zurückführen.

Ein Team um Roland Griffiths vom Johns Hopkins Center for Psychedelic and Consciousness Research in Baltimore experimentiert seit einigen Jahren mit der Droge aus den „Zauberpilzen", die er den Patienten in Gelatinekapseln zusammen mit einem Glas Wasser verabreicht. Vor 4 Jahren hat sein Team über positive Ergebnisse an 51 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen berichtet, die nach der Behandlung von ihren Depressionen und existenziellen Ängsten befreit wurden.

Jetzt stellen die Forscher die Ergebnisse einer weiteren Studie vor, an der 24 Patienten teilnahmen, die im Alter von 40 Jahren seit durchschnittlich 21,5 Jahren immer wieder unter Depressionen litten. Die aktuelle Episode hatte seit etwa 24 Monaten angehalten, als sie zur Studienteilnahme eingeladen wurden: 13 Patienten wurden sofort behandelt, die anderen 11 mussten 8 Wochen warten. Sie dienten in dieser Zeit als Vergleichs-gruppe.

Die Behandlung bestand aus der zweimaligen Gabe von Psilocybin im Abstand von weniger als 2 Wochen. Die Patienten wurden in mehreren Sitzungen auf die Einahme des Halluzinogens vorbereitet. Sie erfolgte in einem Raum, der wie ein Wohnzimmer aus-staffiert war.
Die Teilnehmer wurden gebeten, es sich auf einer Couch bequem zu machen, nachdem sie das Mittel eingenommen hatten. Sie setzten eine Schlafmaske auf und hörten während der Behandlung entspannende Musik.
Während des etwa 5-stündigen Aufent-haltes waren 2 Betreuer anwesend. In den folgenden Tagen wurden die psychedelischen Erfahrungen mit den Therapeuten aufbereitet.
Primärer Endpunkt waren die Veränderungen in der GRID-Hamilton-Skala, einem Standardinstrument zur Bewertung von Depressionen. Ein Wert von 24 oder mehr zeigt eine schwere Depression an, eine mittelschwere Depression liegt bei 17 bis 23 Punkten, eine leichte bei 8 bis 16 Punkten vor, während 7 oder weniger Punkte als normaler Gemütszustand bewertet werden.
Vor Beginn der Studie hatten die Teilnehmer einen GRID-Hamilton-Score von 22,8 Punkten, 1 Woche später war er auf 8,0 gefallen und 4 Wochen nach der Behandlung lag der Wert im Durchschnitt noch bei 8,5 Punkten. In der Vergleichsgruppe hatte sich der GRID-Hamilton-Score mit 23,8 und 23,5 Punkten erwartungsgemäß nicht verändert.
Die Wirkung der Behandlung setzte rasch ein. Bereits am Tag nach der Behandlung be-richteten die Patienten im „Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated" von einer deutlichen Verbesserung ihres Gemütszustands.
Die Effektstärke war nach Einschätzung von Griffiths 2,5 Mal größer als bei einer Psycho-therapie und mehr als 4 Mal größer als bei konventionellen Antidepressiva. Insgesamt 16 Teilnehmer (67 %) befanden sich nach 1 Woche und 17 Patienten (71 %) nach 4 Wochen in einer klinischen Remission (definiert als mindestens 50-prozentige Reduktion des GRID-Hamilton-Scores).
Bei 14 Teilnehmern (58 %) war der GRID-Hamilton-Score nach 1 Woche und bei 13 (54 %) nach 4 Wochen auf einen Wert von 7 oder weniger gefallen, was eine weitgehende Symptomfreiheit anzeigt.
Griffiths vergleicht die Wirkung mit der von Ketamin, die vermutlich ebenfalls über den Glutamatrezeptor vermittelt wird und in den klinischen Studien ebenfalls rasch eintrat (während dies bei konventionellen Antidepressiva erst nach mehreren Wochen der Fall ist). Die Wirkung von Ketamin hält ebenfalls über mehrere Wochen an.
Die mehrmalige Anwendung von Ketamin ist wegen einer möglichen Abhängigkeit prob-lematisch, während Psilocybin in dieser Hinsicht, jedenfalls nach Ansicht von Griffiths, unbedenklich ist. Die Pilotstudie kann die Wirkung – und die Sicherheit – jedoch nicht abschließend belegen. Der Stellenwert der Behandlung dürfte von den Ergebnissen größerer Studien abhängen, so diese denn zustande kommen. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/anhaltende-affektive-stoerungen/akute-depressive-episode/erfolg-in-kleiner-psilocybin-studie-bei-depressionen/18596432?utm_source=email&utm_medium=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_campaign=Antipsychotikagabe:%20Welche%20Dosis%20wirkt%20wie?&utm_content=content&utm_term=2020-11-19&fulltextView=true&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2020-11-19
18.11.2020 | Anhaltende affektive Störungen | Nachrichten

Remission bei der Hälfte
Erfolg in kleiner Psilocybin-Studie bei Depressionen
Autor: Thomas Müller
Eine Psilocybin-unterstützte Psychotherapie scheint Depressionen rasch und lange anhaltend zu lindern. Darauf deutet eine randomisiert-kontrollierte Pilotstudie.
Psychedelika sind in den vergangenen Jahren wieder verstärkt in den Fokus der psychiatrischen Forschung gerückt, nicht zuletzt aufgrund kleinerer Studien bei Patienten mit Depressionen und

Angststörungen. Darin konnte der ursprünglich aus berauschenden Pilzen isolierte Wirkstoff Psilocybin in Kombination mit einer Psychotherapie Depressionen und Ängste oft deutlich und lange anhaltend lindern. Ein Vorteil von Psilocybin ist die geringe Toxizität, die rasche Wirksamkeit, die gute Steuerbarkeit im Vergleich zu lang wirksamen Psychedelika wie LSD sowie das geringere Abhängigkeitspotenzial verglichen mit dem ebenfalls schnell wirksamen Ketamin. Darauf verweisen Psychiater aus der Arbeitsgruppe von Professor Roland Griffiths vom Center for Psychedelic and Consciousness Research an der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore, USA.

Bisherige Studien erfolgten jedoch zumeist bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen oder therapieresistenten Depressionen. Das Team um Dr. Alan Davis konnte nun anhand einer kleinen randomisiert-kontrollierten Pilotstudie zeigen, dass Psilocybin auch bei Patienten mit einer Major-Depression gute und lange anhaltende Erfolge ermöglicht: Fast drei Viertel sprachen auf die Behandlung an, mehr als die Hälfte gelangte in Remission.

Zwei Sitzungen mit Psilocybin

An der Studie beteiligten sich 24 Depressive im mittleren Alter von 40 Jahren. Alle erhielten aktuell keine Antidepressiva, hatten keine Psychosen oder Bipolarstörungen und auch keine familiären Veranlagungen für solche Störungen. Die Psychiater schlossen zudem Patienten mit aktuellen oder vergangenen Suchterkrankungen aus. 15 wurden nach dem Zufallsprinzip der Gruppe mit unmittelbarem Therapiebeginn zugeordnet, die übrigen kamen auf eine Warteliste und sollten später ebenfalls Psilocybin erhalten. Bei der Randomisierung achteten die Ärzte auf ein ausgewogenes Verhältnis der Geschlechter, des Alters, der Depressionsschwere und der Therapieresistenz. Die Betroffenen hatten die Depression im Mittel seit 21 Jahren, knapp zwei Drittel waren dennoch in Vollzeit berufstätig, und zwei Drittel waren Frauen.

Erfasst wurden die Depressionssymptome mit einer modifizierten Version der Hamilton Rating Scale (GRID-HAMD17). Sie ermöglicht es, Intensität und Häufigkeit von Symptomen getrennt in einem Raster (grid) zu bewerten; die Skala reicht von 0–52 Punkten. Erforderlich war zumindest eine moderate Depression mit einem Wert von 17 Punkten oder mehr, im Schnitt erreichte der Wert anfangs knapp 23 Punkte.

Patienten in der Psilocybingruppe erhielten die Substanz während zwei therapeutischen Sitzungen im Abstand von etwa eineinhalb Wochen, und zwar 20 mg/70 kg in der ersten und 30 mg/70 kg in der zweiten Sitzung. Die Behandlungen waren in eine vor- und nachbereitende Psychotherapie eingebettet. Während der Psilocybin-Anwendung wurden die Teilnehmer von einem Therapeuten begleitet. Er sollte ihnen helfen, sich auf die veränderte Wahrnehmung zu fokussieren und das Erlebte zu akzeptieren. Patienten auf der Warteliste erhielten zunächst keine Psychotherapie, wurden aber per Telefon regelmäßig kontaktiert und betreut.

54% in Remission

Mit der Psilocybin-assistierten Psychotherapie sank der GRID-HAMD-Wert von 22,9 auf 8,0 Punkte nach fünf und auf 8,5 Punkte nach acht Wochen, in der Wartelistengruppe stieg er dagegen von 22,5 auf 23,8 und 23,5 Punkte leicht an. Cohen-d-Werte von 2,2 nach fünf und 2,6 nach acht Wochen deuten auf eine sehr hohe Effektstärke der Intervention im Vergleich zur Wartegruppe. Auf die Psilocybintherapie hatten schon knapp zwei Drittel in der ersten Woche angesprochen – definiert als GRID-HAMD-Reduktion um mindestens 50%; 71% waren es nach vier Wochen, 54% erreichten dann sogar eine Remission mit einem GRID-HAMD-Wert von 7 Punkten oder weniger. Ähnliche Verbesserungen ergaben sich auf weiteren Depressions- und Angstskalen.

Als Nebenwirkungen wurden vor allem starke Emotionen in den Psilocybinsitzungen beobachtet, darunter auch Angst und Traurigkeit. Leichte bis moderate Kopfschmerzen während oder nach der Anwendung berichtete etwa ein Drittel der Patienten.

Letztlich scheine eine Psilocybin-unterstützte Psychotherapie auch bei Patienten mit einer Major-Depression eine schnelle und langfristige Linderung zu bewirken, so das Fazit der Psychiater um Davis. Professor Gerhard Gründer vom Zentralinstitut (ZI) für Seelische Gesundheit in Mannheim warnt jedoch vor einer voreiligen Bewertung: In kleineren Studien mit stark selektierten Patienten sehe man oft hohe Effektstärken. „Wir wissen, dass solche Effekte im Allgemeinen in größeren Studien mit weniger selektierten Patienten geringer sind“, so der Experte im Gespräch mit Springer Medizin. Psilocybin müsse sich daher erst in größeren Studien bewähren**. Derzeit plant die Charité Berlin zusammen mit dem ZI eine dreiarmige Studie mit 144 Depressiven. Geprüft werden zwei Psilocybin-Dosierungen gegen ein aktives Placebo, eingebettet wiederum in eine Psychotherapie.**

Einschränkung: Kleine Studie mit Warteliste als Kontrollgruppe, hoher Placebo-Nocebo-Effekt zwischen beiden Gruppen möglich.

Literatur

Davis AK et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2020. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285

https://www.springermedizin.de/affektive-stoerungen/psychotherapie/therapie-mit-psychedelika-die-rolle-der-psychotherapie/18568706?utm_source=email&utm_medium=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_campaign=Warum%20Schwindel%20h%C3%A4ufig%20mit%20psychischen%20St%C3%B6rungen%20einhergeht&utm_content=content&utm_term=2020-12-03&fulltextView=true&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2020-12-03

10.11.2020 | Affektive Störungen | Fortbildung | Ausgabe 11/2020
Psychische Erkrankungen
NeuroTransmitter 11/2020

Therapie mit Psychedelika - die Rolle der Psychotherapie

Zeitschrift: NeuroTransmitter > Ausgabe 11/2020

Autoren: Dr. med. Michael Koslowski, Dr. med. Felix Betzler, Prof. Dr. med. Gerhard Gründer, Dr. sc. hum. Henrik Jungaberle, Dr. rer. nat. Max Wolff

Ergänzende Inhalte

Wichtige Hinweise

Mitte des 20. Jahrhunderts galten Psychedelika als zukünftiger Trend in der Psychotherapie. Jedoch wurde die klinische Erforschung durch gesellschaftlich motivierte Verbote lange blockiert und erst in den 1990er-Jahren wieder aufgenommen. Aktuelle Studien zeigen ein starkes Interesse an der Weiterentwicklung der Therapie mit Psychedelika. Ihr potenzieller Nutzen wird in diesem Beitrag aus der Sicht zweier klassischer Therapiemodelle, des psychodynamischen und des verhaltentherapeutischen, vorgestellt.

Der Terminus psychedelisch beziehungsweise Psychedelika ist zusammengesetzt aus den altgriechischen Begriffen psychē (Seele, Geist) und dēlos (offenkundig, offenbar) und entstand 1956 in einem Briefwechsel zwischen dem Psychiater Humphrey Osmond und dem Schriftsteller Aldous Huxley [1, 2]. Er beschreibt eine Gruppe an Substanzen, die auch als serotonerge Halluzinogene bekannt sind **und ihre hauptsächliche Wirkung über eine Stimulation des serotonergen 5-HT 2A-Rezeptor entfalten [3]. Die bekanntesten Psychedelika sind LSD (5R,8R-Lysergsäurediethylamid), Psilocybin, DMT (N,N-Dimethyltryptamin) und Meskalin** (3,4,5-Trimethoxyphenethylamin). Diese Substanzen bewirken einen meist mehrstündigen, veränderten Bewusstseinszustand mit profunden Veränderungen der Wahrnehmung bis hin zu Halluzinationen, Synästhesien, verändertem Erleben von Zeit und Raum sowie starker Aktivierung von Gefühlen und emotional prägenden Erinnerungen [3].

Geschichte

Psychedelika werden bereits seit mehreren Jahrtausenden im Kontext von traditionellen Praktiken und schamanischen Ritualen eingesetzt, zur Heilung körperlicher und seelischer Störungen, aus religiösen Gründen, zur Divination (Wahrsagerei) und Rekreation, und sie spielten in vielen Religionen die Rolle

eines Sakraments [4]. In der westlichen Welt erweckten Psychedelika seit Beginn des 20. Jahrhunderts das Interesse von Botanikern, Psychologen und Psychiatern, was durch die Entdeckung der psychedelischen Wirkung des LSD im Jahre 1943 verstärkt wurde [5]. Während diese Substanzen anfangs vornehmlich zur Selbsterfahrung und als experimentelles Krankheitsmodell für die Erforschung psychotischer Störungen ("Modellpsychose") eingesetzt wurden, erkannte man im Verlauf zunehmend weitere Aspekte des therapeutischen Potenzials in der Behandlung psychischer Störungen [6]. **Zwischen den späten 1950er- und frühen 1970er-Jahren wurden weltweit zirka 40.000 Patienten mit Psychedelika - vornehmlich LSD und Psilocybin - behandelt, teilweise mit Berichten über erstaunliche Therapieerfolge, die in über 1.000 Publikationen beschrieben wurden [7].** Nach dem überwiegend gesellschaftlich und politisch motivierten internationalen Verbot von Psychedelika 1971 kam fast jegliche Forschungsaktivität in diesem Feld zum Erliegen. Erst in den 1990er-Jahren keimte das Interesse an psychedelischer Forschung wieder auf. Seit etwa dem Jahr 2000 kommt es zu einer zunehmenden Zahl an grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Studien [5, 6].

Aktuelle klinische Studien

In den neueren klinischen Studien seit 2006 zur Wirksamkeit psychedelischer Therapie wird in der Regel ein Studienprotokoll zugrunde gelegt, bei dem der Fokus auf der sorgfältigen Auswahl und Vorbereitung der Patienten (engl. "set") und der Bereitstellung einer sicheren und vertrauensvollen Umgebung (engl. "setting") liegt [5]. Insofern ähnelt dieser Ansatz dem historischen Modell der psychedelischen Therapie im engeren Sinne [8, 9]. Dabei werden mittlere bis hohe Dosen eines Psychedelikums (LSD > 250 µg; Psilocybin > 20 mg) verwendet, um eine überwältigende, transformative Erfahrung zu ermöglichen [10, 11]. In aktuellen Studien wird eine kurze therapeutische Intervention für die Dauer von ein bis drei Monaten durchgeführt, von denen nur ein kleiner Teil der Sitzungen unter dem Einfluss von Psychedelika stattfindet; dabei werden jeweils im Abstand von mehreren Wochen zwischen einer und vier Sitzungen mit Gabe eines Psychedelikums durchgeführt [5]. Eine dauerhafte, tägliche Substanzgabe ist, anders als bei etablierten Pharmakotherapien (etwa mit Antidepressiva), nicht vorgesehen. Die Behandlung wird üblicherweise in drei Phasen unterteilt [5, 12]:

1.
Vorbereitung,
2.
substanzgestützte Sitzung,
3.
Integration der psychedelischen Erfahrung.

Das derzeit am häufigsten verwendete Studienprotokoll, nachfolgend auch aktuelles Standardmodell genannt, beinhaltet das Liegen des Patienten in einem angenehm gestalteten Raum in Anwesenheit von einem oder zwei Therapeuten, das Tragen einer Augenmaske und das Hören emotionsaktivierender, meist instrumentaler Musik. Der Patient wird ermutigt, sich dem inneren Erleben mit einer achtsamen, akzeptierenden Haltung hinzugeben, und während der Substanzwirkung von mehreren Stunden möglichst wenig mit der Umwelt zu interagieren. In den meisten Studien fand nach dem aktuellen Standardmodell keine spezifische psychotherapeutische Intervention statt. Vielmehr wurde meist ein supportiver Ansatz gewählt, um die psychedelische Erfahrung vorzubereiten, zurückhaltend zu begleiten, und non-direktiv die Erlebnisse und deren Integration in das tägliche Leben zu besprechen. Der Fokus lag auf der bewussten und standardisierten Gestaltung von Set und Setting. Deren entscheidende Bedeutung für die psychedelische Erfahrung und somit für den Therapieerfolg wird zunehmend deutlich und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [13, 14]. Die Indikationen aktueller Studien reichen von Angst und Depression bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, Tabak- und Alkoholabhängigkeit, therapieresistenter Depression bis zur Zwangsstörung [5].

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse über acht Studien mit psychedelischer Therapie bei depressiven Störungen zeigte sich ein deutlicher antidepressiver Effekt, ohne dass schwere oder bleibende Nebenwirkungen auftraten [15].

Psychodynamische Ansätze

Als erste Variante der psychedelischen Therapie entwickelte sich in den 1950er-Jahren vor allem im europäischen Raum die sogenannte psycholytische Therapie. Der Begriff "psycholytisch" (die Seele beziehungsweise den Geist auflockernd) wurde durch den britischen Psychiater und Psychoanalytiker Ronald Sandison geprägt [8, 9]. Dabei wurde eine niedrige bis mittlere Dosis

eines Psychedelikums (z. B. 50-200 µg LSD) wiederholt im Rahmen einer Monate bis Jahre dauernden ambulanten psychodynamischen Behandlung eingesetzt, wobei die Anzahl der Sitzungen ohne Substanz deutlich überwog [16, 17]. Die Indikation für die psycholytische Therapie lag primär in der Behandlung neurotischer, oft therapieresistenter Störungen, im Sinne neurotischer Angst-, depressiver und somatoformer und Persönlichkeitsstörungen [7, 16, 17]. Nach dem Verbot der therapeutischen Verwendung der Psychedelika wurde die psycholytische Therapie offiziell noch vereinzelt fortgeführt, beispielsweise in den Jahren 1988 bis 1993 in der Schweiz [17, 18]. **In den substanzgestützten Sitzungen wurden regelmäßig eine Intensivierung des emotionalen Erlebens, eine Lockerung der neurotischen Abwehrmechanismen wie Verdrängung, Verleugnung, Rationalisierung, und eine deutliche Zunahme freier Assoziationen des Patienten beobachtet [16]. Dadurch werde den Patienten das Auftauchen lange vergessener, emotional aversiv besetzter Erinnerungen oder Traumata ermöglicht, was häufig eine kathartische Abreaktion der ins Bewusstsein getretenen Gefühle zur Folge habe. Indem der Therapeut die während der substanzgestützten Sitzungen in das Bewusstsein aufsteigenden Inhalte mit Hilfe psychoanalytischer Techniken (etwa Konfrontation, Deutung) in den substanzfreien Sitzungen mit dem Patienten weiter bearbeitete, sei es zu vertieften Einsichten in verdrängte neurotische Konflikte und unbewusste Reaktions- und Interaktionsmuster gekommen [16, 19]. Einige Autoren berichten auch von einer in den substanzgestützten Sitzungen stattfindenden verstärkten Auseinandersetzung mit dem eigenen Sterben und dem Tod, was eine Reduktion der meist verdrängten, dem Menschen inhärenten Todesangst zur Folge haben und somit einen Symptomrückgang bei verschiedenen psychischen Störungen bewirken könne [20].**
Aus Erlebnisberichten von Patienten wurde des Weiteren geschlossen, dass sie in den tagtraumartigen Zuständen oft eine sogenannte Altersregression erlebten. Dies beinhaltet neben einer verstärkten Fähigkeit, sich an verdrängte und lange vergangene Ereignisse zu erinnern, auch einen archaischen Erlebnismodus mit einer symbolhaften Bildersprache, die je nach psychoanalytischem Hintergrund des Therapeuten **im Sinne von Archetypen (vgl. C. G. Jung) oder primärprozesshaftem Denken (vgl. S. Freud)** eingeordnet wurden [16, 19]. Als weitere therapeutisch nutzbare Effekte wurden eine Intensivierung der therapeutischen Beziehung sowie eine verstärkte Übertragung und Gegenübertragung beschrieben [21]. Abb. 1 gibt eine Übersicht über die psychodynamischen Prozesse und Wirkfaktoren, von denen angenommen wird, dass sie durch substanzgestützte Therapiesitzungen intensiviert und verstärkt werden.
https://static-content.springer.com/image/art%3A10.1007%2Fs15016-020-7549-z/MediaObjects/15016_2020_7549_Fig2_HTML.jpg

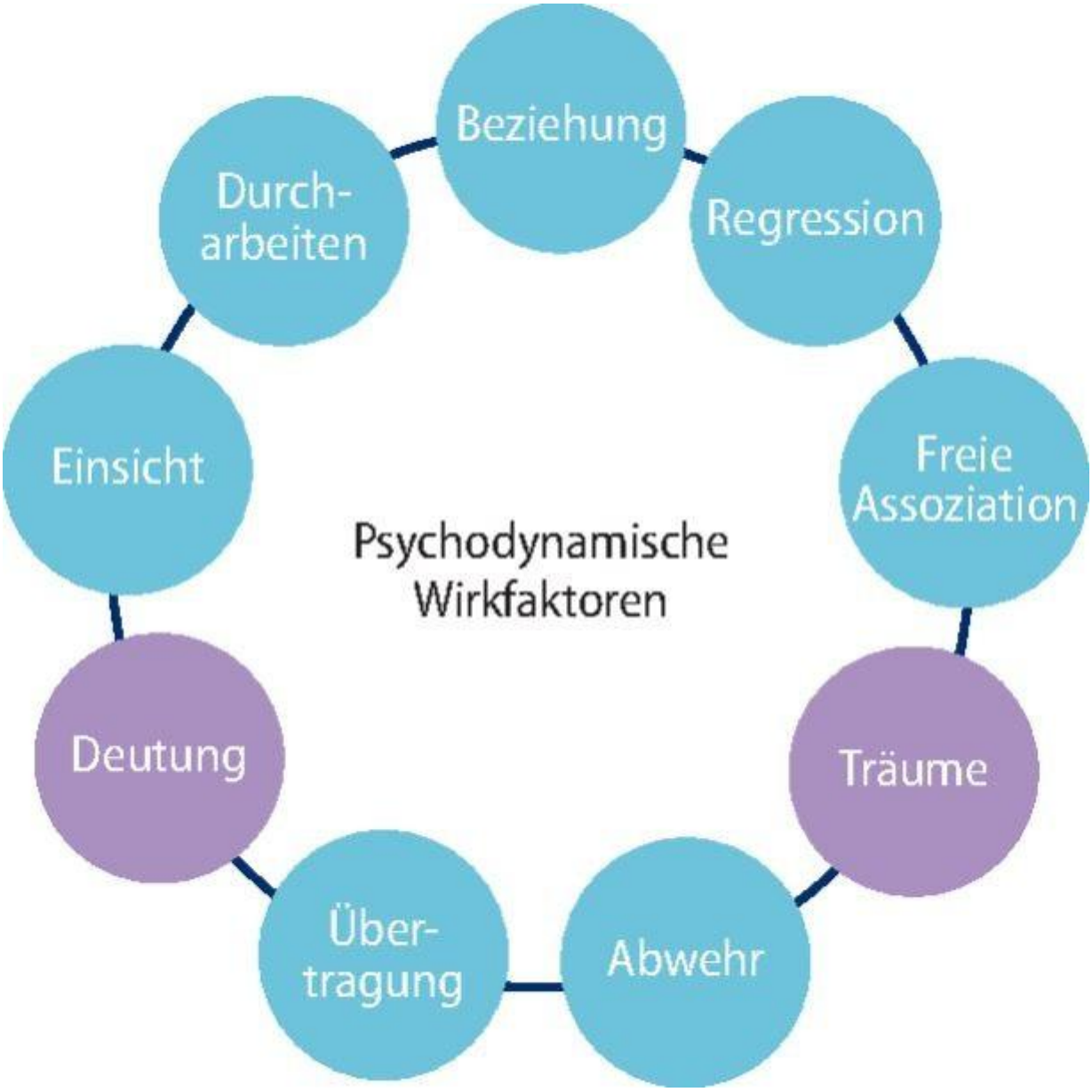


Abb. 1: Psychodynamische Wirkfaktoren in der psychedelischen Therapie [beschrieben in 7, 16, 19, 21, 22]: Die Faktoren und Prozesse, die durch Psychedelika als verstärkt angenommen werden, sind farbig hervorgehoben. Die Wirkung auf die Träume des Patienten ist bisher nicht ausreichend untersucht; das Deutungsverhalten des Therapeuten sollte sich nicht verändern, da dieser keine Substanz zu sich nimmt.

*****In der Diskussion um die psychologischen Wirkfaktoren psychedelischer Therapie wurden in den letzten Jahren psychoanalytische Konzepte wieder aufgegriffen und modernisiert. Ein Grund dafür liegt in der starken phänomenologischen Ähnlichkeit der psychedelischen Erfahrung und dem Traumerleben [23]. Die Interpretation von Trauminhalten ist seit Beginn der abendländischen Psychotherapie eine der zentralen therapeutischen Techniken der Psychoanalyse. Sie wurde erstmals von Sigmund Freud im Jahre 1900 als "Königsweg zum Unbewussten" skizziert [24]. In aktuellen neurobiologischen und phänomenologischen Studien wurden die Gemeinsamkeiten des psychedelischen Zustands mit dem Traumzustand beschrieben, zum Beispiel hinsichtlich Wahrnehmung, mentaler Bilder, Emotionsaktivierung und dem Selbst- und Körpererleben [25]. Demnach kann das primärprozesshafte Denken, das sich durch Fusion und Transformationen mentaler Bilder, bizarre Erlebnisinhalte und unlogische Kognitionen und Emotionen auszeichnet, als organisierendes Prinzip sowohl für Träume als auch für psychedelische Zustände verstanden werden [26].**

Die psychoanalytische Perspektive auf die Wirkung von Psychedelika dient auch als ein konzeptueller Rahmen in den aktuellen neurobiologischen Modellen von Carhart-Harris und

Friston, insbesondere der "entropic brain theory" und dem REBUS(relaxed beliefs under psychedelics)-Modell [27, 28, 29]. Die Autoren beschreiben dabei einen durch Psychedelika ausgelösten, sowohl phänomenologisch als auch neurobiologisch konsistent beschreibbaren Wechsel vom rational logischen Denken (psychoanalytisch: Sekundärprozess, "Ich") zum assoziativ triebhaften Denken (Primärprozess, "Es"), was zu einer Bewusstwerdung von zuvor nicht wahrnehmbaren (unbewussten) psychischen Inhalten führen kann [27, 28, 29]. **Krähenmann et al. merken dazu an, dass im psychedelischen Zustand diese beiden kognitiven Modi parallel nebeneinander bestehen können, sodass hier am ehesten ein Hybridzustand aus Traum- und Wachbewusstsein vorliege, ähnlich dem luziden Träumen [25, 26, 30, 31]. Die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Traum und psychedelischem Erleben legen nahe, dass die im psychedelischen Zustand aufkommenden Bilder, Emotionen und Gedanken für den weiteren Therapieverlauf in ähnlicher Weise therapeutisch nutzbar gemacht werden können wie Träume und freie Assoziationen in der regulären psychodynamischen Behandlung. Diese Theoriebildung wird durch Arbeiten aus dem Bereich der Neuropsychoanalyse gestützt, in denen die Kompatibilität psychodynamischer Konzepte und der "entropic brain theory" sowie des "predictive processing" demonstriert wird [32, 33].**

Verhaltenstherapeutische Ansätze

Obwohl das aktuelle Standardmodell auf gezielte psychotherapeutische Interventionen weitgehend verzichtet, wird häufig die Ansicht vertreten, dass auch hier die therapeutische Wirkung der psychedelischen Erfahrung auf psychologischen Mechanismen beruht, wie sie in der Psychotherapie wirksam sind [34, 35]. **Aus kognitiv verhaltenstherapeutischer Sicht liegt die Vermutung nahe, dass Psychedelika Lernprozesse ermöglichen können, die letztlich zu einer dauerhaften Veränderung dysfunktionaler Grundannahmen führen.**

Diese Sichtweise ist gut mit aktuellen neurobiologischen und informationstheoretischen Vorstellungen von der Akutwirkung von Psychedelika vereinbar. Eine einflussreiche aktuelle Theorie ist das oben bereits erwähnte REBUS-Modell [28]. Demnach führt die Aktivierung von 5-HT 2A-Rezeptoren in kortikalen Assoziationsarealen wie denen des "default mode network" zu einer tiefgreifenden Destabilisierung von Annahmen über die Welt und das Selbst (engl. "belief relaxation"): Annahmen, die bei normalem Wachbewusstsein kaum veränderbar sind, werden im psychedelischen Zustand vorübergehend abgeschwächt. Zugleich wird die Sensibilität für widersprüchliche Informationen erhöht. Betrifft eine solche Destabilisierung etwa bestimmte Annahmen des visuellen Systems (etwa "Geräusche sind nicht sichtbar" oder "Licht kommt im Zweifel von oben"), so ergeben sich die typischen perzeptuell psychedelischen Phänomene wie Synästhesie oder der Eindruck von wandernden Schatten und sich verformenden Objekten. Aus psychotherapeutischer Sicht interessanter erscheint allerdings die Destabilisierung von Annahmen auf höheren Ebenen der Informationsverarbeitung - insbesondere von dysfunktionalen Grundannahmen, die das Selbstbild sowie das soziale und emotionale Erleben des Patienten negativ beeinflussen [36]. Im geschützten, supportiven Rahmen können diese dann infrage gestellt und der Weg zu neuen, funktionaleren Grundannahmen gebahnt werden. Häufig sind von einer solchen kognitiven Umstrukturierung auch sogenannte metakognitive Annahmen betroffen (z. B. "Ich kann Angst nicht aushalten.").

Wir haben ein Wirkmodell vorgeschlagen, mit dem solche Veränderungen aus kognitiv verhaltenstherapeutischer Sicht erklärt werden [35] (Abb. 2). Demnach können die im psychedelischen Zustand vorübergehend destabilisierten metakognitiven Annahmen durch Konfrontation mit bisher vermiedenen Erlebnisinhalten, wie sie in der psychedelischen Therapie häufig ganz ohne gezielte Intervention durch den Therapeuten vorkommt, dauerhaft positiv verändert werden [37, 38, 39]. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Beobachtung, dass während der psychedelischen Erfahrung der Versuch, aversive Erlebnisinhalte zu vermeiden, häufig zu einer Zunahme des aversiven Erlebens führt. Eine achtsame, akzeptierende Haltung wird hingegen mit einer Reduktion aversiven Erlebens belohnt [37]. Es findet also eine Konditionierung statt, in deren Folge eine weitgehend vermeidungsfreie, tiefe Auseinandersetzung mit belastenden Gefühlen, Gedanken, Erinnerungen und Körperwahrnehmungen ermöglicht wird. Es kann vermutet werden, dass hierbei ablaufende Prozesse der kognitiven Umstrukturierung durch die psychedelikainduzierte Abschwächung rigider Grundannahmen erheblich erleichtert werden.

https://static-content.springer.com/image/art%3A10.1007%2Fs15016-020-7549-z/MediaObjects/15016_2020_7549_Fig3_HTML.jpg

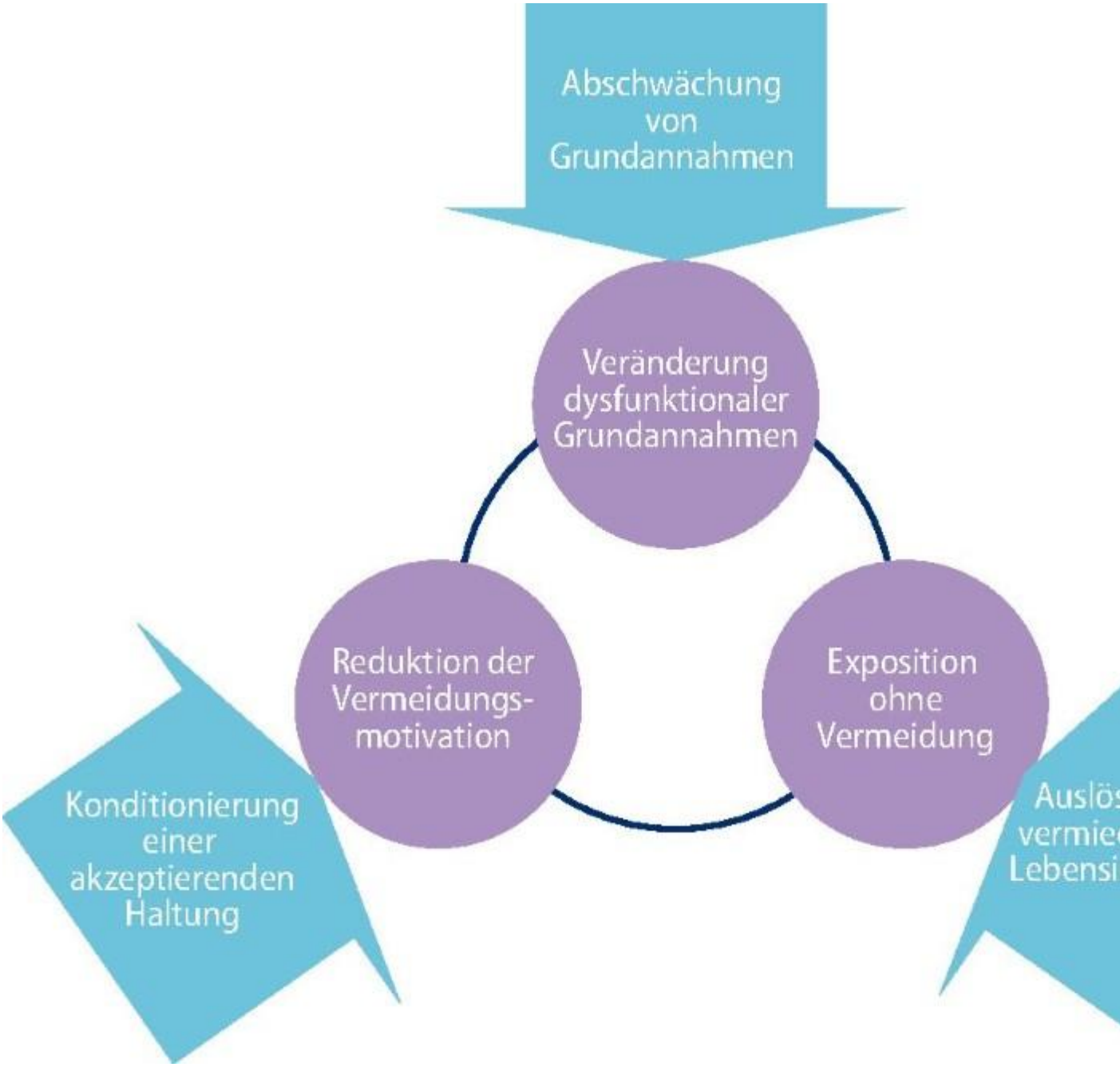


Abb. 2: Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Wirkmodell der psychedelischen Therapie nach Wolff et al. [35]: Verschiedene ineinandergreifende Aspekte eines Vermeidung reduzierenden Lernprozesses, dessen Förderung das Ziel vieler verhaltenstherapeutischer Interventionen ist, sind kreisförmig dargestellt. Die farbigen Pfeile stellen angenommene spezifische Wirkfaktoren der psychedelischen Therapie dar.

Es scheint also plausible Überschneidungen zwischen den Wirkmechanismen der psychedelischen und denen der Verhaltenstherapie zu geben. Somit erscheint eine Einbettung psychedelischer Interventionen in verhaltenstherapeutische Behandlungen möglich und sinnvoll, und wurde auch bereits erprobt [40, 41].
Vor dem Hintergrund zunehmender Evidenz für positive Synergieeffekte zwischen psychedelischen Interventionen und Achtsamkeitspraktiken sowie akzeptanzfördernden Wirkungen von Psychedelika sind in letzter Zeit verstärkt Bestrebungen zu beobachten, psychedelikagestützte Interventionen mit den "Dritte-Welle-Verfahren" innerhalb der kognitiven Verhaltenstherapie zu kombinieren [37, 42, 43, 44, 45, 46]. Dies gilt insbesondere für die Kombination von Psilocybin mit der Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT), deren Grundzüge und Therapieziele zahlreiche Überschneidungen mit der Phänomenologie

psychedelischer Zustände aufweisen [47, 48]. Entsprechend ausgereifte Therapiekonzepte werden aktuell in klinischen Studien geprüft. Auch die Möglichkeit der Kombination von Psychedelika mit dialektisch behavioraler Therapie (DBT) zur Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung wird mittlerweile diskutiert [49].

Die subjektive Erfahrung als Wirkfaktor

Bereits seit der Frühphase der psychedelischen Forschung wurde immer wieder die Beobachtung gemacht, dass die unter Substanzwirkung gemachten Erfahrungen sich auf den Therapieverlauf und auch -erfolg auswirken. Die moderne Forschung scheint dies zu bestätigen**. So hat eine aktuelle Studie bestimmte Erlebnisqualitäten der Substanzwirkung identifiziert, die im besonderen Maße mit einem Ansprechen auf die Therapie bei depressiven Patienten vergesellschaftet war [50]. Hierbei zeigte sich ein ähnliches Bild wie in den Studien mit gesunden Probanden, in denen die Mehrheit der Teilnehmer durch eine hohe Dosis eines Psychedelikums eine sogenannte mystische Erfahrung (engl.: mystical-type experience) machte, phänomenologisch vergleichbar mit Berichten von spirituellen Erweckungserlebnissen [11, 51]. Diese Erfahrungen schienen sich langfristig positiv auf das Wohlbefinden auszuwirken, und wurden von den meisten Teilnehmern auch nach Jahren als eines der fünf wichtigsten Ereignisse im Leben bewertet [52, 53]. Ein weiteres, ebenfalls mit langfristigen positiven Veränderungen des Wohlbefindens assoziiertes Phänomen im Rahmen der akuten Substanzwirkung ist die emotionale Durchbruchserfahrung (engl.: emotional breakthrough experience) [54]. Dies bezeichnet ein als kathartisch wahrgenommenes, intensives Erleben positiver Gefühle, das sich typischerweise mit der erfolgreichen Bewältigung emotional belastender Abschnitte psychedelischer Erfahrungen einstellt, und das oft von wertvollen persönlichen und zwischenmenschlichen Einsichten begleitet wird.**

Jedoch scheint nicht nur die unmittelbare Substanzwirkung ausschlaggebend für den Therapieerfolg zu sein, sondern darüber hinaus auch ein Phänomen, das in der gegenwärtigen Literatur als Afterglow-Effekt beschrieben wird [9]. Der Begriff beschreibt einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen nach der psychedelischen Erfahrung, der geprägt ist von erhöhter Achtsamkeit und kognitiver Flexibilität, was zu einer Verbesserung der Wirksamkeit von psychosozialen beziehungsweise psychotherapeutischen Interventionen führen kann.

Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben dargestellt, dass sich in der Geschichte der psychedelischen Therapie im 20. Jahrhundert mehrere Varianten entwickelten, die hinsichtlich der Dosis der psychedelischen Substanzen, der praktischen Durchführung und dem psychotherapeutischen Interpretationsmodell zum Teil deutliche Unterschiede zeigen. Dabei sind wir nur auf die zwei klassischen Therapiemodelle, das psychodynamische und verhaltenstherapeutische, eingegangen und haben zum Beispiel humanistische und hypnotherapeutische Verfahren in Kombination mit psychedelischen Substanzen nicht einbezogen [55, 56, 57].

Das gerade in den meisten klinischen Studien verwendete aktuelle Standardmodell verzichtet weitgehend auf eine spezifische psychotherapeutische Intervention. Der psychodynamische Ansatz bietet viele überzeugende theoretische und praktische Argumente für Synergien zwischen dem psychedelischen Zustand und dem psychodynamischen Therapieprozess, und zeigte in der Vergangenheit bereits vielversprechende Behandlungserfolge. Ebenso können die Verhaltenstherapie und ihre Weiterentwicklungen, zum Beispiel ACT, einen geeigneten konzeptuellen Rahmen für die psychedelische Therapie bieten. Unterschiede im Ausmaß der Wirkung psychedelischer Therapie, die auf verschiedenen Psychotherapien beruhen (etwa psychodynamische Therapie versus Verhaltenstherapie), wurden bisher noch nicht untersucht.

Ganz unabhängig von bestimmten psychotherapeutischen Schulen oder Denkrichtungen erscheint es sinnvoll, die therapeutischen Wirkungen von Psychedelika nicht als rein pharmakologische Effekte zu betrachten, sondern im Wesentlichen als Folge komplexer psychischer Prozesse, die durch die pharmakologischen Substanzwirkungen ermöglicht und angestoßen werden. Eine solche Sichtweise ist sicher nicht nur auf das Verständnis von Psychedelika, sondern auf das aller Psychopharmaka zu beziehen. Allerdings zeigt sich im Fall von Psychedelika die besondere Bedeutung komplexer psychischer Prozesse sowohl in der starken Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom subjektiven Erleben während der psychedelischen Erfahrung, als auch in der ebenso entscheidenden Abhängigkeit dieses Erlebens von den psychologisch wirksamen inneren und äußeren Einflussfaktoren, die als Set und Setting bezeichnet werden. Die im Vergleich zu anderen Psychopharmaka offenbar außergewöhnlichen Wirkmechanismen, die eher denen einer (intensivierten) Psychotherapie zu ähneln scheinen,

könnten innerhalb der Psychiatrie langfristig eine weitere Integration psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Ansätze befördern.

Ein weiterer wichtiger Aspekt des Innovationspotenzials psychedelischer Therapien ist die Tatsache, dass hier im Gegensatz zu etablierten Pharmakotherapien (z. B. mit Antidepressiva) keine dauerhafte und tägliche Medikation erforderlich ist, sondern nur eine bis wenige Substanzgaben, im Abstand mehrerer Wochen, erfolgen. Gerade vor dem Hintergrund der aktuellen Debatte über fragliche langfristige Wirksamkeit, unerwünschte Nebenwirkungen und Absetzphänomene von Antidepressiva gerät die psychedelische Therapie in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Die Autoren dieses Artikels sind beteiligt an einer in Mannheim und Berlin geplanten Studie zur Psilocybin-gestützten Behandlung therapieresistenter Depression, um Wirksamkeit, Sicherheit und Wirkmechanismen weiter zu untersuchen. Dabei setzen wir ebenfalls das oben beschriebene aktuelle Standardprotokoll ein. In einem nächsten Schritt wäre es aus unserer Sicht sinnvoll, verschiedene psychische Störungsbilder, Dosierungen, Dosierungsregimes (einfache versus mehrfache Gabe), Therapiesettings (Einzel- versus Gruppentherapie) und weitere Faktoren zu untersuchen, sowie schließlich auch in Head-to-head-Studien mit etablierten Behandlungen (SSRI, Psychotherapie, Ketamin et cetera) zu vergleichen.

Dr. med. Michael Koslowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: michael.koslowski@charite.de
Dr. med. Felix Betzler
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: felix.betzler@charite.de
Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J 5, 68159 Mannheim
E-Mail: gerhard.gruender@zi-mannheim.de
Dr. sc. hum. Henrik Jungaberle
MIND Foundation, Boxhagener Straße 82, 10245 Berlin
E-Mail: Henrik.Jungaberle@mind-foundation.org
Dr. rer. nat. Max Wolff
Fakultät Psychologie, Technische Universität Dresden, Zellescher Weg 17, 01069 Dresden
E-Mail: max.wolff@tu-dresden.de

Literatur

1. Huxley A. Moksha: Classic Writings on Psychedelics and the Visionary Experience. Ed. Michael Horowitz and Cynthia Palmer. Rochester: Park Street P; 1977.
2. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. Ann N Y Acad Sci. 1957;66(3):418-34.
3. Nichols DE. Psychedelics. Pharmacol Rev. 2016;68(2):264-355.
4. Schultes RE. Hallucinogens of plant origin. Science. 1969;163(3864):245-54.
5. Garcia-Romeu A, Richards WA. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. International Review of Psychiatry. 2018;30(4):291-316.
6. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. Neuropsychopharmacology. 2017;42(11):2105-13.
7. Grinspoon L, Bakalar JB. Psychedelic drugs reconsidered: Basic Books New York; 1979.
8. Passie T. Psycholytic and Psychedelic Therapy Research 1931 - 1995: A Complete International Bibliography. Hannover: Laurentius Publishers; 1997.
9. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? Journal of Psychopharmacology.

2015;29(3):241-53.
10. Blewett D, Chwelos N. Handbook for the therapeutic use of LSD-25: Individual and Group Procedures. Unpublished Manuscript Saskatchewan. 1959.
11. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. Jama. 1970;212(11):1856-63.
12. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. Journal of psychopharmacology. 2008;22(6):603-20.
13. Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2016;30(12):1259-67.
14. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. Journal of Psychopharmacology. 2018;32(7):725-31.
15. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. Journal of Psychopharmacology.0(0):0269881120919957.
16. Leuner H. Halluzinogene. Bern. Stuttgart, Wien: Huber. 1981.
17. Gasser P. Die psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988 bis 1993. ARCHIVES SUISSES DE NEUROLOGIE ET DE PSYCHIATRIE. 1996;147:59-66.
18. Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R. Therapie mit psychoaktiven Substanzen. Verlag Hans Huber, Bern 2008.
19. Sandison R. Certainty and uncertainty in the LSD treatment of psychoneurosts. Hallucinogenic Drugs. 1961;33:33-6.
20. Moreton SG, Szalla L, Menzies RE, Arena AF. Embedding existential psychology within psychedelic science: reduced death anxiety as a mediator of the therapeutic effects of psychedelics. Psychopharmacology. 2019:1-12.
21. Cohen S, Eisner BG. Use of lysergic acid diethylamide in a psychotherapeutic setting. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1959;81(5):615-9.
22. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. Journal of Psychopharmacology. 2015;29(1):57-68.
23. Sanz C, Zamberlan F, Erowid E, Tagliazucchi E. The experience elicited by hallucinogens presents the highest similarity to dreaming within a large database of psychoactive substance reports. Frontiers in neuroscience. 2018;12:7.
24. Freud S. Die Traumdeutung [The interpretation of dreams]. Leipzig, Germany: Franz Deuticke. 1900.
25. Kraehenmann R. Dreams and psychedelics: neurophenomenological comparison and

therapeutic implications. Current neuropharmacology. 2017;15(7):1032-42.
26. Kraehenmann R, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, et al. LSD increases primary process thinking via serotonin
2A receptor activation. Frontiers in pharmacology. 2017;8:814.
27. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious
states informed by neuroimaging research
with psychedelic drugs. Frontiers in human
neuroscience. 2014;8:20.
28. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the
Anarchic Brain: Toward a Unified Model of
the Brain Action of Psychedelics. Pharmacol
Rev. 2019;71(3):316-44.
29. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The defaultmode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas.
Brain. 2010;133(Pt 4):1265-83.
30. Lewis CR, Preller KH, Kraehenmann R, Michels L, Staempfli P, Vollenweider FX. Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral
blood flow. Neuroimage. 2017;159:70-8.
31. Dresler M, Eibl L, Fischer CF, Wehrle R,
Spoormaker VI, Steiger A, et al. Volitional
components of consciousness vary across
wakefulness, dreaming and lucid dreaming.
Frontiers in psychology. 2014;4:987.
32. Rabeyron T, Massicotte C. Entropy, Free
Energy, and Symbolization: Free Association
at the Intersection of Psychoanalysis and
Neuroscience. Frontiers in Psychology.
2020;11.
33. Solms M. The conscious id. Neuropsychoanalysis. 2013;15(1):5-19.
34. Müller F, Johnson MW, Borgwardt S. Hallucinogens and Entactogens: Establishing a New Class of Psychotherapeutic Drugs?
Frontiers in Psychiatry. 2020;11.
35. Wolff M, Evens R, Mertens LJ, Koslowski M,
Betzler F, Grunder G, et al. Learning to Let
Go: A Cognitive-Behavioral Model of How
Psychedelic Therapy Promotes Acceptance.
Front Psychiatry. 2020;11:5.
36. Rief W, Glombiewski JA, Gollwitzer M,
Schubö A, Schwarting R, Thorwart A. Expectancies as core features of mental disorders. Current opinion in psychiatry.
2015;28(5):378-85.
37. Watts R, Day CM, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris RL. Patients‘ Accounts of Increased „Connectedness“ and „Acceptance“ After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. Journal of Humanistic Psychology.
2017;57(5):520-64.
38. Belser AB, Agin-Liebes G, Swift TC, Terrana
S, Devenot N, Friedman HL, et al. Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological
analysis. Journal of Humanistic Psychology.
2017;57(4):354-88.
39. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted
psychotherapy for anxiety associated with
life-threatening diseases. The Journal of
nervous and mental disease.
2014;202(7):513.

40. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR.
Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. The American journal of drug and alcohol abuse.
2017;43(1):55-60.
41. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy
JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. J Psychopharmacol. 2015;29(3):289-99.
42. Sampedro F, de la Fuente Revenga M, Valle
M, Roberto N, Domínguez-Clavé E, Elices M,
et al. Assessing the psychedelic "after-glow"
in ayahuasca users: post-acute neurometabolic and functional connectivity changes
are associated with enhanced mindfulness
capacities. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2017;20(9):698-711.
43. Smigielski L, Scheidegger M, Kometer M,
Vollenweider FX. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. NeuroImage.
2019;196:207-15.
44. Soler J, Elices M, Dominguez-Clavé E, Pascual JC, Feilding A, Navarro-Gil M, et al. Four
weekly ayahuasca sessions lead to increases
in "acceptance" capacities: a comparison
study with a standard 8-week mindfulness
training program. Frontiers in pharmacology. 2018;9:224.
45. Soler J, Elices M, Franquesa A, Barker S,
Friedlander P, Feilding A, et al. Exploring the
therapeutic potential of Ayahuasca: acute
intake increases mindfulness-related capacities. Psychopharmacology.
2016;233(5):823-9.
46. Walsh Z, Thiessen MS. Psychedelics and the
new behaviourism: considering the integration of third-wave behaviour therapies with
psychedelic-assisted therapy. International
Review of Psychiatry. 2018;30(4):343-9.
47. Sloshower J, Guss J, Krause R, Wallace RM,
Williams MT, Reed S, et al. Psilocybin-assisted therapy of major depressive disorder
using Acceptance and Commitment TheraNeuroTransmitter 2020; 31 (11)
Fortbildung
SubCategory_x
py as a therapeutic frame. Journal of Contextual Behavioral Science. 2020;15:12-9.
48. Luoma JB, Davis AK, Watts R, McCracken
LM. Integrating Contextual Behavioral Science with Research on Psychedelic Assisted
Therapy: Introduction to the Special Section. Elsevier; 2020.
49. Zeifman RJ, Wagner AC. Exploring the case
for research on incorporating psychedelics
within interventions for borderline personality disorder. Journal of Contextual Behavioral Science.
2020;15:1-11.
50. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for
treatment-resistant depression. Frontiers in
Pharmacology. 2018;8:974.
51. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse
R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained
personal meaning and spiritual significance.
Psychopharmacology. 2006;187(3):268-83.
52. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA,
Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and
other spiritual practices produces enduring

positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. Journal of Psychopharmacology. 2018;32(1):49-69.
53. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. Psychopharmacology (Berl). 2011;218(4):649-65.
54. Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K, Kaelen M, Watts R, Carhart-Harris R. Emotional breakthrough and psychedelics: validation of the emotional breakthrough inventory. Journal of Psychopharmacology. 2019;33(9):1076-87.
55. Levine J, Ludwig AM. The hypnodelic treatment technique. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis. 1966;14(3):207-15.
56. Grob CS, Bossis A. Humanistic psychology, psychedelics, and the transpersonal vision. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2017.
57. Lemercier CE, Terhune DB. Psychedelics and hypnosis: commonalities and therapeutic implications. Journal of Psychopharmacology. 2018;32(7):732-40.

21.12.2020 | **Posttraumatische Belastungsstörung** | Journal club | Ausgabe 12/2020
https://www.springermedizin.de/posttraumatische-belastungsstoerung/nutzen-von-psychedelika-in-der-psychotherapie/18681400?fulltextView=true

Therapeutische Wirksamkeit von psychedelisch wirkenden Substanzen

InFo Neurologie + Psychiatrie 12/2020
Nutzen von Psychedelika in der Psychotherapie
Zeitschrift: InFo Neurologie + Psychiatrie > Ausgabe 12/2020
Autor: Prof. Dr. med. Andreas Broocks

Hintergrund: Psychedelika sind rauscherzeugende oder halluzinogen wirkende Substanzen, deren therapeutische Wirksamkeit bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, insbesondere in Kombination mit Psychotherapie, untersucht wird.

Patienten und Methodik: Wissenschaftliche Datenbanken wurden im Hinblick auf die wichtigsten psychedelisch wirkenden Substanzen (LSD, Psilocybin, MDMA, Ayahuasca) untersucht. **Für den Zeitraum 2007-2019 wurden 1.603 Artikel gefunden, darunter allerdings nur 14 kontrollierte klinische Studien.**

Ergebnisse: **Die beste empirische Absicherung ergab sich für MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, Ecstasy) bei posttraumatischer Belastungsstörung und Psilocybin bei therapierefraktärer Depression sowie bei Angst und Depression im Rahmen von Krebserkrankungen. Auch für LSD und Ayahuasca fanden sich ernstzunehmende Hinweise auf positive Wirkungen bei bestimmten psychischen Erkrankungen.**

Schlussfolgerung: Eine Zulassung durch die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) gibt es bisher nicht. Die geschilderten vielversprechenden Befunde lassen aber Folgestudien als unbedingt indiziert erscheinen. Ein besonderes Potenzial von Psychedelika liegt in der Dynamisierung psychotherapeutischer Prozesse.

Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. Am J Psychiatry 2020; 177: 391-410

Kommentar von Andreas Broocks, Schwerin

Innovativer Ansatz oder leichtfertiger Umgang mit Drogen?

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein umfangreiches und überaus sorgfältig ausgearbeitetes Review, das im Detail die pharmakologischen Eigenschaften der jeweiligen Substanzen darstellt, zudem die Rezeptorprofile, die klinischen Wirkungen sowie die Ergebnisse aus den vorhandenen Studien.

Die wissenschaftliche Erprobung von Psychedelika begann 1938 mit der Entdeckung von LSD durch den Schweizer Chemiker Albert Hofmann. An der Göttinger Universitäts-Nervenklinik beschäftigte sich Hanscarl Leuner, Begründer der Katathym-Imaginativen Psychotherapie, als Pionier mit der wissenschaftlichen Erforschung und psychotherapeutischen Nutzung psychoaktiver Substanzen, insbesondere LSD. Von Anfang an ging es um die Frage, ob solche Substanzen psychotherapeutische Prozesse unterstützen und fördern könnten. Das galt auch für Psilocybin, das erstmals in den frühen 1960er-Jahren in dieser Richtung untersucht wurde. Durch verschiedene Maßnahmen des Gesetzgebers fanden solche Untersuchung spätestens 1970 ein vorläufiges Ende. Dabei spielte auch der Missbrauch solcher Substanzen in einigen religiösen Sekten eine Rolle. Dennoch gab es in den 1980er- und 1990er-Jahren immer wieder Anstrengungen, den möglichen therapeutischen Wert psychodelischer Wirkstoffe weiter zu untersuchen.

In der "psycholytischen Therapie" wurde versucht, zunächst im Rahmen eines psychoanalytisch orientierten Settings, eine Lockerung neurotischer Abwehrmechanismen und eine Zunahme freier Assoziationen zu erleichtern und zu stimulieren, dies unter Verwendung niedriger Dosierungen. In anderen therapeutischen Settings kamen aber auch einzelne hohe LSD-Dosierungen zur Anwendung, um eine transzendente Erfahrung zu ermöglichen und zu neuen, im Normalzustand blockierten Erkenntnissen zu gelangen, hilfreich auch zur Überwindung dysfunktionaler Grundannahmen. Der Ablauf solcher Behandlungen, bei denen zum Beispiel die Anwesenheit eines Kotherapeuten-Teams (weiblich-männlich) obligat ist, wird in dem Artikel beschrieben. Auch die Kombination mit verhaltenstherapeutischen Methoden wurde in einem Teil der Studien erprobt.

Der Artikel befasst sich abschließend mit dem Missbrauchspotenzial der genannten Substanzen, wobei angemerkt wird, dass diese im Hinblick auf den sogenannten Schädlichkeits-Score deutlich besser abschneiden als Alkohol (Platz 1) und andere bekannte Drogen. Bei Halluzinogenen ist ein vergleichsweise niedriges Suchtpotenzial bekannt. In einer prospektiven Langzeit-Follow-up-Studie von Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung, die unter anderem mit MDMA behandelt wurden, entwickelte kein Teilnehmer eine Abhängigkeit.

Der Bedeutung dieses sicherlich kontrovers diskutierten therapeutischen Ansatzes ergibt sich auch daraus, dass es in den letzten Jahren keinen größeren Durchbruch in der Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen gegeben hat, sodass gerade im Hinblick auf therapierefraktäre Zustände nach neuen Wegen gesucht werden sollte. Ein Beispiel dafür ist die seit kurzem verfügbare Anwendung von Ketamin, einer Substanz, die im vorliegenden Artikel ebenfalls behandelt wird.

Bei der Planung von Folgestudien sollten unbedingt die besonderen, im letzten Kapitel ausführlich beschriebenen methodischen Herausforderungen beachtet werden.

Prof. Dr. med. Andreas Broocks, Schwerin
Carl-Friedrich-Flemming-Klinik HELIOS Kliniken Schwerin
E-Mail: andreas.broocks@helios-klinikhttps://www.springermedizin.de/klassische-und-neue-substanzen-auf-dem-pruefstand/18984556?fulltextView=true

https://www.springermedizin.de/klassische-und-neue-substanzen-auf-dem-pruefstand/18984556?fulltextView=true
26.03.2021 | Aktuell | Ausgabe 3/2021
InFo Neurologie + Psychiatrie 3/2021
Klassische und neue Substanzen auf dem Prüfstand
Zeitschrift: InFo Neurologie + Psychiatrie > Ausgabe 3/2021
Autor: Dr. Andreas Häckel

Die aus der Drogenszene bekannten Substanzen Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin oder 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA, Ecstasy) waren lange mit einem Tabu belegt. Neue Daten hierzu enthüllen jedoch ein enormes Potenzial dieser Psychedelika bei Depression, Substanzgebrauchsstörungen und posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS). **Psilocybin reduzierte in einer Pilotstudie bei Depression bereits nach zwei Einzeldosen den HAM-D um 15 Punkte, bei einer Effektstärke von 3,6 [8] (Abb. 1). Eine entsprechende Phase-III-Studie auch in Deutschland wird derzeit vorbereitet. Eine Metaanalyse von sechs Phase-II-Studien zu MDMA bei PTBS reduzierte nach zwei bis drei Gaben im Monatsabstand die PTBS-Schwere um etwa 45 % [9]. Zumindest in den USA ist nach Gründers Ansicht mit einer baldigen Zulassung dieser Substanzen (v. a. MDMA) zu rechnen.**

Literatur

5. Zurück zum Zitat Voineskos et al., JAMA Psychiatry 2020; 77:674-83Voineskos et al., JAMA Psychiatry 2020; 77:674-83
6. Zurück zum Zitat Fornaro et al., Am J Psychiatry 2020; 177:76-92Fornaro et al., Am J Psychiatry 2020; 177:76-92
7. Zurück zum Zitat Vega et al., Am J Psychiatry 2020; 177:506-17Vega et al., Am J Psychiatry 2020; 177:506-17
8. Zurück zum Zitat Davis et al., JAMA Psychiatry 2020; doi:10.1001/jamapssychiatry.202.3285Davis et al., JAMA Psychiatry 2020; doi:10.1001/jamapssychiatry.202.3285
9. Zurück zum Zitat Mithoefer et al. Psychopharmacology 2019; 236:2735-45Mithoefer et al. Psychopharmacology 2019; 236:2735-45

https://www.springermedizin.de/psychopharmakotherapie/posttraumatische-belastungsstoerung/mdma-loescht-psychische-traumata/19175582?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Psychiatrische%20Komplikationen:%20Was%20wir%20%C3%BCber%20%22Long%20Covid%22%20wissen&utm_term=2021-05-27&fulltextView=true&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2021-05-27
26.05.2021 | Psychopharmakotherapie | Nachrichten
MDMA bei schwerer PTBS
Ecstasy-Wirkstoff löscht psychische Traumata
Autor: Thomas Müller

In Kombination mit einer Psychotherapie lindert der Ecstasy-Wirkstoff MDMA Traumata weitaus besser als inaktives Placebo. Die Effektstärke ist mit einem Cohen's-d-Wert von 0,9 recht hoch.

Psychedelische Substanzen erfreuen sich unter Neurowissenschaftlern einer steigenden Beliebtheit – zumindest als Therapeutika gegen psychische Probleme wie Ängste, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS). Kleinere Studien mit Psilocybin, LSD und anderen Psychedelika deuten auf einen erheblichen Nutzen bei solchen Erkrankungen, sofern die Wirkstoffe unter kontrollierten Bedingungen in einem psychotherapeutischen Setting verabreicht werden. Allerdings ist es mit dem Nutzennachweis nicht so einfach: Zum einen lassen sich Psychedelika nicht gut verblinden – die meisten

Patienten merken natürlich, ob sie solche Drogen oder nur Placebo bekommen, zum anderen werden in kleineren Studien oft nur hochselektierte Patienten behandelt.
Eine Phase-3-Studie von Wissenschaftlern um Dr. Jennifer Mitchell von der Universität in San Francisco könnte jedoch in Kürze zur Zulassung der als Ecstasy bekannten Substanz MDMA (3,4-Methylendioxymethamphetamin) in der Traumatherapie führen. Nach positiven Phase-2-Resultaten wurde der MDMA-Behandlung von der US-Zulassungsbehörde FDA der Status einer „breakthrough therapy" erteilt.
Die jetzt veröffentlichten Phase-3-Resultate deuten auf eine substanzielle Besserung bei vier von fünf Behandelten unter MDMA plus Psychotherapie, aber nur bei der Hälfte unter Placebo plus Psychotherapie.
120–180 mg MDMA pro Sitzung
An der Studie nahmen 90 Patienten aus 15 Zentren in den USA, Kanada und Israel teil. Alle hatten seit mindestens sechs Monaten eine PTBS-Diagnose sowie einen Wert auf der PTBS-Skala CAPS-5 von mindestens 35 Punkten. Die Skala reicht von 0–80 Punkten, im Schnitt erreichten die Teilnehmer zu Beginn 44 Punkte, was einer schweren PTBS entspricht. Das Alter lag im Mittel bei 41 Jahren, zwei Drittel der Teilnehmer waren Frauen. Die allermeisten (84%) litten an einem Kindheits- oder Jugendtrauma, 12% waren im Kampfeinsatz traumatisiert worden, die große Mehrheit (87%) zeigte multiple Traumata.
Die meisten hatten bereits diverse Psychotherapien versucht, nur wenige auch Medikamente wie SSRI. Begleitende psychische Störungen wie Dissoziation, Depressionen oder Suchtprobleme in der Vergangenheit wurden akzeptiert. Vor Beginn der Behandlung mussten die Patienten vorhandene Psychopharmaka ausschleichen.
Alle Teilnehmer erhielten eine individuelle Psychotherapie (neun Sitzungen), die eine Hälfte zusätzlich MDMA in drei Sitzungen im Abstand von je einem Monat, die übrigen stattdessen Placebo. Als MDMA-Zieldosis waren 120 mg in der ersten und 180 mg in der zweiten und dritten Psychedelika-unterstützten Sitzung vorgesehen, aufgeteilt in zwei Dosen im Abstand von 1,5–2 Stunden: Wurde die erste nicht gut vertragen, konnten die Teilnehmer auf die zweite verzichten.
18 Wochen nach Beginn der Studie war der CAPS-5-Wert unter MDMA um 24,4 Punkte gefallen, mit Placebo nur um 13,9 Punkte – ein signifikanter Unterschied von über 12 Punkten beim primären Studienendpunkt. Für die Effektstärke berechneten die Forscher um Mitchell einen Cohen's-d-Wert von 0,91, was einem starken Effekt entspricht.
Weniger Einschränkungen und Depressionen
Auch beim Behinderungsgrad auf der Sheehan Disability Scale (SDS) schnitten die Teilnehmer mit MDMA signifikant besser ab als unter Placebo, hier kamen die Forscher auf eine moderate Effektstärke von 0,43, zudem gingen Depressionen in der MDMA-Gruppe deutlich stärker zurück.
Zum Ende der Studie hatten etwa 80% auf die MDMA-Unterstützung angesprochen (mindestens 10 CAPS-5-Punkte weniger), dies schaffte nur die Hälfte in der Placebogruppe. 67% aus der MDMA-Gruppe erfüllten nicht mehr die Kriterien für eine PTBS-Diagnose, nur 32% waren es in der Kontrollgruppe. Eine Remission konnten die Forscher bei rund 30% mit und 5% ohne MDMA feststellen.
Schwere unerwünschte Wirkungen traten unter MDMA nicht auf, aber bei zwei Patienten unter Placebo: Ein Teilnehmer beging einen Suizidversuch, ein weiterer musste aufgrund akuter Suizidalität in eine Klinik. Insgesamt wurden Suizidgedanken unter Placebo fast doppelt so oft registriert wie in der MDMA-Gruppe (bei 11,4% versus 6,5%). Akut traten unter MDMA vor allem erhöhte Muskelspannungen, Hyperhidrose, Kältegefühl, Übelkeit sowie eine transiente Blutdruck- und Körpertemperaturerhöhung auf.
Die Forscher um Mitchell gehen davon aus, dass MDMA in der Traumatherapie weitaus wirksamer ist als SSRI das sind – damit wurden in den Studien nur Effektstärken zwischen 0,3 und 0,4 erzielt, allerdings fehlt der direkte Vergleich mit MDMA. Ein großes Manko ist zudem die Verwendung eines inaktiven Placebos. Besser wäre ein aktives Placebo – in Psychedelikastudien wird dazu oft Nicotinamid verwendet. Die Wirksamkeit von MDMA erklären sich die Forscher über die Bindung an präsynaptischen Serotonintransportern. Dadurch sollen sich belastende Erinnerungen mithilfe einer Psychotherapie besser überschreiben lassen.

Literatur
Mitchell JM et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Nature Medicine 2021; https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/123021/Majordepression-Psychedelisches-Pilzgift-erzielt-in-Studie-(tendenziell)-bessere-Wirkung-als-Standardmedikament?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Majordepression: Psychedelisches Pilzgift erzielt in Studie (tendenziell) bessere Wirkung als Standardmedikament

Freitag, 11. Juni 2021

London – **Die Einnahme der Droge Psilocybin, die aus halluzinogenen Pilzen („magic mushrooms") gewonnen wird, hat in einer Phase-2-Studie im New England Journal of Medicine (2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2032994) die Symptome einer Majordepression mindestens so gut gelindert wie die Einahme von Escitalopram, einem Standardmedikament aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer.**

Das Interesse an psychedelischen Wirkstoffen zur Behandlung von psychischen Erkrankungen hat in den letzten Jahren wieder zugenommen, nachdem die Substanzen mehr als 40 Jahre verboten waren und auch in Studien nicht verwendet werden durften. Das Team um Robin Carhart-Harris, der am Imperial College London ein „Centre for Psychedelic Research" leitet, benötigte für seine Studie eine Sondergenehmigung des Innenministeriums.

An der Studie nahmen 59 Patienten im Alter von durchschnittlich 41 Jahren teil, die seit längerem unter einer mittelschweren bis schweren Depression litten. Sie durften nicht unter psychotischen Erkrankun-gen leiden, nicht alkohol- oder substanzabhängig oder suizidgefährdet sein, und sie sollten nach Möglich-keit auch körperlich gesund sein.

Die Patienten wurden zu gleichen Teilen auf eine Behandlung mit einer hohen Dosis von Psilocybin und Placebos oder eine sehr niedrige (unwirksame) Dosis von Psilocybin und Escitalopram randomisiert. Die Psilocybinbehandlung erfolgte an 2 Terminen im Abstand von 3 Wochen. Escitalopram wurde wie üblich täglich eingenommen.

Die Psilocybinbehandlungen fanden – nach einem vorbereiteten Gespräch tags zuvor – in der Klinik in einem speziell ausgestatteten Raum statt. Die Teilnehmer hielten sich dort über 4 bis 6 Stunden auf, während sie über Kopfhörer klassische westliche oder indische Musik hörten. Neben dem Bett des Patienten standen 2 Betreuer bereit, dem Patienten beizustehen und im Notfall zu intervenieren. Am Ende der Sitzung wurden die Patienten aufgemuntert, mit den Betreuern über ihre Erfahrungen zu sprechen.

Am Tag darauf fand ein psychologisches „Debriefing" statt, das eine Woche später per Telefon oder Skype wiederholt wurde und der Vertiefung der Therapieerfahrungen diente. Die gleiche Behandlung erfuhren die Teilnehmer der Escitalopramgruppe, nur dass die Psilocybindosis bei ihnen einem Placebo entsprach.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung im „Quick Inventory of Depressive Symptoma-tology–Self-Report" (QIDS-SR-16) der 16 Aspekte der depressiven Symptomatik abfragt und mit 0 bis 27 Punkten bewertet. Die Durchschnittswerte lagen in der Psilocybingruppe bei Studienbeginn bei 14,5 Punkten und in der Escitalopramgruppe bei 16,4 Punkten.

Am Ende der 6-wöchigen Studie hatten sie in der Psilocybingruppe um 8,0 Punkte und in der in der Escitalopramgruppe um 6,0 Punkte gebessert. Psilocybin hatte demnach eine etwas bessere Wirkung erzielt als Escitalopram. Die Differenz von 2,0 Punkten war nach den Berechnungen von minus 0,9 bis 5,0 Punkten jedoch nicht signifikant. Auch in den sekundären Endpunkten erzielte Psilocybin zumeist eine bessere Wirkung.

So wurde eine Reduktion des QIDS-SR-16 um 50 % in der Psilocybingruppe von 70 % der Patienten erreicht gegenüber 48 % der Patienten in der Escitalopramgruppe (Differenz 22 %-punkte; minus 3 bis 48 %-punkte). Eine Remission der Depression (Reduktion des QIDS-SR-16 um mindestens 70 %) erreich-ten 57 % beziehungsweise 28 % der Patienten. Hier war die Differenz von 28 %-punkten mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 2 bis 54 %-punkten signifikant.

***Psilocybin: Psychedelische Droge lindert in Studie schwere Depressionen

Krebs: Pilz-Halluzinogen lindert Depression und nimmt Angst vor dem Sterben

Depressionen: Psilocybin laut Studie mit lindernder Wirkung

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Nebenwirkungen von Psilocybin typischerweise in den ersten 24 Stunden nach der Einnahme auftraten. In der Escitalopram-gruppe kam es häufiger zu Mundtrockenheit, Angstzuständen, Schläfrigkeit und sexuellen Funktions-störungen. Die häufigste Nebenwirkung von Psilocybin waren Kopfschmerzen.

Ein Vorteil von Psilocybin könnte sein, dass die Wirkung schnell eintritt. Bei den Serotonin-Wiederauf-nahme-hemmern ist dies in der Regel erst nach mehreren Wochen der Fall. In der Studie kam es jedoch in der Escitalopramgruppe bereits nach wenigen Tagen zu einem Rückgang der depressiven Symptome. Ob es sich hierbei um eine Placebowirkung handelt, lässt sich mangels unbehandelter Kontrollgruppe nicht beurteilen.

Studienleiter David Nutt hofft, dass die Ergebnisse dazu beitragen, dass Psilocybin in Zukunft zu einem zugelassenen Medikament wird. Dazu dürften allerdings noch weitere Studien erforderlich sein. Die Anwen-dung würde dann wohl auf Zentren beschränkt.

Dass Psilocybin zu einem Mittel wird, dass die Patienten in der Apotheke auf Rezept erhalten, ist schwer vorstellbar, zumal wenig über das Abhängigkeitspotenzial bekannt ist. Das 40-jährige Verbot hatte zur Folge, dass über die medizinischen Wirkungen und Risiken der psychedelischen Wirkstoffe wenig bekannt ist. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/affektive-stoerungen/affektive-stoerungen/mit-psilocybin-gegen-depression/19579626?fulltextView=true

25.08.2021 | Affektive Störungen | Journal club | Ausgabe 7-8/2021

Psychedelischer Ansatz in der antidepressiven Therapie

InFo Neurologie + Psychiatrie 7-8/2021

Mit Psilocybin gegen Depression

Autor: Prof. Dr. med. Markus Weih

Fragestellung: Psilocybin hat antidepressive Eigenschaften, aber es gibt noch keinen direkten Vergleich zwischen Psilocybin und etablierten Behandlungsformen.

Hintergrund: Relevante depressive Störungen betreffen etwa 10 % der Gesamtbevölkerung, beeinträchtigen die Lebensqualität und sind für die Gesellschaft kostspielig. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind Medikamente der ersten Wahl, es dauert jedoch mehrere Wochen, bis sie wirken, und bei einigen Patienten stellt sich keine Besserung ein. Escitalopram ist in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit repräsentativ für die derzeit verwendeten Antidepressiva.

Die psychedelische Verbindung Psilocybin ist der phosphorylierte Ester von Psilocin (4-OH-N, N-Dimethyltryptamin). Psilocybin und Psilocin kommen auf natürliche Weise in psychoaktiven Pilzen vor. **Wie bei anderen psychedelischen Substanzen sind die Haupteffekte durch einen Agonismus am 5-HT 2A-Rezeptor vermittelt. Dieser Stoffwechselweg ist auch an Depressionen beteiligt. Für Psilocybin als Add-On zur Psychotherapie bei Stimmungsstörungen und Sucht wurden bereits Mitte des 20. Jahrhunderts gute Effekte gezeigt und seither eine offene und vier randomisierte kontrollierte Studien bei Depression und Angst durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Reduktion der depressiven Symptome nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen Psilocybin. Eine**

kleine offene Studie bei Patienten mit therapieresistenter Depression kam zu ähnlichen Ergebnissen.
Patienten und Methodik: In der randomisierten doppelblinden, kontrollierten Phase-II-Studie erhielten 59 Patienten mit chronischer mittelschwerer Depression entweder 25 mg Psilocybin in zwei getrennten Dosen, im Abstand von drei Wochen, plus Placebo über sechs Wochen, oder 1 mg Psilocybin alle drei Wochen plus sechs Wochen Escitalopram. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung auf einer Selbstbeurteilungsskala (QIDS-SR-16).
Ergebnisse: Der Studienendpunkt unterschied sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsgruppen (p = 0,17). Die Responseraten betrugen 70 % in der Psilocybin- und 48 % in der Escitalopramgruppe (sekundärer Endpunkt). Auch die anderen sekundären Endpunkte zeigten einen Vorteil für Psilocybin, waren aber statistisch nicht für multiple Vergleiche ausgelegt. Die Nebenwirkungsraten waren vergleichbar.
Schlussfolgerungen: Psilocybin und Escitalopram waren nach sechs Wochen in der Selbstbeurteilung nicht signifikant unterschiedlich. Die meisten sekundären Studienendpunkte zeigten einen Vorteil von Psilocybin. Möglicherweise müssten größere Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. N Engl J Med 2021; 384: 1402-11
Kommentar von Markus Weih, Nürnberg
Innovativ, aber negativ
Die Investigator-initiierte Studie erreicht die volle Punktzahl von 5 als Jadad-Score. Es macht geradezu Spaß, den Methodenabschnitt zu lesen. Eine Studiendauer von sechs Wochen ist auch angemessen, um die Wirkung eines Antidepressivums zu beurteilen. Dass die Stichprobe recht klein ist, lässt sich durch die recht aufwändige Betreuung der Probanden rund um die Verabreichung von Psilocybin erklären. Dass Psilocybin antidepressive Eigenschaften hat, war aus kleineren Vorgängerstudien gegen Placebo schon bekannt. In der vorliegenden Vergleichsstudie gegen einen Standard-SSRI als aktiven Komparator zeigte sich nun aber kein Vorteil von Psilocybin bei ähnlich guter Verträglichkeit, zumindest wenn ein Patient Reported Outcome wie die verwendete QIDS-Skala verwendet wird.
Somit nützt das beste Studiendesign am Ende doch nichts, wenn sich im direkten Vergleich kein Vorteil zeigt. Für Deutschland mit seinem strengen AMNOG-Verfahren wird sich nach dieser Studie kein Nutzen von Psilocybin belegen lassen, damit wird leider keine Firma Psilocybin kostendeckend auf den Markt bringen können. **Dies ist traurig, da es sich schon um ein innovatives Wirkprinzip handelt und die psychedelischen Wirkungen bei depressiven Patienten unter strenger Kontrolle und Begleitung durchaus einen zusätzlichen positiven Effekt haben könnten, wie die Autoren in der Diskussion zu Recht erwähnen. Auf der anderen Seite würde man in der Praxis viele depressive Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten (Sucht, Psychose, Borderline, Angst) vermutlich von der Behandlung mit Psilocybin ausschließen oder engmaschig betreuen müssen.**
Wie die in den Medien teils hochgelobte Psilocybin-Geschichte nun nach dieser negativen Studie weitergeht, muss offenblieben. Zumindest kann man Patienten, die aktiv nach Psilocybin fragen, mitteilen, dass ein Vorteil gegenüber Standard-SSRI nicht belegt ist.
Prof. Dr. med. Markus Weih, Nürnberg
Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie,
Medic-Center Schweinau
E-Mail: m.weih@mediccenter.net

https://www.dw.com/de/trip-therapie-psychedelische-drogen-in-der-medizin/a-59340406

PSYCHOTHERAPIE

Trip-Therapie: Psychedelische Drogen in der Medizin

Hunderte Millionen Menschen leiden unter Depressionen. Substanzen wie LSD oder Psilocybin eröffnen neue Behandlungswege. Investoren wittern eine Goldmine.

Hoffnung auf Heilung mit Halluzinogenen - Forschung mit Psychedelika ist Mainstream

Am 13. Juli hängt ein regenschwerer Himmel über Mannheim. Ausgerechnet dieser trübe Tag könnte Hoffnung für Millionen Menschen bringen, die unter Depressionen leiden. An diesem Tag macht der erste Patient eines Forschungsprojekts des Mannheimer Zentralinstituts für Seelische Gesundheit eine psychedelische Erfahrung. Mit Augenbinde, Musik in den Kopfhörern, begleitet von zwei Therapeuten. Das Halluzinogen für die innere Reise: Psilocybin.

Dieser Wirkstoff ist seit rund 60 Jahren bekannt. Er verleiht den "magic mushrooms" ihre Magie, sprich: ihre bewusstseinsverändernde Wirkung. Und: Er ist nahezu weltweit verboten, in Deutschland seit über einem halben Jahrhundert.

Selbst für die Mannheimer Forscher hat sich "die Substanzbeschaffung als höchste Hürde erwiesen", erklärt Studienleiter Gerhard Gründer im DW-Gespräch. "Weil es nicht so viele Hersteller gibt auf der Welt, von denen man eine solche Substanz in der geforderten Qualität erhalten kann. Das war ein langer und aufwendiger Prozess."

Dieser aufwändige Prozess wird immer häufiger in Kauf genommen. Halluzinogene Trips sind schon lange nicht mehr nur die Freizeitbeschäftigung von Hippies. Eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Studien weist auf das Potenzial einer Psilocybin-unterstützten Therapie für die Behandlung von depressiven Patienten – auch von solchen, bei denen andere Therapien ausgeschöpft sind. Die Mannheimer Studie ist mit insgesamt 144 Patienten nun so groß angelegt, dass Gründer "statistisch belastbare Aussagen erwartet".

Volkskrankheit Depression

Weltweit leben nach Schätzung der WHO etwa 300 Millionen Menschen mit Depressionen. In Deutschland sind es geschätzt fünf Millionen, das Gesundheitsministerium spricht von einer "Volkskrankheit". **Vorsichtig geschätzt kann rund einem Fünftel mit herkömmlichen Behandlungsmethoden nicht geholfen werden. "Der Bedarf ist riesig", hält Gründer fest. Und berichtet, dass sein Institut mit Patientenanfragen schier überrannt werde.**

Bei klassischen Therapien wird der Patient mit täglichen Gaben von Antidepressiva behandelt. Der neue Ansatz ist fundamental anders: "Hier geht es darum, einmal oder zweimal diese Substanz zu nehmen" erläutert Psychiatrie-Professor Gründer. "Das ist eine sehr disruptive Therapie, die eingebettet wird in ein psychotherapeutisches Programm."

Probanden früherer Studien berichten von lebensverändernden Erfahrungen, von deutlich verbesserter geistiger Verfassung, sie konnten sogar ihre Antidepressiva absetzen. Ein Zustand, der noch viele Monate nach dem heilenden Trip anhielt. Die Aussicht, den Zustand schwer depressiver Menschen mit wenigen psychedelischen Sitzungen deutlich verbessern zu können, ist dem Forschungsministerium über zwei Millionen Euro Fördergelder wert.

Psychedelische Renaissance

Dass inzwischen auch in Deutschland öffentliches Geld in die Forschung mit Psilocybin fließt, zeigt: Psychedelische Forschung drängt von den exotischen Rändern in den medizinischen Mainstream.

Damit sind psychedelische Substanzen wieder da angekommen, wo sie schon einmal in den 1950er Jahren standen: In der psychiatrischen, medizinischen und psychologischen Forschung. Dazwischen lag Anfang der 1960er Jahre die Popularisierung von LSD, eine teilweise durch Drogen befeuerte Jugendrevolution, Umwälzungen in Kultur und Gesellschaft – sowie seit den 1970er Jahren eine Verbotspolitik, die für Jahrzehnte auch

seriöse wissenschaftliche Forschung zwar nicht unmöglich machte, allerdings massiv erschwerte.
Seit rund zehn Jahren bahnt sich in der Wissenschaft eine psychedelische Renaissance und ein Kulturwandel an. Populärwissenschaftlich vorangetrieben unter anderem durch Bücher wie die des US-amerikanischen Bestsellerautors Michael Pollan, "Verändere dein Bewusstsein".
"Es ist schon so, dass es in dem Feld die Prä-Pollan-Ära und die Post-Pollan-Ära gibt", umreißt Andrea Jungaberle den Einfluss des auch auf Deutsch erschienenen Buchs. Jungaberle ist Mitbegründerin der Mind-Foundation, die laut ihrer Webseite für die "evidenzbasierte, sichere und legale Anwendung der psychedelischen Erfahrung in Medizin und Gesellschaft" eintritt.

Internationales Experten-Treffen in der Charité

Mitte September hatte die Mind-Foundation die Konferenz "insight2021" veranstaltet. Ort des Treffens des Who-is-Who der internationalen Psychedelika-Forschung: Die Berliner Charité, eine der angesehensten medizinischen Institutionen Deutschlands.
Vier Tage lang wurden neurologische Prozesse erörtert, wurde auf Diagrammen die Wirkung von LSD, Psilocybin und anderen Drogen verglichen, wurde der Forschungsstand auf unterschiedlichsten Gebieten referiert. Sogar eine Mitarbeiterin der deutschen Arzneimittelzulassungsbehörde BfArM war dabei. "Wir haben es geschafft, das Thema zu entstigmatisieren; es ist ein Diskurs entstanden", bilanziert die Medizinerin Jungaberle – und fährt nachdenklich fort: "Wie dieser Diskurs sich auf das medizinische Tagesgeschäft auswirken wird, das wird sich noch weisen müssen."
Die Fachwelt zeigt sich schon einmal begeistert. "Wie Ecstasy und Psilocybin die Psychiatrie auf den Kopf stellen", titelte Anfang des Jahres das Wissenschaftsmagazin Nature.

Psilocybin an der Börse

Enthusiastisch ist auch eine wachsende Zahl von Unternehmen. Wenn es nach ihnen ginge, werden Psilocybin, der Ecstasy-Wirkstoff MDMA und andere Substanzen bald flächendeckend gegen Depressionen, Suchterkrankungen und einen bunten Strauß weiterer Krankheiten eingesetzt. Das ist jedenfalls das Ziel der Biotechholding atai Life Sciences des deutschen Investors Christian Angermayer.
Der Mittvierziger spricht gerne in Medien von Handelsblatt bis Wirtschaftswoche über seine eigenen Psilocybin-Erfahrungen auf Jamaica – und hat diesen Sommer sein Unternehmen in New York an die Börse gebracht: Gerade mal drei Jahre nach seiner Gründung ist die Psychedelic-Holding bereits über zwei Milliarden Dollar wert.
Atai ist unter anderem an Compass Pathways beteiligt. Das britische Unternehmen hat ein eigenes synthetisches Psilocybin entwickelt. Damit führt Compass Pathways derzeit eine Phase II-Studie durch. Die ist mit über 200 Patienten an 22 Orten in zehn Ländern die derzeit größte klinische Studie mit Psilocybin der Welt. Das ebenfalls an der New Yorker Nasdaq notierte Unternehmen hat es in den fünf Jahren seiner Existenz auf einen Wert von über einer Milliarde Dollar gebracht.
Dass der Trip-Boom einen ganzen Wirtschaftszweig florieren lässt, zeigt das"Berlin Registry" der Mind Foundation. Aufgelistet sind dort rund 130 Unternehmen der psychedelischen Industrie, von "A Whole New High", das Psilocybin-Retreats in den Niederlanden anbietet, bis hin zu "Wavepath", einem Spezialisten für den passenden Sound per Kopfhörer zur Reise nach innen.
Die rasante Entwicklung ist sogar Andrea Jungaberle nicht ganz geheuer. "Unser bester Freund und unser größter Feind ist der Hype", stellt sie nüchtern fest und wirbt für einen "angemessen Umgang zwischen Verteufelung und Verklärung".
Peter Gasser teilt diese Einschätzung. Der Schweizer Psychotherapeut arbeitet seit 30 Jahren mit LSD und MDMA, gilt als besonders erfahren. Ihm macht "dieses Tempo fast Angst", sagt der bärtige Mann mit dem Kurzhaarschnitt der DW. "Diese Aufskalierung von kleinen Nischenbehandlungen: Eben noch ein

paar Patienten pro Studie, denkt man nun schon in Millionen." Gasser fürchtet, die Qualität der Behandlung könne leiden, "weil man es zu technologisch oder zu schematisch sieht".

Karrierebeschleuniger Trip-Forschung

Der Goldgräberstimmung an den Börsen geht einher mit einer sich rasend schnell entwickelnden Forschungslandschaft. War vor 20 Jahren Forschungsinteresse an psychedelischen Drogen ein sicherer Karriere-Killer, hat sich die Lage inzwischen komplett gedreht. "Wenn Sie ein Institut für Psychiatrie leiten, werden Sie keinen Nachwuchs finden, wenn Sie nicht etwas über Psychedelika anbieten", schildert Rick Doblin die Lage in den USA.

"Das beste Beispiel ist Harvard, wo Timothy Leary gearbeitet hat: Harvard hat jetzt ein Zentrum für psychedelische Forschung am Massachusetts General Hospital", fährt Doblin fort - und nennt gleich noch ein halbes Dutzend weiterer neu gegründeter Forschungsinstitute, die Psychedelika in den Mittelpunkt ihrer Arbeit stellen.

Doblin hat selbst viel für diese Entwicklung getan. Seit rund vier Jahrzehnten setzt sich der US-Amerikaner für die Therapie mit Psychedelika ein. Auf der insight-Konferenz ist der freundliche Mann mit dem breiten Lächeln ständig dicht umschwärmt von Anhängern und Wegbegleitern. Seine Organisation MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) erprobt seit einigen Jahren die Behandlung von Posttraumatischen Belastungsstörungen, PTSD, mit MDMA.

Ex-Soldaten als Verbündete

Hier hat Doblin mit den US-Veteranenverbänden einen mächtigen Verbündeten gefunden. Abertausende von US-Soldaten sind nach ihren Kampfeinsätzen traumatisiert,arbeits- und lebensunfähig. Neben dem persönlichen Leid der Patienten sind die Kosten für Behandlung und Unterhalt gigantisch.

Die Arbeit mit Veteranen hat es ermöglicht, "in dem stark polarisierten Umfeld in den USA Psychedelika zu einem überparteilichen Projekt zu machen", analysiert Doblin - und illustriert das am Beispiel von Ted Crenshaw. Der Texaner mit der Augenklappe war Offizier bei der Elitetruppe SEALs.

Jetzt sitzt der Trump-Anhänger als Abgeordneter der Republikaner im Kongress. "Er hat von all den Navy-SEALs gehört, die für Untergrund-Therapien mit Psychedelika nach Mexiko gegangen sind. Und er hat von Leuten gehört, die an unseren Studien mit MDMA teilgenommen haben. Jetzt ist einer unserer wichtigsten Verbündeten", berichtet Doblin über den Erfolg der Veteranenarbeit.

Inzwischen droht allerdings der Pionier zum Opfer seines eigenen Erfolgs zu werden. Die Geldgeber wandern ab, sagt Doblin: "Es gibt inzwischen

Hunderte gewinnorientierte psychedelische Firmen. Jetzt haben wir das Problem, dass viele unserer Spender sagen: Warum sollte ich spenden? Ich kann auch investieren."

info@mind-and-brain.institute prof dr med gerhard gründer

info@jungaberle.eu

https://insight-conference.eu/speaker/katrin-preller/

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/129015/Depressionen-Psychodroge-Psilocybin-in-Phase-2-Studie-wirksam?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Depressionen: Psychodroge Psilocybin in Phase-2-Studie wirksam

Montag, 13. Dezember 2021

New York – **Die einmalige Einnahme von Psilocybin, dem psychedelischen Inhaltsstoff bestimmter Pilzarten, hat in einer Phase-2-Studie therapieresistente Depressionen gelindert. Der Hersteller kündigte aufgrund der Ergebnisse eine Phase-3-Studie an, deren Ergebnisse in den USA zur Zulassung der streng verbotenen Droge als Arzneimittel führen könnte. Die FDA hat mit der Einstufung als mögliche „breakthrough therapy“ ein vereinfachtes Zulassungsverfahren zugesagt.**

Nachdem Psilocybin lange als „bewusstseinserweiternde“ Droge der Hippie-Bewegung verschrien war und in den meisten Ländern auf der Liste der verbotenen Substanzen landete, hat in den letzten Jahren das Interesse der Forschung zugenommen. Zu den möglichen Einsatzgebieten gehören Depressionen, da **die Wirkung von Psilocybin vermutlich über eine Stimulierung von 5-HT2A-Rezeptoren zustande kommt, die Teil eines an Depressionen beteiligten Signalwegs sind.**

Tatsächlich hatte es im 20. Jahrhundert in der Zeit vor dem Verbot bereits klinische Studien zu dieser Indikation gegeben, deren Ergebnisse jedoch aus heutiger Sicht nicht aussagekräftig sind.

Verschiedene Forschergruppen haben begonnen, Patienten mit Major-Depressionen mit Psilocybin zu behandeln. Die Studien wurden durch die oft unbefriedigenden Ergebnisse der zugelassenen Antide-pressiva motiviert, deren Wirkung oft erst nach mehreren Wochen einsetzt, was Wahl und Dosierung stark erschwert. Psilocybin gehört zu den Wirkstoffen, die einen raschen Wirkungseintritt versprechen.

Im Sommer hatten britische Forscher bereits vielversprechende Ergebnisse publiziert: Die 2-malige Einnahme von 25 mg Psilocybin im Abstand von 3 Wochen erzielte bei Patienten mit langjähriger Depression eine tendenziell bessere Wirkung als eine Standardbehandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer Escitalopram, der täglich eingenommen werden muss. Die Häufigkeit von Remissionen war in einigen Messinstrumenten in der Psilocybingruppe doppelt so hoch wie unter der Standardmedikation.

Jetzt stellt die Firma Compass Pathways mit Sitz in London die Ergebnisse einer weiteren Phase-2b-Studie vor, die in den letzten Jahren an 22 Zentren in Europa (deutsche Beteiligung: Charité) und Nordamerika durchgeführt wurde.

An der Studie nahmen 233 Patienten teil, bei denen eine therapieresistente Depression diagnostiziert worden war. Die Patienten erhielten begleitend zu einer Psychotherapie einmalig Psilocybin in der Dosis von 25 mg, 10 mg oder 1 mg, wobei die letztere Dosis als unwirksames Placebo eingestuft wurde.

Endpunkt waren die Auswirkungen auf die „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“ (MADRS), einer weit verbreiteten und akzeptierten Skala zur Beurteilung von Depressionen. Der MADRS erfragt 10 Aspekte der Erkrankung, die mit 0 bis 6 Punkten bewertet werden, so dass das Ergebnis zwischen 0 und 60 Punkten liegen kann. Die Bewertung wurde in der Studie von Personen vorgenommen, die keine Kenntnis über die eingesetzte Dosis hatten.

Nach den jetzt vom Hersteller mitgeteilten Daten kam es nach der Gabe von 25 mg Psilocybin in der Woche 3 zu einer Verbesserung des MADRS um 6,6 Punkte gegenüber der Placebogruppe. Der Unter-schied war vom Tag 2 bis zur Woche 6 statistisch signifikant ($p<0,001$). Unter der niedrigeren Dosis von 10 mg betrug die Differenz zur Vergleichsgruppe 2,5 Punkte. Sie war in der Woche 3 statistisch nicht signifikant ($p=0,184$)

Unter der höheren Dosierung kam es bei 29 versus 14 Patienten (36,7 % versus 17,7 %) zu einem Rückgang des MADRS um mindestens 50 %, was als Ansprechen gewertet wurde. Bei 23 versus 6 Patienten (29,1 % versus 7,6 %) sank der MADRS auf unter 10 Punkte, was als Remission der Depression gewertet wurde. Die Wirkung hielt bei 19 versus 8 Patienten (24,1 % versus 10,1 %) über mindesten 12 Wochen an.
Die Behandlung wurde laut der Pressemitteilung der Herstellers von den meisten Patienten gut vertra-gen. Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen war unter der 25 mg-Dosis mit 83,5 % etwas höher als nach Gabe von 1 mg mit 72,2 %. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 6,3 % versus 1,3 % auf.
Lachgas lindert Depressionen bereits in niedriger Konzentration
Darunter waren suizidales Verhalten, vorsätzliche Selbstverletzung und Suizidgedanken, die in der 25 mg-Gruppe häufiger auftraten als in der 10 mg- oder 1 mg-Gruppe. Insgesamt schlossen 209 Patienten die Studie ab. In der 25 mg-Gruppe brachen 5 Patienten die Behandlung vorzeitig ab. In der 10 mg-Gruppe gab es 9 und unter der 1 mg-Gruppe 10 Studienabbrecher.
Der Hersteller bewertet die Ergebnisse als Erfolg und kündigt eine zulassungsrelevante Phase-3-Studie an, die bereits im nächsten Jahr begonnen werden soll. © rme/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/133341/Depressionstherapie-Psychedelikum-verstaerkt-funktionelle-Konnektivitaet-im-Gehirn?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität im Gehirn

Montag, 2. Mai 2022

London – **Die natürlich in Pilzen vorkommende, in höheren Dosierungen psychedelisch wirkende Subs-tanz Psilocybin verstärkt bei Patienten mit behandlungsresistenten Depressionen offenbar die funktio-nelle Kon-nektivität von Netzwerken im Gehirn. Dieser Mechanismus könnte dem antidepressiven Effekt von Psilocybin zugrunde liegen, wie ein Team von britischen Psychologen und Neurowissenschaftlern in Nature Medicine berichtet (2022; DOI: 10.1038/s41591-022-01744-z).**
Die therapeutische Wirkung von Psilocybin wurde bereits in einigen Studien zur Therapie von Depressio-nen, Zwangsstörungen, Suchterkrankungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen untersucht. Diese weisen darauf hin, dass die Behandlung wirksam und sicher ist, wenn der Einsatz des – niedrig dosierten – Psychede-likums medizinisch und psychotherapeutisch begleitet wird.
„Diese **Studie zeigt erstmals, dass Psilocybin in der funktionellen Bildgebung funktionelle Veränderungen im Gehirn von depressiven Patienten bewirkt, welche die spätere Therapieantwort vorhersagen", kom-men-tiert Matthias Liechti, Professor für klinische Pharmakologie am Universitätsspital Basel, die Stu-dienergebnisse.**
Anhaltende Veränderungen im Gehirn

Dass sich direkt nach der Einnahme von Psilocybin funktionelle Verbindungen vermehren und übliche Netz-werke auflösen, ist bereits gezeigt worden. Die Forschungsgruppe um Richard Daws vom Computa-tional, Cognitive and Clinical Neuroimaging Laboratory am Imperial College London liefert nun Hinweise darauf, dass diese Veränderungen im Gehirn anhalten.
In einer Open-Label-Studie erhielten Patienten mit therapieresistenter Depression Psilocybin in den Dosie-run-gen 10 mg und 25 mg im Abstand von 7 Tagen. Vor Studienbeginn und 1 Tag nach der 25-mg-Dosis Psilo-cybin wurde eine funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) des Gehirns durchgeführt.
Vergleich mit klassischem Antidepressivum
In einer doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Phase-2-Studie wurde Psilocybin gegen das Antide-pressi-vum Escitalopram verglichen. Patienten mit majorer Depression erhielten entweder 2 Mal 25 mg Psilocybin im Abstand von 3 Wochen plus 6 Wochen täglich ein Placebo oder 2 Mal 1 mg Psilocybin im Abstand von 3 Wochen plus 6 Wochen täglich Escitalopram (10-20 mg). Vor Sudienbeginn und 3 Wochen nach der 2. Psilocy-bindosis wurden fMRT-Aufnahmen angefertigt.
In beiden Studien erwies sich das antidepressive Ansprechen auf Psilocybin als rasch und anhaltend. Daws und seine Kollegen berichten außerdem, dass das Ansprechen mit einem im fMRT sichtbaren Rück-gang der Netzwerkmodularität einhergegangen sei. „Dies deutet darauf hin, dass die antidepressive Wir-kung von Psilocybin von einer allgemeinen Zunahme der Netzwerkintegration abhängig ist", schreiben sie.
Flexiblere Netzwerke
Kartografische Analysen ergaben, dass sich speziell übergeordnete Netzwerke mit vielen 5-HT2A-Rezep-toren nach der Gabe von Psilocybin stärker funktionell vernetzten und flexibler wurden. In der Escital-opramgruppe war das antidepressive Ansprechen milder ausgeprägt und es waren im fMRT keine Ver-änderungen der Netz-werkorganisation des Gehirns zu beobachten.
„Die erhöhte funktionelle Verbindung könnte einer beschriebenen subjektiven erhöhten Flexibilität und emo-tionalen Entspannung entsprechen", sagt Liechti. Der Schweizer Pharmakologe merkt an, dass auch die akute subjektive angenehme Wirkung von Psilocybin sehr gut mit dem therapeutischen Effekt korre-liere. Statt eines fMRTs könnte man „ genauso gut die Patienten mittels Fragebogen befragen, wie das Erlebnis war, und das als Marker für die Therapieantwort verwenden".
Für Psilocybin typischer Mechanismus
Dennoch zeige das fMRT durchaus Mechanismen auf, die für Psilocybin typisch sein könnten, ergänzte er. Dafür spricht, dass die verstärkten funktionellen Verbindungen nur nach der Behandlung mit Psilocybin und nicht nach der Behandlung mit dem klassischen Antidepressivum Escitalopram beobachtet wurden.
Wie die Droge Psilocybin Alkoholabhängigen zur Abstinenz verhelfen könnte
Depressionen: Psychodroge Psilocybin in Phase-2-Studie wirksam
„Die Studie trägt dazu bei, eine wichtige Wissenslücke in der medizinischen Forschung um den thera-peuti-schen Einsatz von Psychedelika zu schließen", sagte Katrin Preller, Leiterin der Arbeitsgruppe Phar-ma-co-Neu-ro-imaging and Cognitive-Emotional Processing am Institut für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Zürich.
Biomarker für Therapieansprechen erforderlich
Für den potenziellen therapeutischen Einsatz von Psilocybin bei Depressionen müssen allerdings noch eine ganze Reihe weiterer Fragen geklärt werden: „Die in dieser Studie gezeigten Veränderungen im Gehirn lassen sich vor der Behandlung nicht vorhersagen. Es wäre wichtig, einen Biomarker zu entwick-eln, der schon vor

der Behandlung darauf schließen lässt, ob ein Patient von der Therapie profitieren kann oder nicht“, so Preller.
In der Studie sei zudem keine signifikante Interaktion zwischen der Psilocybin- und der Kontrollgruppe gezeigt worden. „Um die gezeigten Änderungen als Wirkmechanismus zu definieren, müssen weitere Studien durchge-führt werden, die aktive und passive Placebogruppen einschließen“, betont die Schweizer Forscherin. © nec/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/136905/Alkoholabhaengigkeit-Halluzinogen-Psilocybin-verbessert-Ergebnisse-der-Psychotherapie?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie

Montag, 29. August 2022

New York – **Die 2-malige Einnahme des Halluzinogens Psilocybin, das in den 1960er Jahren als „Magic Mushrooms“ in der Drogenszene beliebt und bald verboten war, hat in einer randomi-sierten Studie in JAMA Psychiatry (2022; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2096) die Wirkung einer Psychotherapie deutlich verbessert und den Alkoholabhängigen geholfen, in der Folge auf einen übermäßigen Alkoholkonsum zu verzichten**.

Halluzinogene gelten seit längerem als vielversprechendes Mittel zur Behandlung der Alkohol-ab-hängigkeit. Michael Bogenschutz vom Langone Center forPsychedelicMedicine an der New York University zitiert gleich 6 randomisierte Studie aus der Zeit von 1966 bis 1971, in denen es Alkoholabhängigen nach der Einnahme von Lysergsäurediethylamid, besser bekannt als LSD, gelungen sein soll, sich von ihrer Sucht zu befreien.

LSD steht Therapeuten heute nicht zur Verfügung. Gegen eine Anwendung von Psilocybin in einer klinischen Studie hatte dagegen weder die Arzneimittelbehörde FDA noch die Drogenauf-sicht DEA Einwände.

Zwischen März 2014 und März 2020 erhielten zunächst an der Universität von New Mexico und später an der New York University 95 Patienten eine mehrwöchige Psychotherapie. Die Patien-ten waren seit 14,2 Jahren alkoholabhängig und erfüllten 5,3 der 7 Kriterien der Alkoholabhän-gig-keit. In den Wochen vor der Behandlung hatten sie an 3 von 4 Tagen getrunken und mit 7,1 „Drinks“ waren sie an diesen Tagen stark angetrunken.

Allen Teilnehmern wurden 12 Sitzungen einer Psychotherapie angeboten, die aus motivie-renden Interviews und einer kognitiven Verhaltenstherapie bestanden, die auf die Alkoholab-hängigkeit zugeschnitten waren. Nach der 4. und der 8. Therapiesitzung verbrachten die Teilnehmer jeweils 1 Tag in der Klinik. Dort erhielten sie morgens die Droge Psilocybin oder das Beruhigungsmittel Diphenhydramin, wobei die Dosis beim 2. Mal leicht gesteigert wurde.

Danach mussten die Teilnehmer mindestens 8 Stunden mit den Therapeuten im Sitzungsraum bleiben. Während der Sitzung wurden die Teilnehmer ermutigt, auf einer Couch zu liegen, Augenbinden und Kopfhörer zu tragen, über die sie Musik aus einer standardisierten Playlist hörten.

Die Studie war doppelblind und weder Patient noch Therapeut wusste, in welcher Gruppe sie sich befanden. Allerdings konnten fast alle Teilnehmer später richtig angeben, ob sie Psilocybin oder Diphenhydramin erhalten hatten.

Das Ziel der Therapie war nicht die völlige Abstinenz, sondern die Einschränkung der gesund-heits-schädlichen Alkoholexzesse. Die Gründe und die Wege dahin wurden in der Psychothera-pie erklärt. Die beiden Drogentage sollten die Teilnehmer auf ein Leben mit weniger Alkohol einstimmen, was offenbar mit dem Halluzinogen Psilocybin besser gelang als mit dem Antihis-taminikumDiphenhydramin.

In der Psilocybingruppe wurde der Anteil der Tage mit einem exzessiven Alkoholkonsum von 56,48 % auf 9,71 % gesenkt – relativ gesehen ist das ein Rückgang um 83 %, wie Bogenschutz in der Pressemitteilung hervorhebt.

In der Diphenhydramingruppe sank der Anteil von 48,57 % auf 23,57 % (relativ um 51 %). Auch die alleinige Psychotherapie hatte damit eine Wirkung erzielt, die durch die Einahme von Psilocybin

verstärkt wurde. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen von 13,86 %-Punkten war mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 3,00 bis 24,72 %-Punkten signifikant.
Studie: Ketamininfusion beseitigt suizidale Gedanken
Wie die Droge Psilocybin Alkoholabhängigen zur Abstinenz verhelfen könnte
Depressionen: Psychodroge Psilocybin in Phase-2-Studie wirksam
Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität
Den Teilnehmern der Psilocybin-Gruppe gelang es auch, die Anzahl der Tage, an denen sie Alkohol tranken, und die durchschnittliche Zahl der Drinks zu senken. In den Wochen 33 bis 36 nach der Behandlung war das WHO-Risiko-Level stärker gesunken als in der Diphenhydramin-gruppe und mehr Teilnehmern (47,9 % versus 24,4 %) war es gelungen, ganz auf Alkohol zu verzichten. Wie genau die Droge die Patienten auf ein Leben mit weniger oder ohne Alkohol vorbereitet, kann Bogenschutz übrigens nicht erklären.
Die Droge Psilocybin haben die meisten Patienten gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen bei 21 von 48 Teilnehmern, die Psilocybin erhielten (43,8 %), gegenüber 2 von 45 Patienten in der Diphenhydramingruppe (4,4 %).
Angst und Übelkeit traten ebenfalls häufiger auf. 2 Teilnehmer wurden in der 2. Drogensitzung mit Diazepam (10 mg oral) behandelt, weil sie unter Angst litten. Ein Teilnehmer, der Psilocybin zugeteilt wurde, berichtete von Suizidgedanken für 15 Minuten während der Medikations-sitzung, die ohne Folgeerscheinungen abklangen. Es gab laut Bogenschutz keine anhaltenden Störungen, die auf eine Psychose oder anhaltende Wahrnehmungsstörungen hindeuteten. © rme/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/138592/Major-Depression-Psilocybin-erzielt-in-Phase-2-Studie-begrenzte-Wirkung?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Major-Depression: Psilocybin erzielt in Phase-2-Studie begrenzte Wirkung

Montag, 7. November 2022

London – **Die einmalige Gabe des Halluzinogens Psilocybin im Rahmen einer eintägigen Therapiesitzung kann die Symptome von Patienten mit Major-Depressionen über mehrere Wochen lindern. Eine signifikante Wirkung wurde in einer Phase-2-Studie jedoch nur in der höchsten Dosis erzielt.**
Nach den im New England Journal of Medicine (2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2206443) publizierten Ergebnis-sen erreichte jeder 3. Patient eine Remission, deren Dauer allerdings nicht absehbar ist.
Das Tryptaminalkaloid Psilocybin, das in verschiedenen Pilzarten vorkommt und wegen seiner halluzi-nogenen Wirkung in den 1960er-Jahren als Droge beliebt war, ist in den vergangenen Jahren von der Psychiatrie ent-deckt worden.
Zunächst wurde Psilocybin bei Patienten mit unheilbaren Krebserkrankungen eingesetzt, denen es helfen kann, Ängste und Depressionen zu überwinden.
Inzwischen konzentrieren sich die Studien auf die Behand-lung von Patienten mit Major-Depression, die mit den zugelassenen Medikamenten häufig keine Remissionen erreichen.
Nachdem mehrere kleinere Studien auf eine Wirksamkeit hingewiesen hatten, die in einer Studie sogar tendenziell einen Standardwirkstoff (Escitalopram) übertraf, hat der britische Hersteller COMPASS Pathways, der ein Patent auf eine Psilocybinzubereitung hat, eine internationale Phase-2-Studie organisiert, an der sich 22 Zentren in Europa (aus Deutschland die Berliner Charité) und Nordamerika beteiligten.
Die 233 Patienten hatten im Alter von durchschnittlich 39,8 Jahren bereits median 5,0 Episoden einer Depression erlitten. In der aktuellen Episode ihrer

Depression waren 2 oder mehr Therapieversuche mit Standardmedikamenten wirkungslos geblieben.
Die Patienten wurden in der Studie zu gleichen Teilen auf die einmalige Gabe von 25 mg, 10 mg oder 1 mg Psilocybin randomisiert, wobei die letztere Dosis als unwirksames Placebo eingestuft wurde. Vor der Behandlung wurden alle anderen Antidepressiva abgesetzt.
Die Einnahme von Psilocybin erfolgte in einem Raum mit einer, wie es heißt, nichtklinischen und beruhigen-den Atmosphäre. Während der psychedelischen Wirkung, die zwischen 6 und 8 Stunden anhielt, war ein Therapeut im Raum anwesend, um den Patienten zu betreuen.
Für den Notfall war ein Psychiater im Hintergrund verfügbar. Erst nachdem die psychedelischen Effekte vollständig abgeklungen waren, konnten die Patienten nach Hause zurückkehren.
Der Hersteller hatte die Ergebnisse der Studie bereits im Dezember letzten Jahres in einer Pressemitteilung vorgestellt. Die Publikation präzisiert jetzt die Angaben. Primärer Endpunkt der Studie waren die Verände-rungen der „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“ (MADRS) in den ersten 3 Wochen nach der Behandlung.
Die MADRS ist eine weit verbreitete und akzeptierte Skala zur Beurteilung von Depressionen. Sie erfragt 10 Aspekte der Erkrankung, die jeweils mit 0 bis 6 Punkten bewertet werden, so dass das Ergebnis zwischen 0 und 60 Punkten liegen kann.
Wie Guy Goodwin vom Hersteller COMPASS in London und Mitarbeiter berichten, kam es nach Einnahme der 25-mg-Dosis von Psilocybin zu einer Verbesserung im MADRS um 12,0 Punkte gegenüber einer Verbesserung um 7,9 Punkte unter der 10-mg-Dosis und und 5,4 Punkte unter der 1-mg-Dosis (Placebo). Die Differenz zur Placebogruppe war in der 25-mg-Gruppe signifikant. Der Vorteil betrug 6,6 Punkte mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 2,9 bis 10,2 Punkten.
Signifikante Vorteile wurden auch in 2 der 3 sekundären Wirksamkeitsendpunkte erzielt. Dies war einmal ein Therapieansprechen, definiert als eine mindestens 50-%-ige Reduktion des MADRS bis zur Woche 3. Dieses Ziel erreichten 37 % der Patienten gegenüber 18 % in der Placebogruppe.
Goodwin ermittelt eine Odds Ratio von 2,9 (1,2-6,6). Die 25 mg-Dosis erzielte bei 29 % der Patienten eine Remission (definiert als MADRS von maximal 10 Punkten) gegenüber 8 % in der Placebogruppe (Odds-Ratio 4,8; 1,8-12,8).
Der 3. sekundäre Endpunkt war ein anhaltendes Ansprechen in den Wochen 3 bis 12. Dies wurde in der 25-mg-Gruppe bei 20 % erreicht gegenüber 10 % in der Placebogruppe. Die Odds-Ratio von 2,2 verfehlte mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 0,9 bis 5,4 Punkten das Signifikanz-niveau. **Dies dürfte daran gelegen haben, dass sich der MADRS in der 25-mg-Gruppe nach der 3. Woche langsam wieder verschlechterte.**
Die Verträglichkeit war gut. Am ersten Tag kam es vor allem in der 25-mg-Gruppe häufiger als in der Placebogruppe zu Kopfschmerzen (24 % versus 16 %), Übelkeit (22 % versus 1 %) und Schwindelgefühlen (6 % versus 0 %). Zwischen dem 2. Tag und der Woche 3 und darüber hinaus gab es keine Unterschiede mehr.
Die Bewertungen der Studien fielen unterschiedlich aus. Matthias Liechti vom Universitätsspital Basel bemerkt, dass die Wirksamkeit im Vergleich zu den früheren kleineren Studien „etwas weniger robust“ war. Die nachlassende Wirkung zeige, dass viele Patienten 2 oder mehr Behandlungssitzungen einer psychedelisch unterstützten Therapie benötigen würden, um eine stärkere und anhaltende Reaktion zu erzielen.

Auch Katrin Preller vom Institut für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Zürich findet, dass sich die Wirkung der Behandlung durch die Studie „realistischer“ abschätzen lasse. Die Expertin ist allerdings beeindruckt vom schnellen Eintritt der Wirkung. Der MADRS hatte sich bereits am Tag 2 verbessert, während bei den Serotoninwiederaufnahme-hemmern (SSRI) in der Regel Wochen vergehen, bis sich eine Wirkung abzeichnet.
Für Gerhard Gründer vom Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim decken sich die Ergebnisse mit den Erfahrungen der in Deutschland durchgeführten EPIsoDE-Studie: Es gebe Patienten, die durch die Behandlung von ihrer Depression befreit würden, viele andere Patienten würden jedoch gar nicht profitieren.
Zwischen diesen Polen gebe es einen großen Graubereich. Gründer vermutet ebenfalls, dass viele Patienten eine 2. oder noch mehr Dosen Psilocybin benötigen, um eine dauerhafte Verbesserung zu erreichen. Die Therapie ist nach seiner Ansicht nur sinnvoll, wenn sie in eine systematische psychotherapeutische Begleitung eingebettet werde, was die Behandlungsmo-delle von COMPASS Pathways jedoch nicht vorsehen würden.
Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie
Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität
Depressionen: Psychodroge Psilocybin in Phase-2-Studie wirksam
Bertha Madras von der Harvard Medical School Boston sieht den Einsatz von Psilocybin kritisch. Der Gedanke an „psychedelic shops“, in denen Psilocybin von nicht ausreichend ausgebildeten Therapeuten verabreicht werde, bereitet ihr Kopfschmerzen.
Eine Zulassung durch die FDA kann sich die US-Expertin kaum vorstellen und wenn, dann unter hohen Kosten, die einen wiederholten Einsatz der Behandlung kaum finanzierbar machen würde. Madras hofft auf die Entwicklung von Antidepressiva, die auf den „halluzinogenen“ 5-HT2A-Rezeptor abzielen, ohne Halluzinationen hervorzurufen.
Der Hersteller hat angekündigt, eine Phase-3-Studie durchzuführen. Bei einem positiven Ausgang soll dann eine Zulassung angestrebt werden. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/antidepressiva/akute-depressive-episode/daempfer-fuer-die-psilocybintherapie/23616858?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Praktische%20Aspekte%20der%20antidepressiven%20Pharmakotherapie&utm_term=2022-11-10&fulltextView=true&tid=TIDP1682356XF52E553DB4DB4FA7A70DC7C6D5B2832AYI4&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2022-11-10
08.11.2022 | Antidepressiva | Nachrichten
Moderater antidepressiver Effekt
Dämpfer für die Psilocybintherapie

verfasst von: Thomas Müller

Die bislang größte kontrollierte Studie mit dem Halluzinogen Psilocybin bestätigt dessen Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression. Allerdings sind die Effekte einer Einmaldosis geringer als erwartet.

Die Psychedelikaforschung hat in den vergangenen Jahren geradezu einen Boom erlebt; vor allem Psilocybin, das in der Natur in bestimmten Pilzen vorkommt, scheint gut gegen Depressionen und Ängste zu wirken. In einigen kleinen und meist offenen Studien zeigte der 5HT2A-Rezeptor-Agonist Effektstärken, wie man sie bei konventionellen Antidepressiva sonst selten sieht. Ein bis zwei Psychotherapiesitzungen mit dem Wirkstoff schienen gegen therapieresistente Depression zu helfen, doch der Härtetest in einer größeren kontrollierten Studie fehlte bislang. Den liefert nun ein Team um Dr. Guy Goodwin vom King's College in London: Danach kann eine Einmaldosis Psilocybin schwere Depressionen nur moderat lindern, auch hält der Effekt nicht so lange wie zunächst vermutet, und dies könnte den Hype um Psilocybin durchaus wieder etwas abklingen lassen.

An der Phase-2-Studie nahmen **233 Personen mit einer therapieresistenten Depression teil – sie stammten aus 22 Zentren in zehn verschiedenen Ländern und hatten zuvor zwei bis vier unterschiedliche Antidepressiva in ausreichender Dosierung versucht, aber nicht darauf angesprochen. Alle waren erwachsen und zeigten keine Hinweise auf psychotisches Verhalten. Das durchschnittliche Alter lag bei 40 Jahren, etwas mehr als die Hälfte waren Frauen. Im Median hatten die Depressiven schon fünf Krankheitsepisoden hinter sich.**

Psychotherapeutisch begleitete Einnahme

Ein Drittel bekam eine Einmaldosis mit 25 mg synthetischem Psilocybin, ein weiteres Drittel erhielt 10 mg und die übrigen 1 mg (Kontrollgruppe). Die Behandlung war in eine psychotherapeutische Begleitung eingebettet: Die Teilnehmenden mussten spätestens zwei Wochen vor der Psilocybin-Sitzung noch vorhandene Antidepressiva abgesetzt haben, in dieser Zeit wurden sie von Therapeuten unterstützt und auf das Erlebnis vorbereitet. Die Sitzung mit dem Psychedelikum fand schließlich in einem ruhigen Raum in angenehmer Atmosphäre statt – mit beruhigender Musik, Augenklappen und psychotherapeutischer Führung. Es folgten innerhalb einer Woche zwei Integrationssitzungen, um das Erlebte zu verarbeiten. Bis zum ersten Assessment nach drei Wochen sollten die Depressiven möglichst keine weiteren Antidepressiva einnehmen.

Zu Beginn betrug der Wert auf der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS, 0–60 Punkte) in allen drei Gruppen rund 33 Punkte, rund zwei Drittel hatten eine schwere Depression (ab 31 Punkte). Nach drei Wochen war der MADRS-Gesamtscore mit der höchsten Dosis um 12,0 Punkte, mit der mittleren um 7,9 Punkte und der unwirksamen niedrigen Dosis um 5,4 Punkte gesunken. Der Unterschied von 6,6 Punkten zwischen der höchsten und der niedrigsten Dosis war statistisch signifikant, nicht aber die Differenz von 2,5 Punkten zwischen der mittleren und der niedrigsten. Nach drei Monaten lag der MADRS-Score in der mittleren und niedrigen Dosis noch rund 6 Punkte, mit der hohen Dosis noch 10 Punkte unter dem Anfangswert.

Nur noch 20% Responder nach drei Monaten

Eine Response, also einen Rückgang der MADRS-Werte um mindestens 50%, hatten nach drei Wochen 37% mit der hohen, 19% mit der mittleren und 18% mit der niedrigen Dosis erreicht, eine Remission (10 oder weniger Punkte) schafften jeweils 29%, 9% und 8%, und eine über drei Monate anhaltende Response gelang bei jeweils 20%, 5% und 10%. Die Unterschiede zwischen

höchster und niedrigster Dosis waren nach drei Wochen, aber nicht nach drei Monaten statistisch signifikant.
Häufigste Nebenwirkungen am Behandlungstag waren Kopfschmerzen und Übelkeit bei jeweils etwa einem Viertel mit der hohen Dosis und deutlich weniger mit den beiden niedrigeren Dosierungen. Eine Person mit der hohen Dosis musste aufgrund eines akuten Angstzustands mit Lorazepam beruhigt werden. Insgesamt fünf Depressive mit der mittleren und hohen Dosis entwickelten in den Wochen nach der Behandlung Suizidgedanken, aber keine Personen mit der 1-mg-Dosis. Ob es sich hier um Zufall handelt, lässt sich aufgrund der kleinen Zahlen nicht sagen.
Das Team um Goodwin sieht zumindest einen kurzfristigen, über drei Wochen anhaltenden Effekt der 25-mg-Einmaldosis, nicht aber für geringere Dosierungen und auch nicht über längere Zeiträume hinweg.
„Die Ergebnisse der Studie sind nicht unerwartet. Sie sind zwar bei Weitem nicht so positiv, wie die ersten kleinen offenen Pilotstudien vermuten ließen. Aber sie zeigen ganz klar, dass Psilocybin bei therapieresistenter Depression wirksamer ist als ein Placebo“, so Professor Gerhard Gründer vom Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim gegenüber dem Science Media Center. „Die Weiterführung der klinischen Prüfung ist definitiv gerechtfertigt.“
Möglicherweise seien auch wiederholte Sitzungen mit Psilocybin nötig, um einen robusteren antidepressiven Effekt zu erhalten, auch könnte eine Kombitherapie mit konventionellen Antidepressiva von Vorteil sein, so Professor Matthias Liechti vom Universitätsspital Basel.
Deutlich kritischer sieht die Psychobiologin Professorin Bertha Madras von der Harvard Medical School in Boston den neuen Ansatz: In einem Editorial zur Publikation verweist sie auf den hohen Aufwand – eine Therapiesitzung mit Psilocybin dauere sechs bis acht Stunden und müsse zudem in mehreren Sitzungen vor- und nachbereitet werden, und zwar von dafür speziell ausgebildeten Therapeuten. Demgegenüber stehe ein eher ernüchternder antidepressiver Effekt und ein deutliches Risiko für Nebenwirkungen. Auch könne der Hype um Psilocybin bei einer Zulassung dazu führen, dass die Therapie dann nicht mehr unter so strikten Vorgaben erfolge.
Literatur
Goodwin GM et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. N Engl J Med 2022; 387:1637-1648; https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/141156/Warum-psychedelische-Drogen-Depressionen-anders-lindern?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427
Warum psychedelische Drogen Depressionen anders lindern
Mittwoch, 22. Februar 2023
Davis/Kalifornien – **Psychedelische Drogen wie Psilocybin, die in klinischen Studien bei ausgewählten Patienten eine Major-Depression rasch gelindert haben, aktivieren im Gegensatz zu den klassischen SSRI-Antidepressiva im Gehirn auch die intrazellulären Serotonin 2A-Rezeptoren, was eine vermehrte Bildung von Dendriten auf den Nervenzellen zur Folge hat.** Dies zeigen neue Labortests in Science (2023; DOI: 10.1126/science.adf0435).

Der Wirkungsmechanismus von Psilocybin und einer Reihe weiterer psychedelischer Wirkstoffe wie LSD, Mescalin und N,N-Dimethyltryptamin (DMT) ist unklar. Bekannt war, dass die Substanzen den Serotonin 2A-Rezeptor (5-HT2AR) aktivieren. Der Effekt wäre derselbe wie nach einer Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-hemmern (SSRI), nur dass die Wirkung sofort einsetzt, während dies bei SSRI wenn überhaupt erst nach Wochen der Fall ist. Außerdem fehlen bei den SSRI die psychedelischen Neben-wirkungen wie Halluzinationen und Veränderungen der Persönlichkeit völlig.

Eine mögliche Erklärung liefern die Experimente, die ein Team um David Olson von der Universität von Kalifornien in Davis durchgeführt hat. Den Forschern war aufgefallen, dass SSRI eine polare Molekülstruktur haben. Dies führt zu einer guten Wasserlöslichkeit, verhindert aber den Durchtritt durch Zellmembranen. Psychedelika sind dagegen fettlöslich und gelangen deshalb ins Innere der Zellen. Dort gibt es im Golgi-Apparat dieselben Serotonin 2A-Rezeptoren wie auf der Zelloberfläche.

Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie

Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität

Ihre Aktivierung hat jedoch andere Folgen. Dazu gehört die Neubildung von Dendriten, über die Nervenzellen miteinander in Kontakt treten können. Diese strukturelle Veränderung wird auch als Neuroplastizität bezeichnet, weshalb Olson Psilocybin als „psychoplastogen“ bezeichnet.

Es sei durchaus möglich, dass die Mittel die Verschaltungen im Gehirn auf Dauer verändern. Dies könnte die langfristigen Effekte der Medikamente erklären, die die Patienten möglicherweise empfänglich machen für die Botschaften der Psychotherapie und für eine weniger von Ängsten und Depressionen geprägte Sicht auf die Welt.

Die Experimente zeigen, dass die Bildung von Dendriten abhängig ist von der Lipophilie der Psychedelika und dass SSRI dieselbe Wirkung erzielen, wenn ihnen in den Experimenten durch elektrische Impulse (Elektroporation) der Weg in die Zelle geöffnet wird. Olson hofft, dass die Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Antidepressiva genutzt werden können.

Unklar ist noch, auf welche Weise die Rezeptoren die Bildung von Dendriten verändern. Es erscheint auch unwahrscheinlich, dass sie die akuten psychedelischen Wirkungen erklären, da die Bildung von Dendriten eine strukturelle Veränderung der Neuronen ist, die sich nicht sofort einstellen dürfte. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/psychotherapie/ayahuasca-zur-sanften-psychedelika-therapie/23953462

25.01.2023 | Psychotherapie | Aktuell

Ayahuasca zur sanften Psychedelika-Therapie

verfasst von: Thomas Müller

Erschienen in: InFo Neurologie + Psychiatrie | Ausgabe 1/2023

Forschende aus Zürich wollen den psychedelischen Pflanzensud Ayahuasca medizinisch nutzbar machen. Sie haben die beiden Hauptwirkstoffe isoliert und in einer ersten Studie bei gesunden Probanden geprüft.
Wer die Erleuchtung mit Ayahuasca anstrebt, braucht einen gesunden Magen: Der im Amazonasbecken von indigenen Völkern verwendete Pflanzensud schmeckt mitunter faulig-bitter und führt nicht selten zu Übelkeit und Erbrechen. Dennoch erfreut sich Ayahuasca einer wachsenden Beliebtheit bei ausländischen Touristen, die sich in sogenannten Heilungszentren von Schamanen oder neoschamanistischen Heilern auf eine spirituelle Reise führen lassen. Das "Ticket" für eine solche Reise besteht in der Regel aus psychedelisch wirkenden Tryptaminderivaten der Pflanze Chacruna (*Psychotria viridis*) sowie den Wirksamkeit verlängernden Harmin-Alkaloiden aus der Ayahuasca-Liane (*Banisteriopsis caapi*).

Für Ayahuasca interessieren sich aber nicht nur Schamanen, sondern mittlerweile auch westliche Medizinmänner und -frauen, welche darin eine potenzielle Therapie gegen Ängste und Depressionen sehen. Eingebettet in eine Psychotherapie könnte Ayahuasca, ähnlich wie Psilocybin, dysfunktionale neuronale Regelkreise durchbrechen, erläuterte Dr. Milan Scheidegger von der Psychedelischen Forschungs- und Therapieentwicklung an der Universität in Zürich.

Traumähnliche Wahrnehmungsveränderungen

Da sich ein Pflanzensud aber kaum für eine standardisierte Therapie eignet, haben Scheidegger und sein Team zunächst die Hauptkomponenten isoliert: So gewannen sie das mit Psilocin verwandte N,N-Dimethyltryptamin (DMT) aus der Wurzelrinde von *Mimosa hostilis*. DMT wirkt wie die meisten Halluzinogene über den Serotonin-Rezeptor 5-HT2A, bindet aber auch an die Varianten 1A und 1C sowie an den Sigma-1-Rezeptor. Harmin verlängert über die MAO-A-Blockade die Wirkdauer von DMT und hat zusätzlich dopaminerge Effekte.
In einer Dosisfindungsstudie mit zehn jungen Männern erwies sich die Kombination von 100 mg Harmin (bukkal) plus 100 mg DMT (intranasal) als vielversprechend. Diese untersuchten die Psychiater weiter placebokontrolliert bei 34 jungen Männern in einem Cross-Over-Design: Die Probanden bekamen einmal beide Wirkstoffe, einmal Harmin plus Placebo und einmal nur Placebo. Die Behandlungen erfolgten jeweils im Abstand von einem Monat in einem Versuchsraum mit angenehmer Atmosphäre. Die DMT-Dosis wurde dabei in 15-Minuten-Schritten über zwei Stunden hinweg eindosiert, um über längere Zeit konstante Wirkspiegel zu erzielen.
Harmin erreichte nach etwa eineinhalb Stunden seinen Plasmapeak, DMT etwas später. Mit Harmin alleine ergaben sich praktisch keine psychotropen Effekte, unter der Harmin-DMT-Kombination fluteten solche Effekte

langsam an, erreichten nach 60 Minuten ihr Maximum und schwollen nach drei Stunden wieder ab. Übelkeit und Erbrechen wurden nicht beobachtet, ebenso wenig ein massiver Kontrollverlust. Nach der Sitzung, so Scheidegger, seien die Probanden recht schnell wieder funktionsfähig gewesen. Durch die intranasale Applikation seien die Effekte zudem gut steuerbar. ***Berichtet wurden traumähnliche Wahrnehmungsveränderungen, darunter Synästhesien, ein Eintauchen in die innere Fantasiewelt, empathische Wirkungen wie emotionale Offenheit und Verbundenheit, intensivierte Gefühle sowie die Reflexion vergangener Erlebnisse.***

Geeignet für vulnerable Personengruppen

"Wir waren überrascht, dass wir keine Angstzustände gesehen haben", erläuterte Scheidegger. Dies habe wahrscheinlich auch an der langsamen Eindosierung gelegen. Nach den DMT-Sitzungen waren die Probanden zumeist positiv und optimistisch gestimmt und vorübergehend weniger neurotisch. Das Präparat sei daher gut für Studien zur Psychedelika-unterstützten Psychotherapie geeignet, vor allem auch für vulnerable Personen, die eine sanfte Herangehensweise benötigten, so Scheidegger.
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin 23.–26.11.2022. Symposium 073: Auf dem Weg zu einem evidenzbasierten Einsatz von Psychedelika in der Psychiatrie.

https://www.springermedizin.de/affektive-stoerungen/affektive-stoerungen/wirkt-psilocybin-nachhaltig-antidepressiv/24046398
20.02.2023 | **Affektive Störungen | Journal club**
Behandlungsresistente unipolare Depression
Wirkt Psilocybin nachhaltig antidepressiv?
verfasst von: Lea Mertens
Erschienen in: InFo Neurologie + Psychiatrie | Ausgabe 2/2023
Fragestellung: Ist Psilocybin in Einmalgabe ein wirksames und sicheres Antidepressivum bei Patienten mit behandlungsresistenter depressiver Episode und falls ja, in welcher Dosierung?
Hintergrund: Psilocybin wird zur Substanzgruppe der klassischen Psychedelika gezählt. Es ist ein Tryptaminalkaloid, das natürlich in psilocybinhaltigen Pilzen vorkommt. Pilotstudien zeigten eine potenziell antidepressive Wirkung von Psilocybin.

Patienten und Methodik: Die randomisierte kontrollierte doppelblinde Dosisfindungsstudie schloss 233 Erwachsene mit therapieresistenter mittelgradiger (30 %) bis schwerer (68 %) depressiver Störung ein. Die Patienten erhielten als Einmalgabe 25 mg, 10 mg oder 1 mg (Kontrollbedingung) Psilocybin mit psychologischer Begleitung. Davor mussten sie ihre antidepressive Medikation ausschleichen (und bis Woche 3 medikationsfrei bleiben). Die Patienten wurden bis zu zwölf Wochen nach der Psilocybineinnahme beobachtet. Der primäre Endpunkt war die Veränderung vom Ausgangswert auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) drei Wochen nach Psilocybineinnahme. Sekundäre Endpunkte waren Response (definiert als Reduktion des MADRS-Score ≥ 50 %) und Remission (definiert als MADRS-Score ≤ 10) drei Wochen nach Substanzgabe sowie anhaltende Response über zwölf Wochen.

Ergebnisse: Von den 233 randomisierten Patienten erhielten 79 Patienten 25 mg, 75 Patienten 10 mg und 79 Patienten 1 mg Psilocybin; bis Woche 12 schieden 6 % der 25-mg-Gruppe, 12 % der 10-mg-Gruppe und 13 % der 1-mg-Gruppe aus der Studie aus.

Hinsichtlich des primären Endpunkts zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Veränderung des MADRS-Scores bis Woche 3 zwischen der 25-mg- und der 1-mg-Gruppe, jedoch nicht zwischen der 10-mg- und der 1-mg-Gruppe. Nach drei Wochen zeigten 37 % in der 25-mg-, 19 % in der 10-mg- und 18 % in der 1-mg-Gruppe eine Response. In Remission waren nach drei Wochen 29 % der 25-mg- , 9 % der 10-mg- und 8 % der 1-mg-Gruppe. Die Odds Ratios (OR) der Gruppenvergleiche für Response und Remission nach drei Wochen wiesen auf eine Überlegenheit von 25 mg über 1 mg hin, jedoch nicht auf eine Überlegenheit von 10 mg über 1 mg.

Zwölf Wochen nach der Psilocybineinnahme waren 20 % der 25-mg-, 5 % der 10-mg- und 10 % der 1-mg-Gruppe Responder; die OR der Gruppenvergleiche der andauernden Response zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Unerwünschte Ereignisse traten in allen Gruppen auf, in der 25-mg-Gruppe vor allem Kopfschmerzen (24 %), Übelkeit (22 %), Müdigkeit (6 %) und Schwindel (6 %). Suizidgedanken oder suizidales Verhalten traten in allen Gruppen auf, aber numerisch häufiger unter den beiden höheren Dosierungen.

Schlussfolgerungen: Die Einmalgabe von 25 mg Psilocybin, aber nicht von 10 mg Psilocybin, reduzierte die depressive Symptomatik bis drei Wochen nach der Behandlung signifikant stärker als 1 mg Psilocybin.

Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl J Med 2022; 387: 1637-48

Kommentar von Lea Julia Mertens, Mannheim

Psilocybin braucht eine intensive psychotherapeutische Einbettung

Diese Studie ist **die erste methodisch hochwertige, randomisiert-kontrollierte, internationale multizentrische Studie mit ausreichend hoher Fallzahl zu Psilocybin in der Behandlung von Depressionen. Die Ergebnisse zeigen ein vielversprechendes Potenzial der 25-mg-Dosis Psilocybin in der Behandlung von therapieresistenten depressiven Episoden, jedoch nicht in dem Ausmaß, wie es Pilotstudien vermuten ließen [1]. Es wird deutlich, dass eine hohe Dosis Psilocybin zwar einen mehrwöchigen antidepressiven Effekt hat, eine langfristige, stabile Linderung der**

depressiven Symptomatik mit dem vorliegenden Therapieansatz der Einmalgabe jedoch nicht erreicht werden konnte. Auffällig sind auch die unerwünschten Ereignisse in Form von Suizidalität. Dies lässt vermuten, dass Psilocybin möglicherweise einen anderen therapeutischen Ansatz braucht, nicht nur um das Potenzial der Substanz ausschöpfen, sondern auch um sie sicher anwenden zu können. Die Ergebnisse, gemeinsam mit den klinischen Erfahrungen aus der deutschen EPIsoDE-Studie [2], lassen vermuten, dass Psilocybin insbesondere in der Indikation der therapieresistenten Depression in mehrfacher Gabe und eingebettet in einen längerfristigen psychotherapeutischen Prozess appliziert werden sollte. Dies sollte in zukünftigen großen Psilocybin-unterstützten Psychotherapiestudien untersucht werden.

Lea Julia Mertens, M. Sc., Mannheim
Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
lea.mertens@zi-mannheim.de

Literatur

1. Zurück zum Zitat Carhart-Harris RL et al. Lancet Psychiatry 2016; 3: 619-27Carhart-Harris RL et al. Lancet Psychiatry 2016; 3: 619-27
2. Zurück zum Zitat Mertens LJ et al. Neurosci Appl 2022; 1: 100104Mertens LJ et al. Neurosci Appl 2022; 1: 100104

https://www.springermedizin.de/angststoerungen/angst/positive-entgrenzungserfahrung-unter-lsd-reduziert-angst/25273026
24.04.2023 | Angststörungen | Journal club

Die Wiederkehr der Halluzinogene
Positive Entgrenzungserfahrung unter LSD reduziert Angst

verfasst von: Prof. Dr. med. Michael Hüll
Erschienen in: InFo Neurologie + Psychiatrie | Ausgabe 4/2023

Fragestellung: Ist die Einnahme von LSD im Rahmen einer überwachten Behandlungssituation längerfristig mit einer Angstreduktion verbunden?

Hintergrund: **Angst ist ein häufiges Symptom bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, das Hauptsymptom bei Angsterkrankungen und tritt auch häufig bei lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankungen wie Krebs auf. Psychotherapeutische Interventionen und selektive Serotonin-**

Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden zur Behandlung von Angst eingesetzt, beides oft mit beschränkter Wirksamkeit. LSD wirkt auf das serotonerge System und wurde zwischen 1950 und 1970 in Einzelfallstudien bei Angstsymptomen angewendet. Diese Studie untersuchte nun systematischer die Wirkung von LSD auf Angstsymptome.

Patienten und Methodik: **Eingeschlossen wurden entweder Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung und Angstsymptomen oder Menschen mit einer Angsterkrankung nach DSM-IV**. Ausgeschlossen wurden Menschen mit einer psychotischen oder bipolaren Erkrankung, einer aktuellen Suchterkrankung, einem Suizidrisiko oder mit einem Erstgradangehörigen mit einer psychotischen Erkrankung**. Eine laufende Psychotherapie sollte ohne Therapeutenwechsel oder Frequenzerhöhung fortgeführt werden. Eine bestehende psychopharmakologische Medikation sollte konstant fortgeführt werden, wurde jedoch für den Zeitpunkt der LSD oder Placebogabe wegen möglicher Interaktionseffekte pausiert.**
Die placebokontrollierte, randomisierte Studie wurde im Cross-Over-Design über jeweils zwei 24 Wochenzeiträume durchgeführte. Die Studienteilnehmer erhielten je nach Randomisierung jeweils zu zwei Zeitpunkten entweder im ersten oder im zweiten 24 Wochenzeitraum LSD. Die Gabe von LSD oder Placebo erfolgte im Rahmen einer 12-stündigen Begleitung durch einen Therapeuten in einem ruhigen Therapieraum. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Angst, gemessen mit dem Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-Global (STAI-G) 16 Wochen nach der zweiten LSD- oder Placebogabe.
Ergebnisse: Eingeschlossen in die Studie wurden 20 Teilnehmer mit Angst im Rahmen einer lebensbedrohlichen Erkrankung und 22 Teilnehmer mit einer Angsterkrankung. In der LSD-Gruppe zeigte sich in den 16 Wochen nach der Einnahme die Angst deutlich reduziert, wogegen sie in der Placebogruppe leicht anstieg. Die Gruppenunterschiede waren groß (STAI-G -16,2, 95 %-Konfidenzintervall [KI] -27,8 bis -4,5) und hochsignifikant (p = 0,007). Weitere explorative Effektmessungen (Hamilton Depression Scale, Beck Depression Inventory, Symptom-Checklist-90-R) wiesen ebenfalls auf positive Effekte einer LSD-Gabe hin. Ein ozeanisches Entgrenzungsgefühl unter LSD wurde zumeist von einer positiven Entwicklung der Angstsymptome gefolgt. Umgekehrt waren ängstliche Gefühle der Selbstauflösung unter LSD eher nicht von einer positiven Entwicklung der Angstsymptomatik gefolgt. Während einer Sitzung mit LSD kam es zu akuten Wahn- und Angstsymptomen, die sich unter der Gabe von Lorazepam und Olanzapin zurückbildeten.
Schlussfolgerungen: **Die Autoren schließen, dass zwei Behandlungssitzungen mit LSD in der von ihnen untersuchten Personengruppe Angst und weitere psychiatrische Symptome positiv über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen beeinflussen. Sie vermuten einen diagnoseübergreifenden positiven Effekt dieser Substanzen auf Angst und Depressivität. Das Risiko negativ verlaufender Behandlungssitzungen sehen die Autoren mit der Dosishöhe und der fehlenden Vertrautheit der Personen mit den Substanzwirkungen verbunden.**
Holze F, Gasser P, Müller F et al. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. Biol Psychiatry 2023; 93: 215-23
Kommentar von Michael Hüll, Emmendingen
Vielleicht transdiagnostisch, sicher kontraindiziert bei Psychosen
Diese Studie zeichnet sich für den ersten Abschnitt durch ein wissenschaftlich hochqualitatives Design aus. **Die Autoren gehen darauf ein, dass die meisten**

Teilnehmenden nach einer LSD-Gabe aufgrund der Effekte entblindet waren, dass pharmakologische und Erwartungseffekte sich ergänzen können. Insgesamt ist weniger von einem langanhaltenden pharmakologischen Effekt als von einem Erfahrungs- und Lerneffekt auszugehen, welcher natürlich dann auch wieder auf einer neuronalen Plastizität beruht. Mysthische Erfahrungen und ozeanische Entgrenzungsgefühle gehören generell zu den menschlichen Erfahrungen, die in allen Kulturen ihre Geschichte haben. Ob Meditation, stundenlanges Singen gregorianischer Gesänge oder südamerikanische Kakteen - wenn die Erfahrung und nicht die Pharmakologie entscheidend ist, gibt es viele Wege. Die Autoren spekulieren über eine transdiagnostische Bedeutung des Einsatzes von LSD. "Transdiagnostisch" wird oft verwendet, als spielten Diagnosen keine Rolle. Zumindest im Studiendesign stellten die Autoren aber klar, dass psychotische Erkrankungen (auch in der Familie), bipolare Erkrankungen und Suchterkrankungen ausgeschlossen werden sollten.

https://www.springermedizin.de/rezidivierende-depressive-stoerungen/antidepressiva/psilocybin-und-funktionalitaet-bei-depression/25941874

21.08.2023 | **Rezidivierende depressive Störungen | Journal club**

Positive Effekte auf Angst, Affekt und Funktionalität

Psilocybin und Funktionalität bei Depression

verfasst von: Moritz Spangemacher

Erschienen in: InFo Neurologie + Psychiatrie | Ausgabe 7-8/2023

Fragestellung: Hat eine Einmalgabe von Psilocybin einen Effekt auf die Symptomatik, Funktionalität und Lebensqualität bei behandlungsresistenter Depression?

Hintergrund: **Eine internationale Studie zeigte, dass die Einmalgabe von 25 mg Psilocybin nach drei Wochen einen signifikant stärkeren antidepressiven Effekt hat als 1 mg Psilocybin [1]. Jetzt wurden die sekundären Endpunkte dieser Studie vorgestellt.**

Patienten und Methodik: Die randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie umfasste ein Screening sowie eine Anlaufphase zum Absetzen von Antidepressiva (bis drei Wochen vor Einnahme des Psilocybins). Die Nachuntersuchungen erfolgten bis zwölf Wochen nach der Verabreichung.

Die 233 Teilnehmenden erhielten entweder 25 mg, 10 mg oder 1 mg Psilocybin. Die sekundären Endpunkte (Fragebögen zu Angstsymptomatik, Affekt, Funktionalität und Lebensqualität) wurden drei Wochen nach der Substanzgabe erfasst.

Ergebnisse: **Symptome einer generalisierten Angststörung nahmen in der 1-mg-Gruppe im Mittel um 3,3 Punkte, in der 25-mg-Gruppe um 5,8 Punkte ab. 25 mg Psilocybin führten zu einem höheren Score für positiven und einem niedrigeren Score für negativen Affekt. Die Funktionalität zeigte sich im**

Gruppenvergleich über mehrere Parameter signifikant gebessert. Neben signifikant gebesserten Gesamtscores war auch die Anzahl der unproduktiven oder verlorenen Tage in der 25-mg-Gruppe signifikant geringer. Im Gesamtscore der Self-rating Depression Scale (SDS) war der angepasste Mittelwert in der 25-mg-Gruppe nach drei Wochen um 6,5 Punkte niedriger als in der 1-mg-Gruppe. Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich ein kleiner, aber signifikanter Unterschied zwischen der 25- und 1-mg-Gruppe, während kein Unterschied zwischen der 10- und 1-mg-Dosis gezeigt werden konnte. Eine größere Wirksamkeit zeigte sich rein numerisch in fast allen Bereichen nach drei Wochen für die 25-mg- im Vergleich zur 10-mg-Gruppe.
Schlussfolgerungen: Bei behandlungsresistenter Depression hat die einmalige Gabe von 25 mg Psilocybin einen positiven Effekt auf Angst, Affekt, Funktionalität und Lebensqualität, der in der hier vorliegenden Studie für mindestens drei Wochen anhielt.

Goodwin G, Aaronson MST, Alvarez O. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. J Affect Disord. 2023; 327: 120-7

Kommentar von Moritz Spangemacher, Mannheim

Wie können wir das antidepressive Potenzial von Psilocybin erfassen?

Die sekundären Endpunkte der COMPASS-Studie deuten darauf hin, dass Psilocybin über seinen antidepressiven Effekt hinaus positive Auswirkungen auf wesentliche patientenrelevante Endpunkte haben kann. Überzeugend sind hier vor allem die Messungen der Funktionalität. Während sich die klassischen psychometrischen Erhebungen im Rahmen von Arzneimittelprüfungen hauptsächlich auf die Psychopathologie wie zum Beispiel Schlafstörungen und Antrieb konzentrieren, beschreiben Patienten oft, trotz sich auf diesen Skalen abbildender Remission, dass sie sich nicht gesund oder immer noch beeinträchtigt fühlen [2]. Gerade bei der klinischen Prüfung von Psychedelika wie Psilocybin stellt sich die Frage, ob die positiven Wirkungen, die Patienten mit einer Depression nach der Einnahme von Psilocybin beschreiben, am besten durch die etablierten Messinstrumente wie die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) oder die Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) abgebildet werden. **Andere Endpunkte wie Funktionalität und Lebensqualität, die in der Regel nur als sekundäre Endpunkte miterhoben werden, haben aus der Patientenperspektive oft eine höhere Relevanz als die mit den klassischen Skalen erhobene Symptomatik.**

Kritisch ist zu fragen, ob eine Erfassung von Funktionalität und Lebensqualität nur drei Wochen nach der Verabreichung der Substanz diese wichtigen Behandlungsdimensionen valide abbildet. Die zwölf Wochen nach Substanzapplikation erhobenen Befunde werden nur im Supplement berichtet und in der Publikation als "weniger ausgeprägt" als nach drei Wochen beschrieben. Die vorliegenden Daten reichen offensichtlich nicht aus, um einen nachhaltigen Effekt einer einmaligen hohen Dosis Psilocybin auf Funktionalität und Lebensqualität überzeugend nachzuweisen. Ob dies durch das Behandlungsmodell, das eine Verabreichung von Psilocybin nur im Rahmen einer "psychologischen Unterstützung" vorsieht, mitbedingt ist, bleibt der Überprüfung in zukünftigen Studien mit intensiverer psychotherapeutischer Einbettung vorbehalten.

Moritz Spangemacher, Mannheim
Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
MoritzWilliam.Spangemacher@zi-mannheim.de

Literatur

1. Zurück zum Zitat Goodwin GM et al. N Engl J Med. 2022; 387: 1637-48Goodwin GM et al. N Engl J Med. 2022; 387: 1637-48
2. Zurück zum Zitat IsHak WW et al. Harv Rev Psychiatry. 2011; 19: 229-39IsHak WW et al. Harv Rev Psychiatry. 2011; 19: 229-39

https://www.springermedizin.de/rezidivierende-depressive-stoerungen/antidepressiva/studie-bestaetigt-nutzen-von-psilocybin-gegen-depressionen/25947040?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Update%20ICD-11%20%E2%80%93%20die%20komplexe%20posttraumatische%20Belastungsst%C3%B6rung&utm_term=2023-09-14&fulltextView=true&tid=TIDP2326989XF883773501B0461E8F5F3BD8FBD844C2YI4&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2023-09-14
13.09.2023 | **Rezidivierende depressive Störungen | Nachrichten**
Einmaldosis plus Psychotherapie
Studie bestätigt Nutzen von Psilocybin gegen Depressionen
verfasst von: Thomas Müller
Erneut ließen sich in einer Studie Depressionen mit dem Psychedelikum Psilocybin stärker lindern als unter einem aktiven Placebo. Ein dauerhafte Remission wurde jedoch nicht häufiger erzielt.
Nach einigen überraschenden Erfolgen mit dem Psychedelikum Psilocybin in kleineren Studien bei Depressions- und Angstpatienten wird die Substanz mittlerweile auch in placebokontrollierten Studien geprüft, wobei als Placebo meist eine niedrige Dosis der Substanz oder Niacin gewählt wird. Inzwischen sind die Resultate der ersten kontrollierten Studien veröffentlicht, und langsam zeichnet sich ein Bild dessen ab, was der Wirkstoff – stets eingebettet in eine Psychotherapie – kann und auch nicht kann. **So publizierte vor knapp einem Jahr ein Team um Dr. Guy Goodwin vom King's College in London Ergebnisse einer Phase-2-Studie mit 233 Menschen, die an einer therapieresistenten Depression litten. Eine Einmaldosis mit 25 mg synthetischem Psilocybin reduzierte den Wert auf der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS, 0–60 Punkte) innerhalb von drei Wochen, ausgehend von 33 Punkten, um 12,0 Punkte, mit 1 mg sank er nur um 5,4 Punkte. Die Differenz war statistisch signifikant, die Remissionsraten unterschieden sich nach drei Monaten jedoch kaum noch (siehe Bericht).**
Ein ähnliches Ergebnis liefert jetzt eine Studie von Forschenden um Dr. Charles Raison vom Usona Institute in Fitchburg, USA, bei Menschen mit ausgeprägter, aber nicht unbedingt therapieresistenter Major-Depression: Der MADRS-Score war nach sechs Wochen ausgehend von 35 Punkten unter Psilocybin sogar um 19 Punkte gesunken, mit dem aktiven Placebo Niacin hingegen nur um knapp 7 Punkte. Möglicherweise profitieren also Menschen ohne Therapieresistenz noch etwas stärker von der Psychedelika-unterstützten Psychotherapie.
Ansprechrate von 42%

Die Phase-2-Studie war mit 104 Personen jedoch deutlich kleiner als die britische Untersuchung. Aufgenommen wurden Menschen mit einer seit mindestens zwei Monaten andauernden moderaten bis schweren depressiven Episode (MADRS-Score mindestens 28 Punkte) und geringer Besserung unter der aktuellen Medikation. Alle mussten ihre Antidepressiva vor Studienbeginn ausschleichen, Depressive mit Drogenproblemen, Psychosen oder Suizidgedanken wurden ausgeschlossen. Rund die Hälfte der Teilnehmenden waren Frauen, das mittlere Alter betrug 41 Jahre, etwa **12% hatten eine therapieresistente Depression.** Die Hälfte erhielt eingebettet in eine Psychotherapie die Einmaldosis von 25 mg Psilocybin, die übrigen bekamen 100 mg Niacin. Die Psychotherapie bestand aus einer ganztägigen Vorbereitungssitzung, einer ebenfalls ganztägigen Therapiesitzung sowie einer halbtägigen Integrationssitzung zur Nachbereitung**. Personen in der Niacin-Gruppe befanden sich deutlich länger in einer depressiven Episode (81 versus 53 Wochen), darüber hinaus gab es jedoch keine größeren Unterschiede.**

Als primären Endpunkt wählte das Team um Raison den MADRS-Wert nach 43 Tagen, also rund sechs Wochen. Das Evaluationsintervall war damit rund doppelt so lang wie in den meisten bisherigen Psilocybin-Studien. Man habe damit schauen wollen, ob eine Einmaldosis nicht nur kurz-, sondern auch mittelfristig wirksam sei, schreiben die Forschenden.

Mit minus 19,3 versus minus 6,8 MADRS-Punkten ergab sich nach 43 Tagen eine klare Überlegenheit der Psilocybin-unterstützten Behandlung, auch waren die Patientinnen und Patienten mit Psilocybin weniger stark durch ihre Depressionen beeinträchtigt. 42% mit dem Psychedelikum, aber nur 11% mit Niacin sprachen auf die Behandlung an (anhaltende Symptomreduktion um mindestens 50%), jeweils 25% und 9% kamen in Remission (MADRS-Score unter 10 Punkten), die Remissionsraten unterschieden sich jedoch auch in dieser Studie nicht signifikant.

Die Psilocybin-assistierte Therapie scheint relativ schnell zu wirken: Bereits nach einer Woche zeigte sich eine erhebliche Reduktion der MADRS-Werte, die bis zum Studienende anhielt.

Deutlich häufiger als unter Niacin kam es mit Psilocybin zu Kopfschmerzen (66% versus 24%) und Übelkeit (48% versus 6%). Etwa die Hälfte unter Psilocybin, aber nur drei Personen mit Niacin berichteten am Therapietag über visuelle Verzerrungen.

Unterm Strich deuten die Ergebnisse auf deutliche und schnell wirksame antidepressive Effekte einer Psilocybin-assistierten Psychotherapie. Offen bleibt auch hier, wie lange die Effekte anhalten und ob mehrfache Psilocybin-Sitzungen Depressionen besser und länger in Schach halten.

Literatur

Raison CL et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2023;330(9):843-853.
https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/146002/MDMA-unterstuetzte-Psychotherapie-bei-PTBS-wirksam?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

MDMA-unterstützte Psychotherapie bei PTBS wirksam

Freitag, 29. September 2023

San Francisco – **Die Wirksamkeit von MDMA-unterstützter Psychotherapie bei Posttraumatischer Belas-tungsstö-rung (PTBS) wurde jetzt in einer erweiterten Population bestätigt. In der nunmehr 2. Phase-3-Studie deuten die Ergebnisse ebenfalls darauf hin, dass PTBS-bedingte Symptome unter Zugabe von MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin) bei guter Verträglichkeit klinisch relevant reduziert werden können (Nature** Medicine, DOI: 10.1038/s41591-023-02565-4).

„Neu an dieser Studie ist die große Vielfalt der Teilnehmenden, was ein wichtiges Argument für die breite An-wendbarkeit der Therapie ist", hob Gregor Hasler, Ordinarius für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Freiburg in der Schweiz, hervor.

Zu den Teilnehmenden gehörten Personen mit schweren Formen von PTBS, mit neurologischen Symptomen und mit zusätzlichen Cannabis- und Alkoholproblemen. Auch ethnische Minderheiten wurden laut Hasler besser un-tersucht als in früheren Studien: 33 % der Teilnehmenden waren Hispanoamerikaner und 8 % Afroamerikaner.

Im Jahr 2021 publizierte das Forschungsteam um Jennifer Mitchell aus San Francisco die ersten Ergebnisse im Rahmen einer Phase-3-Studie zur Effektivität einer MDMA-unterstützen Psychotherapie bei PTBS (Nature Medicine; DOI: 10.1038/s41591-021-01336-3).

Das Studiendesign der aktuellen Arbeit ist der Vorgängerstudie aus 2021 ähnlich. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Phase-3-Studie wurden 104 Personen mit mittelschwerer bis schwerer PTBS eingeschlossen, die zusätzlich zu psychotherapeutischen Maßnahmen entweder eine unterstützende Therapie mit MDMA (n=53) oder Placebo (n=51) erhielten. Zu Baseline hatten 26,9 % der Teilnehmer eine mittelschwere PTSD und 73,1 % der Teilnehmer hatten eine schwere PTBS.

„Es ist bemerkenswert, dass die durchschnittliche Dauer der PTBS in dieser Studie 16 Jahre betrug und die Teil-nehmer in der Vergangenheit mehrere unwirksame Behandlungen erhalten hatten. Es ist auch wichtig zu wissen, dass fast die Hälfte der Teilnehmer zuvor MDMA eingenommen hatte, bevor sie an dieser Studie teilnahmen, was bei den meisten Menschen, die eine PTBS entwickeln, wahrscheinlich nicht der Fall ist", hob Neil Greenberg, Psychiater am King's College in London, unter den Basischarakteristika der Studienpopulation hervor.

Die Erkrankten erhielten über 18 Wochen hinweg mehrere psychotherapeutische Sitzungen. Diese wurden 3 Mal entweder mit MDMA oder einem Placebo unterstützt. Die MDMA-unterstützte Therapie reduzierte die PTBS-Symptome im Vergleich zur Therapie mit Placebo, gemessen an einer Verringerung des CAPS-5-Score (Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS) vom Ausgangswert bis zur 18. Woche (Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen: -8,9 (-13,70; -4,12), p < 0,001).

In der MDMA-Kohorte wurden ebenfalls funktionelle Beeinträchtigungen signifikant besser reduziert, die anhand des Sheehan Disability Scale (SDS) erfasst wurden (Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen: -1,20 (-2,26; -0,14), p=0,03). Zum Studienende erfüllten 71 % der Probanden in der MDMA-unterstützten Therapiegruppe die diagnostischen Kriterien für PTBS nicht mehr, gegenüber 48 % der Probanden in der Placebogruppe.

Fast alle Behandelte verzeichneten mindestens eine Nebenwirkung (98,1 %), darunter schwere bei 9,4 % unter MDMA und bei 3,9 % unter Placebo. Zu den häufigen Nebenwirkungen (>10 %), die mindestens doppelt so häufig unter MDMA verzeichnet wurden, zählten Muskelverspannungen, Übelkeit, verminderter Appetit und Hyperhidro-se.
Diese waren laut Studienautoren meist vorübergehend und von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad. Es wurden keine Hinweise auf MDMA-Missbrauch oder -Abhängigkeit beobachtet. „Da die vorliegende Arbeit eine relativ kleine Kohorte untersucht hat, war die Zahl der Teilnehmenden bisher nicht groß genug, um seltenere Nebenwirkungen zu erkennen“, kommentierte James Rucker, Dozent für Psychopharmakologie und affektive Störungen am King's College in London.
Die Studienautoren schlussfolgern, dass eine Unterstützung der Psychotherapie mit MDMA eine sehr gute Wirksamkeit für den akuten Behandlungsverlauf liefern kann. Zum langfristigen Erfolg dieser Therapieform müssten weitere Untersuchungen folgen, geben die Autoren zu bedenken.
Für Matthias Liechti, Stellvertretender Chefarzt der klinischen Pharmakologie und Toxikologie am Universitäts-spital Basel, könnte die aktuelle Publikation einen Meilenstein für MDMA bedeuten: „MDMA wurde – nachdem es therapeutisch bereits in den 1960er- und 1970er-Jahren verwendet wurde – in den 1990er-Jahren als problema-tische Freizeitdroge betrachtet und findet nun möglicherweise den Weg zurück in eine offizielle therapeutische Anwendung.
Die Daten zeigen eine Wirksamkeit, welche im indirekten Vergleich mit anderen bisher verfügbaren Behand-lun-gen – Antidepressiva und Expositionstherapie – aufgrund der Effektgröße klar besser erscheint. Noch offen ist – wie bei vielen neuen Behandlungsformen – ob sich diese Wirksamkeit auch in einer breiteren Anw endungspraxis bei vielen Patienten bestätigen lässt.“ © cw/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/148178/Psilocybin-lindert-in-Studie-Depressionen-bei-Krebspatienten?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Psilocybin lindert in Studie Depressionen bei Krebspatienten
Freitag, 22. Dezember 2023
Rockville – Die einmalige Einnahme des Psychedelikums Psilocybin hat in einer offenen Studie bei jedem 2. Krebspatienten mit Major Depression eine komplette Remission erzielt, die bei 30 % der Patienten über mindestens 8 Wochen anhielt. Die Ergebnisse der Phase-2-Studie wurden jetzt in Cancer (2023; DOI: 10.1002/cncr.35010) publiziert nach einer ersten kurzen Mitteilung in JAMA Oncology (2023; DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0351) im April diesen Jahres.

Viele Krebspatienten leiden vor allem in palliativen Situationen unter schweren Depressionen, die selten auf konventionelle Antidepressiva oder auf eine Psychotherapie ansprechen. Der US-Onkologe Manish Agrawal glaubt, dass das Indolalkaloid Psilocybin den Betroffenen helfen kann, sich mit ihrer Situation abzufinden.

Das Indolalkaloid, das ursprünglich aus Pilzen gewonnen wurde, erzeugt kurzfristig einen psychedelischen Rausch mit visuellen Halluzinationen. Im Anschluss berichten die Konsumenten über eine Veränderung des Bewusstseins, die sich positiv auf ihre Einstellung zum Leben auswirken soll.

Agrawal hat zusammen mit einem Kollegen und einem Psychologen die Firma Sunstone Therapies in Rockville/Maryland gegründet, die sich der klinischen Erforschung von Psilocybin bei Krebspatienten widmet. Die Firma konnte die Widerstände überwinden, die sich aus der US-Gesetzgebung ergeben. Der „Controlled Substance Act" stuft Psilocybin in die „Schedule I" als Wirkstoff ohne anerkannte medizinische Verwendung und mit hohem Missbrauchspotenzial ein. US-Ärzten ist deshalb die Verwendung strengstens verboten.

Die Forscher haben die Genehmigung für die Durchführung einer offenen Phase-2-Studie erhalten, in der Psilocybin an 30 Krebspatienten erprobt wurde. Verwendet wurde das Präparat COMP360 der britischen Firma Compass in der Dosis von 25 mg. Die Patienten nahmen das Präparat unter Aufsicht ein und verbrachten den Rausch in einem Raum mit beruhigender Atmosphäre.

Alle Patienten befanden sich in der Episode einer Major-Depression mit einem mittleren Ausgangswert von 25,9 Punkten von maximal 60 Punkten auf der „Montgomery-Åsbeg Depression Rating Scale" (MADRS), was eine mittelschwere Depression anzeigt, wobei einige Patienten unter einer schweren Depression litten.

Wie Agrawal berichtet, hat sich der MADRS nach 8 Wochen um 19,1 Punkte gegenüber dem Ausgangswert deutlich verbessert. Bei einem 95-%-Konfidenzintervall von 16,0 bis 22,3 Punkten war dies trotz der relativ kleinen Gruppe ein signifikanter Unterschied. Bei 24 Patienten (80 %) wurde eine anhaltende Reaktion beobachtet, wobei 15 Patienten (50 %) eine vollständige Remission der depressiven Symptome erreichten.

Major-Depression: Einzeldosis Psilocybin lindert Symptome
Depressionen: Warum psychedelische Drogen anders lindern
Major-Depression Psilocybin erzielt in Phase-2-Studie begrenzte Wirkung
Psychedelische Substanzen bei Krebs: Ruf nach mehr Forschung
Auch in der Selbsteinschätzung der Patienten haben sich die Depressionen deutlich gebessert. Im „Quick Inventory of Depressive Symptomatology" kam es zu einem Rückgang um durchschnittlich 5,9 Punkte (3,6 bis 7,2 Punkte), was einer Reduktion um 48 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Auf einer visuellen Analogskala („Maudsley Visual Analogue Scale"), bei der die Patienten ihren Zustand mit 0 bis 100 Punkten bewerten, kam es zu einer Verbesserung um 46,2 Punkte (30,7-61,6 Punkte), was einem Rückgang der selbst eingeschätzten Depressionsschwere um 53 % entspricht.

Die Behandlung wurde laut Agrawal gut vertragen. Die Nebenwirkungen waren milde. Sie bestanden in Kopfschmerzen (24 Patienten), Übelkeit (12), veränderter Stimmung (8) und Angstzuständen (7). Ernsthafte Komplikationen sind der Publikation zufolge nicht aufgetreten. Befürchtet werden bei Studien zu Depressionen immer Suizide. Keiner der Patienten äußerte laut Agrawal Suizidgedanken.

Bei Psilocybin gab es zudem Bedenken hinsichtlich Herzrhythmusstörungen, weil in anderen Studien eine QT-Verlängerung beobachtet worden war. Die Forscher fanden auch hierfür im EKG keine Hinweise. Wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann die Studie die Wirksamkeit nicht abschließend beweisen. Die Behandlung könnte auch ohne die Droge eine Placebowirkung erzielt haben. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/posttraumatische-belastungsstoerung/psychotherapie/nutzen-von-psychedelika-in-der-psychotherapie/18681400
20.12.2020 | **Posttraumatische Belastungsstörung | Journal club**
Therapeutische Wirksamkeit von psychedelisch wirkenden Substanzen
Nutzen von Psychedelika in der Psychotherapie
verfasst von: Prof. Dr. med. Andreas Broocks
Erschienen in: InFo Neurologie + Psychiatrie | Ausgabe 12/2020
Hintergrund: Psychedelika sind rauscherzeugende oder halluzinogen wirkende Substanzen, deren therapeutische Wirksamkeit bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, insbesondere in Kombination mit Psychotherapie, untersucht wird.
Patienten und Methodik: Wissenschaftliche Datenbanken wurden im Hinblick auf die wichtigsten psychedelisch wirkenden Substanzen (LSD, Psilocybin, MDMA, Ayahuasca) untersucht. Für den Zeitraum 2007-2019 wurden 1.603 Artikel gefunden, darunter allerdings nur 14 kontrollierte klinische Studien.
Ergebnisse: **Die beste empirische Absicherung ergab sich für MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, Ecstasy) bei posttraumatischer Belastungsstörung und Psilocybin bei therapierefraktärer Depression sowie bei Angst und Depression im Rahmen von Krebserkrankungen. Auch für LSD und Ayahuasca fanden sich ernstzunehmende Hinweise auf positive Wirkungen bei bestimmten psychischen Erkrankungen.**
Schlussfolgerung: Eine Zulassung durch die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) gibt es bisher nicht. Die geschilderten vielversprechenden Befunde lassen aber Folgestudien als unbedingt indiziert erscheinen. Ein besonderes Potenzial von Psychedelika liegt in der Dynamisierung psychotherapeutischer Prozesse.
Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. Am J Psychiatry 2020; 177: 391-410
Kommentar von Andreas Broocks, Schwerin
Innovativer Ansatz oder leichtfertiger Umgang mit Drogen?
Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein umfangreiches und überaus sorgfältig ausgearbeitetes Review, das im Detail die pharmakologischen Eigenschaften der jeweiligen Substanzen darstellt, zudem die Rezeptorprofile, die klinischen Wirkungen sowie die Ergebnisse aus den vorhandenen Studien.
Die wissenschaftliche Erprobung von Psychedelika begann 1938 mit der Entdeckung von LSD durch den Schweizer Chemiker Albert Hofmann. An der

Göttinger Universitäts-Nervenklinik beschäftigte sich Hanscarl Leuner, Begründer der Katathym-Imaginativen Psychotherapie, als Pionier mit der wissenschaftlichen Erforschung und psychotherapeutischen Nutzung psychoaktiver Substanzen, insbesondere LSD. Von Anfang an ging es um die Frage, ob solche Substanzen psychotherapeutische Prozesse unterstützen und fördern könnten. Das galt auch für Psilocybin, das erstmals in den frühen 1960er-Jahren in dieser Richtung untersucht wurde. Durch verschiedene Maßnahmen des Gesetzgebers fanden solche Untersuchung spätestens 1970 ein vorläufiges Ende. Dabei spielte auch der Missbrauch solcher Substanzen in einigen religiösen Sekten eine Rolle. Dennoch gab es in den 1980er- und 1990er-Jahren immer wieder Anstrengungen, den möglichen therapeutischen Wert psychodelischer Wirkstoffe weiter zu untersuchen. **In der "psycholytischen Therapie" wurde versucht, zunächst im Rahmen eines psychoanalytisch orientierten Settings, eine Lockerung neurotischer Abwehrmechanismen und eine Zunahme freier Assoziationen zu erleichtern und zu stimulieren, dies unter Verwendung niedriger Dosierungen. In anderen therapeutischen Settings kamen aber auch einzelne hohe LSD-Dosierungen zur Anwendung, um eine transzendente Erfahrung zu ermöglichen und zu neuen, im Normalzustand blockierten Erkenntnissen zu gelangen, hilfreich auch zur Überwindung dysfunktionaler Grundannahmen. Der Ablauf solcher Behandlungen, bei denen zum Beispiel die Anwesenheit eines Kotherapeuten-Teams (weiblich-männlich) obligat ist, wird in dem Artikel beschrieben. Auch die Kombination mit verhaltenstherapeutischen Methoden wurde in einem Teil der Studien erprobt.**

Der Artikel befasst sich abschließend mit dem Missbrauchspotenzial der genannten Substanzen, wobei angemerkt wird, dass diese im Hinblick auf den sogenannten Schädlichkeits-Score deutlich besser abschneiden als Alkohol (Platz 1) und andere bekannte Drogen. Bei Halluzinogenen ist ein vergleichsweise niedriges Suchtpotenzial bekannt. **In einer prospektiven Langzeit-Follow-up-Studie von Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung, die unter anderem mit MDMA behandelt wurden, entwickelte kein Teilnehmer eine Abhängigkeit. Der Bedeutung dieses sicherlich kontrovers diskutierten therapeutischen Ansatzes ergibt sich auch daraus, dass es in den letzten Jahren keinen größeren Durchbruch in der Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen gegeben hat, sodass gerade im Hinblick auf therapierefraktäre Zustände nach neuen Wegen gesucht werden sollte. Ein Beispiel dafür ist die seit kurzem verfügbare Anwendung von Ketamin, einer Substanz, die im vorliegenden Artikel ebenfalls behandelt wird.**

Bei der Planung von Folgestudien sollten unbedingt die besonderen, im letzten Kapitel ausführlich beschriebenen methodischen Herausforderungen beachtet werden.

Prof. Dr. med. Andreas Broocks, Schwerin
Carl-Friedrich-Flemming-Klinik HELIOS Kliniken Schwerin
E-Mail: andreas.broocks@helios-kliniken.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/145768/Major-Depression-Einzeldosis-Psilocybin-lindert-Symptome-ueber-mindestens-sechs-Wochen

Major-Depression: Einzeldosis Psilocybin lindert Symptome über mindestens sechs Wochen

Dienstag, 12. September 2023

Fitchburg/Wisconsin – Die einmalige Einnahme einer synthetischen Form des Halluzinogens Psilocybin, das sich derzeit von einer verpönten Hippie-Droge zu einem ernsthaften Medikament wandelt, hat in der bisher größten klinischen Phase-2-Studie die Symptome von Patienten mit Major-Depression gelindert. Die Ergeb-nisse wurden im Amerikanischen Ärzteblatt (JAMA, 2023; DOI: 10.1001/jama.2023.14530) veröffentlicht.

Noch gehört Psilocybin in den USA zu den „Schedule I"-Substanzen. Besitz und Vertrieb stehen unter Strafe, da ihnen ein potenzieller Missbrauch zugeschrieben wird bei einem fehlenden medizinischen Nutzen. Diese Ein-stufung könnte sich ändern, wenn Hersteller wie das Usona Institute, eine Nonprofit-Organisation aus Fitch-burg/Wisconsin, eine Zulassung erhalten sollten.

Ein erster Schritt in diese Richtung erfolgte im November 2019, als die US-Arzneimittelbehörde FDA Psilocy-bin als „Breakthrough Therapy Designation" für die Behandlung schwerer depressiver Störungen einstufte.

Dies hat dem Hersteller die Durchführung einer Phase-2-Studie ermöglicht, an der zwischen Dezember 2019 und Juni 2022 an 11 Standorten in den USA insgesamt 104 Patienten im Alter von durchschnittlich 41 Jahren teilnahmen, die seit mindestens 53 Wochen (81 Wochen in der Kontrollgruppe) unter einer depressiven Episode litten mit einem Gesamtscore der „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale" (MADRS) von 35,5 Punkten. In der MADRS bewerten die Untersucher 10 Aspekte der Erkrankung mit 0 bis 6 Punkten, was eine maximale Summe von 60 Punkten (schlechtester Wert) ergibt.

Die Patienten wurden in Vorgesprächen von einem „Facilitator", Psychologen oder Psychiater auf die Behand-lung vorbereitet. Sie verbrachten nach der Einnahme der Medikamente 7 bis 10 Stunden in einem angeneh-men Raum in Begleitung des „Facilitators". Später fanden über 4 Stunden Nachbesprechungen statt, bei denen die Teilnehmer zu ihren Erfahrungen befragt wurden.

Nur eine Hälfte der Patienten erhielt Psilocybin. Bei der anderen Hälfte enthielt die Tablette Niacin. Es war als aktives Placebo ausgewählt worden. Das typische Erröten der Haut (Flush), zu dem es nach der Einnahme kommt, sollte die Patienten glauben lassen, dass sie den echten Wirkstoff erhalten hatten.

Wie Charles Raison vom Usona Institute und Mitarbeiter berichten, kam es in der Psilocybin-Gruppe zu einer deutlichen Linderung der Major-Depression. Der MADRS war bereits nach 8 Tagen (sekundärer Endpunkt) um 17,8 Punkte gesunken gegenüber einer Verbesserung in der Placebogruppe um 5,8 Punkte. Die Differenz von 12,0 Punkten war mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 7,4 bis 16,6 Punkten signifikant.

Der Vorteil blieb bis zur abschließenden Untersuchung am Tag 43 (primärer Endpunkt) bestehen: Der MADRS war gegenüber dem Ausgangswert um 19,1 Punkte gesunken gegenüber 6,8 Punkten in der Placebogruppe (mittlere Differenz 12,3 Punkte; 7,2-17,5 Punkte).

Phase-1-Studie: Psilocybin könnte bei Magersucht wirken

Depressionen: Warum psychedelische Drogen anders lindern

Depressionen: Forschung zur Psychedelika-unterstützten Psychotherapie

Auch in der „Sheehan Disability Scale", die die Auswirkungen der Erkrankung auf Arbeit, Familie und soziale Kontakte bewertet, kam es zu einer signifikanten Verbesserung (mittlere Differenz 2,31 Punkte; 1,11-3,50 Punkte).

Bei 25 % der Patienten kam es nach der Psilocybin-Behandlung zu einem Rückgang der Depression um mindestens 50 % gegenüber 9,1 % in der Placebogruppe (mittlere Differenz 15,9 Punkte; 1,0-30,8 Punkte).
Die Behandlung mit Psilocybin blieb nicht ohne Nebenwirkungen: 66 % klagten über Kopfschmerzen, 48 % über Übelkeit und bei 44 % kam es zu visuellen Wahrnehmungsstörungen, von denen sich die Patienten jedoch laut Raison rasch erholten. Schwere Komplikationen sind jedoch nicht aufgetreten (Nierensteine, Narbenhernie und Appendizitis bei 3 Patienten dürften andere Ursachen gehabt haben).
Damit dürfte die Studie die Grundlage für eine Phase-3-Studie geschaffen haben, die die FDA für eine Zulassung verlangen dürfte. © rme/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/148476/Halluzinogen-Ibogain-lindert-posttraumatische-Belastungsstoerung-und-Depressionen?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Halluzinogen Ibogain lindert posttraumatische Belastungsstörung und Depressionen

Freitag, 19. Januar 2024

Palo Alto – **Eine Droge, die in Zentralafrika seit Jahrhunderten zu rituellen Zwecken eingesetzt wird, hat in einer offenen Studie bei US-Veteranen die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und Depressionen deutlich gelindert, die eine häufige Folge von milden Schädel-Hirn-Traumata sind, die durch Explosionen ausgelöst werden.** Die Ergebnisse wurden jetzt in Nature Medicine (2024; DOI: 10.1038/s41591-023-02705-w) publiziert.
In den letzten Kriegen im Irak und in Afghanistan waren viele US-Soldaten den Auswirkungen von Explosionen ausgesetzt. Sie erlitten zwar häufig nur ein mildes Schädel-Hirn-Trauma. Viele leiden jedoch noch Jahre später unter einer posttraumatischen Belastungsstörung oder Depressionen, die mit einem erhöhten Risiko auf Suizide einhergehen.
Einige der Betroffenen berichten über gute Erfahrungen mit dem Phytopharmakon Ibogain, das sie sich in Mexiko besorgen, weil die Droge in den USA als „Schedule 1"-Substanz verboten ist. Pharmakologen warnen eindringlich vor der Einnahme, weil Ibogain das QT-Intervall im EKG verlängert und damit das Risiko von ventrikulären Arrhythmien steigert mit der Gefahr eines plötzlichen Herztodes.
Trotzdem ist es einem Team um Nolan Williams von der Stanford Universität gelungen, eine klinische Studie zu organisieren. **Alle 30 Teilnehmer waren US-Veteranen, die im Durchschnitt 7,7 Jahre nach einem zumeist milden Schädel-Hirn-Trauma unter den psychischen Folgen litten: 23 Patienten erfüllten die Kriterien für eine PTBS, 14 für eine Angststörung und 15 für eine Major-Depression. 15 Patienten waren alkohol- und acht drogenabhängig. Insgesamt 19 Teilnehmer waren selbstmordgefährdet und sieben hatten einen Selbstmordversuch unternommen.**
Da Ibogain in den USA illegal ist, wurde die Behandlung im Nachbarland Mexiko in Tijuana durchgeführt, einer Grenzstadt gegenüber von San Diego. Dort bietet die Organisation „Ambio Life Sciences" die Behandlung seit längerem an. Die Kosten für Reise und Behandlung wurden von der US-Stiftung VETS („Veterans Exploring Treatment Solutions") gefördert.

Die Patienten verbrachten mehrere Tage in der Klinik. Die Behandlung erfolgte unter ärztlicher Aufsicht. Um die Gefahr von ventrikulären Arrhythmien zu minimieren, erhielten die Patienten vor der Einnahme von Ibogain ein Magnesium-Präparat als Kurzinfusion. Danach wurde für 12 bis 16 Stunden ein EKG abgeleitet.
Ibogain wurde von einer Firma aus Südafrika bezogen, die es aus einer Vorstufe synthetisierte, die aus der Wurzelrinde des Tabernanthe iboga-Strauchs extrahiert wurde.
Pharmakologisch lässt sich die Wirkung von Ibogain und seinem Hauptmetaboliten Noribogain nur schwer fassen. Beschrieben werden Wirkungen an einer Reihe von Neurotransmitterrezeptoren, darunter N-Methyl-d-Aspartat, Kappa- und My-Rezeptoren für Opioide, Sigma-1/2-Rezeptor, nikotinisches Acetylcholin, Serotonin-transporter und Dopamin-Transporter. Ibogain soll über neurotrophe Faktoren auch die Bildung neuer Nervenzellen fördern.
Die halluzinogene Wirkung von Ibogain tritt im Unterschied zu LSD und Psilocybin nur bei geschlossenen Augen auf, weshalb sie auch als „oneirogen", das heißt traumerzeugend bezeichnet wird. Die Traumerlebnisse sollen die Selbstreflexion und Selbstbewertung erleichtern. Dies soll den Betroffenen helfen, ihre Erinnerungen zu bewältigen.
Der primäre Endpunkt der Studie war die „Disability Assessment Schedule" der Weltgesundheitsorganisation (WHODAS 2.0), die 6 Lebensbereiche (Kognition, Mobilität, Selbstfürsorge, zwischenmenschliche Beziehungen, Lebensaktivitäten und Beteiligung an der Gemeinschaft) bewertet. Der Score reicht von 0 bis 100 Punkten.
Wie das Team um Williams berichtet, hatten die Teilnehmer vor der Behandlung 30,2 Punkte auf der WHODAS 2.0-Skala, was eine leichte bis mittelschwere gesundheitliche Beeinträchtigung anzeigt. Unmittelbar nach der Behandlung fiel der Wert auf 19,9 Punkte. Nach einem Monat sank der Wert weiter auf durchschnittlich 5,1 Punkte, was im Normalbereich von 0 bis 20 Punkten liegt. Die Patienten hatten sich demnach vollständig erholt.
Auch in den medizinisch geläufigeren Untersuchungen wurde eine deutliche Besserung erzielt. Die „Montgo-mery–Åsberg Depression Rating Scale" (MADRS) fiel von 25,6 Punkten auf 2,8 Punkte unmittelbar nach der Behandlung und auf 3,8 Punkte nach einem Monat.
In der „Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A) gab es eine Verbesserung von 20,8 Punkten auf 3,6 Punkte unmittelbar nach der Behandlung und auf 3,9 Punkte nach einem Monat. Der Anteil der Teilnehmer mit suizidalen Gedanken (1 Punkt oder mehr auf der MADRS-SI-Skala) ging von 47 % auf 0 % unmittelbar nach der Behandlung und 7 % nach einem Monat zurück.
Auch in einer Batterie von neuropsychologischen Tests kam es laut Williams zu signifikanten Verbesserungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, in den exekutiven Funktionen, in den Lern- und Gedächtnistests sowie in der Aufmerksamkeit und der Impulsivität. Schwere Nebenwirkungen sind laut Williams nicht aufgetreten.
Da es sich um eine offene Studie ohne Placebo-Gruppe handelt und die Teilnehmer bereits frühere positive Erfahrungen mit der Droge gemacht hatten, fiel die Wirkung möglicherweise besonders günstig aus.
Williams ist jedoch von der Wirkung überzeugt. Der Forscher sieht ein breiteres therapeutisches Potenzial für andere neuropsychiatrische Erkrankungen und als „Neuro-Reha-Medikament".
Die klinische Entwicklung steht allerdings noch ganz am Anfang. Bis sich Effektivität und Sicherheit abschließend beurteilen lassen, sind weitere klinische Studien erforderlich, die sich nach Einschätzung von Experten über Jahre hinziehen würden.

https://www.springermedizin.de/dgppn-2023/antidepressiva/psychedelika--die-schnelle-wirksamkeit-ist-nicht-alles/26538986
18.12.2023 | DGPPN 2023 | Kongressbericht | Nachrichten
Therapie der Depression
Psychedelika: Die schnelle Wirksamkeit ist nicht alles
verfasst von: Friederike Klein
Psilocybin ist zwar bei therapierefraktärer und mittelgradiger bis schwerer Depression schnell wirksam, die Anwendung braucht aber eine Vorbereitung. Auch für den Notfall geeignet ist dagegen Esketamin – jetzt auch mit den höheren Weihen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).
Psychedelika, wörtlich „die Seele offenbarend", lösen primär nicht Halluzinationen aus, sondern komplexe Erfahrungen, erklärte Prof. Dr. Gerhard Gründer, Leiter der Abteilung für Molekulares Neuroimaging am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Er erforscht Psilocybin, das aufgrund der kürzeren Wirksamkeit von sechs bis acht Stunden besser für die Therapie geeignet ist als LSD, dessen Wirkung erst nach zehn bis zwölf Stunden abgeklungen ist.
Datenlage zu Psilocybin
Die Effektstärken von Psilocybin zur Therapie der Major Depression (MDD) oder der Therapie-refraktären Depression (TRD) sind nach bisheriger Datenlage umso kleiner, je größer die Studie ist [1]. Aber auch in der größten Studie COMPASS zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit TRD nach einmaliger Anwendung von Psyilocybin in der höchsten Dosierung (25 mg) nach drei Wochen eine signifikant stärkere Abnahme der Depressionssymptome nach der MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) als bei 10 mg oder 1 mg [2]. „1 mg ist praktisch Placebo, da merken sie nichts", erläuterte Gründer.
Der wesentliche Effekt wird bereits nach zwei Tagen deutlich. Allerdings sind MADRS wie auch die Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) nicht dazu geeignet, kurzfristige Effekte zu messen. Viele Fragen beziehen sich ja auf die letzte Woche, betonte Gründer. Auffallend ist in den bisherigen Studien ein im Vergleich zu Antidepressiva-Studien geringer Placeboeffekt. Sowohl die Behandelten, als auch die Ärztinnen und Ärzte merken rasch, ob sie eine wirksame Dosis erhalten haben oder nicht.
Die Studie EPIsoDE läuft
Die von Gründer geleitete Studie EPIsoDE mit psychotherapeutischer Einbettung einer zweimaligen Psilocybin-Anwendung bei TRD ist fast abgeschlossen. Sieben Tage und einen Tag vor der ersten Gabe erfolgt eine drei- bis vierstündige psychotherapeutische Vorbereitung der Probanden. Nach der Anwendung bleiben die Patientinnen und Patienten eine Nacht stationär und anschließend erfolgt in je einer Sitzung einen und sieben Tage nach Anwendung die Besprechung des Erlebten zur Integration. Der primäre Endpunkt ist die Verbesserung der depressiven Symptome nach sechs Wochen, um einen fairen Vergleich mit herkömmlichen Antidepressiva zu ermöglichen, erläuterte Gründer. Spricht man mit Betroffenen, ist es auch weniger wichtig, eine schnelle Wirkung zu erreichen als vielmehr einen Genesungsprozess in Gang zu setzen [3]. Wenn es schnell gehen muss: Esketamin.

Ohne Vorbereitung einsetzbar ist dagegen Ketamin beziehungsweise das nasales Esketamin, das in Kombination mit einer herkömmlichen Antidepressiva-Therapie der TRD, mittelgradiger und schwerer MDD und im psychiatrischen Notfall zugelassen ist. Die placebokontrollierten Zulassungsstudien erfüllten allerdings nicht die Voraussetzungen für eine positive frühe Nutzenbewertung. Das hat sich jetzt mit der Studie ESCAPE-TRD geändert, berichtete Prof. Dr. Andreas Reif, Direktor der psychiatrischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main [4].

In dieser Studie wurde bei 336 Patientinnen und Patienten mit TRD zusätzlich zur Therapie mit einem SSRI (Abk. für selective serotonin reuptake inhibitor) oder SNRI (Abk. für serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) eine Add-on-Therapie mit Esketamin-Spray mit der mit Quetiapin verglichen, einer auch in der Praxis häufig eingesetzten Option bei TRD. Mit Esketamin war die Remissionsrate in Woche 8 – primärer Endpunkt der Studie – signifikant höher als mit Quetiapin (27,1% vs. 17,6%; p=0,003). Nach einer Remission blieben mit Esketamin bis Woche 32 21,7% der Behandelten ohne Rückfall, mit Quetiapin 14,1% (p=0,008). Auch alle anderen sekundären Endpunkte fielen zugunsten des nasalen Esketamins aus.

Das belohnte der Gemeinsame Bundesausschuss mit der Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. „Damit haben wir das Präparat jetzt in Deutschland dauerhaft zur Verfügung, freute sich Reif, „auch in der ambulanten Versorgung". Bislang ist Esketamin in den Leitlinien eine Kann-Empfehlung gleichwertig zur Elektrokrampftherapie (EKT) [5]. Das wird sich ändern müssen, findet er: „Wir bieten das den Betroffenen im Prozess der gemeinsamen Therapieentscheidung bei TRD bereits vor der EKT und gleichwertig zu Quetiapin oder Lithium an."

basierend auf: Prof. Dr. Gerhard Gründer: „Schnellwirksame Antidepressiva – Disruption oder Illusion? Chancen und Risiken der RAADs", DGPPN-Kongress 2023, Berlin, 29. November bis 2. Dezember 2023

Literatur

1. Spangemacher M et al. DNP – Die Neurologie & Psychiatrie 2023;24(6):30-35

2. Goodwin GM et al. N Engl J Med. 2022;387(18):1637-16482022

3. Fusar-Poli P et al. World Psychiatry 2023;22(3):352-365

4. Reif A et al. N Engl J Med. 2023;389(14):1298-1309

5. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. AWMF-Registernummer: nvl-005, Entwicklungsstufe: S3; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005

https://www.springermedizin.de/psychiatrische-therapieverfahren/psychotherapie/psychedelika-in-psychiatrie-und-psychotherapie-trend-oder-therap/26479404?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Der%20Sex%20war%20zum%20Vergessen&utm_term=2024-02-01&fulltextView=true&tid=TIDP2672680X9186552B9510444FA4F2B753CDCAAED3YI4&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2024-02-01
01.12.2023 | Psychiatrische Therapieverfahren | Fortbildung

Psychedelika in Psychiatrie und Psychotherapie – Trend oder Therapie?

Zwischen wirksamer Selbsterfahrung und möglicher Destabilisierung

verfasst von: Moritz Spangemacher, Luca Valentino Färber, M. Sc., Laura Kärtner, M. Sc., Dipl.-Psych. Manuela Brand, Lea Julia Mertens, M. Sc., Dennis Scharf, Christian Schmitz, Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

Erschienen in: DNP – Die Neurologie & Psychiatrie | Ausgabe 6/2023

Einige sprechen von einem „Psychedelic Hype“, andere warnen vor einer noch unzureichenden Risiko-Nutzen-Bewertung - der Einsatz psychedelischer Substanzen ist weiterhin umstritten. Einerseits verspricht die Wirkstoffklasse einen neuen Wirkmechanismus mit höherer Neuroplastizität und Induktion transformativer Prozesse. Andererseits besteht aktuell noch Unsicherheit bezüglich Effektstärke, Nebenwirkung und Stellenwert einer begleitenden Psychotherapie.
Während es in den letzten Jahren in der psychiatrischen Pharmakotherapie, vor allem im Bereich der Antidepressiva, kaum Innovationen gegeben hat, scheinen psychedelische Substanzen eine Perspektive für einen neuen therapeutischen Ansatz darzustellen. Diese heutzutage primär aus dem illegalen Freizeitkonsum bekannten Substanzen wurden bereits zu Beginn ihrer Entdeckung in den westlichen Gesellschaften der 1940er- bis 1960er-Jahre in einem therapeutischen Rahmen an zehntausenden Patientinnen und Patienten erforscht und genutzt, bevor sie für die klinische Anwendung verboten wurden [1].

Obgleich diese Wirkstoffklasse erst seit wenigen Jahren wieder systematisch untersucht wird, können in Australien seit dem 1. Juli 2023 zwei Substanzen unter streng regulierten Bedingungen im öffentlichen medizinischen Systems therapeutisch eingesetzt werden. Möglich macht dies die Neueinstufung („Re-Scheduling“) der beiden Wirkstoffe von „verbotenen Substanzen“ (Schedule 9) zu „kontrollierten Substanzen“ (Schedule 8) durch die australische Arzneimittelzulassungsbehörde. Die Neueinstufung betrifft das klassische Psychedelikum Psilocybin zur Behandlung therapieresistenter Depressionen (TRD) und das atypische Psychedelikum 3,4-Methylendioxy-N-Methylamphetamin (MDMA) zur Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) [2]. In allen anderen Indikationen behalten beide Substanzen ihre Einstufung nach Schedule 9. Auch in Deutschland nimmt das Interesse der Forschung und der klinischen Bereiche Psychiatrie und Psychotherapie an den klassischen Psychedelika stetig zu [3]. Dazu gehören unter anderem Psilocybin, Lysergsäurediethylamid (LSD), [5-Methoxy-]N,N-Dimethyltryptamin ([5-MeO-]DMT), Ayahuasca und Meskalin.

Das Wort „Psychedelika“ stammt aus dem Altgriechischen, wobei ψυχή für Psyche, Geist oder Seele steht und δῆλος für offenbaren oder manifestieren. Unter Psychedelika werden Substanzen verstanden, die akut tiefgreifende Veränderungen des emotionalen Erlebens, des Bewusstseins und der Wahrnehmung bewirken können. Unterschieden werden dabei atypische Psychedelika - wie (Es-)Ketamin oder MDMA - von klassischen serotonergen Psychedelika, deren Wirkung hauptsächlich über den Serotonin-2A(5-HT2A)-Rezeptor vermittelt wird [4].

Die einzelnen Substanzen weisen hinsichtlich der phänomenologischen Substanzwirkung sowie der molekularen Wirkmechanismen eindeutige Unterschiede auf [5]: So führt (Es-)Ketamin über einen Antagonismus am N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Glutamatrezeptor eher zu dissoziativen Zuständen, wohingegen MDMA seine Wirkung über die Freisetzung von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin aus präsynaptischen Nervenendigungen entfaltet und einen empathogenen sowie entaktogenen („die Wahrnehmung der eigenen Emotionen verstärkend[en]“) Effekt hat [6]. Trotz der genannten Unterschiede sind die Übergänge zwischen den subjektiven Wirkprofilen fließend; auch können die bewusstseinsverändernden Eigenschaften während einer Ketaminbehandlung, etwa im therapeutischen Setting, einer klassischen psychedelischen Erfahrung ähneln [7].

Historisch wurde je nach Häufigkeit der Substanzgabe sowie je nach Dosis und Form der psychotherapeutischen Einbettung zwischen einem „psycholytischen“ und einem „psychedelischen“ Therapieansatz unterschieden [8]. Im aktuellen Diskurs um die Therapie mit Psychedelika geht es hingegen primär um die Frage der therapeutischen Dosis einer psychedelischen Substanz, die die pharmakologischen und psychotherapeutischen Wirkmechanismen möglichst optimal anstoßen soll und gesprächstherapeutisch gut vor- und nachbereitet werden kann. **Im**

internationalen Raum scheint sich hierfür der Begriff der „Psychedelika-assistierten Therapie“ (PAT) durchzusetzen.
Die schnellen Entwicklungen der letzten Jahre sowie die große mediale Aufmerksamkeit führen dazu, dass einige Autorinnen und Autoren von einem „Psychedelic Hype“ sprechen [9]. Kritische Stimmen argumentieren jedoch, dass der aktuelle Stand der Forschung noch keine ausreichende Risiko-Nutzen-Bewertung erlaube, und halten unter anderem die Neubewertung in Australien für verfrüht [10].
Die beste Evidenz zu klassischen Psychedelika liegt derzeit für Psilocybin vor. Speziell für die Indikation Depression sind Phase-III-Studien mit dem Wirkstoff geplant. Substanzgebrauchsstörungen, Zwangsstörungen und Anorexia nervosa sind weitere Indikationen, in denen klassische Psychedelika geprüft werden [11].

Das Potenzial psychedelischer Substanzen

Mittlerweile konnten die ersten kleineren Studien mit Psilocybin zur Behandlung der TRD [12] und der Alkoholgebrauchsstörung [13] in größeren Studien repliziert werden [14, 15, 16]. Obwohl der therapeutische Effekt kleiner war als in den Pilotstudien, zeigten sich in den primären Endpunkten beider Studien weiterhin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die eine hohe Psilocybin-Dosis erhielten, und den Vergleichsgruppen.
In einer im Jahr 2022 publizierten Studie zur Behandlung der TRD konnten positive Auswirkungen auf Funktionalität und Lebensqualität drei Wochen nach der einmaligen Gabe von 25 mg Psilocybin demonstriert werden [17]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer früheren, kleineren klinischen Studie beobachtet werden, in der die antidepressive Wirksamkeit von Psilocybin mit der von Escitalopram, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), verglichen wurde [18]. Obwohl Psilocybin auf einer Selbstbeurteilungsskala (QIDS-16) zu keiner signifikanten Besserung nach sechs Wochen im Vergleich zum SSRI führte, wiesen die meisten sekundären Endpunkte (z. B. Anhedonie, Funktionalität und Wohlbefinden) eine Überlegenheit von Psilocybin nach [19].
Abb. 1 bietet einen Überblick zu Stichprobengröße und gefundenen Effektstärken zeitgenössischer klinischer Studien mit klassischen Psychedelika bei verschiedenen psychiatrischen Indikationen. Zwar existieren ebenfalls Untersuchungen zu neurologischen Indikationen [20], diese werden in diesem Beitrag aber nicht diskutiert.

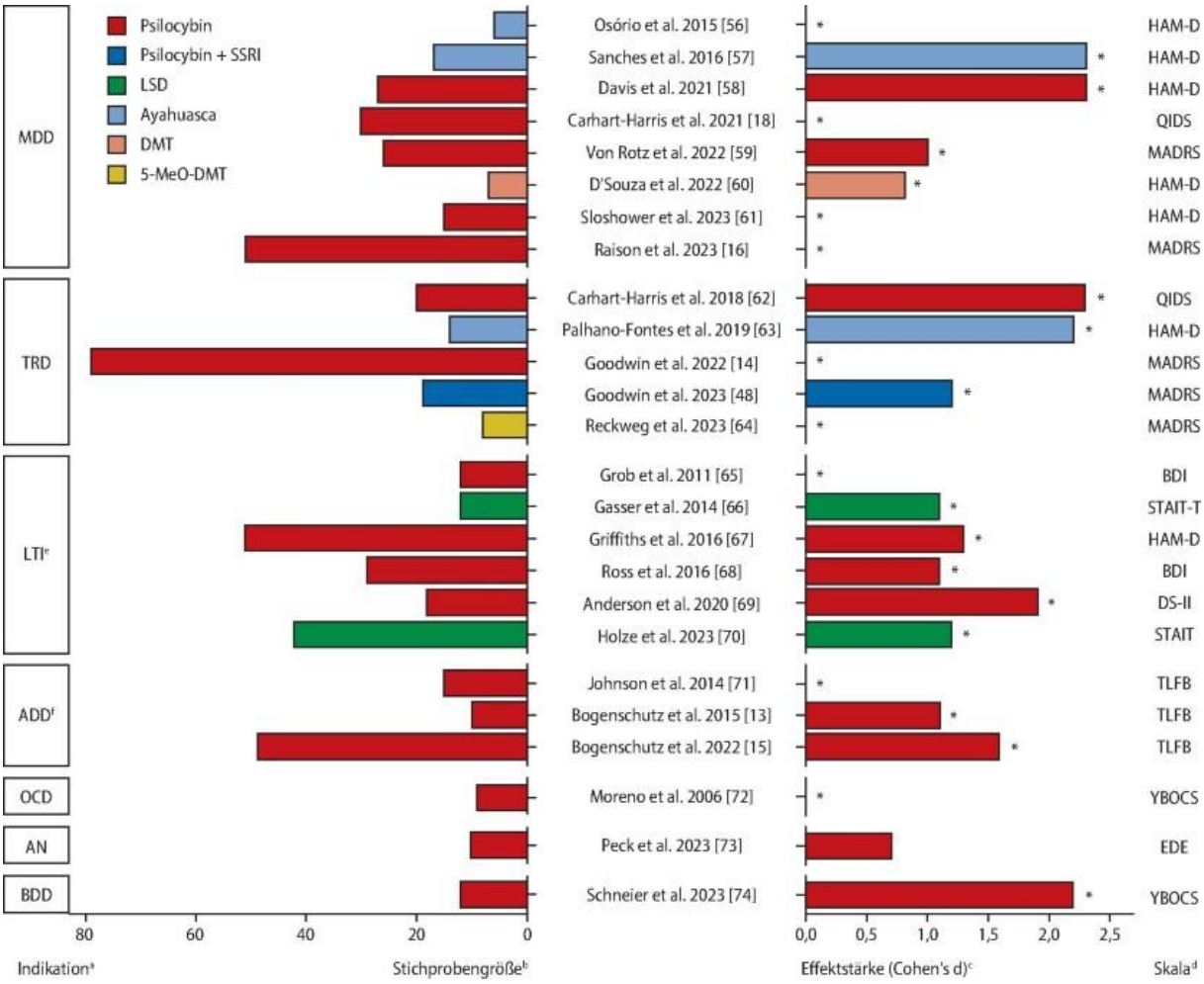


Abb. 1

: Klassische Psychedelika und ihre Effektstärken in aktuellen klinischen Studien für verschiedene psychiatrische Indikationen

[a] Abkürzungen: MDD = Depressive Störung (Major Depressive Disorder), TRD = Behandlungsresistente Depression (Treatment-Resistant Depression), LTI = Lebensbedrohliche Erkrankungen (Life-Threatening Depression), ADD = Suchterkrankungen (Addiction), OCD = Zwangsstörung (Obsessive Compulsive Disorder), AN = Anorexia nervosa, BDD = Körperdysmorphe Störung (Body Dysmorphic Disorder)

[b] Anzahl der Personen, die jeweils mit einer (hohen) Dosis eines Psychedelikums behandelt wurden

[c] Berichtete Effektstärken für die mittlere Veränderung der Symptome von Prä- zu Postmesszeitpunkt für Personen, die mit einer (hohen) Dosis eines Psychedelikums behandelt wurden. Studien ohne Effektstärkebalken berichteten keine Effektstärken und gaben nicht ausreichend Informationen an, um Effektstärken im Nachhinein zu berechnen. Der Postmesszeitpunkt variiert zwischen 1 Tag [60] und 6 Monaten [15] nach Verabreichung. Wurden mehrere Postmesszeitpunkte angegeben, wurde nach Möglichkeit ein Messzeitpunkt zwischen 4 und 6 Wochen nach Verabreichung gewählt. Zwei Studien berichten η^2 als Effektstärkemaß [69, 74], was für die Darstellung in Cohen‘s d transformiert wurde, eine Studie berichtet das analog zu d zu interpretierende g als Effektstärkemaß [60].

Konventionen für Cohen‘s d: 0,2-0,5 = kleiner Effekt; 0,5-0,8 = mittlerer Effekt; > 0,8 = großer Effekt

[d] Abkürzungen: HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, QIDS = Quick Inventory of Depressive Symptomatology, MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, BDI = Beck Depression Inventory, STAIT(-T) = State-Trait-Anxiety Inventory (-T = Trait Anxiety), DS-II = Demoralization Scale-II, TLFB = Timeline Followback Method, YBOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, EDE = Eating Disorder Examination

[e] Stichprobe aus: Menschen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und komorbider ängstlicher oder depressiver Symptomatik [65, 67, 68]; Menschen mit verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen [66], Menschen mit langjähriger AIDS-Erkrankung [69], Menschen mit Angstsymptomen bei lebensbedrohlicher Erkrankung und Menschen mit reinen Angsterkrankungen [70]

[f] Untersuchte Suchterkrankungen: Nikotinabhängigkeit [71] und Alkoholabhängigkeit/-gebrauchsstörung [13, 15]

[*] Entspricht signifikanter Reduktion der Symptomatik von Prä- zu Postmesszeitpunkt ($p < 0,05$)

Neben einem schnell einsetzenden antidepressiven Effekt [21] scheint Psilocybin auch das Potenzial zu haben, seine Wirkung über mehrere Monate zu halten und über zwölf Monate hinaus therapeutisch zu wirken [22, 23]. Diese lang anhaltenden Effekte sind vermutlich auch der Verarbeitung des psychedelischen Zustands als einzigartige subjektive Erfahrung zuzuschreiben - und den daraus folgenden Lerneffekten, die weit länger als die akuten pharmakologischen Effekte der Substanz anhalten [24]. Diese Ergebnisse sind besonders beeindruckend, da klassische Psychedelika eine Wirkung bei Patientinnen und Patienten erzielen könnten, die von konventionellen Behandlungsmethoden bislang nicht profitieren konnten - wie Menschen mit Angsterkrankungen und Depressionen im Rahmen palliativer Erkrankungen [25].

Mögliche Wirkmechanismen

Jüngste Erkenntnisse stützen die Annahme, dass Psilocybin durch Aktivität am 5-HT2A-Rezeptor und über nachgeschaltete Signalwege zu einer Modulation der Netzwerkaktivität sowie zu einer Verstärkung sekundärer neuroplastischer Mechanismen führen kann. Zwar gibt es Überlappungen zur Wirkweise klassischer Antidepressiva (z. B. SSRI), allerdings postulieren einige Forschende inhärent unterschiedliche Wirkmechanismen durch die postsynaptische 5-HT2A-Stimulation [26]**. In bildgebenden Verfahren ist die akute psychedelische Erfahrung beispielsweise durch eine erhöhte Konnektivität von sonst funktionell separierten Hirnarealen gekennzeichnet [27].**
Psychedelika und SSRI setzen sekundär neuroplastische Wachstumsfaktoren (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) frei [28]. Im Tiermodell konnte jedoch gezeigt werden, dass Psilocybin und LSD eine tausendfach höhere Bindungsaffinität zum BDNF-Rezeptor TrkB aufweisen - im Vergleich zu Fluoxetin, einem SSRI, und auch Ketamin [29]. Der Wachstumsfaktor BDNF wurde in früheren Studien mit Neuroplastizität in Verbindung gebracht [30]. Präklinische Forschung

konnte zudem belegen, dass die Gabe von Psychedelika mit Synaptogenese und Neurogenese assoziiert ist [31]. Dies könnte wiederum neue Lernerfahrungen fördern [32]. Im Vergleich zu klassischen Antidepressiva zeigen sich diese neurobiologischen Wirkungen akut und nicht erst nach mehrwöchiger Einnahme.
Auf psychologischer Ebene ermöglicht die spezifische Wirkweise der Substanzen neue Erfahrungen im intrapsychischen und interpersonalen Bereich, die wie ein „Katalysator" für die Therapie wirken können. „Set" und „Setting" beschreiben, wie diese subjektiven Effekte bewusst beeinflusst werden können und betonen deren Relevanz für die Therapie. Mit „Set" ist dabei die innere Verfassung des Patienten oder der Patientin gemeint, zum Beispiel die individuelle Vorbereitung, die Erwartungshaltung, der gesundheitliche Zustand, die Persönlichkeitsstruktur oder die Intention. Das „Setting" betrifft den äußeren Rahmen, also die räumliche Umgebung, die Musik, die Atmosphäre oder die Begleitung sowie die begleitende Psychotherapie und den kulturellen Kontext. Die gezielte Gestaltung dieser Faktoren soll die psychedelische Wirkung erhöhen und so helfen, die Sicherheit dieser Behandlungsmethode zu optimieren [33].
Im durch Psychedelika veränderten Bewusstseinszustand können unter anderem verdrängte biografische Erfahrungen im Sinne einer „Problemaktualisierung" auftauchen und so darauf basierende chronifizierte, dysfunktionale und verhaltenssteuernde Muster von Gefühlen und Gedanken („Schemata") einer (psychotherapeutischen) Modifizierung zugänglich werden. Von besonderer Relevanz ist in diesem Zusammenhang der Wirkfaktor der therapeutischen Beziehungsgestaltung, da der veränderte Bewusstseinszustand mit einer erhöhten psychischen Sensibilität und Vulnerabilität einhergeht. Diese Effekte können ein Fenster für bewusst gestaltete „korrigierende Beziehungserfahrungen" mit therapeutischer Intention öffnen.
Im Gegensatz zur konventionellen Psychopharmakotherapie betont der Ansatz der PAT also die einzigartige Phänomenologie, die bewusste Gestaltung sowie die Einbettung einer psychedelischen Erfahrung in einen therapeutischen Gesamtprozess***. Anstatt Symptome zu dämpfen oder abzumildern, stellt die PAT ein aufdeckendes, aber häufig zunächst destabilisierendes Verfahren dar. Insbesondere psychedelische Erfahrungen, die sich mit existenziellen oder herausfordernden Themen auseinandersetzen, können dabei vermutlich eine besondere therapeutische Wirkung erzielen [34].***

Mögliche Risiken und fehlende Evidenz

Bis in das Jahr 1961 fanden bereits weit über 40.000 Sitzungen mit klassischen Psychedelika innerhalb von Studien statt. Dabei wurde den Substanzen ein überwiegend positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgesagt [35]. Verglichen mit modernen Standards weisen die damaligen Studien jedoch oft erhebliche methodische Mängel auf [36]. Im Zuge des

„War on Drugs“ und der politisch motivierten Einstufung als „Schedule I Controlled Substances“ im Jahr 1970 attestierten die Vereinigten Staaten Psychedelika jedoch „ein hohes Missbrauchsrisiko und keine sichere, akzeptierte medizinische Verwendung“. Sukzessive wurde die weitere Erforschung von Psychedelika weltweit sanktioniert und in den „Untergrund“ verdrängt. Viele Vorurteile hinsichtlich Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial sowie Toxizität und Häufigkeit oder Ausmaß anderer unerwünschter Wirkungen rühren aus jener Zeit und halten sich auch heute noch sehr hartnäckig. In den meisten Fällen können sie jedoch auf Anekdoten und Fehlinformationen zurückgeführt werden [37].
Laut einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2022 sind klassische Psychedelika „insgesamt gut verträglich“ [38]. Nebenwirkungen treten in der Regel dosisabhängig auf, zeigen eine leichte bis moderate Intensität und klingen nach der akuten Wirkung oder spätestens innerhalb von 24 Stunden nach Substanzeinnahme wieder ab. In diesem Kontext wurden am häufigsten Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Angstzustände beschrieben. Trotz dieser aktuell grundsätzlich positiven Datenlage wird kritisiert, dass die Erfassung von unerwünschten Ereignissen in Studien mit Psychedelika bisher sehr heterogen und unsystematisch erfolgt [38]. Speziell im Hinblick auf Ängste ist die Unterscheidung zwischen tatsächlichen Nebenwirkungen, die es zu vermeiden gilt, und potenziell therapeutisch nutzbaren herausfordernden Erfahrungen mitunter sehr komplex und schwierig [39]. So wird postuliert, dass das Verständnis des gesamten Spektrums von unangenehmen, potenziell schädlichen und transformativen Ereignissen entscheidend für zukünftige Therapeutinnen und Therapeuten ist, um optimal auf den Umgang mit herausfordernden und möglicherweise destabilisierenden Patientenerfahrungen vorbereitet zu sein [40].
Eine Überdosierung birgt etwa die Gefahr, zu einem fragmentierten oder überfordernden Erleben zu führen, das nur schwer therapeutisch integrierbar ist. Ebenso könnte eine unachtsam oder unzureichend begleitete psychedelische Erfahrung potenziell zu Retraumatisierungen oder Festigung dysfunktionaler, krankheitsfördernder Muster führen. Darüber hinaus wurden Einzelfälle psychotischer Reaktionen in klinischen Studien beschrieben [41], diese konnten jedoch teilweise auf eine Prädisposition für psychotische Erkrankungen zurückgeführt werden [42]. Im nicht klinischen Setting ist das Risiko für durch Psychedelika ausgelöste psychotische Episoden nochmal höher, was einmal mehr die Wichtigkeit des Screeningprozesses im Hinblick auf die Sicherheit verdeutlicht. Einzelne schwerwiegende Syndrome, die in Folge der Einnahme von Psychedelika auftreten können, sind zudem noch wenig erforscht - wie die Hallucinogen Persistant Perception Disorder (HPPD) oder Depersonalisationssyndrome. Vermutet wird, dass HPPD-Symptome eine Form der Traumareaktion sein könnten, ähnlich wie bei einer PTBS [43].

Auch die Konzepte der begleitenden psychotherapeutischen Gespräche sind nicht einheitlich geklärt. So diskutieren einige Studienorte bereits die beste Therapieform, während andere sich darum bemühen, auf den Teil der Psychotherapie explizit zu verzichten und die psychologische Unterstützung zu reduzieren [44]. Da die Auswirkungen der Gesprächstherapie auf Wirkung und Sicherheit von Psychedelika nicht vollständig geklärt sind, ist eine klinische Prüfung mit verschiedenen Therapieprotokollen in Zukunft besonders wichtig. Eine Regulierung der begleitenden Psychotherapie mit besonderer Wertschätzung der ethischen Herausforderungen sollte also unbedingt beachtet werden - gerade, um vulnerable Patientinnen und Patienten vor Grenzüberschreitungen seitens der Behandelnden zu schützen [45], wie dies im Rahmen einer Phase-II-Studie mit MDMA bereits vorgefallen ist [46].
Aus Sorge, ein serotonerges Syndrom auszulösen, ist es heutzutage zudem üblich, Antidepressiva vor der Verabreichung eines Psychedelikums abzusetzen. Hierbei kann es jedoch zu Absetz- oder auch Entzugssyndromen und/oder einer Exazerbation der depressiven Symptomatik kommen [47]. Neuere Studien sprechen sich deshalb für eine prinzipielle Augmentation mittels Psychedelika aus und schätzen das Risiko eines serotonerges Syndroms als eher gering ein [48]. Gleichzeitig existieren jedoch Hinweise, dass Antidepressiva die Wirkung serotonerg wirksamer Psychedelika abschwächen können [49]. Letztendlich bleiben die Fragen zu einer Integration in ein vorbestehendes psychiatrisches und psychotherapeutisches System weiterhin offen.

Zu hohe Erwartungen?

Zuletzt führte der mediale Hype um psychedelische Substanzen zu übertriebenen Erwartungen auf Seiten der Patientinnen und Patienten. Dies betrifft oft ausgerechnet Gruppen, die aufgrund ihrer langen Krankheitsgeschichten in dieser Behandlungsmethode die letzte Hoffnung sehen. In einem Kommentar zu der bisher größten durchgeführten Studie mit Psilocybin bei TRD wurde ein Zusammenhang zwischen der in der Studie häufig aufgetretenen Suizidalität und den unrealistisch hohen Erwartungen gesehen [50]. Auf der anderen Seite scheinen Erwartungen und Placeboeffekte eine große Rolle zu spielen, da Psychedelika nicht verblindet werden können [51]. Darüber hinaus scheinen subjektive Effekte auch durch den Kontext beeinflusst zu werden, in dem sie eingenommen werden. Einige Autorinnen und Autoren vermuten daher, dass bisherige Studienergebnisse häufig überschätzt wurden und die Effektstärken nicht repräsentativ für den klinischen Nutzen dieser Substanzen sind [52].
Grundsätzlich ist zu bedenken, dass insbesondere Studien mit kleinen Stichproben, häufig zitierte Publikationen und frühe Untersuchungen in einem Forschungsfeld dazu tendieren, Effektstärken zu überschätzen [53]. Gerade beim Microdosing deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass die erzielten Effekte zu einem großen Teil durch die positiven

Erwartungen der Teilnehmenden erklärbar sind [54, 55]. Unter Microdosing wird die Einnahme von Psychedelika in geringer Dosierung verstanden, die keine Bewusstseinsveränderungen erzielen soll. Wie groß der Einfluss von Erwartungseffekten bei PAT ist und welche Rolle diese für den Therapieerfolg spielen, bleibt weiterhin unklar.

Fazit für die Praxis

Serotonerge Psychedelika stellen einen aussichtsreichen und innovativen Therapieansatz für die Psychiatrie und Psychotherapie dar. Es handelt sich um einen einzigartigen Wirkmechanismus, der nicht auf der Korrektur neurochemischer Dysfunktionen basiert, sondern neuroplastisch und erfahrungsbasiert transformative Prozesse induzieren kann. Die aktuelle Studienlage erlaubt noch keine ausreichende Nutzen-Risiko-Bewertung. Weitere Studien sollten prüfen, ob mit intensiverer psychotherapeutischer Einbettung die Effektivität und Sicherheit einer psychedelischen Therapie weiter erhöht werden kann.

Moritz Spangemacher

Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg,
J 5, 68159 Mannheim
moritzwilliam.spangemacher@zi-mannheim.de

Luca Valentino Färber, M. Sc.

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim

Laura Kärtner, M. Sc.

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim

Dipl.-Psych. Manuela Brand

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim

Lea Julia Mertens, M. Sc.

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim

Dennis Scharf

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Fakultät Mannheim

Christian Schmitz

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Fakultät Mannheim

Prof. Dr. Gerhard Gründer

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim
Diese Arbeit wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Förderkennzeichen: 01EN2006A).

Literatur

1. Gründer G, Jungaberle H. The potential role

of psychedelic drugs in mental health care

of the future. Pharmacopsychiatry.

2021;54(4):191-9

2. Ritchie OD, Donley CN, Ritchie GD. From

prohibited to prescribed: The rescheduling

of MDMA and psilocybin in Australia [Internet]. Aktualisierte Version. 2023 [zitiert 20.

Oktober 2023]. Verfügbar unter: www.drugscience.org.uk/from-prohibited-to-prescribed-the-rescheduling-of-mdma-and-psilocybin-in-australia/

3. Herwig U, Mertens L, Perez Rosal S et al.

Psychedelika in der Psychiatrie – Entwicklungen und die Stellung in Deutschland.

Fortschr Neurol Psychiatr. 2023;91(7/8):

311-8

4. Mertens LJ, Hart X, Scharf DJ et al. Neue

und experimentelle medikamentöse Therapieverfahren. In: Bauer M, Berghöfer A, Brakemeier E-L et al., Hrsg. Therapieresistenz

bei Depressionen und bipolaren Störungen.

Berlin: Springer Verlag; 2023. S. 203-18

5. Holze F, Vizeli P, Müller F et al. Distinct acute

effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine

in healthy subjects. Neuropsychopharmacology. 2020;45(3):462-71

6. Mertens L, Gründer G. Klassische Psychedelika als Therapeutika in der Psychiatrie. Psychopharmakotherapie. 2020;27:171-80

7. Garel N, Drury J, Thibault Lévesque J et al.

The Montreal model: an integrative biomedical-psychedelic approach to ketamine for

severe treatment-resistant depression.

Front Psychiatry. 2023;14:1268832

8. Passie T, Guss J, Krähenmann R. Lower-dose

psycholytic therapy – a neglected approach. Front Psychiatry. 2022;13:1020505

9. Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing

for the bursting of the psychedelic hype

bubble. JAMA Psychiatry. 2022;79(10):943-4

10. Kisely S. The down-scheduling of MDMA

and psilocybin(e): too fast and too soon.

Aust N Z J Psychiatry. 2023;57(7):933-4

11. Mitchell JM, Anderson BT. Psychedelic therapies reconsidered: compounds, clinical

indications, and cautious optimism. Neuropsychopharmacology. 2023; doi: 10.1038/

s41386-023-01656-7

12. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J et

al. Psilocybin with psychological support

for treatment-resistant depression: an

open-label feasibility study. Lancet Psychiatry. 2016;3(7):619-27

13. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy

JA et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. J Psychopharmacol. 2015;29(3):289-99

14. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al.

Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl

J Med. 2022;387(18):1637-48

15. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S et al. Percentage of heavy drinking days following

psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with

alcohol use disorder: a randomized clinical

trial. JAMA Psychiatry. 2022;79(10):953-62

16. Raison CL, Sanacora G, Woolley J et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial.

JAMA. 2023;330(9):843-53

17. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al.

Single-dose psilocybin for a treatmentresistant episode of major depression: impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life.

J Affect Disord. 2023;327:120-7

18. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R et al.

Trial of psilocybin versus escitalopram for

depression. N Engl J Med. 2021;384(15):

1402-11

19. Weiss B, Erritzoe D, Giribaldi B et al. A critical evaluation of QIDS-SR-16 using data

from a trial of psilocybin therapy versus

escitalopram treatment for depression.

J Psychopharmacol. 2023;37(7):717-32

20. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH et

al. Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen

in the suppression of cluster headache:
results from a randomized, double-blind,
placebo-controlled trial. Headache.
2022;62(10):1383-94
21. Gründer G, Brand M, Kärtner L et al. Sind
Psychedelika schnell wirksame Antidepressiva? Der Nervenarzt. 2022;93:254-62
22. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. J Psychopharmacol. 2022;36(2):151-8
23. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR.
Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. Am J Drug Alcohol
Abuse. 2017;43(1):55-60
24. Nayak S, Johnson MW. Psychedelics and
psychotherapy. Pharmacopsychiatry.
2021;54(4):167-75
25. Yaden DB, Nayak SM, Gukasyan N et al. The
potential of psychedelics for end of life and
palliative care. Curr Top Behav Neurosci.
2022;56:169-84
26. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and
brain function: a tale of two receptors.
J Psychopharmacol. 2017;31(9):1091-120
27. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B et al.
Increased global integration in the brain
after psilocybin therapy for depression. Nat
Med. 2022;28(4):844-51
28. Becker AM, Holze F, Grandinetti T et al.
Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled,
crossover study in healthy subjects. Clin

Pharmacol Ther. 2022;111(4):886-95

29. Moliner R, Girych M, Brunello CA et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. Nat Neurosci.

2023;26(6):1032-41

30. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic

plasticity. Neuropharmacology. 2014;76 Pt

C:639-56

31. Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. Neuropsychopharmacology.

2023;48(1):104-12

32. Nardou R, Sawyer E, Song YJ et al.

Psychedelics reopen the social reward

learning critical period. Nature.

2023;618:790-8

33. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human

hallucinogen research: guidelines for safety.

J Psychopharmacol. 2008;22(6):603-20

34. Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their

enduring therapeutic effects. ACS Pharmacol Transl Sci. 2021;4(2):568-72

35. Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of

schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. Nat Rev

Neurosci. 2013;14(8):577-85

36. Savage C, Fadiman J, Mogar R et al. The effects of psychedelic (LSD) therapy on values, personality, and behavior. Int J Neuropsychiatry. 1966;2(3):241-54

37. Schlag AK, Aday J, Salam I et al. Adverse effects of psychedelics: from anecdotes and

misinformation to systematic science. J Psychopharmacol. 2022;36(3):258-72

38. Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J et al.

Adverse events in clinical treatments with

serotonergic psychedelics and MDMA: a

mixed-methods systematic review. J Psychopharmacol. 2022;36(10):1100-17

39. Naudet F, Fried EI, Cosgrove L et al. Psychedelic drugs: more emphasis on safety issues.

Nature. 2022;611(7936):449

40. McNamee S, Devenot N, Buisson M. Studying harms is key to improving psychedelicassisted therapy-participants call for changes to research landscape. JAMA Psychiatry.

2023;80(5):411-2

41. Rucker JJ, Marwood L, Ajantaival RJ et al.

The effects of psilocybin on cognitive and

emotional functions in healthy participants:

results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous

psilocybin administration and preparation.

J Psychopharmacol. 2022;36(1):114-25

42. Cohen S. Lysergic acid diethylamide: side

effects and complications. J Nerv Ment Dis.

1960;130:30-40

43. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A review of

hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. Curr Top

Behav Neurosci. 2018;36:333-60

44. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA et al.

Must psilocybin always „assist psychotherapy“? Am J Psychiatry. 2023:appiajp20221043

45. Anderson BT, Danforth AL, Grob CS. Psychedelic medicine: safety and ethical concerns.

Lancet Psychiatry. 2020;7(10):829-30

46. Busby M. MDMA trials under review in Canada over alleged abuse of study participants [Internet]. Aktualisierte Version. 2022

[zitiert 20. Oktober 2023]. Verfügbar unter:

www.theguardian.com/world/2022/jun/20/

mdma-trials-canada-review-alleged-abuse

47. Henssler J, Heinz A, Brandt L et al. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(20):

355-61
48. Goodwin GM, Croal M, Feifel D et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. Neuropsychopharmacology. 2023;48(10):1492-9
49. Gukasyan N, Griffiths RR, Yaden DB et al. Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRI/SNRI antidepressant use. J Psychopharmacol. 2023;37(7):707-16
Fortbildung
DNP – Die Neurologie & Psychiatrie 2023; 24 (6)
50. Gukasyan N. On blinding and suicide risk in a recent trial of psilocybin-assisted therapy for treatment-resistant depression. Med. 2023;4(1):8-9
51. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(9): 1133-52
52. Hovmand OR, Poulsen ED, Arnfred S et al. Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: a systematic review. J Psychopharmacol. 2023;37(7):649-59
53. Fanelli D, Costas R, Ioannidis JPA. Meta-assessment of bias in science. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(14):3714-9
54. Kaertner LS, Steinborn MB, Kettner H et al. Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. Sci Rep. 2021;11(1):1941
55. Cavanna F, Muller S, de la Fuente LA et al. Microdosing with psilocybin mushrooms:

a double-blind placebo-controlled study.

Transl Psychiatry. 2022;12(1):307

56. Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR et al.

Antidepressant effects of a single dose of

ayahuasca in patients with recurrent

depression: a preliminary report. Braz J

Psychiatry. 2015;37:13-20

57. Sanches RF, de Lima Osório F, dos Santos RG

et al. Antidepressant effects of a single dose

of ayahuasca in patients with recurrent depression. J Clin Psychopharmacol.

2016;36(1):77

58. Davis AK, Barrett FS, May DG et al. Effects of

psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial.

JAMA Psychiatry. 2021;78(5):481-9

59. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J et

al. Single-dose psilocybin-assisted therapy

in major depressive disorder: a placebocontrolled, double-blind, randomised clinical trial. eClinicalMedicine. 2022;56:101809

60. D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT et al. Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major

depressive disorder. Neuropsychopharmacology. 2022;47(10):1854-62

61. Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H et

al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: an exploratory placebocontrolled, fixed-order trial. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2023;37(7):698-706

62. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ et

al. Psilocybin with psychological support

for treatment-resistant depression: sixmonth follow-up. Psychopharmacology

(Berl). 2018;235(2):399-408

63. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H et al.

Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled

trial. Psychol Med. 2019;49(4):655-63

64. Reckweg JT, van Leeuwen CJ, Henquet C et

al. A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression.

Front Psychiatry. 2023;14:1133414

65. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS et al. Pilot

study of psilocybin treatment for anxiety in

patients with advanced-stage cancer. Arch

Gen Psychiatry. 2011;68(1):71-8

66. Gasser P, Holstein D, Michel Y et al. Safety

and efficacy of lysergic acid diethylamideassisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. J Nerv

Ment Dis. 2014;202(7):513-20

67. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA et al.

Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in

patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. J Psychopharmacol (Oxf). 2016;30(12):1181-97

68. Ross S, Bossis A, Guss J et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression

in patients with life-threatening cancer: a

randomized controlled trial. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2016;30(12):1165-80

69. Anderson BT, Danforth A, Daroff PR et al.

Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor

men: an open-label safety and feasibility pilot study. eClinicalMedicine. 2020;27:100538

70. Holze F, Gasser P, Müller F et al. Lysergic

acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase II study.

Biol Psychiatry. 2023;93(3):215-23

71. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano

MP et al. Pilot study of the 5-HT2AR agonist
psilocybin in the treatment of tobacco addiction. J Psychopharmacol Oxf Engl.
2014;28(11):983-92
72. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK et al.
Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive
disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67(11):18864
73. Peck SK, Shao S, Gruen T et al. Psilocybin
therapy for females with anorexia nervosa:
a phase 1, open-label feasibility study. Nat
Med. 2023;29(8):1947-53
74. Schneier FR, Feusner J, Wheaton MG et al.
Pilot study of single-dose psilocybin for serotonin reuptake inhibitor-resistant body
dysmorphic disorder. J Psychiatr Res.
2023;161:364-70

https://www.springermedizin.de/aan-jahrestagung-2024/psychiatrische-therapieverfahren/am-rande-des-chaos/26983514?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Am%20Rande%20des%20Chaos&utm_term=2024-04-25&fulltextView=true&tid=TIDP2875190X8D74793BFC4E49589C3DFAFBAF8B438BYI4&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2024-04-25
19.04.2024 | AAN-Jahrestagung 2024 | Nachrichten

Wie wirken Psychedelika?

Am Rande des Chaos

verfasst von: Thomas Müller

Psychedelika treiben das Bewusstsein an den Rand des Chaos. Für Depressive mit festgefahrenen negativen Gedanken und Selbsteinschätzungen ist dies ein Segen: Werden alte Denkmuster kurzfristig pulverisiert, eröffnen sich neue Perspektiven.

Es gibt eine simple pharmakologische Erklärung für die Wirkweise von Psychedelika: Sie stimulieren alle den Serotonin-2A-Rezeptor im Gehirn, und der ist daran beteiligt, wie wir etwas wahrnehmen und welche Bedeutung dies für uns hat. Doch die einzelnen Psychedelika wirken sehr unterschiedlich, und weshalb sie bei einigen Menschen nach einer einmaligen Einnahme zu tiefgreifenden und anhaltenden Veränderungen der Wahrnehmung oder vielmehr der Bedeutungszumessung führen, lässt sich nicht so einfach erklären. So ist trotz jahrzehntelanger Forschung noch weitgehend unklar, was genau im Gehirn unter Einfluss von Serotonin-2A-Agonisten passiert.
Es gibt noch eine andere, eher systemtheoretische Erklärung, die sich ebenfalls recht einfach zusammenfassen lässt: Psychedelika treiben das Wachbewusstsein an den Rand des Chaos: Plötzlich etablieren sich ungewöhnliche Netzwerke, festgefahrene Gedanken lösen sich, neue Ansichten und Perspektiven kommen zum Vorschein. Befand sich das Bewusstsein zuvor in einem destruktiven Status, macht die Auflösung der alten Ordnung den Weg frei für einen Neustart. Doch das ist zunächst nur eine Theorie. Zu verstehen, wie Psychedelika tatsächlich unser Bewusstsein verändern, ist letztlich alles andere als simpel.
Die Entropie nimmt zu – vor allem unter Psychedelika
Neue Impulse zur Psychedelikaforschung kommen primär aus der funktionellen Bildgebung, und da sich hier viel um Netzwerke und deren Interaktion dreht, landet man schnell bei Begriffen, die der Beschreibung komplexer nichtlinearer Systeme dienen, zu denen das menschliche Gehirn ohne Zweifel zählt: Hier geht es um Chaos, Entropie oder kritische Systemzustände. Professor Robin Carhart-Harris vom Imperial College in London, eine der Ikonen der modernen Psychedelikaforschung, hat passend dazu anhand von Experimenten mit Psilocybin und ähnlichen Drogen die Hirn-Entropie-Hypothese (entropic brain model) entwickelt. Entropie als Maß für die Unordnung oder Chaos wird hier auf Bewusstseinszustände und die spontane Hirnaktivität bezogen. Carhart-Harris geht davon aus, dass das Bewusstsein einen Zustand zwischen absoluter Ordnung und reiner Zufallsaktivität annimmt. Konkret heißt das: Unsere Gehirne sind geordnet genug, um Gewohnheiten zu entwickeln, mit denen wir ohne großen Aufwand Standardsituationen meistern, gleichzeitig aber flexibel genug, um Neues zu testen und auf ungewohnte Situationen zu reagieren. Starre und geordnete Bewusstseinszustände dominieren bei konditioniertem und gewohnheitsmäßigem Handeln – hier ist die funktionelle Vernetzung zwischen bewusstseinsrelevanten Kortexarealen und kortikalen Netzwerken gering, die Entropie niedrig. Solche niedrig-entropischen Zustände mit geringer funktioneller Konnektivität werden unter anderem bei Depressionen, Zwangsstörungen und festgefahrenen Verhaltensmustern beobachtet. Auf der anderen Seite des Spektrums stehen hochentropische Zustände mit hoher Konnektivität wie REM-Schlaf oder akute Psychosen. Nach diesem Modell tendieren Schizophreniekranke eher zu beruhigenden und Entropie-senkenden Substanzen wie Alkohol und Nikotin, auf der anderen Seite profitieren Menschen mit Depressionen, Anorexie, körperdysmorphen Störungen, übertriebenen Ängsten oder Suchterkrankungen von Entropie-steigernden Wirkstoffen wie Psychedelika, was inzwischen eine ganze Reihe von Studien von Carhart-Harris und anderen zeigen. Ein gesunder Bewusstseinszustand liegt danach irgendwo zwischen übertriebener Ordnung und völligem Chaos.
Fenster für mehr Plastizität
Doch was genau passiert mit den Netzwerken, wenn etwa unter dem Einfluss von Psychedelika die Entropie zunimmt? „Solche Substanzen öffnen vermutlich ein Fenster für mehr Plastizität, also die Fähigkeit des Gehirns, geformt und gestaltet zu werden“, erläuterte Carhart-Harris auf der Jahrestagung der Amerikanischen Neurologengesellschaft AAN in Denver. Dieses Fenster, diese

Gestaltungsbereitschaft, lasse sich durch eine psychotherapeutische Begleitung nutzen, um schädliche Denk- und Verhaltensmuster offen- und abzulegen.
Die Entropie von Bewusstseinszuständen selbst ist jedoch keine Hypothese, sondern ein per fMRT messbarer Faktor, der eine Desintegration, Desegregation und Desynchronisation höherer kortikaler Netzwerke markiert: Steigt die Entropie, nimmt einerseits die spontane Hirnaktivität zu, anderseits bilden sich multiple neue Verknüpfungen. Die einzelnen Hirnareale scheinen wild und ungeordnet miteinander zu kommunizieren, was mit einem recht komplexen Bewusstseinserleben einhergeht. Solche Effekte lassen sich unter Psychedelika in der fMRT gut darstellen. Dabei kollabiert vor allem das Ruhezustandsnetzwerk (Default Mode Network, DMN), welches nicht zuletzt für die Etablierung eines kohärenten Selbstgefühls nötig ist. Das erkläre die „Ich-Auflösung" und das Gefühl, mit dem Universum eins zu sein, erläuterte Carhart-Harris.
Räumlich korrelieren solche Phänomene gut mit der Verteilung der Serotonin-2A-Rezeptoren im Gehirn. So lässt sich unter LSD und Psilocybin in der fMRT vor allem dort eine Entropiezunahme nachweisen, wo auch die Dichte dieser Rezeptoren hoch ist.
Befreiung der Hirndynamik
Interessant ist, so der Neurowissenschaftler, dass sich eine gewisse Desegregation von Netzwerken auch noch drei Wochen nach einer Psychedelikabehandlung, nicht aber während einer Escitalopram-Therapie nachweisen lässt. Die messbare Abnahme der Segregation bzw. Modularität von Netzwerken ging in Studien mit einer besseren antidepressiven Wirkung und bei gesunden Probanden mit einem stärkeren psychischen Wohlbefinden einher. Carhart-Harris interpretiert dies als eine Art Rekalibrierung von Netzwerken: Eine Psychedelikatherapie hebt den einseitigen Fokus des depressiven Gehirns auf zwanghafte negative Gedanken kurzzeitig auf – die entsprechenden Netzwerke brechen mit zunehmender Entropie zusammen, was andere Gedanken und Einsichten zulässt, danach formieren sie sich neu. „Die gefesselte Hirndynamik wird wieder befreit", so der Experte, die Betroffenen können anschließend leichter zwischen verschiedenen Gedanken und Einsichten wechseln.
Dabei zeigt sich ein weiterer Zusammenhang: Je stärker die Entropie der spontanen Hirnaktivität unter Psychedelika zunimmt, umso schwächer sind Wochen später negative Selbsteinschätzungen wie „ich kann nichts" oder „ich bin ein Versager". Die Entropie wäre somit auch ein Biomarker für die Therapieresponse, oder, wie es Carhart-Harris ausdrückt, einen entspannteren Umgang mit dem eigenen Ego.

Quelle: 76th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Denver, April 13-18, 2024. PL6 – Frontiers in Neuroscience Plenary Session. Robin Carhart-Harris: Psychedelics in Clinical Neurology.

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/153537/PTBS-FDA-lehnt-MDMA-basiertes-Medikament-ab-Journal-zieht-Studien-zurueck?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427
PTBS: FDA lehnt MDMA-basiertes Medikament ab – Journal zieht Studien zurück
Dienstag, 13. August 2024
Silver Spring/Maryland – Ein umstrittener neuer Behandlungsansatz gegen posttraumatische Belastungsstö-rung mit der auch als Ecstasy bekannten chemischen Verbindung MDMA hat in den USA einen doppelten Rück-schlag erlitten.

Zunächst teilte der Hersteller mit, dass die US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung von Midomafetamin-Kapseln vorerst abgelehnt habe. Die FDA habe eine zusätzliche Phase-3-Stu-die verlangt, um Sicherheit und Wirksamkeit weiter zu untersuchen.
Dann zog das Journal Psychopharmacology drei Studien zu dem Wirkstoff zurück. Zur Begründung führte es unethisches Verhalten durch Projektbeteiligte an einem der Studienorte an, zudem hätten Autoren einen möglichen Interessenkonflikt nicht vollständig angegeben.
FDA lehnt MDMA-Medikament ab
Die Absage an den Hersteller Lykos Therapeutics, die in Form eines „complete response letter“ erfolgte, war vorauszusehen. Am 4. Juni hatten externe Experten auf einem sogenannten Advisory Committee Meeting der FDA mehrheitlich von einer Zulassung abgeraten. Die FDA ist zwar nicht an das Votum gebunden, hält sich aber in der Regel daran.
Die FDA hatte den Einsatz von MDMA lange positiv beurteilt. Im Jahr 2017 hatte sie MDMA als mögliche „Breakthrough Therapy“ eingestuft, was zu einer Unterstützung im Zulassungsverfahren führt. So hatten Hersteller und FDA sich auf einen primären Endpunkt für die beiden Phase-3-Studien MAPP1 und MAPP2 geeinigt.
Die PTBS ist in den USA ein verbreitetes Problem. Betroffen sind häufig Soldaten nach Kriegserlebnissen. Die Patienten leiden auch Jahre später unter Albträumen und plötzlich auftretenden Erinnerungen an die Erleb-nisse, die sie psychisch und häufig auch körperlich zermürben. Die Flashbacks und Ängste führen zu einem Vermeidungsverhalten und zu einem Rückzug aus der Gesellschaft mit erheblichen Auswirkungen auf das Sozialleben.
An den Studien MAPP1 und MAPP2 hatten 91 beziehungsweise 104 Patienten mit PTBS teilgenommen. Sie erhielten eine Kombination aus einer Psychotherapie und MDMA beziehungsweise Placebo. Der psychedeli-sche Wirkstoff MDMA, den die Teilnehmer unter Aufsicht einnahmen, soll die Patienten empfänglicher ma-chen für den Inhalt der Psychotherapie.
Die Wirkung wurde mit dem „Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5“ (CAPS-5) beurteilt, einem semi-strukturierten Fragebogen, in dem sich der Therapeut beim Patienten nach 30 verschiedenen Aspekten der PTBS erkundigt.
In beiden Studien hatte sich der CAPS-5 um etwa 24 Punkte gebessert. Eine Wirkung war allerdings auch in der Placebo-Gruppe mit 13 bis 14 Punkten aufgetreten. Der Vorteil von MDMA betrug nach 18 Wochen in MAPP1 11,86 Punkte (95-%-Konfidenzintervall 6,32 bis 17,41) und in MAPP2 8,91 Punkte (4,12-13,70). Dies wurde auch von der FDA als klinisch relevant eingestuft.

Schwierige Verblindung
Der Vorteil könnte nach Ansicht der FDA-Mitarbeiter jedoch teilweise oder ganz auf einer „funktionellen Entblindung“ beruhen. Die psychedelische Wirkung war den Patienten nicht verborgen geblieben. Die meisten hatten erraten, ob sie die Droge oder Placebo erhalten hatten. Dies könnte in der Wirkstoffgruppe zu einer zu-sätzlichen Placebo-Wirkung geführt haben, erklärte ein FDA-Mitarbeiter auf dem Treffen des Advisory Commit-tee.

Der Hersteller hatte zusätzlich die explorative Beobachtungsstudie MPLONG durchgeführt. Dort waren die Teilnehmer nach sechs Monaten oder später erneut zu ihren Symptomen befragt worden – ebenfalls mit einem günstigen Ergebnis.

Die FDA hält allerdings auch hier eine Verfälschung durch eine „funktionelle Entblindung" für möglich. Der FDA-Mitarbeiter kritisierte auf dem „Advisory Committee Meeting", dass nur eine einzige Nachuntersuchung durchgeführt worden sei. Zudem sei nicht ausgeschlossen, dass die Patienten zwischendurch aus Eigeninitia-tive zu MDMA gegriffen hatten.

Weitere Bedenken an der Studiendurchführung sind auch in einem Report des Institute for Clinical and Eco-nomic Review festgehalten: Es ging beispielsweise um Berichte, dass Therapeuten und Probanden schon vor-ab stark vom Nutzen der Behandlung überzeugt gewesen seien. Manche Studienteilnehmer sollen demnach auch Druck verspürt haben, nur positive Ergebnisse zu berichten.

Sorge vor Abhängigkeitspotenzial von MDMA
Die Furcht vor einer möglichen Abhängigkeit von MDMA, das als „Ecstasy" missbraucht wird, dürfte wesentlich an diesen Bedenken beteiligt gewesen sein. Die USA kämpfen derzeit mit den Folgen der leichtfertigen Ver-ordnung von Opioiden durch Ärzte und Zahnärzte, die bei vielen Patienten zu einer Abhängigkeit und einem fortgesetzten Konsum illegaler Opioide geführt hat.

Eine weitere Drogenkrise möchte niemand. Zwar wird das Abhängigkeitspotenzial von MDMA als deutlich geringer eingestuft als bei Opioiden. Doch am Ende der Tagung waren die Experten überzeugt, dass MDMA bei der PTBS zwar wirksam sei, die Risiken jedoch überwiegen würden.

Kritiker bemängelten, dass nur einer der elf geladenen Experten über Erfahrungen mit dem therapeutischen Einsatz von Psychedelika verfügte und die anderen die Vorteile der Behandlung nicht richtig einschätzten könnten.

Die FDA hat die Zulassung nicht endgültig abgelehnt. Sie fordert allerdings eine weitere Phase-3-Studie, deren Ergebnisse frühestens in einigen Jahren vorliegen könnten.

FDA-Blick gelte in erster Linie Medikamenten
Für Gerhard Gründer, Chefarzt an der OVID Clinic Berlin, einer Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, könnte das Problem auch darin liegen, dass die FDA primär Medikamente zulässt, aber keine Erfahrungen in der Beurteilung von Psychotherapien hat. Nach seiner Einschätzung überwiegt die „Evidenz für einen Nutzen bei einer Erkrankung, bei der wirksame Therapien dringend benötigt werden".

Die Entscheidung der FDA werde Auswirkungen auf Europa haben, meinte der Experte, der auch die Abteilung Molekulares Neuroimaging am Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim leitet. Denn der Hersteller werde die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erst beantragen, wenn das Medikament in den USA zugelassen sei.

Auch Matthias Liechti vom Universitätsspital Basel stellt die Wirksamkeit von MDMA nicht infrage. Der Schwei-zer Experte sieht ein gewisses Abhängigkeitspotenzial, das er allerdings als gering und überschaubar einstuft. Risiken sieht der Pharmakologe eher in

anderen Bereichen, etwa in einer möglichen Lebertoxizität, die noch näher untersucht werden müsste.

Auch ein Serotoninmangel in den Tagen nach der Behandlung und eine Hyponatriämie infolge einer starken Flüssigkeitszufuhr unter der Einwirkung der Droge seien vorstellbar, so Liechti. Dies stelle seiner Meinung nach eine Zulassung jedoch nicht grundsätzlich infrage.

Mögliche Effekte der FDA-Entscheidung
Noch ist unklar, ob der Hersteller die Ausdauer und die finanziellen Reserven für eine weitere Phase-3-Studie aufbringt. Für Fachleute stellt sich nun auch die Frage, welche Folgen die FDA-Entscheidung für die weitere Erforschung des Psychedelika-Einsatzes bei psychischen Erkrankungen und auch für Patienten haben wird.

Als Problem gesehen wird etwa die für die FDA schwierig zu bewertende Konstellation von Psychotherapie und unterstützendem Wirkstoff. Möglicherweise komme es verstärkt zu einer Abkehr von dieser Strategie, berichtete etwa Science. Manche Unternehmen setzten bereits auf reine Arzneimitteltherapie, um den Effekt des Wirkstoffs so gut wie möglich isoliert betrachten zu können, hieß es. Damit gehen aber womöglich weitere Sicherheitsfragen einher.

- **PTBS:** MDMA-unterstützte Psychotherapie wirksam
- **Major-Depression:** Einzeldosis Psilocybin lindert Symptome
- **Depressionen:** Forschung zur Psychedelika-unterstützten Psychotherapie

Es sei nun entscheidend, dass die FDA dem Unternehmen sehr deutlich vermittle, was für den Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit beim nächsten Versuch nötig sei, sagte die Bioehtikerin Rebecca Brendel Wein-traub (Harvard) Science. Andernfalls könne es sein, dass Betroffene in der Hoffnung auf einen möglichen Nutzen auf eigene Faust versuchten, Erfahrungen mit Psychedelika zu machen.

Studien wegen unehtischem Verhalten zurückgezogen
Hinzu kommt, dass hat das Journal Psychopharmacology dieser Tage die Publikation von drei Studien zu einer MDMA-gestützten Therapie zurückgezogen hat, unter anderem wegen Protokollverletzungen an einem Stu-dienort.

Es handelt sich allerdings nicht um die zulassungsrelevanten Studien, und die Rücknahme der Publikationen steht auch nicht mit MDMA in direkter Beziehung. Der Schritt wirft allerdings ein Schlaglicht auf weitere mögliche Problematiken im Zuge psychedelikaunterstützer Psychotherapien.

Wie mehrere Medien berichteten, wirft eine Studienteilnehmerin aus Kanada einem Therapeuten sexuelle Übergriffe vor. Vor Jahren hatte es dazu auch Statements vom Sponsor der Studie gegeben.

Von Psychopharmacology hieß es zum Zurückziehen der Arbeiten, die Autoren hätten schon beim Einreichen der Studien von Protokollverletzungen gewusst. Sie hätten das Blatt damals aber nicht darüber informiert und auch die zugehörigen Daten nicht herausgenommen. © rme/ggr/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/153795/Psilocybin-bei-Depressionen-wirksamer-als-Placebo?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427
https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/153795/Psilocybin-bei-Depressionen-wirksamer-als-Placebo?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Psilocybin bei Depressionen wirksamer als Placebo

Dienstag, 27. August 2024

Taipei – **Eine Behandlung mit dem Psychedelikum Psilocybin könnte für die Behandlung depressiver Symptome vielversprechend sein. Zu diesem Ergebnis kommt eine taiwanesische Arbeitsgruppe nach einer Metaanalyse vorhandener Studien.**

Danach scheinen hohe Dosen von Psilocybin eine ähnliche Wirkung auf depressive Symptome zu haben wie der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram. Die Forscher berichten im British Medical Journal über ihre Analysen (BMJ 2024; DOI: 10.1136/bmj-2023-078607).

Das Forschungsteam durchsuchte wissenschaftliche Datenbanken, um randomisierte kontrollierte Studien zu finden, die bis zum 12. Oktober 2023 veröffentlicht wurden und in denen die Wirkung von Psychedelika oder Escitalopram bei Erwachsenen mit akuten depressiven Symptomen untersucht wurde. Eingeschlossen wurden 811 Personen in 15 Psychodelikastudien und 1.968 Personen in 5 Escitalopramstudien. Hochdosiertes Psilocybin könnte laut der Auswertung ein vielversprechender Ansatz zur Therapie sein: „Nur hochdosiertes Psilocybin schnitt in Escitalopramstudien auf der 17 Punkte umfassenden Hamilton-Depressions-bewertungsskala (HAMD-17) besser ab als Placebo, und zwar mit einer geringen Effektgröße, die mit der von aktuellen Antidepressiva vergleichbar ist“, schreiben die Forscher.

- **Depressionen:** Wie Ketamin hilft
- **Chronische Depressionen:** medizinisches Cannabis zeigt Effekte

Keine der Interventionen war mit einer höheren Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein-schließlich Tod, Krankenhauseinweisung oder Selbstmordversuch oder Abbruch der Behandlung verbunden als Placebo.

https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-078607

CCBY Open access

Research

Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis

BMJ 2024; 386 doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078607 (Published 21 August 2024)Cite this as: BMJ 2024;386:e078607

- Article
- Related content
- Metrics
- Responses
- Peer review

1. *Tien-Wei Hsu, doctoral researcher*[1 2 3],
2. *Chia-Kuang Tsai, associate professor*[4],
3. *Yu-Chen Kao, associate professor*[5 6],
4. *Trevor Thompson, professor*[7],
5. *Andre F Carvalho, professor*[8],
6. *Fu-Chi Yang, professor*[4],
7. *Ping-Tao Tseng, assistant professor*[9 10 11 12],
8. *Chih-Wei Hsu, assistant professor*[13],
9. *Chia-Ling Yu, clinical pharmacist*[14],
10. *Yu-Kang Tu, professor*[15 16],
11. *Chih-Sung Liang , assistant professor*[5 6]

Author affiliations

1. Correspondence to: C-S Liang lcsyfw@gmail.com

- Accepted 20 June 2024

Abstract

Objective To evaluate the comparative effectiveness and acceptability of oral monotherapy using psychedelics and escitalopram in patients with depressive symptoms, considering the potential for overestimated effectiveness due to unsuccessful blinding.

Design Systematic review and Bayesian network meta-analysis.

Data sources Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, PsycINFO, ClinicalTrial.gov, and World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform from database inception to 12 October 2023.

Eligibility criteria for selecting studies Randomised controlled trials on psychedelics or escitalopram in adults with depressive symptoms. Eligible randomised controlled trials of psychedelics (3,4-methylenedioxymethamphetamine (known as MDMA), lysergic acid diethylamide (known as LSD), psilocybin, or

ayahuasca) required oral monotherapy with no concomitant use of antidepressants.

Data extraction and synthesis The primary outcome was change in depression, measured by the 17-item Hamilton depression rating scale. The secondary outcomes were all cause discontinuation and severe adverse events. Severe adverse events were those resulting in any of a list of negative health outcomes including, death, admission to hospital, significant or persistent incapacity, congenital birth defect or abnormality, and suicide attempt. Data were pooled using a random effects model within a Bayesian framework. To avoid estimation bias, placebo responses were distinguished between psychedelic and antidepressant trials.

Results Placebo response in psychedelic trials was lower than that in antidepression trials of escitalopram (mean difference −3.90 (95% credible interval −7.10 to −0.96)). Although most psychedelics were better than placebo in psychedelic trials, only high dose psilocybin was better than placebo in antidepression trials of escitalopram (mean difference 6.45 (3.19 to 9.41)). However, the effect size (standardised mean difference) of high dose psilocybin decreased from large (0.88) to small (0.31) when the reference arm changed from placebo response in the psychedelic trials to antidepressant trials. The relative effect of high dose psilocybin was larger than escitalopram at 10 mg (4.66 (95% credible interval 1.36 to 7.74)) and 20 mg (4.69 (1.64 to 7.54)). None of the interventions was associated with higher all cause discontinuation or severe adverse events than the placebo.

Conclusions Of the available psychedelic treatments for depressive symptoms, patients treated with high dose psilocybin showed better responses than those treated with placebo in the antidepressant trials, but the effect size was small.

Systematic review registration PROSPERO, CRD42023469014.

Introduction

Common psychedelics belong to two classes: classic psychedelics, such as psilocybin, lysergic acid diethylamide (known as LSD), and ayahuasca; and entactogens, such as 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA).1 Several randomised controlled trials have shown efficacy of psychedelics for people with clinical depression.2,3 The proposed mechanism of its fast and persistent antidepressant effects is to promote structural and functional neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors in the cortical neurons.4 Additionally, the increased neuroplasticity was associated with psychedelic's high affinity directly binding to brain derived neurotrophic factor receptor TrkB, indicating a dissociation between the hallucinogenic and plasticity promoting effects of psychedelics.5 A meta-analysis published in 2023 reported that the

standardised mean difference of psychedelics for depression reduction ranged from 1.37 to 3.12,[2] which are considered large effect sizes.[6] Notably, the standardised mean difference of antidepressant trials is approximately 0.3 (a small effect size).[78]

Although modern randomised controlled trials involving psychedelics usually use a double blinded design, the subjective effects of these substances can compromise blinding.[9] Unsuccessful blinding may lead to differing placebo effects between the active and control groups, potentially introducing bias into the estimation of relative treatment effects.[10] Concerns have arisen regarding the overestimated effect sizes of psychedelics due to the issues of blinding and response expectancy.[9] Psychedelic treatment is usually administered with psychological support or psychotherapy, and thereby the isolated pharmacological effects of psychedelics remain to be determined.[2] Surprisingly, on 1 July 2023, Australia approved psilocybin for the treatment of depression[11]; the first country to classify psychedelics as a medicine at a national level.

To date, only one double blind, head-to-head randomised controlled trial has directly compared a psychedelic drug (psilocybin) with an antidepressant drug (escitalopram) for patients with major depressive disorder.[12] This randomised controlled trial reported that psilocybin showed a better efficacy than escitalopram on the 17 item Hamilton depression rating scale (HAMD-17).

We aimed to assess the comparative effectiveness and acceptability of oral monotherapy with psychedelics and escitalopram in patients experiencing depressive symptoms. Given that unsuccessful blinding can potentially lead to a reduced placebo response in psychedelic trials, we distinguished between the placebo responses in psychedelic and antidepressant trials. We also investigated the differences in patient responses between people who received extremely low dose psychedelics as a placebo and those who received a placebo in the form of a fake pill, such as niacin, in psilocybin trials.[1314] Our study allowed for a relative effect assessment of psychedelics compared with placebo responses observed in antidepressant trials.

Methods

The study protocol was registered with PROSPERO (CRD42023469014). We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) extension statement for reporting systematic reviews incorporating network meta-analysis (NMA) (appendix 1).[15]

Data sources and searches

A comprehensive search of the Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, PsycINFO, ClinicalTrial.gov, and World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform databases were

performed without language restrictions from database inception to 12 October 2023. We also searched the grey literature and reviewed reference lists of the included studies and related systematic reviews.[23]

Study selection

Eligible studies were randomised controlled trials with parallel group or crossover designs. We included: (i) adults (≥18 years) with clinically diagnosed depression (eg, major depressive disorder, bipolar disorder, or other psychiatric disorders with comorbid clinical depression) or life threatening diagnoses and terminal illness with depressive symptoms; and (ii) adults with assessment of treatment response (preapplication/postapplication) using standard, validated, and internationally recognised instruments, such as HAMD-17. The outcome of interest was the change in depressive symptoms at the end of treatment compared with the controls, and we only extracted data from the first phase of crossover randomised controlled trials to avoid carry-over effects. Eligible psychedelic randomised controlled trials (including psilocybin, lysergic acid diethylamide, MDMA, and ayahuasca without dosage limit) required oral monotherapy without the concomitant use of antidepressants. For escitalopram, we included only fixed dose randomised controlled trials that compared at least two arms with different doses of oral form escitalopram (maximum dose of 20 mg/day) with placebo because psychedelic therapies usually use a fixed dose study design. We also included randomised controlled trials that evaluated psychedelic monotherapy compared with escitalopram monotherapy. We excluded follow-up studies and studies with healthy volunteers. We also excluded conference abstracts, editorials, reviews, meta-analyses, case reports, and case series, as well as publications reporting duplicate data. We did not consider ketamine because this drug is usually administered parenterally and is not a classic psychedelic.[16] Screening and selection of the studies were performed independently by two authors. Discrepancies in study inclusion were resolved by deliberation among the reviewer pairs or with input from a third author. Appendix 2 shows the complete search strategies, and appendix 3 presents the reasons for exclusion.

Definition of outcomes, data extraction, and risk of bias assessment

The primary outcome was change in depressive symptoms from baseline (continuous outcome), as measured by a validated rating scale, such as HAMD-17. When multiple measurement tools were used, they were selected in the following order: the HAMD-17, Montgomery-Åsberg depression rating scale, and Beck depression inventory (second edition). To improve interpretability, all extracted depression scores were converted to corresponding HAMD-17 scores using a validated method.[17] We used a conservative correlation coefficient of 0.5 or other statistics (eg, t statistics) to calculate the standard deviation of change from baseline when unreported.[18] The secondary outcomes were all cause

discontinuation and severe adverse events (categorical outcomes). Severe adverse events were classified as those resulting in any of a list of negative health outcomes including, death, admission to hospital, significant or persistent incapacity, congenital birth defect or abnormality, and suicide attempt. Outcome data were extracted from original intention-to-treat or last observation carrying forward analysis, as well as from estimates of mixed-effect models for repeated measures.

Two authors independently extracted and reviewed the data, each being reviewed by another author. WebPlot Digitizer (https://automeris.io/WebPlotDigitizer/) was used to extract numerical data from the figures. Two authors independently used the Cochrane randomised trial risk of bias tool (version 2.0) to assess the risk of bias in the included trials, and discrepancies were resolved by consensus.[19]

Data synthesis

To estimate the relative effect between two interventions, we computed mean difference on the basis of change values (with 95% credible interval) for continuous outcomes (change in depressive symptoms) and odds ratios for categorical outcomes (all cause discontinuation and severe adverse event). To assess the clinical significance of the relative effect, we evaluated whether the mean difference exceeded the minimal important difference, which is estimated to be 3 points for HAMD-17.[20] We defined high, low, and extremely low doses of the included psychedelics as follows: (i) psilocybin: high dose (≥20 mg), extremely low dose (1-3 mg), low dose (other range); and (ii) MDMA: high dose (≥100 mg), extremely low dose (≤40 mg), low dose (other range). Escitalopram was divided into escitalopram 10 mg and escitalopram ≥20 mg. In previous clinical trials, a dose of 1 mg of psilocybin or a dose range of 1-3 mg/70 kg were used as an active control because these doses were believed not to produce significant psychedelic effects.[21,22] A dose of 5 mg/70 kg can produce noticeable psychedelic effects.[22] In many two arm psilocybin trials, the psilocybin dose in the active group typically falls within the range of 20-30 mg.[12,21,23,24] In a three arm trial, 25 mg was defined as high dose, and 10 mg was considered a moderate dose.[21] Another clinical trial also defined 0.215 mg/kg of psilocybin as a moderate dose for the active group.[25] Therefore, we used 20 mg and 3 mg as the boundaries for grouping psilocybin doses; when the dosage was calculated per kilogram in the study, we converted it to per 70 kg. For MDMA, in two trials with three arms, 125 mg was defined as high dose, and 30-40 mg was defined as active control.[26,27] Thus, we used 100 mg and 40 mg as the boundaries for grouping MDMA doses.

We conducted random effects network meta-analysis and meta-analysis within a Bayesian framework.[28,29] Previous meta-analyses considered all control groups as a common comparator; however, concerns have been raised regarding the overestimated effect sizes of psychedelics because of unsuccessful blinding and poor placebo response.[9] Therefore, we treated the three treatments as distinct

interventions: the placebo response observed in psychedelic trials, the placebo response observed in antidepressant escitalopram trials, and extremely low dose psychedelics (ie, psilocybin and MDMA). We calculated the relative effects of all interventions compared with these three groups, indicating the following three conditions: (1) the treatment response of placebo response in the psychedelic trials is assumed to be lower than that of placebo response in antidepressant trials because of unsuccessful blinding.[9] As such, the relative effects compared with placebo response in the psychedelic trials represented potential overestimated effect sizes. (2) the placebo response in antidepressant trials is assumed to be the placebo response in antidepressant trials with adequate blinding, therefore, the relative effects compared with placebo response in antidepressant trials represents effect sizes in trials with adequate blinding. (3) Psychedelic drugs are usually administered with psychotherapy[13] or psychological support,[14] the relative effects of psychedelics compared with extremely low dose psychedelics might eliminate the concomitant effects from psychotherapeutic support, approximating so-called pure pharmacological effects.

In network meta-analysis, the validity of indirect comparison relies on transitivity assumption.[30] We assessed the transitivity assumption by comparing the distribution of potential effect modifies across treatment comparisons. In addition, we assessed whether the efficacy of escitalopram is similar in placebo controlled randomised controlled trials (escitalopram *v* placebo response in antidepressant trials) and in the head-to-head randomised controlled trial (psilocybin *v* escitalopram) using network meta-analysis.[12] Furthermore, we assessed the efficacy of the different placebo responses (placebo response in the psychedelic trials *v* placebo response in antidepressant trials) as additional proof of transitivity. If the placebo response in antidepressant trials was better than that in the psychedelic trials, the transitivity assumption did not hold when grouping placebo response in antidepressant trials and placebo response in the psychedelic trials together. Finally, for the primary outcome (change in depressive symptoms), network meta-regression analyses were conducted to evaluate the impact of potential effect modifiers, including proportion of men and women in the study, mean age, baseline depression severity, disorder type, and follow-up assessment period. We assumed a common effect on all treatment comparisons for each of the effect modifiers. In other words, all interactions between the treatment comparisons and the effect modifier were constrained to be identical.

We also conducted the following sensitivity analyses: analysing studies of patients with major depressive disorder; excluding studies with a high risk of bias; adjusting for baseline depression severity; and using correlation coefficient of zero (most conservative) to calculate the standard deviation of change from baseline when unreported.

Publication bias was assessed by visual inspection of a comparison adjusted funnel plots. The first funnel plot used placebo response in the psychedelic trials as the comparator. The second funnel plot used placebo response in antidepressant trials as the comparator. The third funnel plot used both placebo response in the psychedelic trials and placebo response in antidepressant trials as comparators simultaneously. Additionally, we conducted the Egger test, Begg test, and Thompson test to examine the asymmetry of the third funnel plot. A previous meta-analysis reported that the standardised mean difference of psychedelics for depression reduction ranged from 1.37 to 3.12.[2] Therefore, we also transformed the effect size of mean difference to standardised mean difference (Hedges' g) for the primary outcome. The global inconsistency of the network meta-analysis was examined by fitting an unrelated main effects model. Local inconsistency of the network meta-analysis was examined using node splitting methods.[31] Four Markov chains were implemented. 50 000 iterations occurred per chain and the first 20 000 iterations for each chain were discarded as a warm-up. Convergence was assessed by visual inspection of the trace plots of the key parameters for each analysis. The prior settings and convergence results are shown in appendix 4. All statistical analyses were done using R version 4.3.1. The network meta-analysis and pairwise meta-analysis within a Bayesian framework were fitted using the Bayesian statistical software called Stan within the R packages multinma[28] and brms,[29] respectively. The frequentist random effects network meta-analysis, funnel plots, and tests for funnel plot asymmetry were conducted using the R package netmeta. Reasons for protocol changes are in appendix 5.

Assessment certainty of evidence for the primary outcome

The certainty of evidence produced by the network meta-analysis was evaluated using GRADE (Grading of recommendations, assessment, development and evaluation).[3233] We used a minimally contextualised framework with the value of 3 (minimal important difference) as our decision threshold. The certainty of evidence refers to our certainty that the intervention had, relative to minimal intervention, any clinically minimal important difference. The optimal information size was calculated using a validated method.[323334]

Patient and public involvement

Both patients and the public are interested in research on novel depression treatments and their efficacy compared with existing antidepressants. However, due to a scarcity of available funding for recruitment and researcher training, patients and members of the public were not directly involved in the planning or writing of this manuscript. We did speak to patients about the study, and we asked a member of the public to read our manuscript after submission.

Results

Characteristics of included study

After searching the database and excluding duplicated records, we identified 3104 unique potential studies. We then screened the titles and abstracts of these studies for eligibility and excluded 3062 of them, in which 42 studies remained. Twenty six studies were excluded after an assessment of the full text for various reasons (appendix 3). **We identified three additional studies through a manual search resulting in total 19 eligible studies (efigure 1).** Details of the characteristics of the included studies are shown in etable 1. Protocols of psychological support or psychotherapy with psychedelic treatment are shown in etable 2. Overall, 811 people (mean age of 42.49 years, 54.2% (440/811) were women) were included in psychedelic trials (15 trials), and 1968 participants (mean age of 39.35 years, 62.5% (1230/1968) were women) were included in escitalopram trials (five trials).

Risk of bias of the included studies

No psychedelic study (0/15) had a high overall risk of bias (efigure 2A and efigure 3A). The percentages of studies with high, some concerns, or low risk of bias in the 15 psychedelic trials were as follows: 0% (k=15), 33% (k=5), and 67% (k=10) for randomisation; 0% (k=0), 33% (k=5), and 67% (k=10) for deviations from intended interventions; 0% (k=0), 13% (k=2), and 87% (k=13) for missing outcome data; 0% (k=0), 33% (k=5), and 67% (k=10) for measurements of outcomes; 0% (k=0), 67% (k=1), and 93% (k=14) for selection of reported results. No non-psychedelic studies (0/5) were rated as high risk of bias (efigure 2B and efigure 3B). The percentages of studies with high, some concerns, and low risk of bias in the five non-psychedelic trials were as follows: 0% (k=0), 80% (k=4), and 20% (k=1) for randomisation; 0% (k=0), 100% (k=5), and 0% (k=0) for deviations from intended interventions; 0% (k=0), 80% (k=4), and 20% (k=1) for missing outcome data; 0% (k=0), 80% (k=4), and 20% (k=1) for measurements of outcomes; 0% (k=0), 20% (k=1), and 80% (k=4) for selection of reported results.

Network meta-analysis

In the network structure, all interventions were connected, with two main structures (**fig 1**). All psychedelics were compared with placebo response in the psychedelic trials, and escitalopram was compared with placebo response in antidepressant trials. A head-to-head comparison of high dose psilocybin and 20 mg escitalopram connected the two main structures.**12**

In the main network meta-analysis, all interventions, except for extremely low dose and low dose MDMA, were associated with a larger mean difference exceeding the minimal important difference of 3 points on the HAMD-17 than with placebo response in the psychedelic trials (**fig 2**). Notably, placebo response in antidepressant trials (3.79 (95% credibile interval 0.77 to 6.80)) and extremely low dose psilocybin (3.96 (0.61 to 7.17)) were better than placebo response in the psychedelic trials, with mean differences exceeding 3 and 95% credibile intervals that did not cross zero. Additionally, in comparison with placebo response in

antidepressant trials (**fig 2**), the relative effects of high dose psilocybin (6.52 (3.19 to 9.57)), escitalopram 10 mg (1.86 (0.21 to 3.50)), and escitalopram 20 mg (1.82 (0.16 to 3.43)) did not cross zero. Only high dose psilocybin resulted in a mean difference that was greater than 3. The standardised mean difference of high dose psilocybin decreased from large (0.88) to small (0.31) when the reference arm was changed from placebo response in the psychedelic trials to placebo response in antidepressant trials.

	Mean difference (95% CI)	Mean difference (95% CI)	Standardised mean difference
Placebo response in psychedelic trials			
Extremely low dose MDMA (≤40 mg)		2.11 (-1.63 to 5.71)	0.29
Placebo, antidepressant trials		3.79 (0.77 to 6.80)	0.20
Extremely low dose psilocybin (1-3 mg)		3.96 (0.61 to 7.17)	0.29
Low dose MDMA		4.92 (-0.26 to 9.94)	0.73
High dose MDMA (≥100 mg)		5.32 (2.26 to 8.32)	0.42
Escitalopram, 20 mg		5.62 (2.74 to 8.44)	0.31
Escitalopram, 10 mg		5.65 (2.61 to 8.65)	0.30
Low dose psilocybin		5.95 (2.83 to 8.87)	0.47
LSD		6.42 (1.22 to 11.52)	0.57
Ayahuasca		9.16 (4.24 to 13.78)	0.95
High dose psilocybin (≥20 mg)		10.31 (7.96 to 12.44)	0.88
Placebo response in antidepressant trials			
Placebo, psychedelic trials		-3.79 (-6.80 to -0.77)	-0.20
Extremely low dose MDMA (≤40 mg)		-1.68 (-6.49 to 3.20)	-0.18
Extremely low dose psilocybin (1-3 mg)		0.17 (-4.01 to 4.22)	0.01
Low dose MDMA		1.13 (-4.85 to 7.00)	0.14
High dose MDMA (≥100 mg)		1.53 (-2.79 to 5.78)	0.08
Escitalopram, 20 mg		1.82 (0.16 to 3.43)	0.12
Escitalopram, 10 mg		1.86 (0.21 to 3.50)	0.13
Low dose psilocybin		2.15 (-2.01 to 6.13)	0.11
LSD		2.63 (-3.41 to 8.53)	0.20
Ayahuasca		5.37 (-0.48 to 10.89)	0.46
High dose psilocybin (≥20 mg)		6.52 (3.19 to 9.57)	0.31
Extremely low dose psilocybin			
Placebo, psychedelic trials		-3.96 (-7.17 to -0.61)	-0.29
Extremely low dose MDMA (≤40 mg)		-1.85 (-6.76 to 3.02)	-0.20
Placebo, antidepressant trials		-0.17 (-4.22 to 4.01)	-0.01
Low dose MDMA		0.96 (-5.11 to 6.96)	0.12
High dose MDMA (≥100 mg)		1.36 (-3.08 to 5.84)	0.08
Escitalopram, 20 mg		1.65 (-2.23 to 5.66)	0.09
Escitalopram, 10 mg		1.69 (-2.33 to 5.88)	0.09
Low dose psilocybin		1.98 (-1.71 to 5.65)	0.15
LSD		2.46 (-3.61 to 8.48)	0.20
Ayahuasca		5.20 (-0.60 to 10.80)	0.47
High dose psilocybin (≥20 mg)		6.35 (3.41 to 9.21)	0.51

Fig 2

Forest plots of network meta-analytical estimates *v* different reference arms by observed placebo response. The dotted line represents the minimal important difference of 3 whereas the red line indicates 0. LSD=lysergic acid diethylamide; MDMA=3,4-methylenedioxymethamphetamine

- Download figure
- Open in new tab
- Download powerpoint

When compared with extremely low dose psilocybin (fig 2), only the relative effects of high dose psilocybin (6.35 (95% credibile interval 3.41 to 9.21)) and placebo response in the psychedelic trials (−3.96 (−7.17 to −0.61)) showed a larger mean difference exceeding 3, without crossing zero. All relative effects between interventions are showed in efigure 4. Importantly, the mean differences of high dose psilocybin compared with escitalopram 10 mg (4.66 (1.36 to 7.74); standardised mean difference 0.22), escitalopram 20 mg (4.69 (1.64 to 7.54); 0.24), high dose MDMA (4.98 (1.23 to 8.67); 0.32), and low dose psilocybin (4.36 (1.20 to 7.51); 0.32) all exceeded 3 and did not cross zero (efigure 4).

Transitivity assumption

The assessment of transitivity assumption is showed in efigure 5 and efigure 6. We compared the efficacy of escitalopram in the placebo controlled antidepressant trials[8] with that in the head-to-head trial (psilocybin *v* escitalopram)[12] using network meta-analysis and pairwise meta-analysis. The results of the network meta-analysis showed that the relative effects between these two study designs (0.64 (95% credibile interval −4.41 to 5.40), efigure 6A; 1.94 (−2.66 to 6.14), efigure 6B) included zero, and the mean differences did not exceed 3. Placebo response in antidepressant trials was better than placebo response in the psychedelic trials with a small effect size (3.79 (0.77 to 6.80), standardised mean difference 0.2), and the mean difference exceed 3 (**fig 2**).

Sensitivity analyses

When including only patients with major depressive disorder, the relative effects of escitalopram 20 mg, escitalopram 10 mg, ayahuasca, and high dose psilocybin were better than placebo response in antidepressant trials, while placebo response in the psychedelic trials was worse than placebo response in antidepressant trials (fig 3). However, only the mean differences for high dose psilocybin (6.82 (95% credibile interval 3.84 to 9.67)), ayahuasca (5.38 (0.02

to 10.61)), and placebo response in the psychedelic trials (−4.00 (−6.87 to −1.13)) exceeded 3. When compared with extremely low dose psilocybin (excluding the effects from concomitant psychotherapeutic support), only the 95% credibile intervals of the relative effects of high dose psilocybin (4.36 (0.54 to 8.27); standardised mean difference 0.30) and placebo response in the psychedelic trials (−6.46 (−10.41 to −2.32), standardised mean difference −0.46) exceeded 3 and did not cross zero (fig 3). All of the relative effects between interventions are showed in efigure 7. Notably, the relative effects of high dose psilocybin compared with escitalopram 10 mg (4.96 (1.97 to 7.82)), escitalopram 20 mg (4.97 (2.19 to 7.64)), and low dose psilocybin (3.82 (0.61 to 7.04)) all exceeded 3 and did not cross zero (efigure 7).

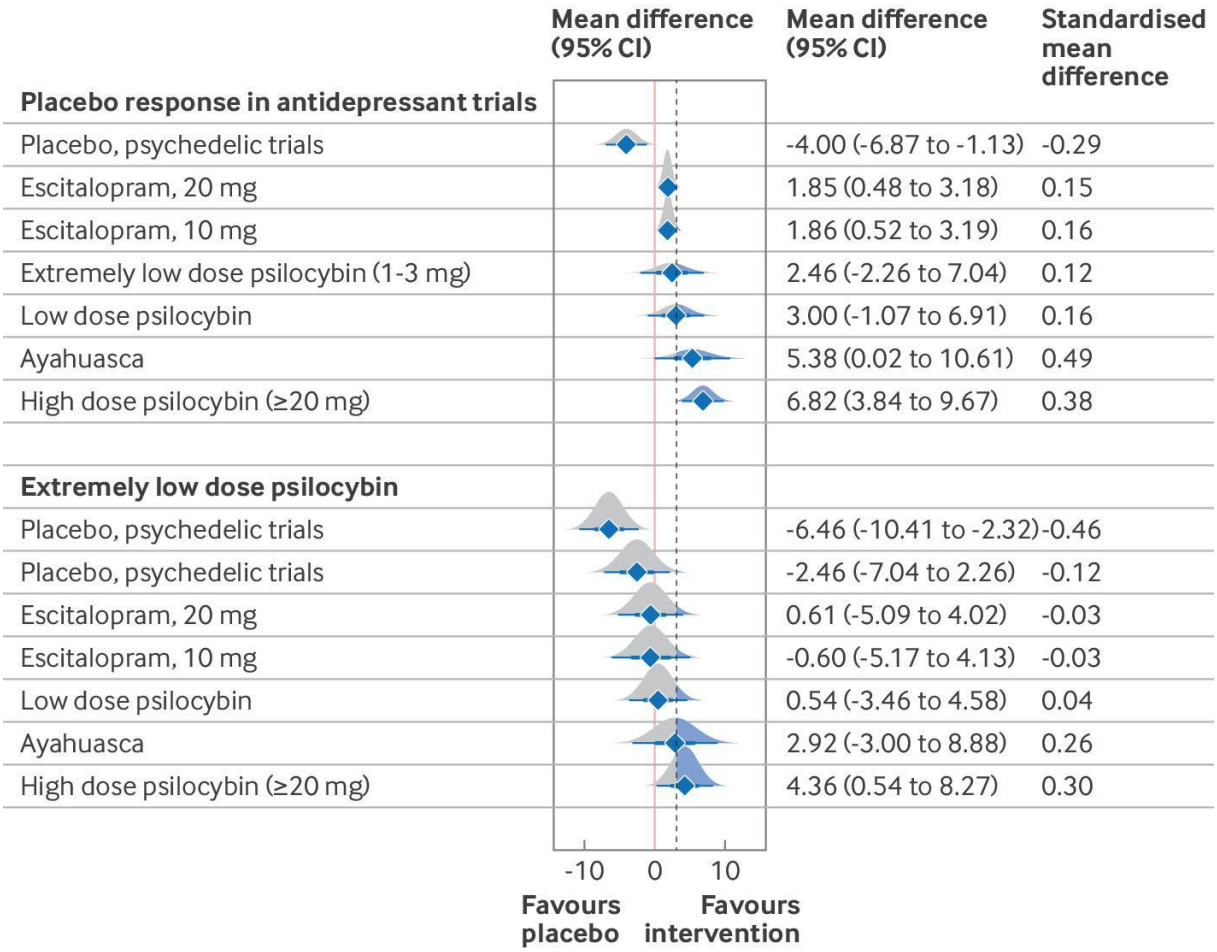


Fig 3

Forest plots of network meta-analytical estimates when considering a population with major depressive disorder

- Download figure

- Open in new tab

- Download powerpoint

The other three sensitivity analyses showed similar findings with the main analyses: exclusion of studies with high risk of bias (efigure 8); adjustment of baseline depression severity (efigure 9); and use of most conservative correlation coefficient of zero (efigure 10).

All cause discontinuation and severe adverse event

When referencing placebo in psychedelic trials, no interventions were associated with higher risks of all cause discontinuation rate nor severe adverse event rate (efigure 11).

Network meta-regression and publication bias

In network meta-regression analyses, the 95% credibile intervals of the relative effects of the baseline depressive severity, mean age, and percentage of women, crossed zero (etable 3). The results of the statistical tests (Egger, Begg, and Thompson-Sharp tests) for funnel plot asymmetry and visual inspection of funnel plots did not show publication bias (efigure 12). The results of GRADE assessment are provided in the efigure 13. Most of the certainty of evidence for treatment comparisons was moderate or low.

Consistency assumptions

The back calculation methods for all the models (appendix 6) did not show any inconsistencies. The node splitting methods also did not show any inconsistencies (appendix 7).

Discussion

Principal findings

This network meta-analysis investigated the comparative effectiveness between psychedelics and escitalopram for depressive symptoms. Firstly, we found that the placebo response observed in antidepressant trials was associated with greater effectiveness than that observed in psychedelic trials. Secondly, when compared with placebo responses in antidepressant trials, only escitalopram and high dose psilocybin were associated with greater effectiveness, and only high dose psilocybin exceeded minimal important difference of 3. Notably, the effect size of high dose psilocybin decreased from large to small. Thirdly, among the included psychedelics, only high dose psilocybin was more likely to be better than escitalopram 10 mg or 20 mg, exceeding the minimally important difference of 3. Fourthly, in patients with major depressive disorder, escitalopram, ayahuasca, and high dose psilocybin were associated with greater effectiveness than placebo responses in antidepressant trials; however, only high dose psilocybin was better than extremely low dose psilocybin, exceeding minimal important difference of 3. Taken together, our study findings suggest that among psychedelic

treatments, high dose psilocybin is more likely to reach the minimal important difference for depressive symptoms in studies with adequate blinding design, while the effect size of psilocybin was similar to that of current antidepressant drugs, showing a mean standardised mean difference of 0.3.7

Comparison with other studies

In a randomised controlled trial, treatment response was defined as the response observed in the active arm; placebo response was defined as the response observed in the control (placebo) arm.10 Treatment response consists of non-specific effects, placebo effect, and true treatment effect; placebo response consisted of non-specific effects and placebo effect. Therefore, when the placebo effect is not the same for the active and control arms within an randomised controlled trial, the estimation of the true treatment effect is biased. For example, in a psychedelic trial, unsuccessful blinding may occur due to the profound subjective effects of psychedelics. This unblinding may lead to high placebo effect in the active arm and low placebo effect in the control arms, and the true treatment effect is overestimated.10 Without addressing unequal placebo effects within studies, the estimation of meta-analysis and network meta-analysis are biased.10 However, in most psychedelic trials, blinding was either reported as unsuccessful or not assessed at all. For example, two trials of lysergic acid diethylamide reported unsuccessful blinding,3536 whereas the trial of ayahuasca only reported that five of 10 participants misclassified the placebo as ayahuasca.37 In trials of MDMA, participants' accuracy in guessing which treatment arm they were in ranged from approximately 60-90%.2627383940 In the case of most psilocybin trials, blinding was not assessed, with the exception of the study by Ross and colleagues in 2016.13 In that study, participants were asked to guess whether the psilocybin or an active control was received, and the correct guessing rate was 97%. In our study, we established several network meta-analysis models addressing this issue, and we found that placebo response in the psychedelic trials was associated with less effectiveness than that in antidepressant trials. Therefore, the effect sizes of psychedelics compared with placebo response observed in psychedelic trials may be overestimated. All of the psychedelics' 95% credibile intervals of the relative effects crossed zero when compared with the placebo response in antidepressant trials, except for high dose psilocybin.

The comparisons between psychedelics and escitalopram showed that high dose psilocybin was more likely to be better than escitalopram. Psilocybin was usually administered with psychotherapy or psychological support.1314 Therefore, the greater effectiveness of psilocybin may be from not only pharmacological effects but also psychotherapeutic support. However, we also found that high doses of psilocybin was associated greater effectiveness than extremely low doses of psilocybin. This effect also

indicates that the effectiveness of psilocybin cannot be attributed only to concomitant psychotherapy or psychological support.

In patients with major depressive disorder, ayahuasca, low dose psilocybin, high dose psilocybin, escitalopram 10 mg, and escitalopram 20 mg were associated with greater effectiveness than the placebo response in antidepressant trials . However, when compared with extremely low dose psilocybin, only high dose psilocybin was associated with better effectiveness; the standardised mean difference decreased from 0.38 (compared with placebo response in antidepressant trials) to 0.30 (compared with extremely low dose psilocybin). As such, the effectiveness of psilocybin should be considered with concomitant psychotherapeutic support in people with major depressive disorder. The effect size of high dose psilocybin was similar with antidepressant trials of patients with major depressive disorder showing a mean standardised mean difference of 0.3.[78]

Strengths and limitations of this study

This study has several strengths. We conducted separate analyses for placebo response in antidepressant trials, placebo response in psychedelic trials, and an extremely low active dose of psychedelics, thereby mitigating the effect of placebo response variations across different studies. This approach allowed us to assess the efficacy of psychedelics more impartially and make relatively unbiased comparisons than if these groups were not separated. This study supported the transitivity assumption of the efficacy of escitalopram in placebo controlled antidepressant trials with that in psilocybin versus escitalopram head-to-head trial, thereby bridging the escitalopram trials and psychedelic trials. We also performed various sensitivity analyses to ensure the validation of our statistical results.

Nevertheless, our study has several limitations. Firstly, we extracted only the acute effects of the interventions. A comparison of the long term effects of psychedelics and escitalopram remains unclear. Secondly, participants in the randomised controlled trials on MDMA were predominantly diagnosed with post-traumatic stress disorder, whereas participants in the randomised controlled trials on escitalopram were patients with major depressive disorder. However, depressive symptoms in post-traumatic stress disorder could be relatively treatment resistant, requiring high doses of psychotropic drugs.[41] Moreover, our study focused not only on major depressive disorder but also on the generalisability of psychedelic treatment for depressive symptoms. Thirdly, although all available studies were included, the sample size of the psychedelic randomised controlled trials was small (k=15). Fourthly, when using extremely low dose psychedelics as a reference group, the relative effect may also eliminate some pharmacological effects because our study found that extremely low dose psychedelics could not be considered a placebo. Fifthly, in network meta-analysis, direct evidence for one treatment

comparison may serve as indirect evidence for other treatment comparisons,[42] and biases in the direct evidence might affect estimates of other treatment comparisons. Because the absolute effect of escitalopram in the head-to-head trial (high dose psilocybin *v* escitalopram 20 mg)[12] was lower than those of placebo controlled trials, the relative effects of high dose psilocybin might be slightly overestimated when compared with other treatments in the current study. We addressed this issue by use of a Bayesian network meta-analysis, distinguishing between placebo response in psychedelic trials and placebo response in antidepressant trials. Specifically, we only considered that the 95% credibile interval of the relative effect between two comparisons did not cross zero. Indeed, the relative effect of escitalopram 20 mg between these two study designs included zero. Finally, our network meta-analysis may not have sufficient statistical power to detect potential publication bias due to the scarcity of trials and participants.

Implications and conclusions

Serotonergic psychedelics, especially high dose psilocybin, appeared to have the potential to treat depressive symptoms. However, study designs may have overestimated the efficacy of psychedelics. Our analysis suggested that the standardised mean difference of high dose psilocybin was similar to that of current antidepressant drugs, showing a small effect size. Improved blinding methods and standardised psychotherapies can help researchers to better estimate the efficacy of psychedelics for depressive symptoms and other psychiatric conditions.

What is already known on this topic

- Psychedelic treatment resulted in significant efficacy in treating depressive symptoms and alleviating distress related to life threatening diagnoses and terminal illness
- Meta-analyses have reported standardised mean difference of psychedelics for depression reduction ranging from 1.37 to 3.12, while antidepressant trials were approximately 0.3
- No network meta-analysis has examined comparative efficacy between psychedelics and antidepressants for depressive symptoms, and effect sizes of psychedelics might be overestimated because of unsuccessful blinding and response expectancies

What this study adds

- To avoid estimation bias, placebo responses in psychedelic and antidepressant trials were separated; placebo response in psychedelic trials was lower than that in antidepressant trials
- Among all psychedelics studied, only high dose psilocybin was associated with greater effectiveness than placebo response in antidepressant trials (standardised mean difference 0.31)

- Among all psychedelics, only high dose psilocybin was associated with greater effectiveness than escitalopram

Ethics statements

Ethical approval

Not required because this study is an analysis of aggregated identified clinical trial data.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author (C-SL) upon reasonable request.

Footnotes

- Contributors: T-WH and C-KT contributed equally to this work and are joint first authors. Y-KT and C-SL contributed equally to this work and are joint last/corresponding authors. C-SL, T-WH, and Y-KT conceived and designed the study. T-WH, C-KT, C-WH, and P-TT selected the articles, extracted the data, and assess the risk of bias. C-LY did the systemic search. T-WH and C-SL wrote the first draught of the manuscript. TT, AFC, Y-CK, F-CY, and Y-KT interpreted the data and contributed to the writing of the final version of the manuscript. C-KT and T-WH have accessed and verified the data. C-SL and Y-KT were responsible for the decision to submit the manuscript. All authors confirmed that they had full access to all the data in the study and accept responsibility to submit for publication. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.
- Funding: The study was supported by grant from the National Science and Technology Council (NSTC 112-2314-B-016−036-MY2 and NSTC 112-2314-B-002−210-MY3). The funding source had no role in any process of our study.
- Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/disclosure-of-interest/ and declare: support from National Science and Technology Council for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.
- Transparency: The lead author (C-SL) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned

- Dissemination to participants and related patient and public communities: Dissemination of the work to the public and clinical community through social media and lectures is planned.
- Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited.
See: http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. ↲
    1. Tupper KW,
    2. Wood E,
    3. Yensen R,
    4. Johnson MW

. Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. CMAJ2015;187:1054-9. doi:10.1503/cmaj.141124. pmid:26350908

FREE Full TextGoogle Scholar

2. ↲
    1. Ko K,
    2. Kopra EI,
    3. Cleare AJ,
    4. Rucker JJ

. Psychedelic therapy for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord2023;322:194-204. doi:10.1016/j.jad.2022.09.168. pmid:36209780

CrossRefPubMedGoogle Scholar

3. ↲
    1. Muttoni S,
    2. Ardissino M,
    3. John C

. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. J Affect Disord2019;258:11-
24. doi:10.1016/j.jad.2019.07.076. pmid:31382100

CrossRefPubMedGoogle Scholar

4. ↲

    1. Vargas MV,
    2. Dunlap LE,
    3. Dong C,
    4. et al

. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. Science2023;379:700-
6. doi:10.1126/science.adf0435. pmid:36795823

CrossRefPubMedGoogle Scholar

5. ↲

    1. Moliner R,
    2. Girych M,
    3. Brunello CA,
    4. et al

. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. Nat Neurosci2023;26:1032-41. doi:10.1038/s41593-023-01316-5. pmid:37280397

CrossRefPubMedGoogle Scholar

6. ↲

    1. Sawilowsky SS

. New effect size rules of thumb. J Mod Appl Stat Methods2009;8:26doi:10.22237/jmasm/1257035100.

CrossRefGoogle Scholar

7. ↲

    1. Khan A,
    2. Brown WA

. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. World Psychiatry2015;14:294-300. doi:10.1002/wps.20241. pmid:26407778

CrossRefPubMedGoogle Scholar

8. ↲

1. Cipriani A,
2. Furukawa TA,
3. Salanti G,
4. et al

. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet2018;391:1357-66. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7. pmid:29477251

CrossRefPubMedGoogle Scholar

9. ↲

1. Muthukumaraswamy SD,
2. Forsyth A,
3. Lumley T

. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. Expert Rev Clin Pharmacol2021;14:1133-52. doi:10.1080/17512433.2021.1933434. pmid:34038314

CrossRefPubMedGoogle Scholar

10.↲

1. Nikolakopoulou A,
2. Chaimani A,
3. Furukawa TA,
4. et al

. When does the placebo effect have an impact on network meta-analysis results?. BMJ Evid Based Med2024;29:127-134. doi:10.1136/bmjebm-2022-112197. pmid:37385716

Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar

11.↲

1. Nogrady B

. Australia's approval of MDMA and psilocybin for PTSD and depression is premature, say critics. BMJ2023;382:1599. doi:10.1136/bmj.p1599. pmid:37433614

CrossRefPubMedGoogle Scholar

12.↲

1. Carhart-Harris R,
2. Giribaldi B,
3. Watts R,
4. et al

. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. N Engl J Med2021;384:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa2032994. pmid:33852780

CrossRefPubMedGoogle Scholar

13.↲

1. Ross S,
2. Bossis A,
3. Guss J,
4. et al

. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. J Psychopharmacol2016;30:1165-80. doi:10.1177/0269881116675512. pmid:27909164

CrossRefPubMedGoogle Scholar

14.↲

1. Raison CL,
2. Sanacora G,
3. Woolley J,
4. et al

. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. JAMA2023;330:843-53. doi:10.1001/jama.2023.14530. pmid:37651119

CrossRefPubMedGoogle Scholar

15.↲

1. Hutton B,
2. Salanti G,
3. Caldwell DM,
4. et al

. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med2015;162:777-84. doi:10.7326/M14-2385. pmid:26030634

CrossRefPubMedGoogle Scholar

16.↲

1. Marcantoni WS,
2. Akoumba BS,
3. Wassef M,
4. et al

. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. J Affect Disord2020;277:831-41. doi:10.1016/j.jad.2020.09.007. pmid:33065824

CrossRefPubMedGoogle Scholar

17.↲

1. Thorlund K,
2. Walter SD,
3. Johnston BC,
4. Furukawa TA,
5. Guyatt GH

. Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. Res Synth Methods2011;2:188-203. doi:10.1002/jrsm.46. pmid:26061786

CrossRefPubMedGoogle Scholar

18.↲

1. Higgins JPT,
2. Thomas J,
3. Chandler J,
4. et al

. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3: Higgins JPT; Thomas J; Chandler J; Cumpston M; Li T; Page MJ.*Welch, 2022.

Google Scholar

19.↲

1. Sterne JAC,
2. Savović J,
3. Page MJ,
4. et al

. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898. pmid:31462531

FREE Full TextGoogle Scholar

20.↲

1. Hengartner MP,
2. Plöderl M

. Estimates of the minimal important difference to evaluate the clinical significance of antidepressants in the acute treatment of moderate-to-severe depression. BMJ Evid Based Med2022;27:69-73. doi:10.1136/bmjebm-2020-111600. pmid:33593736

Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar

21.↲

1. Goodwin GM,
2. Aaronson ST,
3. Alvarez O,
4. et al

. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl J Med2022;387:1637-48. doi:10.1056/NEJMoa2206443. pmid:36322843

CrossRefPubMedGoogle Scholar

22.↲

1. Griffiths RR,
2. Johnson MW,
3. Carducci MA,
4. et al

. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. J Psychopharmacol2016;30:1181-97. doi:10.1177/0269881116675513. pmid:27909165

CrossRefPubMedGoogle Scholar

23.↲

1. Davis AK,
2. Barrett FS,
3. May DG,
4. et al

. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry2021;78:481-9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285. pmid:33146667

CrossRefPubMedGoogle Scholar

24.↲

1. Raison CL,
2. Sanacora G,
3. Woolley J,
4. et al

. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. JAMA2023;330:843-53. doi:10.1001/jama.2023.14530. pmid:37651119

CrossRefPubMedGoogle Scholar

25.↲

1. von Rotz R,
2. Schindowski EM,
3. Jungwirth J,
4. et al

. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. EClinicalMedicine2022;56:101809. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101809. pmid:36636296

CrossRefPubMedGoogle Scholar

26.↲

1. Mithoefer MC,
2. Mithoefer AT,
3. Feduccia AA,

4. et al

. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. Lancet Psychiatry2018;5:486-97. doi:10.1016/S2215-0366(18)30135-4. pmid:29728331

CrossRefPubMedGoogle Scholar

27.↲

1. Ot'alora G M,
2. Grigsby J,
3. Poulter B,
4. et al

. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. J Psychopharmacol2018;32:1295-307. doi:10.1177/0269881118806297. pmid:30371148

CrossRefPubMedGoogle Scholar

28.↲

Phillippo DM. multinma: Bayesian network meta-analysis of individual and aggregate data. 2020.

29.↲

1. Bürkner P-C

. brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan. J Stat Softw2017;80:1-28. doi:10.18637/jss.v080.i01.

CrossRefPubMedGoogle Scholar

30.↲

1. Salanti G,
2. Del Giovane C,
3. Chaimani A,
4. Caldwell DM,
5. Higgins JP

. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. PLoS One2014;9:e99682. doi:10.1371/journal.pone.0099682. pmid:24992266

CrossRefPubMedGoogle Scholar

31.↲

1. Dias S,
2. Welton NJ,
3. Caldwell DM,
4. Ades AE

. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Stat Med2010;29:932-44. doi:10.1002/sim.3767. pmid:20213715

CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

32.↲

1. Brignardello-Petersen R,
2. Bonner A,
3. Alexander PE,
4. et al.,
5. GRADE Working Group

. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. J Clin Epidemiol2018;93:36-44. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.10.005. pmid:29051107

CrossRefPubMedGoogle Scholar

33.↲

1. Izcovich A,
2. Chu DK,
3. Mustafa RA,
4. Guyatt G,
5. Brignardello-Petersen R

. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. BMJ2023;381:e074495. doi:10.1136/bmj-2022-074495. pmid:37369385

FREE Full TextGoogle Scholar

34.↲

1. Brignardello-Petersen R,
2. Guyatt GH,
3. Mustafa RA,
4. et al

. GRADE guidelines 33: Addressing imprecision in a network meta-analysis. J Clin Epidemiol2021;139:49-56. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.07.011. pmid:34293434

CrossRefPubMedGoogle Scholar

35.↲

1. Gasser P,
2. Holstein D,
3. Michel Y,
4. et al

. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. J Nerv Ment Dis2014;202:513-20. doi:10.1097/NMD.0000000000000113. pmid:24594678

CrossRefPubMedGoogle Scholar

36.↲

1. Holze F,
2. Gasser P,
3. Müller F,
4. Dolder PC,
5. Liechti ME

. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii study. Biol Psychiatry2023;93:215-23. doi:10.1016/j.biopsych.2022.08.025. pmid:36266118

CrossRefPubMedGoogle Scholar

37.↲

1. Palhano-Fontes F,
2. Barreto D,
3. Onias H,
4. et al

. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. Psychol Med2019;49:655-63. doi:10.1017/S0033291718001356. pmid:29903051

CrossRefPubMedGoogle Scholar

38.↲

1. Mitchell JM,
2. Bogenschutz M,
3. Lilienstein A,
4. et al

. MDMA-assisted therapy for severe ptsd: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Focus (Am Psychiatr Publ)2023;21:315-28. doi:10.1176/appi.focus.23021011. pmid:37404971

CrossRefPubMedGoogle Scholar

39.↲

1. Mithoefer MC,
2. Wagner MT,
3. Mithoefer AT,
4. Jerome L,
5. Doblin R

. The safety and efficacy of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. J Psychopharmacol2011;25:439-52. doi:10.1177/0269881110378371. pmid:20643699

CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

40.↲

1. Wolfson PE,
2. Andries J,
3. Feduccia AA,
4. et al

. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. Sci Rep2020;10:20442. doi:10.1038/s41598-020-75706-1. pmid:33235285

CrossRefPubMedGoogle Scholar

41.↲

1. Chiba H,
2. Oe M,
3. Uchimura N

. Patients with posttraumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder require a higher dose of psychotropic drugs. Kurume Med J2016;62:23-8. doi:10.2739/kurumemedj.MS65010. pmid:26935570

CrossRefPubMedGoogle Scholar

42.↲

1. Li H,
2. Shih M-C,
3. Song C-J,
4. Tu YK

. Bias propagation in network meta-analysis models. Res Synth Methods2023;14:247-65. doi:10.1002/jrsm.1614 pmid:36507611

CrossRefPubMedGoogle Scholar

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/154476/Depressionen-Wirkung-von-Psilocybin-haelt-ueber-sechs-Monate-an?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Depressionen: Wirkung von Psilocybin hält über sechs Monate an

Montag, 23. September 2024

London – **Die zweimalige Gabe der psychedelischen Droge Psilocybin hat in einer randomisierten Studie die Symptome von Patienten mit Majordepression über mindestens 6 Monate gelindert.**

Die Wirkung war mit der täglichen Einnahme von Escitalopram vergleichbar und in einigen Aspekten sogar überlegen, wie die jetzt auf einem Kongress des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) 2024 in Mailand vorgestellten und in EClinicalMedicine (2024; DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102799) publizierten Ergebnissen zeigen.

Das therapeutische Potenzial von Psilocybin, das seit Anfang der 1970er-Jahre zu den verbotenen psychotropen Substanzen gehört, konnte erst in den letzten Jahren in klinischen Studien untersucht werden. Als mögliches Einsatzgebiet gelten Majordepressionen. Das Pilzgift, das im Gehirn die Serotoninrezeptoren des Typs 5-HT2A stimuliert, soll die Empfänglichkeit der Patienten für die Botschaften einer Psychotherapie erhöhen.

Eine der ersten klinischen Studien wurde noch vor der Coronapandemie an einer Klinik des Imperial College London durchgeführt. 59 Patienten im Alter von durchschnittlich 41 Jahren, die unter einer mittelschweren bis schweren Depression litten, wurden auf eine durch Psilocybin unterstützte

Psychotherapie oder eine Behand-lung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram randomisiert.

Die Teilnehmer der Psilocybin-Gruppe nahmen die Droge unter Aufsicht eines Psychologen ein. Am Tag darauf folgte ein psychologisches „Debriefing", das eine Woche später per Telefon oder Skype wiederholt wurde und der Vertiefung der Therapieerfahrungen diente.

Die gleiche Behandlung erfuhren die Teilnehmer der Escitalopram-Gruppe, nur dass die Psilocybindosis bei ihnen einem Placebo entsprach. Beide Gruppen erhielten für die nächsten Wochen Medikamentenkapseln, von denen sie täglich eine einnehmen sollten. Diese enthielten jedoch nur in der Escitalopram-Gruppe den Antidepressivum. An die Psilocybin-Gruppe wurden dagegen Placebos verteilt.

Die Ergebnisse der ersten 6 Wochen hatten Robin Carhart-Harris vom Imperial College London und Mitarbeiter bereits vor drei Jahren im New England Journal of Medicine (2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2032994) vorgestellt. In beiden Gruppen war es in dieser Zeit zu einem Rückgang der depressiven Symptome gekommen.

Im „Quick Inventory of Depressive Symptoma-tology-Self-Report" (QIDS-SR-16), der 16 Aspekte der depressiven Symptomatik abfragt und mit 0 bis 27 Punkten bewertet, war es in der Psilocybin-Gruppe zu einer Verbesserung um 8,0 Punkte gekommen gegenüber einer Verbesserung um 6,0 Punkte in der Escitalopram-Gruppe.

Der Vorteil von 2,0 Punkten hatte mit einem 95-%-Konfidenzintervall von minus 0,9 bis 5,0 Punkten das Signifikanzniveau nicht erreicht. Immerhin hatte die zweimalige Gabe von Psilocybin eine vergleichbare Wirkung erzielt wie die tägliche Einnahme des SSRI, das zu den Standardmedikamenten zur Behandlung der Majordepression gehört.

Jetzt stellen Tommaso Barba vom Imperial College London und Mitarbeiter die Ergebnisse der Nachuntersu-chungen vor. In beiden Gruppen hat die antidepressive Wirkung angehalten. In der Escitalopram-Gruppe lag der QIDS-SR-16 nach 3 Monaten um 6,59 Punkte und nach 6 Monaten um 6,83 Punkte unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn.

In der Psilocybin-Gruppe betrug der Rückgang nach 3 Monaten 6,48 Punkte und nach 6 Monaten 5,27 Punkte. Die Wirkung von Psilocybin hatte demnach etwas nachgelassen, wobei die Differenz von 1,51 Punkten (-1,35 bis 4,38 Punkte) nach 6 Monaten nicht signifikant war. Da die Patienten nicht über die 6 Monate hinaus nach-beobachtet wurden, bleibt offen, wie lange die Wirkung der Psilocybin-Sitzungen anhält.
In einigen Aspekten scheint Psilocybin nach 6 Monaten die bessere Wirkung zu erzielen. Dazu gehören Vorteile in der „Work and Social Adjustment Scale" nach Mundt, die die Funktion im Arbeits- und Sozialleben erfragt, in der „Watts' Connectedness Scale", die sich nach der psychologischen Verbundenheit mit anderen Menschen er-kundigt, und im „Meaning in Life Questionnaire" zur Suche nach einem Lebenssinn.

Darüber hinaus soll sich Psilocybin laut Barba auch positiv auf das Sexualleben ausgewirkt haben, im Gegen-satz zu SSRI, die bei vielen Patienten dazu neigen, die Libido zu senken – hierzu gibt es aber keine Angaben in der Publikation.

Barba sieht insgesamt positive Auswirkungen auf die psychische Gesundheit, die über die Wirkung von SSRI hinausgehen. Die Einschätzung von James Rucker vom Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience am King's College London fällt dagegen verhalten aus. Der Experte bezweifelte, dass Psilocybin dem SSRI über-legen sei.

Er vermutet, dass sich für die Teilnahme an der Studie vor allem Personen mit positiven Vorurteilen gegenüber Psilocybin und negativen Vorurteilen gegenüber herkömmlichen Antidepressiva interessiert haben könnten. Die Nachbeobachtung sei zudem nicht verblindet durchgeführt worden, was zu einer besseren Einschätzung der Wirkung durch die Psilocybin-Anhänger geführt haben könnte.

Rucker gesteht aber zu, dass die Psilocybin-Therapie „ein anderes Behandlungsparadigma" als Escitalopram ist. Eine endgültige Einschätzung sei jedoch erst nach dem Abschluss größerer Studien möglich, die derzeit in Großbritannien, Europa und den USA durchgeführt werden. © rme/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/psychiatrische-therapieverfahren/affektive-stoerungen/psychedelika-und-dissoziativa-in-der-psychiatrie-herausforderung/27620850?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&utm_content=Psychiatrische%20Therapie%20mit%20Psychedelika%20und%20Dissoziativa%20%20%20%20Lichttherapie%20auch%20bei%20nichtsaisonaler%20Depression%20wirksam?&utm_term=2024-10-10&fulltextView=true&tid=TIDP3339333X272E0063BD8846BEA689F03BBDF95166YI4&nl_name=SM_NL_UPDATE_PSYCHIATRIE&nl_date=2024-10-10

28.08.2024 | Psychiatrische Therapieverfahren | Leitthema

Psychedelika und Dissoziativa in der Psychiatrie: Herausforderungen in der Behandlung

verfasst von: Johannes Jungwirth, Francesco Bavato, Prof. Dr. Boris B. Quednow

Erschienen in: Der Nervenarzt | Ausgabe 9/2024

Zusammenfassung

Mit der Entdeckung der antidepressiven Effekte des Ketamins und dem zunehmenden Rückzug der Pharmaindustrie aus der Entwicklung neuer Psychopharmaka ist die psychiatrische Forschung zur klinischen Anwendung von Halluzinogenen in der Psychiatrie in den letzten zwei Dekaden geradezu erblüht. Vielversprechende Befunde zu verschiedenen Therapieansätzen mit Psychedelika, wie Lysergsäurediethylamid (LSD) und Psilocybin, und Dissoziativa, wie Ketamin und Esketamin, haben in den letzten Jahren bei Forscher:innen, Kliniker:innen und Patient:innen große Hoffnungen geweckt, sodass bereits von einer Zeitenwende in der Psychiatrie die Rede war. Als eine der ersten dieser Substanzen wurde intranasales Esketamin im Dezember 2019 in den USA und der EU für die Behandlung der therapieresistenten Depressionen zugelassen, die Schweiz zog 2020 nach. Psilocybin kann seit kurzem in Australien, Kanada und der Schweiz in

Ausnahmefällen für die Depressionsbehandlung eingesetzt werden, während derzeit große Zulassungsstudien mit verschiedenen Psychedelika weltweit auf dem Weg sind. Psychedelika und Ketamin/Esketamin gelten in der medizinischen Anwendung als sicher. Doch wie bei jeder neuen Therapie ist es von entscheidender Bedeutung, neben den Hoffnungen auch die spezifischen Herausforderungen dieser neuen Therapieansätze sorgfältig zu betrachten und zu beurteilen. Überhöhte Erwartungen und eine unzureichende Risiko-Nutzen-Abschätzung schaden den Patient:innen und dem Ansehen der Behandelnden. Während bereits von einem möglichen Paradigmenwechsel in der psychischen Gesundheitsversorgung gesprochen wird, soll in dieser Überblicksarbeit der Fokus bewusst auf die möglichen Risiken der Behandlung und die methodischen Schwächen bisheriger Studien gerichtet werden.

Hintergrund

Klassische Psychedelika sind halluzinogene Substanzen, die durch Stimulation bestimmter Serotoninrezeptoren (vor allem über 5-HT2A) zu einer dosisabhängigen Veränderung der Wahrnehmung, des Bewusstseins und der Emotionsverarbeitung führen [53]. Die wichtigsten Vertreter, die derzeit hinsichtlich ihres Nutzens in der Psychiatrie beforscht werden, sind Psilocybin, Lysergsäurediethylamid (LSD) und Dimethyltryptamin (DMT, Hauptbestandteil des „Ayahuasca"). Erste Metaanalysen ergaben signifikante und schnelle Symptomverbesserungen bei depressiven Erkrankungen und Angststörungen nach Verabreichung von Psilocybin, Ayahuasca oder LSD in Kombination mit Psychotherapie [35, 38, 58].

Eine kürzlich erschienene Übersicht, welche 59 Studien zur Therapie mit Psychedelika inkludierte, zeigte große Effektstärken bei zum Teil schwer zu behandelnden psychiatrischen Erkrankungen wie der (therapieresistenten) Depression, Angst und Depression bei terminaler Krankheit, Substanzgebrauchsstörungen, Zwangsstörungen, Anorexia nervosa und andere. Unter den klassischen Psychedelika zeigte Psilocybin (Hedges' g = 1,49) die stärkste therapeutische Wirkung gefolgt von DMT (Hedges' g = 1,34) und LSD (Hedges' g = 0,65; [78]). Auch die Langzeiteffekte von Psilocybin mit begleitender Psychotherapie erscheinen vielsprechend [29]. Eine neuere Übersichtsarbeit, die 44 Studien umfasste, stufte klassische Psychedelika zudem als sicher und gut verträglich ein [8].

Phencyclidin und Ketamin wurden ursprünglich als Anästhetika entwickelt Dissoziativa, wie Phencyclidin (PCP, „Angel Dust"), Ketamin und sein S(+)-Enantiomer Esketamin, stellen neben den Psychedelika und Delirantia (z. B. Muscimol, Scopolamin) eine weitere Untergruppe von Halluzinogenen dar. PCP und Ketamin wurden ursprünglich als Anästhetika entwickelt. Da diese Substanzen analgetisch und kataplektisch wirken, aber nur eine oberflächliche Narkose bewirken, wurden sie auch als dissoziative Anästhetika bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass Ketamin und Esketamin durch die Blockade des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors im Gehirn ihre psychoaktiven Wirkungen entfalten. Dieser Rezeptortyp spielt eine wesentliche Rolle in der Regulierung synaptischer Plastizität und ist in viele Lern- und Gedächtnisfunktionen eingebunden. Ketamin verstärkt zudem die Dopaminausschüttung und aktiviert, wenn auch schwach, μ-Opioid-Rezeptoren [41, 49].

Eine systematische Untersuchung der Effektivität von Ketamin bei therapieresistenter Depression zeigte über 79 Studien hinweg, dass Ketamin kurzfristig effektiv wirksam ist und dass der Effekt bei wiederholten Behandlungen auch anhalten kann [2]. Darüber hinaus scheint Ketamin auch zur Suizidprävention geeignet zu sein [43]. Jüngste Daten zur Sicherheit

intranasalen Esketamins bei affektiven Störungen deuten auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil hin [54].

Herausforderungen in der Psychedelikabehandlung

Eine grundsätzliche Herausforderung in der Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses von Psychedelika besteht in der Definition eines unerwünschten Ereignisses. Die Unterscheidung zwischen therapeutisch gewünschter Wirkung und potenziell schädlicher Nebenwirkung ist im psychedelischen Kontext nicht immer eindeutig [64]. Auch erfolgte bislang die Erfassung unerwünschter Ereignisse oft lückenhaft und uneinheitlich, sodass das Sicherheitsprofil der Psychedelika derzeit nur unvollständig kartiert ist [8, 64].

Akute Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten akuten Nebenwirkungen nach Psilocybingabe sind Kopfschmerzen (24 %), Übelkeit (22 %) sowie Schwindel und Müdigkeit (jeweils 6 %; [26]). Diese Nebenwirkungen sind in aller Regel leicht bis moderat sowie vorübergehend. In seltenen Fällen können schwerwiegende Nebenwirkungen wie psychotische oder traumatische Erfahrungen (sog. „Bad Trips“) auftreten. Solche intensiven emotionalen Erlebnisse, die mit Angst, Dysphorie und Paranoia einhergehen können, sind in der Regel von kurzer Dauer, könnten aber zu einer vorübergehenden Labilisierung, zu einer Verschlimmerung der Symptome oder einer Retraumatisierung beitragen [22]. Ob „Bad Trips“ auch wertvolle Erfahrungen für den Behandlungsprozess sein können, wird noch diskutiert [25].

Wechselwirkungen mit anderen serotonergen Substanzen können weitere Risiken bergen, jedoch gilt bspw. das Auftreten eines vollen Serotoninsyndroms in Kombination mit serotonergen Antidepressiva als selten oder benigne [42]. Die Kombination von Psychedelika mit Monoaminooxidasehemmern ist wegen eines stark erhöhten Risikos für ein Serotoninsyndroms, mit Lithium wegen eines erhöhten Risikos für einen epileptischen Anfall jedoch kontraindiziert [42].

Subakute und persistierende Nebenwirkungen

Zu den möglichen schweren Nebenwirkungen, die auch nach einer psychedelischen Behandlung auftreten können, gehören psychotische Episoden, halluzinogenbedingte anhaltende Wahrnehmungsstörungen („hallucinogen persisting perception disorder“ [HPPD], auch „Flashbacks“ genannt), klinische Exazerbationen und Suizidalität.

Die Entstehung einer chronischen Psychose nach Verabreichung von Psychedelika ist selten und wird aufgrund strengerer Ausschlusskriterien in klinischen Kontexten kaum beobachtet [79]. Menschen mit genetischer Prädisposition für psychotische oder bipolare Erkrankungen wurden jedoch bislang auch von der Behandlung und klinischen Forschung meist ausgeschlossen [24]. Bei frühen Studien mit LSD zeigte sich bei 1200 Teilnehmern [15] bzw. 247 Teilnehmern [45] jeweils ein einzelner Fall einer psychotischen Reaktion, die länger als 48 h anhielt. Die Prävalenz für die Entwicklung einer Psychose nach einer experimentellen LSD-Verabreichung wird in der Literatur mit einer Spanne von 0,08–4,6 % angegeben, wobei psychiatrische Patient:innen besonders häufig betroffen waren [20]. Im Rahmen moderner Psychedelikastudien scheinen solche Fälle aber seltener beobachtet worden zu sein [79], wahrscheinlich bedingt durch die strengeren, aber möglicherweise nicht immer realistischen Ein- und Ausschlusskriterien. Treten Wochen oder Monate nach Substanzgabe wiederholt und unerwartet halluzinogenartige Wahrnehmungsveränderungen auf, spricht man von einer HPPD („Flashbacks“). Nach der Verabreichung von LSD und Psilocybin berichteten 13 der 142 gesunden Proband:innen (9,2 %) von wiederkehrenden

Flashbacks, wobei in keinem dieser Fälle die Kriterien einer HPPD erfüllt waren und die Phänomene primär als mild wahrgenommen und daher letztlich als nicht klinisch relevant eingeschätzt wurden [51]. Laut einer großen Onlineumfrage erleben jedoch etwa 60 % der LSD-Konsumenten HPPDs und 4 % der Konsumenten berichten von HPPDs, die als psychisch belastend empfunden werden [3]. Insbesondere psychologische Langzeiteffekte werden derzeit in der Erfassung vernachlässigt [9]. Psychologische Risiken, wie die Verschlechterung der Stimmung und der Verlust emotionaler Stabilität, sind wenig untersucht und könnten gravierender sein als bisher angenommen ([9]; siehe auch Fallbeispiel unten). Zudem ist, wie oben beschrieben, die Bewertung psychologischer Effekte, wie die Selbstentgrenzung, die Veränderung der Lebensperspektive und Aufweichung von Abwehrmechanismen, schwierig und bedarf weiterer Untersuchungen [64]. Eine Metaanalyse über drei Studien zeigte jedoch keine stärkere Symptomverschlechterung nach einer Psychedelikabehandlung als in der Standardbehandlung mit Escitalopram (je ca. 10 %; [67]).

Wichtig ist das „Set und Setting", d. h. die mentale Verfassung des Betroffenen und die Umgebung

Es wurde kürzlich im Rahmen einer klinischen Studie berichtet, dass in den Psilocybinbedingungen Suizidideen und selbstverletzenderes Verhalten häufiger auftraten als in der Placebobedingung [26]. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit, welche den Zusammenhang zwischen klassischen Psychedelika und Suizidalität untersuchte [80], wurde jedoch postuliert, dass eine psychedelische Therapie die Suizidalität in bestimmten psychiatrischen Populationen auch verringern könnte. In unsicheren und nicht überwachten Umgebungen scheint eine Therapie mit Psychedelika aber auch suizidales Verhalten auslösen zu können [36]. Epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem nichtmedizinischen Konsum von Psychedelika und Suizidalität untersuchten, berichteten widersprüchliche Befunde [65] oder eher positive Effekte auf die Suizidalität [31]. Diese Beobachtungen weisen auf die Wichtigkeit von „Set und Setting" (d. h. die mentale Verfassung des Betroffenen und die Umgebung) im Hinblick auf den Sicherheitsaspekt sowie auf die Einbettung in einen interdisziplinären Therapieprozess hin.

Abhängigkeitspotenzial

In der suchtmedizinischen Praxis spielen serotonerge Psychedelika aufgrund ihres geringen Abhängigkeitspotenzials kaum eine Rolle [65]. Psychedelika sind aber in der Partyszene sehr verbreitet und ihr Konsum ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Risikoverhaltensweisen und nachteilige gesundheitlichen Folgen verbunden [23].

Studienqualität

Die Qualität der klinischen Psychedelikastudien wird bisher durch verschiedene methodische Herausforderungen begrenzt. Ein grundlegendes Problem ist das Fehlen von Gruppenvergleichen mit aktivem Placebo [11]. Die einzigartigen und sofort wahrnehmbaren psychoaktiven Effekte der Psychedelika lassen sich sowohl durch Studienteilnehmende als auch Forschende leicht erkennen (sog. „funktionelle Entblindung"). Die Benennung dieser Studien als „doppelblind, placebokontrolliert" muss daher hinterfragt werden [10].

Die hohen Erwartungen an psychedelische Substanzen (u. a. ausgelöst durch weltweite affirmative Berichterstattung), besonders gepaart mit einer erhöhten Suggestibilität durch die Substanzen [14], kann bei den Studienteilnehmenden zu starken Placeboeffekten führen [30]. In den Placebogruppen kann dies wiederum durch Enttäuschung zu ausgeprägten negativen Effekten (Noceboeffekt) führen. Die Nutzung dieser Suggestibilität

zur Förderung therapeutischer Placeboeffekte („Super-Placebo“) wurde vorgeschlagen, hat jedoch ethische und wissenschaftliche Grenzen [19]. ***Interessanterweise zeigen die Kurven der meisten veröffentlichten Studien, im Gegensatz zu Studien mit konventionellen Antidepressiva, kaum Verbesserung in der Placebogruppe, was die Bedeutung des Noceboeffektes in diesen Gruppen illustriert (vergleiche [76]).***
In den bisherigen klinischen Studien wurden weder die funktionelle Entblindung noch die Erwartungshaltung jedoch ausreichend berücksichtigt [69].
Viele Psychedelikaforscher weisen zudem eine starke Identifikation mit diesem therapeutischen Ansatz auf [34], was zu einer hohen Behandlungsmotivation führt und auch bei der Entwicklung von Placebo- und Noceboeffekten eine Rolle spielen könnte. Dadurch besteht das Risiko einer Bestätigungsverzerrung („confirmation bias“ oder „experimenter bias“), da die hohen Erwartungen und die große Motivation der Forscher dazu führen können, die Interpretation der Daten bewusst oder unbewusst zu beeinflussen. Darüber hinaus kann es zu einer Selektionsverzerrung kommen, da es sich bei den Studienteilnehmern um therapiemotivierte Personen handelt, die eine positive oder zumindest nicht negative Einstellung zum Konsum von Psychedelika haben (siehe auch [48]).
Diese methodischen Mängel müssten behoben werden, um die Validität und Zuverlässigkeit dieser Forschung zu verbessern und fundierte klinische Empfehlungen abzuleiten.
Ethik
Ethische Herausforderungen der Therapie betreffen insbesondere die individuelle Patient:innenautonomie und gesundheitspolitische Implikationen. Ein Aspekt betrifft die Frage der Einwilligung in die Behandlung („informed consent“; [44**]). Die tiefgreifende, oft als spirituell oder transformativ beschriebene Erfahrung, die durch Psychedelika hervorgerufen wird, führt zu der Frage, inwieweit Patient:innen vollständig verstehen und antizipieren können, worauf sie sich einlassen. Die Fähigkeit, eine informierte Zustimmung zu geben, setzt voraus, dass Patient:innen die potenziellen Risiken und Nebenwirkungen verstehen. Doch bei Therapieformen, die bewusstseinsverändernde Erfahrungen induzieren, wird dieses Verständnis herausgefordert. Wie können wir sicherstellen, dass Patient:innen wirklich verstehen, was eine psychedelische Erfahrung beinhaltet und was sich daraus ergibt [44]?**
Für die negative Instrumentalisierung von Psychedelika gibt es historisch und zeitgenössisch zahllose Beispiele
Psychedelika können die Suggestibilität erhöhen [14] und psychologische Abwehrmechanismen reduzieren [72]. Dies stellt ein potenzielles Risiko dar, da die mediale Aufmerksamkeit, die Idealisierung dieser Substanzen und die geringe Verfügbarkeit von Behandlungsplätzen ein Umfeld schaffen können, in dem die Überhöhung von Therapeut:innen, Elitismus und letztlich Guruismus gedeihen können. Für die negative Instrumentalisierung von Psychedelika in Sekten und bei selbsternannten Gurus gibt es historisch und zeitgenössisch zahllose Beispiele [17, 18]. Hier sind strenge ethische Richtlinien und eine sorgfältige Überwachung erforderlich, um einen potenziellen therapeutischen Machtmissbrauch zu verhindern. Die Erwartung, dass psychedelisch unterstützte Psychotherapie neue Bedeutungen (z. B. neue Selbsterzählungen) schaffen soll, erhöht zudem die Möglichkeit, dass die Therapeut:innen eigene Lebensvorstellungen in die behandelte Person projizieren, insbesondere in einem Kontext erhöhter Suggestibilität [52].
Die Diskussion darüber, ob Psychedelika eigenständig wirken oder von der Wirkung begleitender Psychotherapie abhängig sind, beeinflusst zudem den Regulierungsprozess und stellt eine Herausforderung bei der Standardisierung von Therapieprogrammen dar [27, 28].

Fallbeispiel 1

Ein 52-jähriger Patient mit jahrzehntelanger rezidivierender depressiver Störung nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10) wurde mit einer mittelgradigen Episode vorstellig (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS] 21 Punkte, Beck-Depressions-Inventar [BDI] 17 Punkte). Trotz zahlreicher vorheriger Behandlungen, einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRIs) sowie Augmentation mit Lithium, Quetiapin und Esketamin, zeigte er keine ausreichende Verbesserung. Psychotherapeutische Ansätze hatten ebenfalls keine bedeutsame Linderung gebracht. Eine Diagnostik mittels SKID-2-Interview (Strukturiertes Klinisches Interview für Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) zeigte keine Persönlichkeitsstörung.

Nach Erhalt einer Ausnahmebewilligung durch das schweizerische Bundesamt für Gesundheit wurde eine Behandlung mit Psilocybin initiiert, beginnend mit fünf vorbereitenden Psychotherapiestunden, in denen unter anderem biografische Konflikte, Erwartungen und die Zielsetzung der Behandlung thematisiert wurden. Während der ersten Behandlungssitzung mit 20 mg Psilocybin erlebte der Patient traumartige Visionen und Gefühle der Trauer, die in den Nachbesprechungen als Teil eines Ablöseprozesses besprochen wurden.

Wenige Tage nach der Behandlung verschlechterten sich jedoch seine Symptome signifikant, mit einer Zunahme von innerer Unruhe, Anspannung und Angst (MADRS 26, BDI 26). Der Patient beschrieb sich selbst als „hoffnungslosen Fall". Es erfolgten psychotherapeutische Sitzungen über einen Zeitraum von 3 Monaten ohne eine Verbesserung. Auf Wunsch des Patient:innen wurde schließlich eine zweite Sitzung mit erhöhter Dosis (30 mg) durchgeführt, in der der Patient tiefgreifende Dankbarkeit und Verbundenheit empfand. Außerdem beschrieb er Erkenntnisse, einem „äußeren Ideal nicht hinterherrennen" zu müssen. Er verließ unsere Klinik in deutlich gebessertem Zustand (MADRS 10, BDI 9). Diese positive Wende hielt jedoch nicht an – nach einer familiären Belastungsprobe verschlechterten sich seine Symptome kurz darauf erneut (MADRS 25, BDI 23). Nach einer Stabilisierungsphase mit leichter Verbesserung (MADRS 16, BDI 21) wurde mit dem Patient:innen nach weiteren 4 Monaten eine dritte Psilocybinbehandlung geplant, um den positiven Prozess wieder aufzunehmen.

Die dritte Behandlungssitzung mit 35 mg führte zu einer tiefen emotionalen Auseinandersetzung mit einem bisher unbekannten Trennungsschmerz von seiner Mutter, welche die Familie verlassen hatte, als der Patient ein Kind war. Eine anschließende Besserung der Symptomatik hielt wieder nur wenige Tage an, sodass er einen Monat nach der dritten Behandlung insgesamt von einer Verschlechterung berichtete. Jede Kleinigkeit sei ihm zu viel, er sei sehr enttäuscht von sich und seinem Verlauf. Nichts helfe ihm, er wisse nicht, was er ändern solle. Er habe keine Energie, wolle nicht aus dem Haus gehen, fühle sich nutzlos. Die letzte Psilocybinsitzung sitze ihm „noch in den Knochen" und ähnlich klingende Lieder wie die, die während der Psilocybinbehandlung abgespielt wurden, würden ihn erschrecken und traurig machen (MADRS 25, BDI 22).

Dieses Beispiel unterstreicht die Komplexität der Therapie mit Psychedelika. Es zeigt, dass trotz tiefgreifender Einsichten und vorübergehender Verbesserungen die langfristige Stabilität der Symptomlinderung nicht garantiert ist und in manchen Fällen eine Verschlechterung nach der Behandlung eintreten kann.

Herausforderungen in der Ketaminbehandlung

Eine besondere Herausforderung bei der klinischen Anwendung von Ketamin besteht in der Definition der Dauer der Behandlung. Während die meisten Studien die kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Ketamin nach wenigen Anwendungen bewerteten, legen die aktuellen klinischen Befunde die Notwendigkeit einer längeren Behandlung nahe [68]. Für die langfristige Sicherheit einer verlängerten Ketaminbehandlung im psychiatrischen Kontext liegen erste positive Erkenntnisse vor [46]. Indirekte Hinweise auf potenzielle Nebenwirkungen und neurobiologische Folgen eines chronischen Ketamineinsatzes in anderen klinischen Kontexten (z. B. in der Schmerztherapie) und im Bereich des nichtmedizinischen Gebrauchs sollten aber berücksichtigt werden.

Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der einmaligen Verabreichung von Ketamin sind häufig, wobei sie meistens vorübergehender Natur sind und spontan abklingen. In einer systematischen Überprüfung von 60 klinischen Studien zur Behandlung von Depressionen mit Ketamin waren die häufigsten akuten psychiatrischen Nebenwirkungen dissoziative Zustände, Sedierung, Angst, Unruhe, Reizbarkeit, Euphorie, Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen, Panik und Apathie [66]. Im Allgemeinen berichteten Studien, die den intravenösen Verabreichungsweg nutzten, über mehr psychotomimetische oder dissoziative Nebenwirkungen als Studien, die andere Verabreichungswege nutzten (z. B. oral, subkutan, intramuskulär; [66]). Zu den häufigsten akuten somatischen Nebenwirkungen von Ketamin gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck, Tachykardie, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Brustschmerzen, Schwindel, aber auch Blutdruckabfall und verminderte Herzfrequenz. Im Allgemeinen klangen diese Wirkungen innerhalb von 90 min nach der verabreichten Dosis ab [66]. Höhere Dosen (über den medizinischen Gebrauch hinaus) können zu Nystagmus, Ataxie, Dysarthrie, Muskelsteifheit bis hin zu Krampfanfällen und Koma führen [49].

Nach akuter Gabe beeinträchtigen sowohl intravenöses Ketamin als auch intranasales Esketamin verschiedene kognitive Funktionen [16, 50]. Diese Defizite gehen nach intravenöser Gabe von Ketamin erst nach etwa einem Tag [16], bei intranasaler Gabe bereits nach 2 h wieder auf das Placeboniveau zurück [50].

Subakute und persistierende Nebenwirkungen

Zu den häufigsten verzögerten psychischen Nebenwirkungen des Ketamins gehören Angstzustände, Verschlechterung der Depression, Suizidalität und Hypomanie, wobei unklar ist, ob diese tatsächlich mit der Ketaminbehandlung in Zusammenhang stehen [66]. Die Sicherheit einer langfristigen, wiederholten Ketaminverabreichung, wie sie in der klinischen Praxis zunehmend praktiziert wird, ist bislang aber noch kaum untersucht worden.

Im Rahmen eines andauernden nichtmedizinischen Konsums weist Ketamin psychoseinduzierende Effekte auf, die mit chronischen Veränderungen im Glutamatsystem erklärt werden [75, 77]. Nach kurzzeitiger experimenteller Verabreichung bei mehr als 2000 gesunden Proband:innen konnte hingegen keine anhaltende Psychose beobachtet werden [59]. Es fehlt aber bisher an systematischen Untersuchungen hinsichtlich des Psychoserisikos im Rahmen einer länger andauernden Ketaminbehandlung. Das Risiko einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden psychotischen Erkrankung ist bei der Einnahme von Ketamin erhöht; daher müssen psychotische Störungen zu Beginn der Behandlung abgeklärt werden [37].

Chronischer nichtmedizinischer Gebrauch kann zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führen

Bei chronischem nichtmedizinischem Gebrauch kann Ketamin neurotoxisch wirken und zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn führen [39, 75],

was sich auch in Form kognitiver Defizite, insbesondere im Arbeits- und Langzeitgedächtnis, äußern kann [49]. Ob eine medizinische Langzeitbehandlung die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen kann, muss noch geprüft werden.
Ketamin und seine Metaboliten können leber-, nieren- und blasentoxisch wirken, was zu Unterleibsschmerzen, Dysurie und Hämaturie führen kann [40]. Diagnostisch findet sich bei nichtmedizinischen Konsumenten oft ein verkleinertes Blasenvolumen, eine Verdickung der Blasenwand, eine Dilatation des Harnleiters und perivesikale Entzündungen. Potenziell schwerwiegende und möglicherweise anhaltende toxische Wirkungen auf das Leber- und Nierensystem wurden aber auch bei der wiederholten medizinischen Verabreichung von Ketamin zur Behandlung chronischer Schmerzen gezeigt [5, 40, 55]. Bei Patient:innen, die Esketamin/Ketamin in einer Dosierung erhalten, die den Verschreibungsrichtlinien für Depressionen entspricht, wurden bisher keine schweren Blasen- und Lebererkrankung festgestellt, doch auch diese können leichtere urologische Beschwerden hervorrufen [54].

Abhängigkeitspotenzial

Regelmäßiger nichtmedizinischer Konsum kann in eine Ketamingebrauchsstörung münden, die durch Toleranzentwicklung und ein psychologisches Entzugssyndrom („craving“) gekennzeichnet ist, jedoch nur mit einer begrenzten körperlichen Abhängigkeit oder Entzugssymptomatik einhergeht [33, 49]. Experten schätzen, dass Ketamin ein ähnliches Abhängigkeitspotenzial aufweist wie Cannabis und Alkohol [57]. In Südostasien ist Ketamin eine der am häufigsten gebrauchten Substanzen unter jungen Erwachsenen und Ketaminkonsumstörungen treten in dieser Region viel häufiger auf als in Europa [32]. Der wahrscheinliche Rückgang der Stigmatisierung des Ketaminkonsums durch die medizinische Anwendung [71], der Anstieg der Prävalenz des Freizeitkonsums [21] und sogar Berichte über eine derzeitige Ketamin-Mode („Ketamin-Chic“, [21]) legen nahe, den weiteren Verlauf des nichtmedizinischen Konsums auch in Europa gut im Blick zu behalten.
Das Risiko einer Ketamingebrauchsstörung im Rahmen einer psychiatrischen Behandlung wurde bisher kaum untersucht, aber Fälle von Abhängigkeit durch Selbstmedikation von Depressionen sind bekannt [6]. Es wird daher empfohlen, Ketaminbehandlungen im Hinblick auf den Risiko-Nutzen-Aspekt ähnlich wie medizinische Stimulanzien oder Benzodiazepine zu betrachten [70].

Diskussion

Psychedelika und Ketamin zeigen ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil [54, 68, 78]. Damit stellen sie eine vielsprechende potenzielle Behandlungsoption für verschiedene psychiatrische Indikationen dar. Obwohl die vorhandenen Studienergebnisse ermutigend sind, dürfen die damit verbundenen Herausforderungen und Risiken nicht unterschätzt werden. Die zunehmende Aufmerksamkeit und die Erwartung auf baldige Zulassungsprozesse bedingen die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung ihrer Wirkmechanismen, Wirksamkeit und potenziellen Risiken. Die Hoffnung auf eine baldige Zulassung von Psychedelika wurden aber jüngst durch die Ablehnung von 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA) zur Behandlung der Postraumatischen Belastungsstörung durch die amerikanische Zulassungebehörde FDA getrübt [61]. Studien mit aktiven Placebos und Cross-over-Designs würden zu einer valideren Evidenzlage beitragen

Die somatischen Risiken scheinen für beide Substanzklassen bei therapeutischer Gabe gering zu sein. Bei langfristigem nichtmedizinischem Ketaminkonsum, aber auch im Rahmen einer Ketaminbehandlung im Schmerzkontext sind jedoch relevante Nebenwirkungen auf die Leber- und Blasenfunktion bekannt. Die langfristigen psychologischen und neuropsychiatrischen Effekte sind bei Psychedelika noch nicht ausreichend

erforscht. Während kurzfristige Untersuchungen positive Ergebnisse zeigen, bedarf es langfristiger und spezifischer Beobachtungen, um dauerhafte neurologische Schäden oder Verschlechterungen der psychischen Gesundheit zu bewerten. Die individuelle Anpassung der Therapie an den Patient:innen, das „Set und Setting" und die professionelle Begleitung durch geschultes Personal scheinen entscheidend zu sein, um die Sicherheit und Effektivität der Behandlung zu gewährleisten. Die Integration von Psychedelika in die bestehenden therapeutischen Rahmenwerke und die damit verbundene Standardisierung von Behandlungsprotokollen ist daher eine besondere Herausforderung für die Zukunft. Auch die Rolle der Psychotherapie an den Behandlungseffekten ist bislang nicht ausreichend geklärt und muss Gegenstand weiterer Forschung sein [1].

Ein kritischer Blick auf die Studienqualität offenbart, dass die Identifizierbarkeit von Verum und Placebo (funktionelle Entblindung) die Ergebnisse verzerren könnte [69]. Dies ist in Anbetracht der hohen medialen Präsenz und der damit verbundenen Erwartungshaltung sowohl bei Teilnehmenden als auch bei Forschenden besonders kritisch. Die tatsächliche Wirksamkeit der Substanzen könnte daher durch prononcierte Placeboeffekte überlagert sein. Dies unterstreicht die Bedeutung von Studiendesigns, welche die Effekte von Psychedelika objektiver erfassen können. Der Einsatz aktiver Placebos wie bspw. Niacin oder Methylphenidat, die Erhebung von Erwartung und Verblindungserfolg und Cross-over-Designs zur Verringerung von Noceboeffekten in Vergleichsgruppen würden hier zu einer valideren Evidenzlage beitragen [47, 73].

Auch die ethischen Herausforderungen sind nicht trivial. Psychedelika induzieren tiefgreifende Bewusstseinsveränderungen, deren Auswirkungen von Patient:innen vorab nur schwer vollständig verstanden und antizipiert werden können. Die komplexe Natur dieser Erfahrungen stellt hohe Anforderungen an die Aufklärung und Betreuung von Patient:innen, um sicherzustellen, dass diese die Tragweite und mögliche Konsequenzen ihrer Entscheidung zur Teilnahme an solchen Therapien verstehen. Des Weiteren muss das Potenzial für einen therapeutischen (Macht-)Missbrauch und die daraus resultierende Notwendigkeit regulatorischer Maßnahmen beachtet werden. Die Vergangenheit hat gezeigt, dass die therapeutische Anwendung von Psychedelika zu unsachgemäßen Kontexten führen kann. Eine strenge Überwachung der klinischen Praxis und der Einhaltung ethischer Richtlinien ist daher unerlässlich.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend zeigen Psychedelika und Dissoziativa bisher eine hohe potenzielle Wirksamkeit und ein gutes akutes Sicherheitsprofil. Dennoch bleiben noch viele Fragen insbesondere zu den positiven wie negativen Langzeiteffekten unbeantwortet – bedeutende Forschungslücken, die angesichts der großen Aufmerksamkeit stellenweise unbeachtet bleiben. Dies stellt uns vor ethische, wissenschaftliche und klinische Herausforderungen, die berücksichtigt werden müssen, bevor die klinische Umsetzung in einem breiteren klinischen Kontext erfolgen kann.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

J. Jungwirth erhielt Honorare von Janssen Schweiz. F. Bavato gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht. B.B. Quednow hat eine Forschungsförderung von Reconnect Labs erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.
Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.
Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.
Hinweis des Verlags
Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Literatur

1. Zurück zum Zitat Aday JS, Horton D, Fernandes-Osterhold G et al (2024) Psychedelic-assisted psychotherapy: where is the psychotherapy research? PsychopharmacologyAday JS, Horton D, Fernandes-Osterhold G et al (2024) Psychedelic-assisted psychotherapy: where is the psychotherapy research? Psychopharmacology

2. Zurück zum Zitat Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E et al (2022) Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. J Psychiatr Res 151:693–709PubMedCrossRefAlnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E et al (2022) Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. J Psychiatr Res 151:693–709PubMedCrossRef

3. Zurück zum Zitat Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E et al (2011) Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a Web-based questionnaire. Drug Alcohol Depend 114:61–67PubMedCrossRefBaggott MJ, Coyle JR, Erowid E et al (2011) Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a Web-based questionnaire. Drug Alcohol Depend 114:61–67PubMedCrossRef

4. Zurück zum Zitat Barrett FS, Carbonaro TM, Hurwitz E et al (2018) Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: effects on cognition. Psychopharmacology 235:2915–2927PubMedPubMedCentralCrossRefBarrett FS, Carbonaro TM, Hurwitz E et al (2018) Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: effects on cognition. Psychopharmacology 235:2915–2927PubMedPubMedCentralCrossRef

5. Zurück zum Zitat Bell RF (2012) Ketamine for chronic noncancer pain. Curr Opin Support Palliat Care 6:183–187PubMedCrossRefBell RF (2012) Ketamine for chronic noncancer pain. Curr Opin Support Palliat Care 6:183–187PubMedCrossRef

6. Zurück zum Zitat Bonnet U (2015) Long-Term Ketamine Self-Injections in Major Depressive Disorder: Focus on Tolerance in Ketamine's Antidepressant Response and the Development of Ketamine Addiction. J Psychoactive Drugs 47:276–285PubMedCrossRefBonnet U (2015) Long-Term Ketamine Self-Injections in Major Depressive Disorder: Focus on Tolerance in Ketamine's Antidepressant Response and the Development of Ketamine Addiction. J Psychoactive Drugs 47:276–285PubMedCrossRef

7. Zurück zum Zitat Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A et al (2015) Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. Eur Neuropsychopharmacol 25:483–492PubMedCrossRefBouso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A et al (2015) Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. Eur Neuropsychopharmacol 25:483–492PubMedCrossRef

8. Zurück zum Zitat Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J et al (2022) Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. J Psychopharmacol 36:1100–1117PubMedPubMedCentralCrossRefBreeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J et al (2022) Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. J Psychopharmacol 36:1100–1117PubMedPubMedCentralCrossRef

9. Zurück zum Zitat Bremler R, Katati N, Shergill P et al (2023) Case analysis of long-term negative psychological responses to psychedelics. Sci Rep 13:Bremler R, Katati N, Shergill P et al (2023) Case analysis of long-term negative psychological responses to psychedelics. Sci Rep 13:

10. Zurück zum Zitat Burdick BV, Adinoff B (2013) A proposal to evaluate mechanistic efficacy of hallucinogens in addiction treatment. Am J Drug Alcohol Abuse 39:291–297PubMedCrossRefBurdick BV, Adinoff B (2013) A proposal to evaluate mechanistic efficacy of hallucinogens in addiction treatment. Am J Drug Alcohol Abuse 39:291–297PubMedCrossRef

11. Zurück zum Zitat Butler M, Jelen L, Rucker J (2022) Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? Psychopharmacology 239:3047–3055PubMedPubMedCentralCrossRefButler M, Jelen L, Rucker J (2022) Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? Psychopharmacology 239:3047–3055PubMedPubMedCentralCrossRef

12. Zurück zum Zitat Capela JP, Da Costa Araújo S, Costa VM et al (2013) The neurotoxicity of hallucinogenic amphetamines in primary cultures of hippocampal neurons. Neurotoxicology 34:254–263PubMedCrossRefCapela JP, Da Costa Araújo S, Costa VM et al (2013) The neurotoxicity of hallucinogenic amphetamines in primary cultures of hippocampal neurons. Neurotoxicology 34:254–263PubMedCrossRef

13. Zurück zum Zitat Capela JP, Ruscher K, Lautenschlager M et al (2006) Ecstasy-induced cell death in cortical neuronal cultures is serotonin 2A-receptor-dependent and potentiated under hyperthermia. Neuroscience 139:1069–1081PubMedCrossRefCapela JP, Ruscher K, Lautenschlager M et al (2006) Ecstasy-induced cell death in cortical neuronal cultures is serotonin 2A-receptor-dependent and potentiated under hyperthermia. Neuroscience 139:1069–1081PubMedCrossRef

14. Zurück zum Zitat Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG et al (2014) LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. Psychopharmacology 232:785–794PubMedCrossRefCarhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG et al (2014) LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. Psychopharmacology 232:785–794PubMedCrossRef

15. Zurück zum Zitat Cohen S (1960) Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. J Nerv Ment Dis 130:30–40PubMedCrossRefCohen S (1960) Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. J Nerv Ment Dis 130:30–40PubMedCrossRef

16. Zurück zum Zitat Davis MT, Dellagiogia N, Maruff P et al (2021) Acute cognitive effects of single-dose intravenous ketamine in major depressive and posttraumatic stress disorder. Transl Psychiatry 11:Davis MT, Dellagiogia N, Maruff P et al (2021) Acute cognitive effects of single-dose intravenous ketamine in major depressive and posttraumatic stress disorder. Transl Psychiatry 11:

17. Zurück zum Zitat De Greef K (2022) The Pied Piper of Psychedelic Toads. In: The New Yorker. Advance Magazine Publishers, New YorkDe Greef K (2022) The Pied Piper of Psychedelic Toads. In: The New Yorker. Advance Magazine Publishers, New York

18. Zurück zum Zitat Dupuis D (2021) Psychedelics as Tools for Belief Transmission. Set, Setting, Suggestibility, and Persuasion in the Ritual Use of Hallucinogens. Front Psychol 12:Dupuis D (2021) Psychedelics as Tools for Belief Transmission. Set, Setting, Suggestibility, and Persuasion in the Ritual Use of Hallucinogens. Front Psychol 12:

19. Zurück zum Zitat Dupuis D, Veissière S (2022) Culture, context, and ethics in the therapeutic use of hallucinogens: Psychedelics as active super-placebos? Transcult Psychiatry 59:571–578PubMedCrossRefDupuis D, Veissière S (2022)

Culture, context, and ethics in the therapeutic use of hallucinogens: Psychedelics as active super-placebos? Transcult Psychiatry 59:571–578PubMedCrossRef

20. Zurück zum Zitat El-Mallakh RS, Halpern JH, Abraham HD (2015) Substance Abuse: Hallucinogen- and MDMA-Related Disorders, S 1480–1506El-Mallakh RS, Halpern JH, Abraham HD (2015) Substance Abuse: Hallucinogen- and MDMA-Related Disorders, S 1480–1506

21. Zurück zum Zitat Emcdda (2023) European Drug Report 2023: Trends and Developments. EMCDDA, LissabonEmcdda (2023) European Drug Report 2023: Trends and Developments. EMCDDA, Lissabon

22. Zurück zum Zitat Evans J, Robinson OC, Argyri EK et al (2023) Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. PLoS ONE 18:e293349PubMedPubMedCentralCrossRefEvans J, Robinson OC, Argyri EK et al (2023) Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. PLoS ONE 18:e293349PubMedPubMedCentralCrossRef

23. Zurück zum Zitat Fernández-Calderón F, Cleland CM, Palamar JJ (2018) Polysubstance use profiles among electronic dance music party attendees in New York City and their relation to use of new psychoactive substances. Addict Behav 78:85–93PubMedCrossRefFernández-Calderón F, Cleland CM, Palamar JJ (2018) Polysubstance use profiles among electronic dance music party attendees in New York City and their relation to use of new psychoactive substances. Addict Behav 78:85–93PubMedCrossRef

24. Zurück zum Zitat Food and Drug Administration (2023) Psychedelic Drugs: Considerations for Clinical Investigations Guidance for Industry. In: Food and Drug Administration, Silver SpringFood and Drug Administration (2023) Psychedelic Drugs: Considerations for Clinical Investigations Guidance for Industry. In: Food and Drug Administration, Silver Spring

25. Zurück zum Zitat Gashi L, Sandberg S, Pedersen W (2021) Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. Int J Drug Policy 87:102997PubMedCrossRefGashi L, Sandberg S, Pedersen W (2021) Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. Int J Drug Policy 87:102997PubMedCrossRef

26. Zurück zum Zitat Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al (2022) Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl J Med 387:1637–1648PubMedCrossRefGoodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al (2022) Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl J Med 387:1637–1648PubMedCrossRef

27. Zurück zum Zitat Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA et al (2024) Must Psilocybin Always “Assist Psychotherapy”? Am J Psychiatry 181:20–

25PubMedCrossRefGoodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA et al (2024) Must Psilocybin Always “Assist Psychotherapy”? Am J Psychiatry 181:20–25PubMedCrossRef

28. Zurück zum Zitat Gründer G, Brand M, Mertens LJ et al (2024) Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. Lancet Psychiatry 11:231–236PubMedCrossRefGründer G, Brand M, Mertens LJ et al (2024) Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. Lancet Psychiatry 11:231–236PubMedCrossRef

29. Zurück zum Zitat Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al (2022) Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. J Psychopharmacol 36:151–158PubMedPubMedCentralCrossRefGukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al (2022) Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. J Psychopharmacol 36:151–158PubMedPubMedCentralCrossRef

30. Zurück zum Zitat Hayes C, Wahba M, Watson S (2022) Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? Therapeutic Advances in 12:204512532210908CrossRefHayes C, Wahba M, Watson S (2022) Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? Therapeutic Advances in 12:204512532210908CrossRef

31. Zurück zum Zitat Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB et al (2015) Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. J Psychopharmacol 29:280–288PubMedCrossRefHendricks PS, Thorne CB, Clark CB et al (2015) Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. J Psychopharmacol 29:280–288PubMedCrossRef

32. Zurück zum Zitat Huang M-C, Lin S-K (2020) Ketamine Abuse: Past and Present. In: Hashimoto K, Ide S, Ikeda K (Hrsg) Ketamine. Springer, Singapore, S 1–14Huang M-C, Lin S-K (2020) Ketamine Abuse: Past and Present. In: Hashimoto K, Ide S, Ikeda K (Hrsg) Ketamine. Springer, Singapore, S 1–14

33. Zurück zum Zitat Jansen KL, Darracot-Cankovic R (2001) The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs 33:151–158PubMedCrossRefJansen KL, Darracot-Cankovic R (2001) The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs 33:151–158PubMedCrossRef

34. Zurück zum Zitat Kious B, Schwartz Z, Lewis B (2022) Should we be leery of being Leary? Concerns about psychedelic use by psychedelic researchers. J Psychopharmacol 37:45–48PubMedCrossRefKious B, Schwartz Z, Lewis B (2022)

Should we be leery of being Leary? Concerns about psychedelic use by psychedelic researchers. J Psychopharmacol 37:45–48PubMedCrossRef

35. Zurück zum Zitat Ko K, Kopra EI, Cleare AJ et al (2023) Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 322:194–204PubMedCrossRefKo K, Kopra EI, Cleare AJ et al (2023) Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 322:194–204PubMedCrossRef

36. Zurück zum Zitat Kramer EN, Reddy K, Shapiro B (2023) A suicide attempt following psilocybin ingestion in a patient with no prior psychiatric history. Psychiatry Res Case Reports 2:100118CrossRefKramer EN, Reddy K, Shapiro B (2023) A suicide attempt following psilocybin ingestion in a patient with no prior psychiatric history. Psychiatry Res Case Reports 2:100118CrossRef

37. Zurück zum Zitat Lahti A (1995) Subanesthetic Doses of Ketamine Stimulate Psychosis in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 13:9–19PubMedCrossRefLahti A (1995) Subanesthetic Doses of Ketamine Stimulate Psychosis in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 13:9–19PubMedCrossRef

38. Zurück zum Zitat Leger RF, Unterwald EM (2021) Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 36:20–30PubMedCrossRefLeger RF, Unterwald EM (2021) Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 36:20–30PubMedCrossRef

39. Zurück zum Zitat Liu Y-L, Bavato F, Chung A-N et al (2021) Neurofilament light chain as novel blood biomarker of disturbed neuroaxonal integrity in patients with ketamine dependence. World J Biol Psychiatry 22:713–721PubMedCrossRefLiu Y-L, Bavato F, Chung A-N et al (2021) Neurofilament light chain as novel blood biomarker of disturbed neuroaxonal integrity in patients with ketamine dependence. World J Biol Psychiatry 22:713–721PubMedCrossRef

40. Zurück zum Zitat Liu Y, Lin D, Wu B et al (2016) Ketamine abuse potential and use disorder. Brain Res Bull 126:68–73PubMedCrossRefLiu Y, Lin D, Wu B et al (2016) Ketamine abuse potential and use disorder. Brain Res Bull 126:68–73PubMedCrossRef

41. Zurück zum Zitat Lodge D, Mercier MS (2015) Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. Br J Pharmacol 172:4254–4276PubMedPubMedCentralCrossRefLodge D, Mercier MS (2015) Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. Br J Pharmacol 172:4254–4276PubMedPubMedCentralCrossRef

42. Zurück zum Zitat Malcolm B, Thomas K (2021) Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. Psychopharmacology 239:1881–1891PubMedCrossRefMalcolm B, Thomas K (2021) Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. Psychopharmacology 239:1881–1891PubMedCrossRef

43. Zurück zum Zitat Mann JJ, Michel CA, Auerbach RP (2021) Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review. Am J Psychiatry 178:611–624PubMedPubMedCentralCrossRefMann JJ, Michel CA, Auerbach RP (2021) Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review. Am J Psychiatry 178:611–624PubMedPubMedCentralCrossRef

44. Zurück zum Zitat Marks M, Brendel RW, Shachar C et al (2024) Essentials of Informed Consent to Psychedelic Medicine. JAMA PsychiatryMarks M, Brendel RW, Shachar C et al (2024) Essentials of Informed Consent to Psychedelic Medicine. JAMA Psychiatry

45. Zurück zum Zitat Mcglothlin WH, Arnold DO (1971) LSD revisited: A ten-year follow-up of medical LSD use. Arch Gen Psychiatry 24:35–49PubMedCrossRefMcglothlin WH, Arnold DO (1971) LSD revisited: A ten-year follow-up of medical LSD use. Arch Gen Psychiatry 24:35–49PubMedCrossRef

46. Zurück zum Zitat Mcintyre RS, Bitter I, Buyze J et al (2024) Safety and tolerability of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression. Eur Neuropsychopharmacol 85:58–65PubMedCrossRefMcintyre RS, Bitter I, Buyze J et al (2024) Safety and tolerability of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression. Eur Neuropsychopharmacol 85:58–65PubMedCrossRef

47. Zurück zum Zitat Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F et al (2022) Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Rationale and study design. Neurosci Appl 1:100104CrossRefMertens LJ, Koslowski M, Betzler F et al (2022) Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Rationale and study design. Neurosci Appl 1:100104CrossRef

48. Zurück zum Zitat Metaxa A-M, Clarke M (2024) Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. BMJ e078084:Metaxa A-M, Clarke M (2024) Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. BMJ e078084:

49. Zurück zum Zitat Morgan CJ, Curran HV (2012) Independent Scientific Committee on Drugs. Addiction 107:27–38PubMedCrossRefMorgan CJ, Curran HV

(2012) Independent Scientific Committee on Drugs. Addiction 107:27–38PubMedCrossRef

50. Zurück zum Zitat Morrison RL, Fedgchin M, Singh J et al (2018) Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacology 235:1107–1119PubMedPubMedCentralCrossRefMorrison RL, Fedgchin M, Singh J et al (2018) Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacology 235:1107–1119PubMedPubMedCentralCrossRef

51. Zurück zum Zitat Müller F, Kraus E, Holze F et al (2022) Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. Psychopharmacology 239:1933–1943PubMedPubMedCentralCrossRefMüller F, Kraus E, Holze F et al (2022) Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. Psychopharmacology 239:1933–1943PubMedPubMedCentralCrossRef

52. Zurück zum Zitat Nayak S, Johnson MW (2020) Psychedelics and Psychotherapy. Pharmacopsychiatry 54:167–175PubMedNayak S, Johnson MW (2020) Psychedelics and Psychotherapy. Pharmacopsychiatry 54:167–175PubMed

53. Zurück zum Zitat Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD (2017) Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. Clin Pharmacol Ther 101:209–219PubMedCrossRefNichols DE, Johnson MW, Nichols CD (2017) Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. Clin Pharmacol Ther 101:209–219PubMedCrossRef

54. Zurück zum Zitat Nikayin S, Murphy E, Krystal JH et al (2022) Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. Expert Opin Drug Saf 21:777–787PubMedCrossRefNikayin S, Murphy E, Krystal JH et al (2022) Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. Expert Opin Drug Saf 21:777–787PubMedCrossRef

55. Zurück zum Zitat Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ et al (2011) Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. Pain 152:2173–2178PubMedCrossRefNoppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ et al (2011) Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. Pain 152:2173–2178PubMedCrossRef

56. Zurück zum Zitat Noworyta-Sokołowska K, Kamińska K, Kreiner G et al (2016) Neurotoxic Effects of 5-MeO-DIPT: A Psychoactive Tryptamine Derivative in Rats. Neurotox Res 30:606–619PubMedPubMedCentralCrossRefNoworyta-Sokołowska K,

Kamińska K, Kreiner G et al (2016) Neurotoxic Effects of 5-MeO-DIPT: A Psychoactive Tryptamine Derivative in Rats. Neurotox Res 30:606–619PubMedPubMedCentralCrossRef

57. Zurück zum Zitat Nutt D, King LA, Saulsbury W et al (2007) Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet 369:1047–1053PubMedCrossRefNutt D, King LA, Saulsbury W et al (2007) Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet 369:1047–1053PubMedCrossRef

58. Zurück zum Zitat Perez N, Langlest F, Mallet L et al (2023) Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. Eur Neuropsychopharmacol 76:61–76PubMedCrossRefPerez N, Langlest F, Mallet L et al (2023) Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. Eur Neuropsychopharmacol 76:61–76PubMedCrossRef

59. Zurück zum Zitat Perry EB, Cramer JA, Cho H-S et al (2007) Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. Psychopharmacology 192:253–260PubMedCrossRefPerry EB, Cramer JA, Cho H-S et al (2007) Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. Psychopharmacology 192:253–260PubMedCrossRef

60. Zurück zum Zitat Quednow BB, Kometer M, Geyer MA et al (2011) Psilocybin-Induced Deficits in Automatic and Controlled Inhibition are Attenuated by Ketanserin in Healthy Human Volunteers. Neuropsychopharmacology 37:630–640PubMedPubMedCentralCrossRefQuednow BB, Kometer M, Geyer MA et al (2011) Psilocybin-Induced Deficits in Automatic and Controlled Inhibition are Attenuated by Ketanserin in Healthy Human Volunteers. Neuropsychopharmacology 37:630–640PubMedPubMedCentralCrossRef

61. Zurück zum Zitat Reardon S (2024) MDMA therapy for PTSD rejected by FDA panel. Nature. https://doi.org/10.1038/d41586-024-01622-3CrossRefPubMedReardon S (2024) MDMA therapy for PTSD rejected by FDA panel. Nature. https://doi.org/10.1038/d41586-024-01622-3CrossRefPubMed

62. Zurück zum Zitat Rudin D, Liechti ME, Luethi D (2021) Molecular and clinical aspects of potential neurotoxicity induced by new psychoactive stimulants and psychedelics. Exp Neurol 343:113778PubMedCrossRefRudin D, Liechti ME, Luethi D (2021) Molecular and clinical aspects of potential neurotoxicity induced by new psychoactive stimulants and psychedelics. Exp Neurol 343:113778PubMedCrossRef

63. Zurück zum Zitat Sayalı C, Barrett FS (2023) The costs and benefits of psychedelics on cognition and mood. Neuron 111:614–630PubMedCrossRefSayalı

C, Barrett FS (2023) The costs and benefits of psychedelics on cognition and mood. Neuron 111:614–630PubMedCrossRef

64. Zurück zum Zitat Schlag AK, Aday J, Salam I et al (2022) Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. J Psychopharmacol 36:258–272PubMedPubMedCentralCrossRefSchlag AK, Aday J, Salam I et al (2022) Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. J Psychopharmacol 36:258–272PubMedPubMedCentralCrossRef

65. Zurück zum Zitat Shalit N, Rehm J, Lev-Ran S (2019) Epidemiology of hallucinogen use in the U.S. results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. Addict Behav 89:35–43PubMedCrossRefShalit N, Rehm J, Lev-Ran S (2019) Epidemiology of hallucinogen use in the U.S. results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. Addict Behav 89:35–43PubMedCrossRef

66. Zurück zum Zitat Short B, Fong J, Galvez V et al (2018) Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry 5:65–78PubMedCrossRefShort B, Fong J, Galvez V et al (2018) Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry 5:65–78PubMedCrossRef

67. Zurück zum Zitat Simonsson O, Carlbring P, Carhart-Harris R et al (2023) Assessing the risk of symptom worsening in psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Psychiatry Res 327:115349PubMedPubMedCentralCrossRefSimonsson O, Carlbring P, Carhart-Harris R et al (2023) Assessing the risk of symptom worsening in psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Psychiatry Res 327:115349PubMedPubMedCentralCrossRef

68. Zurück zum Zitat Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Spijker J et al (2022) Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. Lancet Psychiatry 9:907–921PubMedCrossRefSmith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Spijker J et al (2022) Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. Lancet Psychiatry 9:907–921PubMedCrossRef

69. Zurück zum Zitat Soliman PS, Curley DE, Capone C et al (2024) In the new era of psychedelic assisted therapy: A systematic review of study methodology in randomized controlled trials. Psychopharmacology 241:1101–1110PubMedCrossRefSoliman PS, Curley DE, Capone C et al (2024) In the new era of psychedelic assisted therapy: A systematic review of study methodology in randomized controlled trials. Psychopharmacology 241:1101–1110PubMedCrossRef

70. Zurück zum Zitat Swainson J, Klassen LJ, Brennan S et al (2022) Non-parenteral Ketamine for Depression: A Practical Discussion on Addiction Potential and Recommendations for Judicious Prescribing. Cns Drugs 36:239–251PubMedPubMedCentralCrossRefSwainson J, Klassen LJ, Brennan S et al (2022) Non-parenteral Ketamine for Depression: A Practical Discussion on Addiction Potential and Recommendations for Judicious Prescribing. Cns Drugs 36:239–251PubMedPubMedCentralCrossRef

71. Zurück zum Zitat Sznitman SR, Taubman DS (2016) Drug Use Normalization: A Systematic and Critical Mixed-Methods Review. J Stud Alcohol Drugs 77:700–709PubMedCrossRefSznitman SR, Taubman DS (2016) Drug Use Normalization: A Systematic and Critical Mixed-Methods Review. J Stud Alcohol Drugs 77:700–709PubMedCrossRef

72. Zurück zum Zitat Timmermann C, Kettner H, Letheby C et al (2021) Psychedelics alter metaphysical beliefs. Sci Rep 11:22166PubMedPubMedCentralCrossRefTimmermann C, Kettner H, Letheby C et al (2021) Psychedelics alter metaphysical beliefs. Sci Rep 11:22166PubMedPubMedCentralCrossRef

73. Zurück zum Zitat Van Elk M, Fried EI (2023) History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. Therapeutic Advances in 13:Van Elk M, Fried EI (2023) History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. Therapeutic Advances in 13:

74. Zurück zum Zitat Vargas MV, Dunlap LE, Dong C et al (2023) Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. Science 379:700–706PubMedPubMedCentralCrossRefVargas MV, Dunlap LE, Dong C et al (2023) Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. Science 379:700–706PubMedPubMedCentralCrossRef

75. Zurück zum Zitat Vines L, Sotelo D, Johnson A et al (2022) Ketamine use disorder: preclinical, clinical, and neuroimaging evidence to support proposed mechanisms of actions. Intell Med 2:61–68PubMedPubMedCentralCrossRefVines L, Sotelo D, Johnson A et al (2022) Ketamine use disorder: preclinical, clinical, and neuroimaging evidence to support proposed mechanisms of actions. Intell Med 2:61–68PubMedPubMedCentralCrossRef

76. Zurück zum Zitat Von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J et al (2023) Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. eClinicalMedicine 56:101809PubMedCrossRefVon Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J et al (2023) Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. eClinicalMedicine 56:101809PubMedCrossRef

77. Zurück zum Zitat Xu K, Lipsky RH (2014) Repeated ketamine administration alters N-methyl-d-aspartic acid receptor subunit gene expression: Implication of genetic vulnerability for ketamine abuse and ketamine psychosis in humans. Exp Biol Med (Maywood) 240:145–155PubMedCrossRefXu K, Lipsky RH (2014) Repeated ketamine administration alters N-methyl-d-aspartic acid receptor subunit gene expression: Implication of genetic vulnerability for ketamine abuse and ketamine psychosis in humans. Exp Biol Med (Maywood) 240:145–155PubMedCrossRef

78. Zurück zum Zitat Yao Y, Guo D, Lu T-S et al (2024) Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 335:115886PubMedCrossRefYao Y, Guo D, Lu T-S et al (2024) Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 335:115886PubMedCrossRef

79. Zurück zum Zitat Yerubandi A, Thomas JE, Bhuiya NMMA et al (2024) Acute Adverse Effects of Therapeutic Doses of Psilocybin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama Netw Open 7:e245960–e245960PubMedPubMedCentralCrossRefYerubandi A, Thomas JE, Bhuiya NMMA et al (2024) Acute Adverse Effects of Therapeutic Doses of Psilocybin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama Netw Open 7:e245960–e245960PubMedPubMedCentralCrossRef

80. Zurück zum Zitat Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L et al (2021) On the relationship between classic psychedelics and suicidality: a systematic review. Acs Pharmacol Transl Sci 4:436–451PubMedPubMedCentralCrossRefZeifman RJ, Singhal N, Breslow L et al (2021) On the relationship between classic psychedelics and suicidality: a systematic review. Acs Pharmacol Transl Sci 4:436–451PubMedPubMedCentralCrossRef

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/154778/Psychedelika-koennten-Therapieoption-bei-lebensbedrohlichen-Krankheiten-sein?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Psychedelika könnten Therapieoption bei lebensbedrohlichen Krankheiten sein

Freitag, 25. Oktober 2024

Basel – **Menschen mit einer lebensbedrohlichen Krankheit leiden häufig unter Depressionssymptomen und existentiellen Ärzten. Eine Psychedelika-assistierte Therapie mit Psilocybin oder LSD ist möglicherweise eine Therapieoption. Allerdings ist die Studienlage weiterhin dürftig.** Das berichtet ein internationale Arbeits-gruppe in der Cochrane Library or Systematic Reviews (2024: DOI: 10.1002/14651858.CD015383.pub2).

Bei der Psychedelika-assistierten Therapie wird eine psychedelische Substanz wie LSD, Psilocybin oder MDMA („Ecstasy“) unter enger therapeutischer Überwachung durch Ärzte und Ärztinnen und andere eingenommen.
Die Therapie umfasst 3 Behandlungsphasen: Zunächst finden Vorbereitungssitzungen statt, dann folgt die begleitete Einnahme der Substanz. In anschließenden Integrationssitzungen wird die Erfahrung besprochen und reflektiert.
Die Cochrane-Arbeitsgruppe wollte wissen, ob eine solche Psychedelika-assistierte Therapie Ängste, Depres-sionen und existenzielle Probleme wirksamer verbessert als eine Therapie, die auf einem Placebo basiert. Außerdem erfasste die Forschungsgruppe unerwünschte Wirkungen der Therapie.
Die Forscher fanden 6 Studien, in denen eine Psychedelika-assistierte Therapie mit Psilocybin (3 Studien), LSD (2 Studien) und MDMA (eine Studie) getestet wurde. An den Studien nahmen 149 Erwachsene mit Angst-zuständen, Depressionen oder existenziellen Problemen teil.
In der größten Studie wurde Psilocybin an 56 Personen getestet, in den beiden kleinsten Studien wurde Psilo-cybin oder LSD an 12 Personen getestet. Die Studien fanden in den USA und der Schweiz statt und umfassten in den meisten Fällen eine Nachbeobachtung von 6 bis 12 Monaten.
Es zeigte sich: Eine Therapie mit klassischen Psychedelika (Psilocybin, LSD) verringert möglicherweise Ängste und Depressionen und kann möglicherweise existenzielle Ängste lindern. „Die Evidenz ist allerdings unein-heitlich und sehr unsicher“, berichtet die Arbeitsgruppe.
Die Psychedelika-assistierte Therapie mit klassischen Psychedelika verbessert außerdem möglicherweise die Lebensqualität – allerdings ist die Evidenz auch hier laut den Forschern sehr unsicher.
Die Psychedelika-assistierte Therapie scheint gut verträglich zu sein: In den Studien wurden keine schwerwie-genden unerwünschten Wirkungen berichtet. Aber auch hier ist die Evidenz gering. © hil/aerzteblatt.de

https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Hilft-ein-Pilzwirkstoff-gegen-Magersucht-454228.html?utm_term=2024-11-11&utm_source=2024-11-11-AEZ_NL_NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE&utm_medium=email&tid=TIDP3431044X4AA9B295A3C343D0A1A8F10801FFF97FYI4&utm_campaign=AEZ_NL_NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE

Psychische Erkrankungen

Pilzwirkstoff Psilocybin hilft möglicherweise gegen Anorexie

Psilocybin, eine psychedelische Substanz aus Pilzen der Gattung Psilocybe, könnte möglicherweise einer Anorexie entgegenwirken. In einer Studie reduzierte sich bei einigen Teilnehmern die Psychopathologie der Essstörung.

Von Dr. Miriam Sonnet

Veröffentlicht: 07.11.2024, 10:55 Uhr

San Diego. Die Anorexia nervosa ist eine schwerwiegende psychische Erkrankung. **Sie geht mit einer erhöhten Suizidrate und einer um das 18-Fache gesteigerten Sterblichkeitsrate einher.**
Trotz ihrer Schwere gibt es für Erwachsene keine bewährten Behandlungen und keine zugelassenen pharmakologischen Interventionen. **Schätzungen zufolge erreicht weniger als die Hälfte der Betroffenen eine vollständige Genesung.**

Anwendung von Psilocybin ist sicher

Umso bahnbrechender erscheint eine neue Studie, die Forschende um Professorin Stephanie Knatz Peck, University of California, San Diego, letztes Jahr veröffentlichten (Nat Med 2023; online 24. Juli).

Darin hatten sie zehn betroffenen Frauen mit einem mittleren Body Mass Index von 19,7 kg/m2 und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 8,9 Jahren den Pilzwirkstoff Psilocybin gegeben. In einem neuen "Emerging Topic" Artikel veröffentlichte das Team jetzt weitere Informationen darüber, wie die Behandlung mit Psilocybin die Patientinnen beeinflusste (Psychedelics 2024; online 7. November).

Die Frauen erhielten in der Studie eine einmalige Dosis von 25 mg der synthetisch hergestellten Substanz zusätzlich zu einer psychologischen Betreuung. Ziel war es zunächst, die Sicherheit zu bestätigen – was durch die Studie auch gelang.

Bei 40 Prozent reduzierte sich die Psychopathologie

80 Prozent der Patientinnen stuften zudem ihre Psilocybin-Sitzung als eine der fünf bedeutendsten Erfahrungen ihres Lebens ein. 40 Prozent zeigten klinisch signifikante Reduktionen in der Psychopathologie der Essstörung, wobei die Eating disorder examination (EDE)–Scores bereits nach einem Tag Follow-up drastisch sanken und auch nach drei Monaten erhalten blieben.

„Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Psilocybin hilfreich sein könnte, um bei einem Teil der Menschen mit Anorexia nervosa bedeutende psychologische Veränderungen zu unterstützen“, sagt Knatz Peck in einer Pressemitteilung. „***Besonders interessant ist, dass 60 Prozent der Teilnehmenden eine Verringerung der Bedeutung des äußeren Erscheinungsbildes angaben, während 70 Prozent Verbesserungen in der Lebensqualität und Veränderungen im persönlichen Identitätsgefühl feststellten.“******

Die Veränderungen führten aber nicht automatisch dazu, dass sich das Körpergewicht normalisierte.

Wahrnehmung verändert sich

Eine Teilnehmerin beschrieb den Effekt wie folgt: "Es hat mir irgendwie klar gemacht, dass ich den Großteil meines Lebens damit verschwendet habe, meinen Körper zu manipulieren, obwohl das das Unwichtigste an mir ist." Das deutet laut den Autorinnen und Autoren darauf hin, dass die Behandlung zu einer Umstrukturierung der Wahrnehmung, der Werte und einer verringerten Bedeutung von Gewicht/Form bei der Definition des Selbstwerts führte.***

In Interviews berichteten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, dass sie eine Dissoziation von ihrer Essstörung als einen zentralen Teil ihrer Identität erlebten, zusammen mit einer tieferen Verbindung zu sich selbst.

Unklar ist, wie sich die Erkrankten, die ansprachen, von denjenigen, die nicht ansprachen, unterschieden. Umso wichtiger sei es, zu untersuchen, welche Patientinnen und Patienten wahrscheinlich von Psilocybin profitieren.

Obwohl die Ergebnisse vielversprechend sind, zeigen sie auch die Komplexität der Behandlung von Anorexia nervosa auf. Die psychedelische Therapie könnte am besten als Teil eines umfassenden Behandlungsansatzes und nicht als alleinstehende Intervention wirken, so die Forschenden.

***
https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/156126/Therapieresistente-Depression-Psychodelikum-Psilocybin-verbessert-kurzzeitig-Symptome?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Therapieresistente Depression: Psychodelikum Psilocybin verbessert kurzzeitig Symptome

Montag, 2. Dezember 2024

Berlin/Mannheim – **Psilocybin verbessert Symptome von Patienten mit einer therapieresistenten Depression über eine Woche im Vergleich zu einem Placebo. In einem Beobachtungszeitraum von 6 Wochen verringert sich der therapeutische Effekt jedoch.** Die noch unveröffentlichten Daten aus der EPIsoDE-Studie stellte Lea Mertens vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim vorgestern beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) vor.

„Akut gab es ein sehr starkes therapeutisches Ansprechen, was über 6 Wochen aber nicht aufrechterhalten werden konnte“, berichtete Mertens. Als Maß für die Symptomschwere nutzten die Forschenden den Hamilton-Score-17 (HAMD17). Die Skala besteht aus 17 Items, ab einem Punktewert von 25 spricht die Deutsche Leitlinie von einer schweren Depression. **Ziel war eine Verminderung der Skala um 50 % nach 6 Wochen.**

17 % der Teilnehmenden aus der 25 mg Gruppe erreichten dieses Ziel, 12,5 % aus der 5 mg-Gruppe und 10,6 % unter der Einnahme eines Placebos. Stärker war der Effekt 1 Woche nach der Behandlung: Hier erreichten 34 % der Teilnehmenden eine Symptomreduktion um 50 % mit 25 mg Psilocybin. Nach Gabe von 5 mg Psilocybin waren es 10,4 % und nach der Placebobehandlung 6,4 %. Die Odds Ratio von 25 mg Psilocybin im Vergleich zum Placebo betrug 7,6 (95-%-Konfidenzintervall: 2,29 – 34,75).

In einer zweiten Behandlungsrunde nach 6 Wochen erhielten die Teilnehmenden erneut unterschiedliche Dosierungen Psilocybin. Die Personen, die initial ein Placebo erhalten hatten, bekamen nun eine 25 mg Dosis. Weder nach 7 Wochen, 12 Wochen oder 6 Monaten fand sich ein signifikanter Unterschied in der Symptomreduktion zwischen den verschiedenen Behandlungsregimen.

Substanzsitzungen sollen achtsame Innenschau fördern

Verschiedene Studien haben bereits auf eine Wirksamkeit des Psychodelikums bei Depressionen hingedeutet. Der Wirkstoff findet sich natürlicherweise in bestimmten Pilzarten und fällt in Deutschland unter das Betäubungsmittelgesetz. **Psilocybin ist ein sogenanntes Prodrug, was im Körper zu Psilocin umgewandelt wird. Dieses wirkt im Gehirn hauptsächlich an Serotoninrezeptoren, die verantwortlich für den halluzinogenen Effekt sind.**

In den 6 bis 8 Stunden andauernden sogenannten Substanzsitzungen sollen die Teilnehmenden sich im Beisein von einem Therapeutenduo auf eine achtsame Innenschau fokussieren, wie Mertens dem Deutschen Ärzteblatt erklärte. Dazu gehöre das Tragen einer Augenmaske und das Hören von Musik über Kopfhörer.

„Während der Sitzungen geht es erst einmal darum, die Erfahrung zu machen und diese zu erleben – das Einordnen, Analysieren und Verstehen soll erst im Verlauf geschehen“, so Mertens. „Die Therapeuten sind da, um den sicheren Raum zu bieten und vor allem bei schwierigen Erfahrungen zu unterstützen und gegebenenfalls einzugreifen.“ Für den Notfall stehe Bedarfsmedikation in Form von Anxiolytika und Antipsychotika bereit, die in der Regel nicht notwendig sei.

Während des Versuchs traten 4 schwere unerwünschte Wirkungen auf, 2 davon kausal durch Psilocybin. In einem Fall kam es zu einer schweren Panik-

Attacke sowie eine Depersonalisierung, in einem weiteren Fall erlitt ein Teilnehmer eine hypertensive Krise.

Psychodelischer Effekt erschwert Verblindung

Eine besondere Schwierigkeit bei solchen Sitzungen besteht in der Verblindung. „Aufgrund der psychodelischen Effekte ist die Verblindung extrem schwierig", berichtete Mertens auf dem Kongress. Insgesamt vermuteten 74 % der Teilnehmenden korrekt, dass sie Psilocybin erhalten hatten – bei einer hohen Dosis war die Treffgenauigkeit sogar bei 86 %.

144 Personen nahmen an der Studie am Zi und der Psychiatrischen Klinik der Charité in Berlin teil, von denen 6 Patienten den Versuch nicht beendeten. Die Substanzsitzungen waren eingebettet in psychotherapeutische Sitzungen und wöchentliche Safety Calls.

Emotionaler Durchbruch bedeutsam für therapeutischen Effekt

Der antidepressive Wirkmechanismus von Antipsychotika sei noch nicht vollständig geklärt. Was die therapeutisch gewünschte Wirkung und was Nebenwirkungen der psychoaktiven Substanz ist, sei ebenfalls noch nicht klar, wie Mertens auf dem Kongress berichtete. Eine wichtige Rolle scheint das subjektive psychodelische Empfinden zu spielen.

Der Emotional Breakthrough Inventory (EBI), ein entwickeltes Messinstrument zur Erfassung emotionaler Durchbrüche während psychedelischer Erfahrungen, korrelierte mit der Symptomreduktion. „Es gibt eine klare Assoziation zwischen EBI und der Reduktion der Depression, dabei ist es egal ob man das mit 5 mg oder 25 mg Psilocybin oder durch das Setting erreicht", so Mertens. Denn einen direkten Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration im Plasma und dem MASD17 konnten die Forschenden nicht finden. Allerdings gebe es eine Korrelation zwischen der Psilocin-Konzentration im Plasma und dem EBI, erklärte Dennis Scharf vom Zi.

Für wen die Psilocybintherapie von Vorteil ist und wer nicht davon profitiert, ist ebenfalls Gegenstand der Forschung. „**Die Schwere der Erkrankung scheint robust die Reduktion der depressiven Symptomatik vorherzusagen", sagte Michael Koslowski von der psychiatrischen Klinik der Charité. Neben dem HAMD habe man eine Korrelation mit dem allgemeinen Funktionsniveau einer Person, gemessen mithilfe des Global Assessment of Functioning (kurz GAF), und der Erkrankungsdauer gefunden. Letzteres könnte ein Proxy-Marker für Therapieerfahrung sein, gab Koslowski zu bedenken**. Demographische Faktoren wie junges Alter oder Geschlecht hätten– entgegen den Befunden aus Psychotherapie bei Depressionen – keinen prädiktiven Einfluss gehabt. © mim/aerzteblatt.de

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/156278/Psychotherapie-mit-Psilocybin-half-Aerzten-in-der-Pandemie-gegen-Depressionen?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427

Psychotherapie mit Psilocybin half Ärzten in der Pandemie gegen Depressionen

Donnerstag, 12. Dezember 2024

Seattle – **Eine durch die Verabreichung von Psilocybin unterstützte Psychotherapie konnte bei Ärzten und an-deren medizinischen Fachkräften, die während der COVID-19-Pandemie an vorderster Front Patienten versorgten, signifikant Depressionen reduzieren. Das berichten US-Forschende im Fachblatt JAMA Network Open (2024; DOI:** 10.1001/jamanetworkopen.2024.49026).

Das Forschungsteam um Anthony Back von der University of Washington School of Medicine in Seattle begann im Dezember 2021, Ärzte und anderes medizinisches Fachpersonal für die Teilnahme an der Studie zu rekrutie-ren, also mitten in der 2. Pandemiewelle. Zu diesem Zeitpunkt waren in den USA bereits mehr als 800.000 Men-schen an Infektionen mit SARS-CoV-2 verstorben.

Und der Andrang war enorm, rund 2.200 Ärzte und medizinische Fachkräfte aus den gesamten USA bewarben sich für einen der 30 Plätze in der Studie. Letztlich erfolgte die Vergabe per Losverfahren. Sie alle waren direkt an der medizinischen Betreuung von COVID-19-Patienten beteiligt und „hatten Tod und Sterben in einer Häufigkeit und Intensität gesehen, wie sie es zuvor noch nie erlebt hatten", berichtete Back.

Vor der Pandemie war bei keinem der 30 Teilnehmenden jemals eine psychische Erkrankung diagnostiziert worden, aber zu Studienbeginn wiesen sie mittelschwere bis schwere Symptome einer Depression auf. Sie wurden verblindet auf Psilocybin oder Placebo randomisiert.

Back sagte, dass die 30 Ärzte und medizinischen Fachkräfte von Erschöpfung, Vertrauenskrisen, emotiona-ler Distanz Patienten gegenüber, Rückzug von Angehörigen und Kollegen und – bei einigen – auch Zwei-feln an der Weiterführung ihrer ärztlichen Tätigkeit berichteten.

„Einige der Leute, die in die Studie kamen, waren wirklich verzweifelt", sagte er. „Eine Reihe von ihnen sagte: ‚Ich fühle mich wie ein Roboter. Ich weiß, dass ich technisch gesehen die richtigen Dinge mache. Ich weiß, dass ich die richtigen Sachen sage, aber ich sage sie und ich spreche mit den Familien, deren geliebter Mensch stirbt, und ich fühle nichts – und ich weiß, dass etwas nicht stimmt'."

Einmalige Gabe von Psilocybin

In der Studie fanden zunächst 2 Vorbereitungssitzungen statt, anschließend eine einzelne Sitzung mit Verabrei-chung von synthetisiertem Psilocybin in einer Dosis von 25 mg, und danach noch 3 Integrations-sitzungen. Dies reduzierte die Depressionssymptome der Teilnehmenden wirksamer als die gleiche Reihenfolge von Sitzungen mit einem Placebo (100 mg Niacin).

- **Psychogene Drogen:** Wie Ketamin, Scopolamin und Psilocybin Depressionen lindern
- **Lebensbedrohliche Krankheiten:** Psychedelika könnten Therapieoption sein

Die von Psilocybin unterstützte Sitzung wurde von 2 Therapeuten durchgeführt, die Erfahrung in der Verabrei-chung von Psychedelika hatten. Von der ersten Vorbereitungssitzung bis 28 Tage später nahmen die Depres-sionssymptome auf der Mont-gomery-Asberg

Depression Rating Scale (MADRS) in der Psilocybingruppe im Schnitt um 21,33 Punkte ab. In der Placebogruppe lag die Reduktion dagegen nur bei 9,33 Punkten (mittlere Differenz: −12,00; 95-%-KI −17,67 bis −6,33; p<0,001).

Dramatischer Unterschied zur konventionellen Psychotherapie

Die Ergebnisse lieferten Evidenz dafür, so Back, dass sich eine durch die Verabreichung von Psilocybin unter-stützte Therapie „dramatisch" von einer konventionelle Psychotherapie unterscheide. Auch in der Placebogruppe hätten sich die Depressionen verbessert, aber in der Psilocybingruppe seien die Scores viel tiefer und schneller abgesunken – und der Effekt sei nachhaltiger gewesen, ergänzte er.

„Ich denke, dass Psilocybin es ihnen erlaubte, ihre eigenen Gefühle und ihre eigene Situation in einer Art und Weise zu sehen, die es ihnen ermöglichte, mehr Mitgefühl und Verständnis für sich selbst aufzubrin-gen", so Back. „Es war wirksam, weil es ihnen eine neue Perspektive auf das gab, was sie durchmachten, in einer Art und Weise, die es ihnen ermöglichte, etwas zu unternehmen." © nec/aerzteblatt.de

https://www.springermedizin.de/dgppn-2024/depressive-stoerungen/studie-zur-psilocybin-augmentierten-psychotherapie/50269760

03.12.2024 | DGPPN 2024 | Kongressbericht | Nachrichten

Therapieresistente Depression

Studie zur Psilocybin-augmentierten Psychotherapie nicht erfolgreich

verfasst von: Friederike Klein

Zwei deutsche Studienzentren untersuchten, ob die psychedelische Augmentation der Psychotherapie die depressiven Symptome bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD) verbessert. Der primäre Endpunkt wurde allerdings nicht erreicht. **Dabei waren im Studiendesign Herausforderungen vorangegangener Studien berücksichtigt worden, betonte Lea Julia Mertens vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. In der bizentrisch in Mannheim und Berlin durchgeführten Phase-2b-Studie EPIsoDE erhielten die Patientinnen und Patienten mit TRD nach Ausscheichen der bisherigen antidepressiven Medikation bei der ersten augmentierten Psychotherapiesitzung entweder 25 mg Psilocybin, fünf mg Psilocybin (nicht wirksame Dosis) oder 100 mg Nicotinamid als Placebo.** Es gab also zwei Kontrollgruppen, betonte **Mertens. Nach sechs Wochen wurde als primäre Endpunkt das Ansprechen ausgewertet,**

definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Depressionsschwere nach den ersten 17 Items der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) von Studienbeginn bis Woche sechs. In der anschließenden zweiten Sitzung erhielten alle Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppen 25 mg Psilocybin und diejenigen aus dem ursprünglichen 25-mg-Arm entweder 25 mg oder fünf mg Psilocybin. „Alle bekamen mindestens einmal die wirksame Dosis", erklärte Mertes. „Wir haben so mit der Erwartung der Patientinnen und Patienten gespielt."

Kein signifikanter Unterschied in der HAMD17-Reduktion

Auch dieses Studiendesign hatte allerdings nicht vermocht, eine ausreichende Verblindung herbeizuführen. Die 144 Patientinnen und Patienten schätzten meist korrekt ein, ob sie Psilocybin verabreicht bekommen hatten oder nicht.

Nach sechs Wochen – vor der zweiten augmentierten Sitzung – zeigten im Nicotinamid-Arm 10,6%, im Psilocybin-5mg-Arm 12,5% und im Psilocybin-25-mg-Arm 17,0% der Patientinnen und Patienten ein Ansprechen. Der Unterscheid war nicht signifikant; in der logistische Regressionsanalyse war die Behandlungsgruppe kein signifikanter Prädiktor des Therapieansprechens im Sinne des primären Endpunkts.

Dagegen war eine Woche nach der ersten augmentierten Sitzung die Ansprechrate mit 25 mg Psilocybin noch signifikant höhere als mit Nicotinamid gewesen (34,0% vs. 6,4%; p=0,05). Auch der Unterschied in der Ansprechrate der 25-mg-Psilocybin-Gruppe (im Vergleich zur 5-mg-Psilocybin-Gruppe war signifikant (34,0% vs. 10,4%, p=0,0039). Dieses Ansprechen wurde aber nicht über sechs Wochen aufrechterhalten, musste Mertens eingestehen. Der Effekt der zweiten Dosis entsprach dem Verlauf nach der ersten Dosis. Diejenigen, die erst beim zweiten Mal die therapeutische Dosis von Psilocybin erhalten hatten, sprachen darauf nach einer Woche ebenfalls deutlich an, ohne dass es sechs Wochen danach oder nach sechs Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab.

Der relevante Faktor für die antidepressive Wirkung war in allen Studienarmen ein emotionales Durchbruchserleben nach dem Emotional Breakthrough Inventory, ergänzte Mertens. Ein solches psychedelisches Erleben trat mit 25 mg Psilocybin allerdings signifikant häufiger auf als mit der 5-mg-Dosis oder dem Placebo.

Keine erhöhte Suizidgefahr

Während der Studie wurde kontinuierlich die Suizidalität mit der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Zu Studienbeginn wiesen 37% der Patientinnen und Patienten passive Todeswünsche und 23% aktive Suizidgedanken auf. In allen drei Gruppen verschlechterten sich die Suizidgedanken bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten bis Woche sechs und ab Dosis zwei bis sechs Wochen danach. Das zeigt, dass Psilocybin die Suizidalität nicht verschlechterte, aber ein engmaschiges Monitoring aufgrund der relevanten Suizidalität bei TRD immer wichtig ist, kommentierte Mertens. **Typische unerwünschte Ereignisse (UE) der Psilocybin-Augmentation wie Affektänderung, lebendige Phantasien, Kopfschmerzen, Bluthochdruck oder Wahnvorstellungen waren nach der Verabreichung von 25 mg Psilocybin deutlich häufiger als in den**

Kontrollgruppen. In der Postakutphase glichen sich die UE aber in ihrer Häufigkeit in den drei Gruppen an. Ein Patient musste aufgrund einer Panikattacke und Depersonalisierung stationär aufgenommen werden. Bei einem anderen kam es zu einer hypertensiven Krise, die medikamentös beherrscht werden konnte. Beide Patienten erholten sich wieder vollständig.

Alle Beiträge vom Psychiatriekongress finden Sie im DGPPN-Kongressdossier 2024.

basierend auf: DGPPN-Kongress 2024 vom 27.-30. November 2024 in Berlin, Symposium: „Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin bei therapierefraktäer Depression. Ergebnisse einer deutschen klinische Studie“ am 30. November 2024

Literatur
1. Carhart-Harris R et al. N Engl J Med. 2021;384(15):1402-1411
2. Gründer G, Mertens L. N Engl J Med. 2021;385(9):863. doi: 10.1056/NEJMc2108082

https://www.aerzteblatt.de/archiv/242242/Psilocybin-als-krankheitsmodifizierendes-Arzneimittel
MEDIZIN: Übersichtsarbeit
Psilocybin als krankheitsmodifizierendes Arzneimittel
Ein salutogenetischer Ansatz in der Psychiatrie
Psilocybin as a disease-modifying drug—a salutogenic approach in psychiatry
Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 868-74; DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0224
Spangemacher, Moritz; Mertens, Lea J.; Färber, Luca V.; Jungaberle, Andrea; Jungaberle, Henrik; Gründer, Gerhard
Hintergrund: Die Therapie mit sogenannten Psychedelika (zu diesen zählen beispielsweise Psilocybin oder Lysergsäurediethylamid, LSD) gehört aktuell zu den vielversprechendsten Entwicklungen der psychiatrischen Therapie. Da die bisher größte Evidenz für das in Pilzen der Gattung Psilocybe ubiquitär vorkommende Psilocybin vorliegt, konzentriert sich diese Übersicht auf diese Substanz.
Methode: Selektive Literaturrecherche im August 2024 für den Zeitraum seit 1969 in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect unter

Verwendung der Schlüsselbegriffe („Psilocybin“) AND („Long Term Effects“) AND („Mental Disorders“). Der Fokus lag auf randomisierten, kontollierten klinischen Studien (RCTs).
Ergebnisse: Die vorliegenden RCTs legen eine Wirksamkeit vor allem bei Depressionen, einschließlich therapieresistenter Depressionen, nahe. So wurden in den meisten Studien hohe Effektstärken (zum Beispiel Cohen’s d von 0,67 bis 2,6) bei differierenden Nachbeobachtungszeiten und verwendeten Depressionsskalen ermittelt. Weitere Wirksamkeitshinweise finden sich bei Substanzgebrauchsstörungen (insbesondere Alkohol) sowie Angstsymptomatik bei lebensbedrohlichen somatischen Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs. Erste unkontrollierte Studien konnten auch bei anderen Indikationen signifikante Verbesserungen nach Gabe von Psilocybin nachweisen.
Schlussfolgerung: Die Therapie mit Psilocybin unterscheidet sich grundsätzlich von der klassischen Psychopharmakotherapie. **Die potenziell transdiagnostische, schnelle und nachhaltige Wirksamkeit sowie die positive Wirkung auf Dimensionen der psychischen Gesundheit über die Symptomebene oder Psychopathologie hinaus lassen krankheitsmodifizierende und salutogenetische Wirkmechanismen vermuten. Bei der durch Psychedelika unterstützten Psychotherapie könnte es sich erstmals um eine krankheitsmodifizierende Therapie in der Psychiatrie handeln.**

Die Behandlung von Menschen mit psychischen Erkrankungen erfolgt in Deutschland in mehr als 400 psychiatrischen und 250 psychosomatischen Kliniken mit circa 55 000 beziehungsweise 11 000 Betten. Die jährliche Fallzahl liegt bei fast einer Million, sie hat sich seit 1990 mehr als verdoppelt. In keiner anderen medizinischen Disziplin ist die Auslastung der Krankenhausbetten nur annähernd so hoch (etwa 95 %) (1). Hinzu kommt ein enges Netz von ambulanten Therapieangeboten, das dennoch den Bedarf nicht deckt. Die Antidepressiva-Verordnungszahlen haben sich seit 1990 nicht nur in Deutschland mehr als verdoppelt, circa 5 Millionen Deutsche nehmen zu jedem Zeitpunkt ein Antidepressivum ein, und ein Plateau ist nicht erreicht (2). Dabei sind die Prävalenzen für Depressionen und andere psychische Erkrankungen unverändert hoch (3), und gerade in den letzten 15 Jahren scheinen sie sogar bedeutsam zugenommen zu haben (4).
Gleichzeitig ist die Wirksamkeit der verfügbaren Antidepressiva allenfalls moderat (5). Unter naturalistischen Bedingungen sprechen weniger als 50 % der mit einem Selektiven Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI) behandelten Patientinnen und Patienten auf die Behandlung an, und nur 30 % erreichen eine Remission (6). Selbst wenn sich jedoch eine solche Remission auf den üblichen Ratingskalen abbildet, so spiegelt dies für viele Patientinnen und Patienten nicht einen Zustand von psychischer Gesundheit wider, in dem das Individuum ihre oder seine Fähigkeiten entwickeln, den Stress des Alltags bewältigen, produktiv arbeiten und einen Beitrag zu ihrer oder seiner Gemeinschaft leisten kann (7). Nach einer erfolglosen Depressionsbehandlung erreicht nur etwa ein Viertel der Patientinnen

und Patienten nach Umstellung auf ein anderes Antidepressivum eine vollständige Remission (8). Selbst nach vier verschiedenen aufeinanderfolgenden Behandlungen erreichen nur zwei Drittel der Patientinnen und Patienten eine Remission, und die Rückfallraten sind hoch (8). Darüber hinaus erhalten viele Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen eine Langzeitbehandlung, obwohl diese ihre Symptome nur unzureichend kontrolliert und zu erheblichen Nebenwirkungen führt. Es gibt schließlich Hinweise, dass eine medikamentöse Behandlung zu einer Behandlungsresistenz führt (9), die sich bei 20–30 % der Patientinnen und Patienten im Behandlungsverlauf entwickelt (10). Auch kann der langfristige Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst werden; nach dem Absetzen eines Antidepressivums wird die Zeit bis zum Rezidiv gegenüber dem naturalistischen Krankheitsverlauf deutlich verkürzt (11). Nur eine oder einer von drei Patientinnen und Patienten schätzt den Nutzen eines Antidepressivums höher ein als die mit der Einnahme verbundenen Risiken und Nebenwirkungen (12).

Fast alle psychischen Erkrankungen gelten in pathogenetischer Sichtweise zudem als chronisch: Sind sie einmal eingetreten, gilt die Behandlung nach der Reduktion des akuten Leidens der Verhinderung des Rezidivs und erst in zweiter Linie der vollständigen Gesundung der Betroffenen.

Alle verfügbaren Psychopharmaka müssen als symptomatische Therapien betrachtet werden. Ihr Einsatz folgt der Annahme, dass psychischen Erkrankungen spezifische molekulare Dysfunktionen zugrunde liegen und dass diese mit einer kontinuierlichen medikamentösen Therapie behandelt werden können (in Analogie zum Beispiel zum Typ-1-Diabetes). Psychische Erkrankungen gelten nach diesem Konzept als „Stoffwechselstörungen des Gehirns“. „Klassische“ Antidepressiva aber beseitigen nicht die Ursache der Störung oder modifizieren grundsätzlich den Krankheitsverlauf. Dabei wird die lange vertretene Serotonin- beziehungsweise Monoaminhypothese der Depression, die nach der Entwicklung der gängigen Antidepressiva von deren Wirkmechanismus abgeleitet wurde und als ihren ätiologischen Ursprung einen Serotoninmangel postulierte, heute zunehmend in Zweifel gezogen (13). **In der Behandlung psychischer Erkrankungen fehlt es jedoch an krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Ansätzen und einem salutogenetischen Gesamtkonzept. Krankheitsmodifikation impliziert dabei nicht nur die Behandlung der biologischen Ursachen einer Erkrankung, sondern auch die Reduktion der Mortalität sowie die langfristige Vermeidung von Hospitalisierungen (14). Salutogenese ist ein Konzept, das den Ursprung von Gesundheit erforscht und anstrebt, die Faktoren zu verstehen, die dazu beitragen, dass Menschen in der Gegenwart von Stressoren Resilienz entwickeln, die sie in die Lage versetzen gesund zu bleiben oder wieder gesund zu werden. Im Gegensatz zur Pathogenese, die sich mit der Entstehung von Krankheit befasst, betrachtet die Salutogenese die Quellen von Wohlbefinden und Gesundheit (15, 16).**

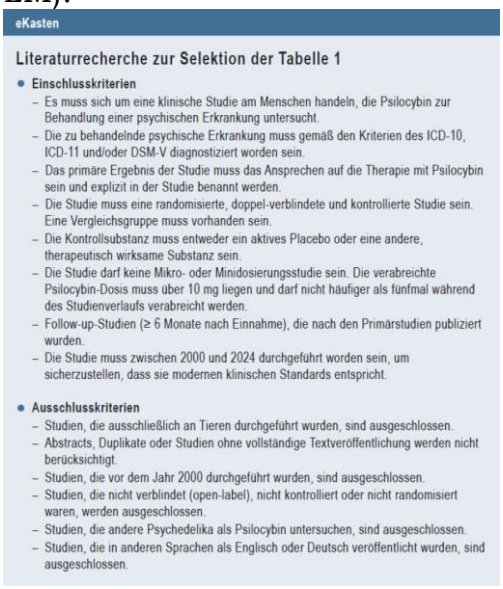
Ausgerechnet klassische (oder serotonerge) Psychedelika könnten die Kriterien der Krankheitsmodifikation erfüllen. Bemerkenswert ist dies, weil deren Erforschung bereits vor mehr als siebzig Jahren begann und dann jahrzehntelang fast zum Stillstand kam, weil sie durch eine

Regulierung mit Einordnung als „Schedule I Substances“ im Rahmen der UN Convention on Psychotropic Substances (Wien, 1971) als „Substanzen ohne evidenzbasierten medizinischen Nutzen“ deklariert wurden. Dementsprechend werden im deutschen Betäubungsmittelrecht Substanzen wie Psilocybin weiterhin als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel geführt. Klassische Psychedelika, zu denen Tryptamine wie Psilocybin gehören, können tiefgreifende Veränderungen der Wahrnehmung, des emotionalen Erlebens und des Bewusstseins induzieren (17). **Pharmakologisch verbindet sie ihre hohe Bindungsaffinität und (partial)-agonistische Wirkung am 5-HT2A-Serotoninrezeptor, die für die spezifischen psychedelischen Effekte wie zum Beispiel erhöhte Sinneswahrnehmung, Ich-Auflösung sowie intensivierte Emotionen, auch „psychedelische Erfahrung“ genannt, verantwortlich ist (18). Psilocybin (4-Phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamin) stellt den bedeutendsten psychoaktiven Wirkstoff in halluzinogenen Pilzen dar, insbesondere in jenen der Gattung der Kahlköpfe (Psilocybe), die weltweit in der Natur vorkommen. Natürliche psychedelische Substanzen werden von indigenen Kulturen seit mehreren Jahrtausenden in psychospirituellen und medizinischen Ritualen genutzt. Im Rahmen des Freizeitkonsums werden sie bis heute auch als Rauschmittel genutzt (17).**
Klassische Psychedelika, dabei vor allem Psilocybin, werden aktuell zur Behandlung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen mit teilweise vielversprechenden Ergebnissen untersucht. Auch wenn methodische Schwächen wie die fehlende effektive Verblindung sowie bisher noch moderate Fallzahlen die Aussagekraft der bisherigen Evidenz schmälern, könnte es sich um eine der aussichtsreichsten Entwicklungen der letzten Jahrzehnte im Bereich der psychiatrischen Therapie handeln.
In mehreren Indikationen wurde beobachtet, dass die Qualität und Intensität der akuten subjektiven Erfahrung unter Psychedelika mit dem Therapieansprechen assoziiert sind (19). Aufgrund ihrer Kontextsensitivität (20) werden Psychedelika in aktuellen klinischen Studien immer in einem unterstützenden, psychotherapeutischen „Setting“ und unter therapeutischer Begleitung verabreicht. Inwieweit die psychotherapeutische Einbettung der medikamentösen Gabe und der regelhaft damit einhergehenden psychedelischen Erfahrung essenziell für deren Wirksamkeit ist, wird aktuell intensiv diskutiert. Ebenfalls unklar ist, welche Qualität der akuten Erfahrung förderlich ist und was die mittel- und langfristigen neurobiologischen Effekte der psychedelischen Erfahrung sind. Erste präklinische Daten zeigen, dass bei Mäusen nach Verabreichung von Psilocybin kritische Lernperioden, die zum Beispiel essenziell für die Entwicklung sozialer Kompetenzen sind, wieder geöffnet werden (21). Früh erlernte kognitive und emotionale Mechanismen können in diesem Sinne „neu erlernt“ werden. Es liegt nahe zu vermuten, dass beim Menschen nach der Einnahme in ähnlicher Weise ein therapeutisches Fenster geöffnet wird, in welchem analog zum Tier eine Art der Metaplastizität gefördert wird. Metaplastizität beschreibt, wie leicht oder schwer es für eine Synapse ist, neuroplastisch zu werden, abhängig von früheren Erfahrungen oder Aktivitäten. Beim Menschen gibt es zudem erste Hinweise, dass Psilocybin neurobiologisch grundlegend anders wirkt als SSRI (22, 23).

Zwar haben auch SSRI neuroplastische Effekte (24), diese scheinen präklinisch aber deutlich weniger ausgeprägt als jene, die nach Psilocybin zu beobachten sind (25, 26). Auch wenn die ursächlichen Kernfaktoren der meisten psychischen Erkrankungen noch größtenteils unbekannt sind, könnte dies die neurobiologische Grundlage eines distinkten, transdiagnostischen Effekts von Psilocybin sein, der letztendlich zu Krankheitsmodifikation führt. Dabei ist einzuräumen, dass auch klassische Psychopharmaka (zum Beispiel Antidepressiva, Antipsychotika), wahrscheinlich basierend auf ihren vielfältigen pharmakologischen Wirkungen, transdiagnostische Wirkungen entfalten, also gleiche Krankheitsdimensionen bei unterschiedlichen Erkrankungen günstig beeinflussen. In dieser selektiven Literaturübersicht wird die Studienlage zu Psilocybin bei der Behandlung psychischer Erkrankungen dargestellt.

Methodik

Im September 2024 erfolgte die Durchführung der Suche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect unter Verwendung der Schlüsselbegriffe („Psilocybin“) AND („Long Term Effects“) AND („Mental Disorders“). Bei der selektiven Auswahl der eingeschlossenen Studien wurde auf klinische, kontrollierte Studien fokussiert, um die Relevanz für die klinische Praxis zu gewährleisten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind im *eKasten* aufgeführt. Die Extraktion sowie Selektion der Daten erfolgte unabhängig voneinander durch zwei der Autorinnen und Autoren (MS und LM).


eKasten

Literaturrecherche zur Selektion der Tabelle 1

- **Einschlusskriterien**
  - Es muss sich um eine klinische Studie am Menschen handeln, die Psilocybin zur Behandlung einer psychischen Erkrankung untersucht.
  - Die zu behandelnde psychische Erkrankung muss gemäß den Kriterien des ICD-10, ICD-11 und/oder DSM-V diagnostiziert worden sein.
  - Das primäre Ergebnis der Studie muss das Ansprechen auf die Therapie mit Psilocybin sein und explizit in der Studie benannt werden.
  - Die Studie muss eine randomisierte, doppel-verblindete und kontrollierte Studie sein. Eine Vergleichsgruppe muss vorhanden sein.
  - Die Kontrollsubstanz muss entweder ein aktives Placebo oder eine andere, therapeutisch wirksame Substanz sein.
  - Die Studie darf keine Mikro- oder Minidosierungsstudie sein. Die verabreichte Psilocybin-Dosis muss über 10 mg liegen und darf nicht häufiger als fünfmal während des Studienverlaufs verabreicht werden.
  - Follow-up-Studien (≥ 6 Monate nach Einnahme), die nach den Primärstudien publiziert wurden.
  - Die Studie muss zwischen 2000 und 2024 durchgeführt worden sein, um sicherzustellen, dass sie modernen klinischen Standards entspricht.
- **Ausschlusskriterien**
  - Studien, die ausschließlich an Tieren durchgeführt wurden, sind ausgeschlossen.
  - Abstracts, Duplikate oder Studien ohne vollständige Textveröffentlichung werden nicht berücksichtigt.
  - Studien, die vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, sind ausgeschlossen.
  - Studien, die nicht verblindet (open-label), nicht kontrolliert oder nicht randomisiert waren, werden ausgeschlossen.
  - Studien, die andere Psychedelika als Psilocybin untersuchen, sind ausgeschlossen.
  - Studien, die in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden, sind ausgeschlossen.

eKasten

Literaturrecherche zur Selektion der Tabelle 1

Bild vergrößern Alle Bilder

Ergebnisse

Von den ursprünglich ermittelten 161 Artikeln wurden 12 Artikel nach der Überprüfung von Titel, Zusammenfassung und Volltext eingeschlossen *(Tabelle 1)*. Die aktuell größte Evidenz liegt für Psilocybin in der Behandlung von unipolaren depressiven Störungen, inklusive therapieresistenter Depression (TRD), vor *(Tabelle 1)*. Weitere Wirksamkeitshinweise fanden sich in randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Substanzgebrauchsstörungen sowie

Angsterkrankungen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen. Hier kam es gleichzeitig zu einer Besserung von depressiver Symptomatik und vice versa. Erste explorative offene Studien konnten auch bei anderen Indikationen signifikante Verbesserungen nach Psilocybin nachweisen *(Tabelle 2)*.

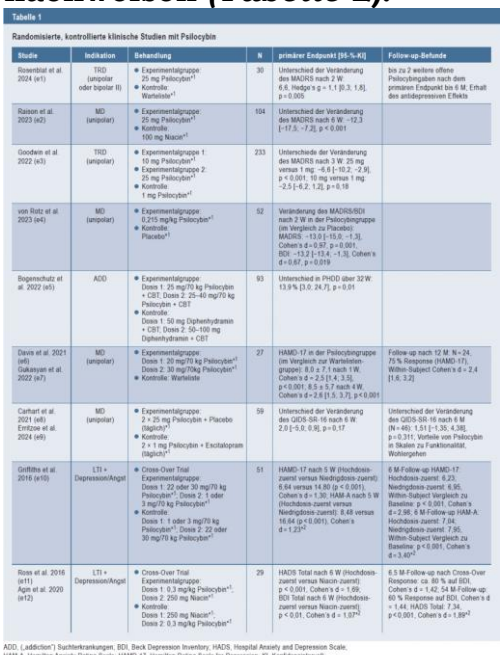


Tabelle 1

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit Psilocybin

Studie	Indikation	Behandlung	N	primärer Endpunkt [95-%-KI]	Follow-up-Befunde
Rosenblat et al. 2024 (e1)	TRD (unipolar oder bipolar II)	• Experimentalgruppe: 25 mg Psilocybin*1 • Kontrolle: Warteliste*1	30	Unterschied der Veränderung des MADRS nach 2 W: 6,6, Hedge's g = 1,1 [0,3; 1,8], p = 0,005	bis zu 2 weitere offene Psilocybingaben nach dem primären Endpunkt bis 6 M; Erhalt des antidepressiven Effekts
Raison et al. 2023 (e2)	MD (unipolar)	• Experimentalgruppe: 25 mg Psilocybin*1 • Kontrolle: 100 mg Niacin*2	104	Unterschied der Veränderung des MADRS nach 6 W: −12,3 [−17,5; −7,2], p < 0,001	
Goodwin et al. 2022 (e3)	TRD (unipolar)	• Experimentalgruppe 1: 10 mg Psilocybin*1 • Experimentalgruppe 2: 25 mg Psilocybin*1 • Kontrolle: 1 mg Psilocybin*2	233	Unterschiede der Veränderung des MADRS nach 3 W: 25 mg versus 1 mg: −6,6 [−10,2; −2,9], p < 0,001; 10 mg versus 1 mg: −2,5 [−6,2; 1,2], p = 0,19	
von Rotz et al. 2023 (e4)	MD (unipolar)	• Experimentalgruppe: 0,215 mg/kg Psilocybin*1 • Kontrolle: Placebo*1	52	Veränderung des MADRS/BDI nach 2 W in der Psilocybingruppe (im Vergleich zu Placebo): MADRS: −13,0 [−15,0; −1,3], Cohen's d = 0,97, p < 0,001; BDI: −13,2 [−13,4; −1,3], Cohen's d = 0,67, p = 0,019	
Bogenschutz et al. 2022 (e5)	ADD	• Experimentalgruppe: Dosis 1: 25 mg/70 kg Psilocybin + CBT; Dosis 2: 25–40 mg/70 kg Psilocybin + CBT • Kontrolle: Dosis 1: 50 mg Diphenhydramin + CBT; Dosis 2: 50–100 mg Diphenhydramin + CBT	93	Unterschied in PHDD über 32 W: 13,9 % [3,0; 24,7], p = 0,01	
Davis et al. 2021 (e6) Gukasyan et al. 2022 (e7)	MD (unipolar)	• Experimentalgruppe: Dosis 1: 20 mg/70 kg Psilocybin*3 Dosis 2: 30 mg/70kg Psilocybin*3 • Kontrolle: Warteliste	27	HAMD-17 in der Psilocybingruppe (im Vergleich zur Wartelisten-gruppe): 8,0 ± 7,1 nach 1 W; Cohen's d = 2,5 [1,4; 3,5], p < 0,001; 8,5 ± 5,7 nach 4 W, Cohen's d = 2,6 [1,5; 3,7], p < 0,001	Follow-up nach 12 M: N = 24, 75 % Response (HAMD-17), Within-Subject Cohen's d = 2,4 [1,6; 3,2]
Carhart et al. 2021 (e8) Erritzoe et al. 2024 (e9)	MD (unipolar)	• Experimentalgruppe: 2 × 25 mg Psilocybin + Placebo (täglich)*1 • Kontrolle: 2 × 1 mg Psilocybin + Escitalopram (täglich)*1	59	Unterschied der Veränderung des QIDS-SR-16 nach 6 W: 2,0 [−5,0; 0,9], p = 0,17	Unterschied der Veränderung des QIDS-SR-16 nach 6 M (N = 46): 1,51 [−1,35; 4,38], p = 0,311; Vorteile von Psilocybin in Skalen zu Funktionalität, Wohlergehen
Griffiths et al. 2016 (e10)	LTI + Depression/Angst	• Cross-Over Trial Experimentalgruppe: Dosis 1: 22 oder 30 mg/70 kg Psilocybin*1; Dosis 2: 1 oder 3 mg/70 kg Psilocybin*1 • Kontrolle: Dosis 1: 1 oder 3 mg/70 kg Psilocybin*1; Dosis 2: 22 oder 30 mg/70 kg Psilocybin*1	51	HAMD-17 nach 5 W (Hochdosis-zuerst versus Niedrigdosis-zuerst): 6,64 versus 14,80 (p < 0,001), Cohen's d = 1,30; HAM-A nach 5 W (Hochdosis-zuerst versus Niedrigdosis-zuerst): 8,48 versus 16,64 (p < 0,001), Cohen's d = 1,23*2	6 M-Follow-up HAMD-17: Hochdosis-zuerst: 6,23, Niedrigdosis-zuerst: 6,95, Within-Subject Vergleich zu Baseline: p < 0,001, Cohen's d = 2,96; 6 M-Follow-up HAM-A: Hochdosis-zuerst: 7,04, Niedrigdosis-zuerst: 7,95, Within-Subject Vergleich zu Baseline: p < 0,001, Cohen's d = 3,40*2
Ross et al. 2016 (e11) Agin et al. 2020 (e12)	LTI + Depression/Angst	• Cross-Over Trial Experimentalgruppe: Dosis 1: 0,3 mg/kg Psilocybin*1; Dosis 2: 250 mg Niacin*2 • Kontrolle: Dosis 1: 250 mg Niacin*2; Dosis 2: 0,3 mg/kg Psilocybin*1	29	HADS Total nach 5 W (Hochdosis-zuerst versus Niacin-zuerst): p < 0,001, Cohen's d = 1,69; BDI Total nach 6 W (Hochdosis-zuerst versus Niacin-zuerst): p < 0,01, Cohen's d = 1,07*3	6,5 M-Follow-up nach Cross-Over Response: ca. 80 % auf BDI, Cohen's d = 1,42; 54 M-Follow-up: 60 % Response auf BDI, Cohen's d = 1,44, HADS Total: 7,34, p < 0,001, Cohen's d = 1,89*3

ADD, („addiction") Suchterkrankungen; BDI, Beck Depression Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD-17, Hamilton Rating Scale for Depression; KI, Konfidenzintervall; LTI, lebensbedrohliche Erkrankungen; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MD, Major Depression; M, Monate; N, Stichprobengröße; PHDD, „percentage heavy drinking days"; QIDS-SR-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology; TRD, behandlungsresistente Depression; W, Wochen
*1 begleitende unterstützende Psychotherapie oder „psychological support" mit Vorbereitungs- und Integrationssitzungen
*2 kein primärer Endpunkt von den Autorinnen und Autoren deklariert, Selektion der gewählten Endpunkte aus Gründen der Vergleichbarkeit

Tabelle 1
Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit Psilocybin
Bild vergrößern Alle Bilder

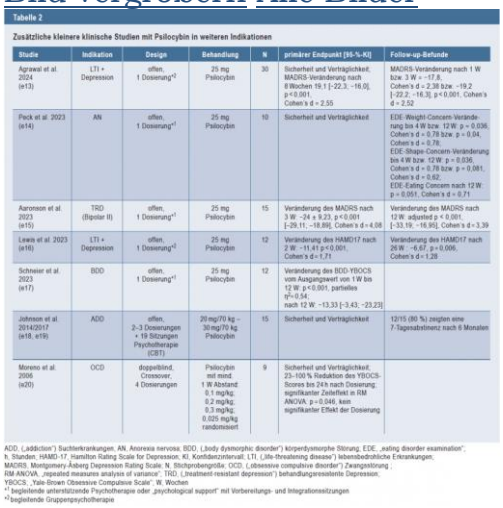


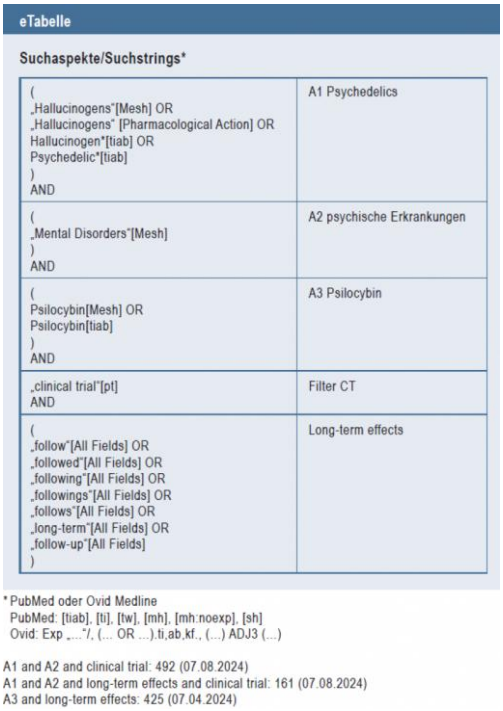
Tabelle 2

Zusätzliche kleinere klinische Studien mit Psilocybin in weiteren Indikationen

Studie	Indikation	Design	Behandlung	N	primärer Endpunkt [95-%-KI]	Follow-up-Befunde
Agrawal et al. 2024 (e13)	LTI + Depression	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	30	Sicherheit und Verträglichkeit; MADRS-Veränderung nach 6 Wochen 19,1 [−22,3; −16,0], p < 0,001, Cohen's d = 2,55	MADRS-Veränderung nach 1 W bzw. 3 W: −17,8; Cohen's d = 2,38 bzw. −19,2 [−22,2; −16,3], p < 0,001, Cohen's d = 2,52
Peck et al. 2023 (e14)	AN	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	10	Sicherheit und Verträglichkeit	EDE-Weight-Concern-Veränderung bis 4 W bzw. 12 W: p = 0,036, Cohen's d = 0,79 bzw. p = 0,04, Cohen's d = 0,78; EDE-Shape-Concern-Veränderung bis 4 W bzw. 12 W: p = 0,036, Cohen's d = 0,78 bzw. p = 0,081, Cohen's d = 0,62; EDE-Eating Concern nach 12 W: p = 0,051, Cohen's d = 0,71
Aaronson et al. 2023 (e15)	TRD (Bipolar II)	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	15	Veränderung des MADRS nach 3 W: −24 ± 9,23, p < 0,001 [−29,11; −18,89], Cohen's d = 4,08	Veränderung des MADRS nach 12 W: adjustiert p < 0,001, [−33,19; −16,95], Cohen's d = 3,39
Lewis et al. 2023 (e16)	LTI + Depression	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	12	Veränderung des HAMD17 nach 2 W: −11,41 p < 0,001, Cohen's d = 1,71	Veränderung des HAMD17 nach 26 W: −6,67, p = 0,006, Cohen's d = 1,29
Schneier et al. 2023 (e17)	BDD	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	12	Veränderung des BDD-YBOCS vom Ausgangswert von 1 W bis 12 W: p < 0,001, partielles η^2 = 0,54; nach 12 W: −13,33 [−3,43; −23,23]	
Johnson et al. 2014/2017 (e18, e19)	ADD	offen, 2–3 Dosierungen + 19 Sitzungen Psychotherapie (CBT)	20 mg/70 kg – 30 mg/70 kg Psilocybin	15	Sicherheit und Verträglichkeit	12/15 (80 %) zeigten eine 7-Tagesabstinenz nach 6 Monaten
Moreno et al. 2006 (e20)	OCD	doppelblind, Crossover, 4 Dosierungen	Psilocybin mit mind. 1 W Abstand: 0,1 mg/kg; 0,2 mg/kg; 0,3 mg/kg; 0,025 mg/kg randomisiert	9	Sicherheit und Verträglichkeit; 23–100 % Reduktion des YBOCS-Scores bis 24 h nach Dosierung; signifikanter Zeiteffekt in RM ANOVA: p = 0,046, kein signifikanter Effekt der Dosierung	

ADD, („addiction") Suchterkrankungen; AN, Anorexia nervosa; BDD, („body dysmorphic disorder") körperdysmorphe Störung; EDE, „eating disorder examination"; h, Stunden; HAMD-17, Hamilton Rating Scale for Depression; KI, Konfidenzintervall; LTI, („life-threatening disease") lebensbedrohliche Erkrankungen; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N, Stichprobengröße; OCD, („obsessive compulsive disorder") Zwangsstörung; RM-ANOVA, „repeated measures analysis of variance"; TRD, („treatment-resistant depression") behandlungsresistente Depression; YBOCS, „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale"; W, Wochen
*1 begleitende unterstützende Psychotherapie oder „psychological support" mit Vorbereitungs- und Integrationssitzungen
*2 begleitende Gruppenpsychotherapie

Tabelle 2
Zusätzliche kleinere klinische Studien mit Psilocybin in weiteren Indikationen
Bild vergrößern Alle Bilder



eTabelle

Suchaspekte/Suchstrings*

(„Hallucinogens"[Mesh] OR „Hallucinogens" [Pharmacological Action] OR Hallucinogen*[tiab] OR Psychedelic*[tiab]) AND	A1 Psychedelics
(„Mental Disorders"[Mesh]) AND	A2 psychische Erkrankungen
(Psilocybin[Mesh] OR Psilocybin[tiab]) AND	A3 Psilocybin
„clinical trial"[pt] AND	Filter CT
(„follow"[All Fields] OR „followed"[All Fields] OR „following"[All Fields] OR „followings"[All Fields] OR „follows"[All Fields] OR „long-term"[All Fields] OR „follow-up"[All Fields])	Long-term effects

* PubMed oder Ovid Medline
PubMed: [tiab], [ti], [tw], [mh], [mh:noexp], [sh]
Ovid: Exp „..."/, (... OR ...).ti,ab,kf., (...) ADJ3 (...)

A1 and A2 and clinical trial: 492 (07.08.2024)
A1 and A2 and long-term effects and clinical trial: 161 (07.08.2024)
A3 and long-term effects: 425 (07.04.2024)

eTabelle

Suchaspekte/Suchstrings*

Bild vergrößern Alle Bilder

Psilocybin führte bereits nach ein oder zwei Einzelgaben zu einer langfristigen Verbesserung der Depression für mindestens sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. **In der bisher einzigen sechswöchigen Vergleichsstudie gegen ein klassisches Antidepressivum fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer zweimaligen Psilocybingabe und Escitalopram hinsichtlich der Verbesserung der depressiven Symptomatik (27). Dabei war die Psilocybintherapie der Behandlung mit Escitalopram in relevanten sekundären Outcomeparametern nach sechs Wochen überlegen. Dazu gehörten Maße zur Messung von Anhedonie, Wohlbefinden, psychischer Leistungsfähigkeit und Funktionalität. Auch in anderen Studien wurden signifikante positive Effekte von Psilocybin auf diese Krankheitsdimensionen gemessen (28).**

Neben den Hinweisen auf eine schnell einsetzende antidepressive Wirkung (29) zeigen – im Gegensatz zum Beispiel zu (Es-)ketamin, bei dem verschiedene Studien zunehmend darauf hindeuten, dass eine Erhaltungstherapie notwendig ist (30, 31) – auch die ersten Langzeitnachbeobachtungen nach der Behandlung mit Psilocybin anhaltende Effekte zum Teil viele Monate nach der Behandlung. Die drei Follow-up-Studien, die Effektstärken berichteten, wiesen zudem auf vergleichbare Effektstärken im Vergleich zur Primärstudie nach bis zu 54 Monaten hin *(Tabelle 1).*

Hieraus leiten wir folgende Hypothese ab:

Aufgrund des möglicherweise transdiagnostischen Wirkpotenzials, der in vielen Fällen langanhaltenden Wirksamkeit nach nur wenigen Einmalgaben ohne Notwendigkeit einer chronischen Medikation und der positiven Wirkung auf Parameter der psychischen Gesundheit und Funktionalität über die Psychopathologie hinaus, lässt sich vermuten, dass Psilocybin keinen störungsspezifischen und auf Symptomebene

ansetzenden, sondern einen krankheitsmodifizierenden und salutogenetischen Wirkmechanismus hat.

Diskussion

Im Rahmen unserer Hypothese diskutieren wir im Folgenden, welche Rolle Psychotherapie, Kontext und Risiken der Behandlung spielen.

Psychedelika werden in den meisten derzeit laufenden klinischen Studien eingebettet in einen psychotherapeutischen Rahmen verabreicht. Historisch basiert dies auf den Therapieansätzen der psycholytischen (mehrfache Substanzgaben von niedrigen bis moderaten Dosen mit psychotherapeutischen Interventionen unter Substanzeinfluss, eingebettet in eine langfristige, psychodynamisch orientierte Psychotherapie) und der psychedelischen Therapie (hohe bis sehr hohe Dosen in Einmalgabe oder einiger weniger Applikationen mit dem Ziel, eine „mystische" oder „peak" Erfahrung zu erreichen) (20). In der Regel besteht diese Begleitung in modernen klinischen Studien aus einigen therapeutischen Sitzungen zur Vorbereitung auf die psychedelische Erfahrung, Begleitung während der akuten psychedelischen Erfahrung und der psychotherapeutischen Nachbereitung (32).

Psychotherapie kann allgemein definiert werden als bewusster und geplanter interaktioneller Prozess zur Beeinflussung von Verhaltensstörungen und Leidensstörungen mit psychologischen Mitteln in Richtung eines definierten Ziels mit wissenschaftlich evaluierten Techniken (33). Psychotherapie induziert und begleitet einen Veränderungs- und Lernprozess, um bestehendes psychisches Leiden langfristig zu lindern. Entsprechend könnte man Psychotherapie auch ohne Substanzen krankheitsmodifizierende Qualitäten zusprechen, was auch durch die in einigen Indikationen nachhaltigere Wirksamkeit von Psychotherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie unterstrichen wird (34).

Auch eine Pharmakotherapie wird immer in einem psychosozialen Kontext durchgeführt und in vielen Fällen gehört dazu eine psychotherapeutische Einbettung. Nach dem „Modell der ungerichteten Anfälligkeit für Veränderungen" beeinflussen Antidepressiva, insbesondere serotonerge Antidepressiva, nicht per se die Stimmung (35). Vielmehr machen sie das Individuum durch die Erhöhung der neuronalen Plastizität sensitiver für den Einfluss der Umwelt. **Dieses Modell legt nahe, dass eine Steigerung der serotonergen Neurotransmission nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Genesung von einer Depression erhöhen kann, sondern – in widrigen Umgebungen – auch das Risiko für die Entwicklung einer Psychopathologie erhöht. Die bidirektional erhöhte Kontextsensitivität gilt wahrscheinlich in besonderem Maße für die Therapie mit Psychedelika (20). Im Vergleich zur regulären Kombinationstherapie scheinen hier die biologischen Substanzeffekte psychotherapeutische und psychologische Wirkmechanismen zu ermöglichen und zu verstärken (20). Biologische Effekte sind neben der Erhöhung der Neuroplastizität insbesondere die akute Verminderung der thalamischen Filterfunktion und eine erhöhte Konnektivität von sonst funktionell separierten Hirnarealen sowie eine Reduktion der Aktivität des sogenannten „Ruhenetzwerks" (Default-Mode-Network, DMN), von dem man vermutet, dass es bei Depressionen im Sinne von ständigem**

selbstbezogenen, dysfunktionalen Gedankenkreisen und Ruminieren überaktiv ist (22). Psychologische Wirkmechanismen von Psychedelika sind zum Beispiel die Konfrontation mit biographischen Erlebnissen im Sinne einer Exposition, Erhöhung der psychologischen Flexibilität (36), ein verbesserter Zugriff auf Emotionen hin zu emotionalen Durchbruchserfahrungen (zum Beispiel dem Auflösen eines emotionalen Konflikts) oder das Einnehmen einer wohlwollenden und akzeptierenden Haltung gegenüber dem eigenen Selbst (37). Biologie und Psychologie wirken also bei der Therapie mit Psychedelika vermutlich untrennbar und synergistisch zusammen, um korrigierende Lernerfahrungen zu ermöglichen.
Im Rahmen dieser vermutlich erhöhten Plastizität erklärt sich auch, warum Psychedelika wie Psilocybin unzweifelhaft auch mit Risiken verbunden sind. Somatisch sind serotonerge Psychedelika insgesamt gut verträglich. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Blutdruckanstieg sind meistens moderat, transient und benötigen keine Intervention (38). Psychotische Störungen können durch Psychedelika induziert werden, in den selektierten Studien sind sie jedoch nicht aufgetreten. Rezente Zwillingsstudien deuten darauf hin, dass das Risiko bisher überschätzt wurde (39). Besorgniserregendere und noch schlecht untersuchte Komplikationen sind vor allem die nicht häufigen, aber möglicherweise langfristigen, psychologischen Veränderungen wie Derealisationssyndrome oder die „Hallucinogen Persistent Perception Disorder“ (HPPD), die mit persistierenden Veränderungen der Wahrnehmung einhergehen (40). Es muss noch untersucht werden, wann im Krankheitsverlauf die Behandlung mit Psilocybin nützlich und wann sie riskant ist. Weitere Fragen, die durch die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend beantwortet werden können, sind unter anderem, welche Patientinnen und Patienten von der Behandlung profitieren, ob eine mehrfache Gabe Vorteile gegenüber einer Einmalgabe bietet und welchen Einfluss Psilocybin auf Suizidalität hat.

Schlussfolgerung

Es gibt eine vielversprechende Evidenz für die Wirksamkeit von Psilocybin in der Behandlung verschiedener psychischer Erkrankungen. Die meiste Evidenz liegt in der Behandlung von depressiven Störungen vor. Die potenziell transdiagnostische, schnelle und nachhaltige Wirksamkeit sowie die positive Wirkung auf Dimensionen der psychischen Gesundheit über die Symptomebene oder Psychopathologie hinaus lassen krankheitsmodifizierende und salutogenetische Wirkmechanismen vermuten. Psilocybin, vor allem in Kombination mit Psychotherapie, könnte eine an Ursachen (psychologisch und biologisch) ansetzende Behandlung sein und aus diesem Grund nachhaltiger und tatsächlich kurativ wirken. Diese Hypothese wird in größeren Kohorten in langfristig angelegten Studien überprüft werden müssen (zum Beispiel durch Messung eines langfristigen Einflusses auf Mortalität und Hospitalisierungen). Das Konzept der Krankheitsmodifikation sollte nicht zu dem Schluss führen, dass Psilocybin für alle Patientinnen und Patienten hilfreich sein wird. Zudem wird es für einige Erkrankungen (zum Beispiel psychotische Störungen) vermutlich auch kontraindiziert sein.

Die psychedelika-gestützte Psychotherapie könnte traditionelle psychiatrische Versorgungsstrukturen durchdringen, um sie zu transformieren. In einem Behandlungsmodell, das dem Konzept einer pharmakologisch erweiterten Salutogenese folgt, ist ein zentrales Ziel der Abschied von einer medikamentösen Dauerbehandlung von Krankheiten (mit dem Ziel der Vermeidung von Rezidiven) hin zu einem Fokus auf der Bildung und Förderung von Gesundheitsressourcen und Resilienz.

Förderung
Die Arbeit wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderkennzeichen 01EN2006 A/B).

Interessenkonflikt
MS ist Mitglied der DGPFT und hat Sprecherhonorare von der MIND Foundation erhalten.
LJM ist Mitglied der DGPFT (Vorstand) und der MIND Foundation.
AJ ist Mitgründerin und Gesellschafterin der OVID Health Systems GmbH, der OVID Clinic Berlin GmbH, der OVID Beteiligungsgesellschaft mbH, der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland).
HJ ist Mitgründer und Gesellschafter der MIND Foundation gGmbH, der OVID Health Systems GmbH und der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG (alle Berlin, Deutschland).
GG war in den letzten drei Jahren als Berater für AbbVie (Chicago, USA), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Köln, Deutschland), Johnson & Johnson (New Brunswick, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), MindMed (New York, USA), Otsuka (Chiyoda, Japan), Recordati (Mailand, Italien), Roche (Basel, Schweiz) und ROVI (Madrid, Spanien) tätig. Er war als Referent für Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Johnson & Johnson, Lundbeck, Otsuka und Recordati tätig. Er erhielt Forschungsunterstützung von Beckley Psytech (London, UK) und Boehringer Ingelheim. Er ist Mitgründer und/oder Gesellschafter der Mind and Brain Institute GmbH (Zornheim, Deutschland), der OVID Health Systems GmbH, der OVID Clinic Berlin GmbH, der OVID Beteiligungsgesellschaft mbH, der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG (alle Berlin, Deutschland) und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland). Er ist stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Psychedelische Forschung und Therapie (DGPFT).
LVF erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten
eingereicht: 19.05.2024, revidierte Fassung angenommen: 14.10.2024

Anschrift des korrespondierenden Verfassers
Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim
gerhard.gruender@zi-mannheim.de

Zitierweise
Spangemacher M, Mertens LJ, Färber LV, Jungaberle A, Jungaberle H, Gründer G: Psilocybin as a disease-modifying drug—a salutogenic approach

in psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 868–74. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0224
CME plus+

https://www.aerzteblatt.de/archiv/242385?rt=f190daa0ed5286f03c66201b65e7b427
MEDIZINREPORT: Im Kontext
Psychedelika und Entaktogene: Psychoaktive Substanzen als Chance?
Dtsch Arztebl 2024; 121(26): A-1722 / B-1445
Gießelmann, Kathrin
Immer mehr Studien zu bewusstseinsverändernden Substanzen liefern vielversprechende Ergebnisse etwa bei Depressionen, Angststörungen oder posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS). Zugelassen sind bisher aber nur wenige dieser hierzulande nicht verkehrsfähigen Betäubungsmittel.

Nachdem es bereits in den 1980er-/ 1990er-Jahren kaum Studien zum Potenzial psychoaktiver Substanzen bei psychiatrischen Krankheiten gab, ist die Forschung aktuell wieder im Aufwärtstrend. Zunächst wurde die Effektivität von Ketamin bei therapieresistenter Depression in vielen Studien nachgewiesen. Es folgten 2023 erste positive Metaanalysen zu substanzgestützter Psychotherapie für Psychedelika, wie Lysergsäurediethylamid (LSD) und Psilocybin bei Depressionen und Angststörungen (1, 2, 3, 4).

In den USA und der EU erzielte intranasales Esketamin 2019 bei therapieresistenten Depressionen die erste Zulassung in der Reihe bewusstseinsverändernder Substanzen, die Schweiz zog 2020 nach. Phase 2-Studien veranlassten die Arzneimittelbehörde der USA vor ein paar Jahren dazu, auch Psilocybin und das Entaktogen MDMA (3,4-Methylenedioxy-methamphetamin) als „Breakthrough"-Therapien einzustufen. Die Substanzen zeigten Wirkung bei schweren depressiven Störungen und therapierefraktären Depressionen.

Für Psilocybin haben Länder wie Kanada, Australien und die Schweiz eine Möglichkeit geschaffen, die Substanz in Ausnahmefällen bei Depressionen einzusetzen. In Australien wurde MDMA 2023 erstmals zur Behandlung posttraumatischer Belastungsstörungen (PTBS) zugelassen (5). In den USA scheiterte vorläufig der Zulassungsantrag für MDMA bei PTBS, eine weitere Phase-III-Studie wird verlangt (6). Die Diskussion über Chancen und Risiken psychoaktiver Substanzen ist in vollem Gange.

Kathrin Gießelmann

EINSCHÄTZUNG | Tomislav Majić

„Das Wirkspektrum dieser Substanzen reicht über eine bloße Symptomreduktion hinaus und zeigt Ähnlichkeiten mit der Psychotherapie."

Dr. med. Tomislav Majić, Oberarzt, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus Berlin

Der Einsatz von klassischen Psychedelika wie Psilocybin und LSD und von Entaktogenen wie MDMA stellt einen vielversprechenden Ansatz für die Behandlung bestimmter psychischer Störungen dar (7, 8). Das Wirkspektrum dieser bewusstseinsverändernden Substanzen reicht über bloße Symptomreduktion hinaus und zeigt Ähnlichkeiten mit der Psychotherapie. Es umfasst unter anderem einsichtsfördernde Effekte, einen besseren Zugang zu Emotionen, Veränderungen der Empathiefähigkeit und der sozialen Interaktionen und eine Zunahme der Lebensqualität. Die höchsten Evidenzen finden sich bisher für die Behandlung depressiver Störungen mit Psychedelika, vor allem Psilocybin (7), und für die Behandlung posttraumatischer Belastungsstörungen mit MDMA (8); auch Studien in weiteren Indikationen wurden bereits durchgeführt. Besonderheiten der Substanzen sind, dass sie – im Gegensatz zu herkömmlichen Psychopharmaka – nicht täglich, sondern nur einige wenige Male eingesetzt werden, und dabei langanhaltende Effekte von Wochen bis Monaten zeigen können (9). Art und Intensität der akuten subjektiven Erfahrungen unter der Substanzwirkung und eine supportive oder therapeutische Begleitung scheinen eine besondere Rolle für das therapeutische Outcome zu spielen.

Postakut werden allerdings auch persistierende Komplikationen beschrieben, wie psychotische Reaktionen, anhaltende (vorwiegend visuelle) Wahrnehmungsstörungen, Angststörungen und Depersonalisations- und Derealisationssyndrome (10). Nach den häufig überwältigenden Erfahrungen, die durch die Substanzen gemacht werden, können auch Störungsbilder beobachtet werden, die erlebnisreaktiven Störungen ähneln. Zudem könnte die gesteigerte Suggestibilität von Menschen unter der Wirkung dieser Substanzen zu einem erhöhten Risiko von Grenzüberschreitungen in der Therapie beitragen.

Bevor diese Risiken besser erforscht sind und eine Zulassung zumindest in Deutschland noch in weiter Ferne liegt, scheint es verfrüht, im Zusammenhang von Psychedelika und Entaktogenen von einem „Paradigmenwechsel“ in der Psychopharmakotherapie zu sprechen (11). Solche Aussagen können einen Sog auf Betroffene erzeugen, sich der Wirkung dieser noch nicht zugelassenen Substanzen in riskanten Selbstversuchen auszusetzen. Darüber hinaus werden Psychedelika und Entaktogene auch in Zukunft nicht für alle Menschen und alle Störungsbilder eine sichere und wirksame Behandlung darstellen. ■

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, ein Therapeutenhonorar für eine klinische Studie von Beckley PsyTech erhalten zu haben. Er hat zudem Fortbildungs-/Kongresskosten für eine BMBF-geförderte Studie erhalten (EPIsoDE).

EINSCHÄTZUNG | Matthias Knop

„In diesem Hype werden nun zunehmend Bedenken geäußert, auch mit Fokus auf das eigentlich ‚hochwertige‘ Studiendesign bei psychoaktiven Substanzen wie Psychedelika oder MDMA.“

Dr. med. Matthias Knop, Oberarzt am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Die vermehrte Erforschung serotenerger Psychedelika wie Psilocybin spiegelt nicht zuletzt den Druck auf etablierte vor allem pharmakologische und psychotherapeutische Ansätze wider, die bei bis zu einem Drittel der Depressionsbetroffenen keine ausreichende Besserung erzielen.

Wo lange nur Einzelfallberichte und kleine Fall-Kontroll-Studien vorlagen, stehen inzwischen hochwertige multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studien mit höheren Teilnehmendenzahlen und erste Metaanalysen zur Verfügung, die in der Mehrzahl beeindruckende Ergebnisse ausweisen (7, 12, 13). In diesem Hype werden nun aber zunehmend Bedenken geäußert, auch mit Fokus auf das eigentlich „hochwertige" Studiendesign bei psychoaktiven Substanzen wie Psychedelika oder MDMA. Parallel kommt es zu ersten Rückschlägen bei klinischen Zulassungsprozessen (zum Beispiel FDA-Ablehnung MDMA bei PTBS) (6). Die Kritik setzt sich aus diversen Punkten zusammen**. So erschwert etwa die spürbare Wirkung der Psychedelika die Ausweisung als „doppelblind" und „placebokontrolliert". Teilnehmenden und Forschenden bleibt die Zuteilung nicht verborgen, es fehlen Angaben zu Erwartung und Verblindungserfolg, und in den Placebogruppen gibt es trotz aktiver Placebos wie Niacin oder Microdosing hohe Drop-out-Raten. Daraus resultieren starke Placebo- und Noceboeffekte mit überhohen Effektstärken. Cross-over-Designs können beide Effekte dämpfen. Zudem sollte ein fortgesetzter Konsum im Nachbeobachtungszeitraum erfasst werden (14). Weitere Kritikpunkte betreffen die hohen Erwartungen durch Medien und soziale Netzwerke. Auffallend viele (bis zu 40 %) Teilnehmende haben vor Studieneinschluss bereits Erfahrungen mit Psychedelika gemacht (8). Eine Bestätigungsverzerrung kann durch hohe Erwartungen und Motivation bei Forschenden auftreten und die Interpretation der Daten bewusst oder unbewusst beeinflussen (15). Zudem ist die Rolle der Psychotherapie am Behandlungseffekt bislang unklar – auch wegen variabler Studienprotokolle – obwohl Psychedelika unter psychotherapeutischer Begleitung in einer speziell gestalteten Umgebung eingesetzt werden (16). Eine fachpsychiatrische Mitbehandlung ist zur Minimierung des Nebenwirkungsrisikos wichtig, etwa bei pharmakologischen Interaktionen mit MAO-Hemmern oder Lithium, sowie Komorbiditäten, wie Suchterkrankungen, bipolare Störung und Psychosen (17). Vieles spricht dafür, psychoaktive Substanzen bei psychiatrischen Krankheitsbildern in den Fokus evidenzbasierter Medizin zu rücken, insbesondere angesichts der vielen Menschen mit therapieresistenten Depressionen, der fehlenden neuen psychopharmakologischen Ansätze und der steigenden Prävalenzen psychischer Erkrankungen weltweit (18). Damit Psychedelika-Forschung jedoch nicht erneut in Verruf gerät, sollten die Studiendesigns weiter optimiert werden**. ■

Interessenkonflikte: Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

EINSCHÄTZUNG | Jan Christoph Bublitz

„Schwierigkeiten könnten entstehen, sollten Psychedelika nur in Kombination mit bestimmten psychotherapeutischen Modalitäten wirksam sein."

Dr. iur. Jan Christoph Bublitz, Universität Hamburg, Projektleiter Rechtliche Aspekte der Psychedelischen Renaissance (PSYCHEDELSI)

Rechtlich steht der (erneute) medizinische Einsatz von Psychedelika wie Psilocybin, LSD, MDMA oder Dimethyltryptamin (DMT) vor allem vor 3 Hürden. Zunächst

unterfallen die Stoffe den internationalen Suchtstoffabkommen und Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes und dürfen derzeit nur mit Ausnahmeerlaubnis des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) medizinisch eingesetzt werden. Es bedarf ihrer Umstufung, was bei Nachweis des medizinischen Nutzens jedenfalls national ohne große Schwierigkeiten erfolgen dürfte.

Davon zu unterscheiden ist ihre Zulassung als Arzneimittel, die voraussichtlich nach europäischem Recht bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angestrebt werden wird. Schwierigkeiten könnten entstehen, sollten Psychedelika nur in Kombination mit bestimmten psychotherapeutischen Modalitäten wirksam sein. Beide Interventionen – Substanz und Modalität –, die therapeutisch gemeinsam gedacht und vollzogen werden, unterfallen 2 unterschiedlichen rechtlichen Regelungsregimes. Das Arzneimittelrecht kann Behandlungsmodalitäten über die Gebrauchsinformationen nur grob steuern. Bei Zulassung für verbreitete Indikationen wie Depression bestünde die Gefahr, dass Behandlungen in praxi von jenen im Rahmen der Zulassungsstudien abweichen und weniger oder keine Effektivität aufweisen. Sofern dem nicht allein durch das ex post greifende ärztliche Haftungsrecht begegnet werden soll, bedürfte es feinsteuernder Vorgaben. Die EMA dürfte durch die sogenannte besondere und beschränkte Verschreibung Anforderungen an Ärztinnen und Ärzte und Umstände der Abgabe aufstellen. Dem Off-label-Einsatz könnte etwa durch ein kontrolliertes Zugangsprogramm entgegengewirkt werden. Weitere Vorgaben an therapeutische Behandlungsvorgaben wären unter Beachtung der ärztlichen Therapiefreiheit im nationalen Recht durch Gesetz oder in untergesetzlichen Normen wie der Psychotherapierichtline niederzulegen.

Die 3. Hürde bildet die Erstattungsfähigkeit durch Krankenkassen, die vor allem von künftigen empirischen Befunden über Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit psychedelischer Therapien abhängt. Zudem weist die Debatte um die Zulassung von MDMA in den USA auf notwendige Erörterungen spezieller medizinethischer Fragen hin. Dazu hat auch die Rechtsphilosophie etwas beizutragen. **So legen etwa Studien nahe, dass Psychedelika sowohl weltanschauliche Veränderungen bei Patientinnen und Patienten fördern und ihnen trügerische Gefühle von Einsicht und Erkenntnis vermitteln können (19, 20). Möglicherweise treffen Ärztinnen, Ärzte, Therapeutinnen und Therapeuten Schutzmaßnahmen, um solchen epistemischen Risiken entgegenzuwirken. ■**

Interessenkonflikte: Der Autor gibt an, als Gutachter tätig gewesen zu sein für das Evolute Institute (Retreats mit Psilocybin, Niederlande). Er hat zudem Mittel für ein Forschungsprojekt vom BMBF erhalten (PsychedELSI).

https://www.aerzteblatt.de/news/problematischer-halluzinogenkonsum-konnte-zu-fruhem-tod-fuhren-aafa86a7-88d3-4d7a-b41b-daa922794779

Problematischer Halluzinogenkonsum könnte zu frühem Tod führen
Montag, 24. März 2025
Ottawa – **Patienten, die in der kanadischen Provinz nach oder wegen des Konsums von Halluzinogenen in Notfallambulanzen oder Akutkliniken behandelt wurden, hatten ein fast 10-fach erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten 3 bis 11 Jahre zu sterben. Dies war nach den im Canadian Medical Association Journal (2025; DOI: 10.1503/cmaj.241191) vorgestellten Ergebnissen allerdings nicht (nur) auf den Drogenkonsum zurückzuführen.**

Halluzinogene wie Ketamin, Psilocybin, LSD, Ayahuasca und Ecstasy gelten in der Öffentlichkeit als harmlose Drogen, da sie körperlich nicht abhängig machen. Und wurden sie in den letzten Jahren nicht zunehmend in Studien zur Behandlung von Depressionen und anderen psychischen Erkrankungen eingesetzt? **Unter jungen Erwachsenen in Nordamerika sind Halluzinogene immer beliebter geworden. In Umfragen gaben 2021 insgesamt 8,9 % der US-Amerikaner an, schon einmal ein Psychedelikum konsumiert zu haben. In Kanada waren es 5,9 % und in der Altersgruppe von 20 bis 24 Jahren sogar 13,9 %.**

In der Folge hat die Zahl der jüngeren Menschen zugenommen, die wegen einer Intoxikation oder anderen Umständen in die Notfallaufnahme transportiert wurden oder wegen Entzugssymptomen im Krankenhaus behandelt werden mussten. Andere wurden wegen Halluzinationen, Amnesien oder mentalen Erkrankungen behandelt.

Daniel Myran von der Universität Ottawa und Mitarbeiter fanden in den Patientenregistern der Provinz Ontario in den Jahren 2006 bis 2021 insgesamt 7.953 Akutbehandlungen wegen des Konsums von Halluzinogenen. Der Abgleich mit dem Sterberegister der Provinz ergab, dass innerhalb von 5 Jahren 482 Patienten (6,1 %) gestorben waren. Bei einem Alter von durchschnittlich 27,8 Jahren ist das eine beachtliche Mortalität. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gleichem Alter und Geschlecht ermittelt Myran ein 9,7-fach erhöhtes Sterberisiko.

Konsumenten von Halluzinogenen lassen sich jedoch nicht mit dem Bevölkerungsdurchschnitt vergleichen. Sie unterscheiden sich auch in anderen Punkten von ihnen. Auffällig waren an den kanadischen Konsumenten eine soziale Benachteiligung und ein ungewöhnlich ungesunder Lebensstil sowie eine erhöhte Morbidität. Die soziale Benachteiligung zeigte sich darin, dass 10,5 % der Konsumenten obdachlos waren gegenüber 0,2 % in der gleichaltrigen Bevölkerung. Obdachlosigkeit ist ein bekanntes Risiko für einen vorzeitigen Tod.

Die Halluzinogenkonsumenten hatten noch weitere Risiken. Dazu gehörten mentale Erkrankungen (16,3 % versus 1,3 %), Angststörungen (21,1 % versus 1,9 %), Schizophrenie (6,1 % versus 0,3 %) und Selbstverletzungen (20,5 % versus 0,5 %). Auch Asthma und kardiometabolische Erkrankungen waren häufiger, auch wenn sie in dem jungen Alter noch insgesamt selten waren. Zum ungesunden Lebensstil der Halluzinogen-Konsumenten gehörten Alkohol (27,6 % versus 2,7 %), Cannabis (20,5 % versus 0,5 %), Kokain (16,4 % versus 0,2 %) und auch Opioide (12,6 % versus 0,2 %). Insgesamt 24,3 % versus 0,4 % im Bevölkerungsdurchschnitt konsumierten gleich mehrere Drogen.

In einer adjustierten Analyse, die diese und andere in den Krankenakten dokumentierten Unterschiede berücksichtigte, schmolz die Hazard Ratio auf 2,57, war aber mit einem 95-%- Konfidenzintervall von 2,09 bis 3,15 weiterhin statistisch signifikant.

Dies kann bedeuten, dass die Konsumenten von Halluzinogenen noch andere Lebensrisiken hatten, die die Krankenakten nicht erfasst haben. Es könnte aber auch sein, dass Halluzinogene einen schädlichen Einfluss auf die Gesundheit haben. Myran hält es für möglich, dass die Drogen die Entwicklung von psychischen Erkrankungen fördern, die dann etwa über einen Anstieg der Suizidalität das Sterberisiko erhöhten. Und obwohl die Drogen in jüngster Zeit zur Behandlung von Depressionen und anderen Gemütserkrankungen eingesetzt werden, könnte die „Selbsttherapie“ ohne psychologische Behandlung eher schädlich sein. Klären kann dies eine epidemiologische Studie allerdings nicht.

https://www.aerzteblatt.de/news/psilocybin-neue-erkenntnisse-zum-wirkmechanismus-d8ef18f1-0829-42ba-8c70-4af92ffb391c

Psilocybin: Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus

Freitag, 4. April 2025

Mannheim – **Der Psychoaktive Wirkstoff Psilocybin führt zu diversen Veränderungen im Gehirn, die unter anderem das Wachstum und die Vernetzung von Nervenzellen fördern.** Forschende des Hector Instituts für Translationale Hirnforschung (HITBR) in Mannheim haben die Wirkweise an menschlichen Nervenzellen untersucht, die sie aus pluripotenten Stammzellen gezüchtet haben (eLife, 2025; DOI: 10.7554/eLife.104006.1).

Psilocybin ist ein Prodrug von Psilocin. Bekanntheit erlangte es durch psilocybinhaltige Magic Mushrooms. Psilocin kann einen psychedelischen Rausch mit visuellen Halluzinationen bewirken. Mittlerweile ist Psilocybin in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt.

Der Wirkstoff wird zum Beispiel am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim als Therapieoption für verschiedene psychische Erkrankungen, wie therapieresistenter Depression untersucht.

„Während klinische Studien die Wirksamkeit bei Patienten erforschen, liefert unsere aktuelle Arbeit wichtige Einblicke in die zugrundeliegenden biologischen Prozesse“, erläuterte Studienleiter Philipp Koch, Mediziner und Wissenschaftler am HITBR am ZI in Mannheim.

Das Mannheimer Forschungsteam nutzte für ihre Untersuchung die iPSC-Technologie (induzierte pluripotente Stammzellen), um aus menschlichen Stammzellen funktionsfähige Nervenzellen zu züchten. Mit diesem Zellsystem

konnte die Wirkung von Psilocin direkt an menschlichen Nervenzellen untersucht werden.

„Das ist ein enormer Vorteil gegenüber herkömmlichen Studien an Tiermodellen, da wir die Prozesse in einem vollständig menschlichen System beobachten können“, betonte Koch.

Sie stellten unter anderem eine ausgeprägte Psilocin-induzierte Hochregulation des BDNF ((Brain Derived Neurotrophic Factor) in menschlichen kortikalen Neuronen fest. BDNF fördert die Neurogenese, Synaptogenese und die Bildung synaptischer Interaktionen.

„Was wir beobachtet haben, ist faszinierend. Die Nervenzellen bildeten mehr Verzweigungen aus und produzierten vermehrt BDNF, einen körpereigenen Wachstumsfaktor für Nervenzellen“, berichtete Erstautorin Malin Schmidt, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am ZI in Mannheim.

Noch erstaunlicher sei, dass synaptische Veränderungen für mindestens 6 Tage bestehen blieben und sich die Kommunikation zwischen den Nervenzellen deutlich verstärkt habe. Die Erhöhung der neuronalen Komplexität wurden in ihrem Modell bereits innerhalb von 24 Stunden nach einer einzelnen Dosis beobachtet, heben die Autoren und Autorinnen hervor.

Der psychoaktive Wirkstoff Psilocin beeinflusste zudem die Aktivität bestimmter Gene, die an der Neuroplastizität des Gehirns beteiligt sind. „Unsere Ergebnisse liefern auf zellulärer Ebene Erklärungsansätze für die positiven Effekte, die in klinischen Studien mit Psilocybin bei Patienten mit Depressionen, Suchterkrankungen und posttraumatischen Belastungsstörungen beobachtet werden“, erläuterte Koch.

Die Wirkungen hingen in ihren Experimenten von der Dauer der Drogenexposition ab, was ein Hinweis darauf wäre, dass die wiederholte Verabreichung von Psilocybin eine positive Wirkung in Bezug auf die Plastizität des Gehirns induzieren könnte, schreibt das Studienteam. „Mit diesem besseren Verständnis der zellulären Mechanismen können wir möglicherweise gezielter vorgehen und die therapeutischen Protokolle verfeinern“, vermutete Koch.

Wirkmechanismen antidepressiver Pharmakotherapie: Gehirn und Psyche – Körper und Umwelt

verfasst von: Moritz Spangemacher, Jonathan Reinwald, Hana Adolphi, Laura Kärtner, Lea J. Mertens, Christian N. Schmitz, Gerhard Gründer

Erschienen in: Der Nervenarzt | Ausgabe 2/2025

Hintergrund

Neue antidepressive Substanzen stellen die Erklärungsansätze zu Wirkmechanismen der traditionellen Psychopharmakologie vor Herausforderungen.

Fragestellung

Was könnten gemeinsame Effekte der verschiedenen Antidepressiva sein und welche Rolle spielen dabei jeweils extrapharmakologische Faktoren wie Körper und Umwelt?

Material und Methode

Die verfügbare Literatur über klinische und präklinische Daten zu vermuteten gemeinsamen Wirkfaktoren von serotonergen Psychedelika, (Es-)Ketamin, monoaminergen Antidepressiva und Zuranolon wird dargestellt und der Einfluss von Kontextfaktoren auf die jeweiligen Wirkmechanismen diskutiert.

Ergebnisse

Es deutet vieles darauf hin, dass klassischere und neuere pharmakologische Ansätze der Depressionsbehandlung ähnliche Wirkmechanismen teilen könnten. Diese Mechanismen begünstigen langfristige Neuroplastizität, die nachgeschaltete molekulare Kaskaden auslösen können und vice versa. Darüber hinaus wurde für die meisten antidepressiven Substanzen auch eine Verbesserung der negativen Verzerrung in der emotionalen Verarbeitung nachgewiesen. Der Einfluss extrapharmakologischer Faktoren scheint notwendig zu sein, damit die biopsychologischen Veränderungen antidepressiv wirksam sein können.

Schlussfolgerungen

Anstatt Faktoren wie Umwelt, Körper und soziale Interaktionen zu den Placeboeffekten zu zählen, sollten sie als essenzieller Baustein der antidepressiven Wirkung geprüft und in der klinischen Versorgung mitbedacht werden.

Hintergrund

Neue pharmakologische Ansätze wie die klassischen serotonergen Psychedelika, das Neurosteroid Zuranolon, aber auch nichtpharmakologische Stimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) werfen grundlegende Fragen zu den allgemeinen Wirkfaktoren antidepressiver Interventionen auf [28].

Einerseits haben sich Erklärungsansätze von monokausalen Konzepten, die auf molekularen Dysfunktionen einzelner Neurotransmitter basieren, zunehmend entfernt. Im Vordergrund steht aktuell ein komplexeres Erklärungsmodell, das vor allem die Modulationsfähigkeit der Neuronen auf zellulärer Ebene und ihre Interaktion innerhalb von Gehirnnetzwerken auf struktureller und funktioneller Ebene betrachtet.

Andererseits stellen bewusstseinsverändernde Substanzen wie Psilocybin, aber auch (Es-)Ketamin, die Rolle des Kontexts wieder mehr in den Mittelpunkt der Behandlung. Daraus ergibt sich jedoch auch eine Herausforderung für die wissenschaftliche Prüfung dieser Substanzen, da Umwelt- und Kontextfaktoren kaum oder nur sehr schwer von Placeboeffekten abzugrenzen sind. Wie kann man die kontextuelle Einbettung der Behandlung am besten kontrollieren und standardisieren [37]?

Dabei handelt es sich jedoch generell nicht um neue Fragestellungen, sondern um inhärente Grundprinzipien der Psychopharmakologie, die die Erforschung psychotroper Substanzen, die therapeutisch eingesetzt werden, seit jeher begleiten. Der Schweizer Roland Kuhn (1912–2005), der das erste klassische Antidepressivum Imipramin entdeckte, kritisierte scharf die Untersuchung antidepressiver Medikamente unter artifiziellen, „vollständig kontrollierten Lebensbedingungen“ ohne die Beachtung der Umwelt und sozialen Umgebung des Individuums. Trotz seines stark biologisch geprägten Bildes der damals noch als „endogen“ bezeichneten Depression plädierte er gegen eine zu starke Standardisierung des Kontexts der Behandlung.
„Die klinische Erfahrung lehrt …, dass die psychopathologischen Symptome weitgehend eben durch ‚Interaktion‘ entstehen, sie sind wie der angemessene Ausdruck lautet: ‚Tatsachen der Verständigung‘“ [24].
Kuhn stellte fest, dass sich Psychopathologie nicht nur im Gehirn entfalte und deswegen auch der Kontext beachtet werden müsse, wenn wir Medikamente verschreiben und auf ihre Wirksamkeit prüfen. Hier zeigt sie sich eine lange Tradition in der Erforschung antidepressiver Behandlungen und ihrer Interaktion zwischen Gehirn, Psyche, Körper und Umwelt. Diese vier Entitäten können epistemologisch nicht voneinander getrennt werden und stehen in ständig dynamischer Wechselwirkung miteinander. Für den Zweck dieses Artikels bieten sie jedoch ein geeignetes Konstrukt, um die verschiedenen Ebenen, auf denen Antidepressiva wirken, besser beschreiben zu können.
Im Folgenden werden nach dieser Einteilung die gemeinsamen biopsychologischen Wirkmechanismen klassischer Antidepressiva (wie z. B. Serotoninrückaufnahmehemmer [SSRI]) und neuerer, emergenter Substanzen wie Psychedelika beschrieben sowie deren Interaktion mit extrapharmakologischen Umwelt- und Kontextfaktoren herausgearbeitet.

Gehirn und Psyche

Aktuell wird in der Literatur vermehrt die Heterogenität der Depression und ihrer Genese als multifaktorielle Erkrankung betont. Zunehmend können dabei auch neurobiologisch distinkte Subtypen beschrieben werden [39]. Obwohl die Symptomatik bei jedem/r Patient:in unterschiedlich ist, zeigen sich gleichzeitig auch viele Gemeinsamkeiten im Bereich biologischer Veränderungen sowie bei Defiziten auf der Verhaltens- und Gefühlsebene [33]. Diese Veränderungen führen letztlich auf einer gemeinsamen Endstrecke zu einer sich selbst verstärkenden, anhaltenden Negativspirale, die klinisch in einen depressiven Phänotyp mündet. In der antidepressiven Behandlung sollten sie gezielt adressiert und, wenn möglich, rückgängig gemacht werden.
Pathologische Modifikationen finden auf Ebene der Zellen und Zellverbindungen, in der Balance der Neurotransmitter sowie auf der Ebene der Gehirnnetzwerke statt. Dabei handelt es sich meist um Veränderungen von Gehirnnetzwerken, die emotionale und kognitive Informationen verarbeiten und unter anderem Funktionen wie Energieniveau oder soziale Kompetenzen regulieren [33].
Auf zellulärer Ebene konnten Funktionsstörungen der Synapsen bei depressiven Patient:innen und in Tiermodellen der Depression nachgewiesen werden [13, 25]. Pathologische Prozesse an den Verbindungsstellen zwischen Neuronen, an denen elektrische Signale und chemische Neurotransmitter vom Axon eines präsynaptischen Neurons zu den Dendriten eines postsynaptischen Neurons gelangen, führen langfristig zu neuronaler Atrophie und Zelltod [13]. Eine Vielzahl von Studien deutet darauf hin, dass die Behandlung von Depressionen auch über die Verbesserung von Neuroplastizität, Synapto- und

Neurogenese vermittelt wird, d. h. über die Umschaltung dysfunktionaler Schaltkreise und dem Wachstum neuer Nervenendigungen und Synapsen im Gehirn [7, 23, 36].
In mehreren präklinischen und klinischen Untersuchungen konnte eine generelle Verstärkung der Neuroplastizität durch verschiedene Antidepressiva und eine Vermehrung der Synapsendichte gezeigt werden [7, 23, 36]. Auch wenn Zeitrahmen und Ausmaß des Effekts zu variieren scheinen, scheint ein gemeinsamer Mechanismus die direkte Bindung an die Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B (TrkB) zu sein, an die normalerweise das Neurotrophin BDNF („brain-derived neurotrophic factor“) bindet und diese aktiviert [8, 29]. Die Aktivierung von TrkB, die sich auf der Zelloberfläche der Neuronen befindet, löst mehrere intrazelluläre Signalkaskaden aus, die Zelldifferenzierung und Zellwachstum fördern können [14]. Wie genau die Auswirkungen einer optimierten Neuroplastizität aussehen, hängt jedoch stark von der Lokalisation im Gehirn ab.
Auf struktureller Ebene sind die Verhaltenssymptome der Depression mit Veränderungen des Volumens, der Aktivität und der Konnektivität zerebraler Netzwerke assoziiert, die an der emotionalen Wahrnehmung, der Belohnungsverarbeitung, der Motivation und den exekutiven Funktionen beteiligt sind. Auch wenn eine ausgeprägte methodologische Heterogenität in der Literatur eine Aussage über konvergente Mechanismen erschwert, scheinen eine Veränderung der Konnektivität zwischen präfrontalem Kortex und Hippokampus, Reduktion der Aktivität des sog. Default Mode Networks sowie Interaktionen mit dem limbischen System relevant [39].
Die synaptische Dysfunktion zeigt sich am deutlichsten in Pyramidenneuronen, einer weit verbreiteten Klasse von Neuronen, die Glutamat freisetzen und dadurch Zielneurone aktivieren. Diese setzen dann andere Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin frei. Eine verbesserte Synaptogenese könnte hier zu einer Optimierung der Freisetzung dieser Neurotransmitter führen. Die Ausschüttung von Serotonin und vor allem Glutamat löst wiederum eine nachgeschaltete Signalkaskade aus, die essenziell für Neuroplastizität ist, sodass man hier vermutlich von einem sich selbst verstärkenden Mechanismus sprechen kann [2].
Während die Serotoninmangelhypothese in der Ätiologie der Depression weiterhin kontrovers diskutiert wird [21, 30], ist eine direkte Wirkung von Antidepressiva auf Neurotransmitter unbestreitbar [20]. In den meisten Positronenemissionstomographie(PET)-Studien mit SSRI ist die antidepressive Wirkung mit einer mindestens 80 %igen Besetzung des Serotonintransporters (SERT), wie sie mit den Standarddosierungen dieser Substanzen erreicht wird, assoziiert. Bei noradrenergen Substanzen scheint eine 50 %ige Besetzung des Noradrenalintransporters (NAT) ausreichend zu sein [20]. Nur für den Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion und die Monooxidase(MAO-A)-Hemmer Moclobemid und Tranylcypromin konnten keine Schwellenwerte für die Bindung an ihre molekulare Targets gefunden werden [20].

Auch in PET-Studien mit dem partiellen Serotoninagonisten Psilocybin bei gesunden Probanden korrelierte die Konzentration des Metaboliten Psilocin mit der Besetzung des 5HT2A-Serotoninrezeptors und der Intensität der akuten subjektiven Erfahrung [27]. Diese wiederum korrelierte in anderen Studien mit dem therapeutischen Ansprechen auf das klassische Psychedelikum [41].
Für den N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonisten Ketamin ist die Situation insgesamt etwas komplexer. Auch wenn Ketamin ebenfalls Auswirkungen auf Neurotransmitter wie Serotonin hat, vermutet man primär einen glutamatergen Mechanismus über die

Veränderung der exzitatorisch-inhibitorischen Dysbalance [2]. Dass hierbei nicht nur ein Defizit an glutamaterg-exzitatorischen Prozessen eine Rolle spielt, wird auch dadurch gezeigt, dass das ebenfalls antidepressiv wirksame Zuranolon hauptsächlich modulierend über den inhibitorischen γ-Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptor wirkt [11]. Auch hier scheint es sich um ein komplexes Gleichgewicht zu handeln, das in wechselseitiger Interaktion mit neuroplastischen Prozessen steht.

Ein erhöhtes bzw. schnelleres Zellwachstum wird häufig mit einer erhöhten kognitiven Flexibilität assoziiert, die es den Patient:innen ermöglicht, sich leichter von pathologischen Gedanken, Gefühlen und Verhaltensweisen zu distanzieren [35]. Insbesondere das Feststecken in einem Teufelskreis der negativen Informationsverarbeitung bei der Depression kann als Beeinträchtigung in der psychologischen Flexibilität verstanden werden. In diesem Zusammenhang wurde bereits vermutet, dass eine erhöhte Neuroplastizität die emotionale und kognitive Verarbeitung verbessert, indem Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Erinnerung von negativen zu positiven affektiven Ereignissen verschoben werden [19]. Die Verabreichung von Antidepressiva förderte bei Patient:innen mit Depressionen die Erkennung glücklicher Gesichtsausdrücke und den Abruf positiver gegenüber negativer selbstbezogener Erinnerungen [19]. Die Verbesserung dieser negativen Verzerrung konnte für mehrere antidepressive Substanzen nachgewiesen werden [5, 19]. Sie zeigt sich trotz unterschiedlicher Therapieparadigmata (z. B. chronische Verabreichung von SSRI, wiederholte Gaben von Ketamininfusionen, Einmalgabe von Psychedelika) bereits früh in der Behandlung. Es könnte sich hierbei um einen Marker für gesteigerte Neuroplastizität und Therapieansprechen handeln [6].

Zusammenfassend resultieren gemeinsame Mechanismen neuerer pharmakologischer antidepressiver Interventionen wie Ketamin und serotonerge Psychedelika und monoaminbasierte Therapieansätze wie SSRI vermutlich aus der Induktion nachgeschalteter molekularer Kaskaden, die zu einer länger anhaltenden Neuroplastizität führen. Zudem bewirken sie akutere Veränderungen der emotionalen Verarbeitung und des Verhaltens, die im Sinne einer positiven Lernerfahrung affirmative Valenzen fördern können.

Körper und Umwelt

Gemäß dem Psychiater und Phänomenologen Thomas Fuchs entsteht Psychopathologie erst in der Interaktion zwischen Leib, Raum und Intersubjektivität [15]. Auch in der gelebten Erfahrung der Depression und ihrer Behandlung zeigen sich hier mehrere Beispiele [16]: Negative kognitive Verzerrungen können erst im Kontext neuer Lernerfahrungen im Alltag verändert werden. Verhaltensänderungen sind oftmals nur persistent, wenn sie von einem sozialen Netz nachhaltig gefördert werden [19]. Eine Reduktion von Anhedonie und Antriebslosigkeit ist wenig wirksam, wenn chronische Schmerzen das körperliche Wohlbefinden weiterhin beeinträchtigen.

Auch die Erhöhung der Neuroplastizität kann positive sowie negative Konsequenzen haben [36]. In einer präklinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe eines SSRI in einer förderlichen Umwelt zwar antidepressive Effekte hatte, in einer stressbezogenen Umgebung den depressiven Phänotyp sogar verschlechterte [1]. Zudem resultierte soziale Isolation in einer Aufhebung der antidepressiven Effekte von Fluoxetin und Sertralin [12, 42]. Auch spezifischere Umweltfaktoren wie z. B. das Geschlecht der versuchsleitenden Person hatte bei Mäusen einen Einfluss auf das antidepressive Ansprechen, z. B. bei der Behandlung mit Ketamin [17].

Interessanterweise wurden Umweltfaktoren konzeptionell schon früh in der Erforschung der Behandlung mit Psychedelika in Betracht gezogen. So spricht man hier von „Set und

Setting“ als essenziellem Wirkfaktor, der von der Wirkung der Substanz nicht epistemologisch abgegrenzt werden kann [18]. Dabei steht „Set“ für die aktuelle psychische und körperliche Verfassung der Person und „Setting“ für die Umweltkonstellation, in der die Substanz verabreicht wird. Bis heute wird spezifisch darauf geachtet, dass Psychedelika in einem besonders eingerichteten Therapieraum in Anwesenheit von zwei Therapeut:innen gegeben werden, um eine ruhige, angenehme Atmosphäre zu schaffen [18]. Dabei zeigte sich in mehreren Studien, dass die Ausprägung der therapeutischen Verbindung, die die/der Patient:in mit dem Therapeutenteam aufgebaut hatte, mit dem letztendlichen Therapieresultat korrelierte [26, 31]. Auch wenn Psychedelika eine besondere Sensitivität für die Umwelt zu kreieren scheinen, ist es fraglich, warum die gleichen Mechanismen nicht auch für andere neuroplastizitätsfördernde Antidepressiva gelten sollten. Bezüglich der erwähnten therapeutischen Allianz konnte dies bereits nachgewiesen werden. Die therapeutische Bindung ist nicht nur nachweislich schulenübergreifend einer der wesentlichen Wirkfaktoren in der Psychotherapie [3], sondern konnte auch bei der pharmakotherapeutischen Gabe von Antidepressiva das Behandlungsergebnis prädizieren [9, 43]. Daraus ergeben sich einige Implikation nicht nur für die Erforschung, sondern auch für die klinische Verabreichung von Antidepressiva wie SSRI [37]. Zum Beispiel könnte eine gezielte Planung sozialer Interaktionen nach Beginn der Medikation sowie eine Optimierung des meist rudimentären Komforts auf psychiatrischen Stationen daraus abgeleitet werden [37].

Auch der Körper, in dem die neuroplastischen Effekte stattfinden, kann als Teil des Kontexts verstanden werden. Antidepressiva wirken nicht nur zentral, sondern haben auch direkte periphere Effekte, wie unter anderem neue Untersuchungen am Darmmikrobiom gezeigt haben [8]. Entzündliche Prozesse in und außerhalb des zentralen Nervensystems beeinflussen die Wirksamkeit von Antidepressiva [34]. Im Sinne einer bidirektionalen Beziehung haben Antidepressiva gleichzeitig entzündungshemmende Wirkungen [4, 34]. Ein gesunder Körper ist aus dieser Perspektive essenziell für die Remission unter antidepressiven Substanzen [22]. Nebenwirkungen von Antidepressiva, die häufig das Risiko eines metabolischen Syndroms begünstigen, sollten unter diesem Aspekt besonders kritisch gesehen werden [22].

Generell scheint eine einfache Erhöhung der Neuroplastizität nicht ausreichend für die Erklärung des antidepressiven Effekts der vorbeschriebenen Substanzen. So führt beispielsweise auch die eher depressogene psychoaktive Substanz Kokain zu einer Hyperplastizität [32]. Möglicherweise können antidepressive Effekte besser mit dem Konzept der „Metaplastizität“ erklärt werden [32, 40]. Metaplastizität bezeichnet die Fähigkeit von Neuronen, die Anforderungen für die Induktion synaptischer Plastizität basierend auf ihrer vorherigen Aktivität anzupassen. Kurz gesagt beschreibt sie, wie leicht oder schwer es für eine Synapse ist, sich plastisch zu verändern, abhängig von früheren Erfahrungen oder Aktivitäten. Dies bedeutet, dass das Nervensystem seine Plastizität dynamisch anpasst, um eine optimale Balance zwischen Stabilität und Flexibilität aufrechtzuerhalten [40]. Serotonerge Psychedelika und auch Ketamin scheinen im Tier Metaplastizität zu induzieren [32]. Im Speziellen führen sie dazu, dass kritische Lernperioden, die z. B. essenziell für die Entwicklung sozialer Kompetenzen sind, wieder geöffnet werden. Früh erlernte kognitive und emotionale Mechanismen können in diesem Sinne „neu erlernt“ werden [32].

Eine neuere Theorie beschreibt dementsprechend, dass die Wirksamkeit von Psychedelika auf einer Form der „Meta-Kontrolle“ beruht. Dabei würden sie Kognitionen nicht unidirektional in „divergentes vs. konvergentes Denken“ oder „Geschwindigkeit vs. Genauigkeit“ lenken. Vielmehr könnten sie ermöglichen, flexibel und kontextbedingt zwischen den Konditionen zu entscheiden, um eine möglichst balancierte Kognitions- und Affektregulation zu erreichen [38].

Schlussfolgerung

Die Wirkmechanismen antidepressiver Substanzen, wie Neuro- und Metaplastizität, die Veränderung negativer kognitiver Verzerrungen und die Stabilisierung von Neurotransmitterdysbalancen, hängen stark von Interaktionen mit der Umwelt, anderen Menschen und dem eigenen Körper ab (Abb. 1). Anstatt diese Kontextfaktoren grob als Placeboeffekte einzuordnen, sollten sie in der präklinischen und klinischen Forschung sowie in der Versorgung stärker berücksichtigt und untersucht werden.

https://static-content.springer.com/image/art%3A10.1007%2Fs00115-024-01786-3/MediaObjects/115_2024_1786_Fig1_HTML.png

Abb. 1

Menschen interagieren sowohl mit ihrer unmittelbaren (proximalen) als auch mit ihrer entfernten (distalen) Umgebung, was sich direkt auf Hirnprozesse auswirkt. Diese Interaktionen beeinflussen die neuronale Plastizität, die durch Synaptogenese (Bildung neuer Synapsen), Neurogenese (Bildung neuer Neuronen) und funktionelle Veränderungen wie Langzeitpotenzierung (LTP) und -depression (LTD) gekennzeichnet ist. Bei psychischen Störungen wie Depressionen, die durch immunologische Prozesse, Neurotransmitterveränderungen, kognitive Verzerrungen, Stress, genetische oder epigenetische Faktoren sowie aberrante Metaplastizität verursacht sein können, wird die neuronale Plastizität oft beeinträchtigt und vice versa. Die Behandlung mit konventionellen und neuen Antidepressiva wirkt auf diesen Kreislauf ein und hat mit der Umgebung sowie den neuropsychologischen Prozessen wechselseitige Interaktionen. (Erstellt mit BioRender.com)

Die Rückschlüsse, die sich bereits jetzt in den klinischen Alltag übertragen lassen, implizieren, dass eine Verschreibung eines Antidepressivums nie unabhängig vom Kontext des/der Betroffenen geschehen sollte. Gerade bei Patient:innen, die sich in einer prekären sozialen Situation befinden oder mit Einsamkeit hadern, sollte die Gabe therapeutisch multimodal eingebettet sein und auf eine stabile therapeutische Beziehung geachtet werden.

Bei ambulanten Erstkontakten z. B. ist es demnach wichtig, ein sozialdienstliches und psychotherapeutisches Therapiekonzept zu planen, was aktuell leider nicht der Versorgungsrealität entspricht. Zudem benötigt es eine engere Verzahnung von Psychotherapie und Pharmakotherapie sowohl stationär als auch ambulant. Ansonsten besteht das Risiko, dass die ungerichtete Wirkung der antidepressiven Substanz auch negative Auswirkungen für das Individuum haben kann.

Zudem könnten gemeinsame Konzepte der Psycho- und Pharmakotherapie ausgearbeitet werden, die bis jetzt leider noch kaum bestehen**. So könnte im Sinne einer prozessorientierten Psychotherapie für eine Patient:innenkohorte die psychologische Flexibilität gesteigert werden, während sich für eine andere Kohorte psychopharmakologisch mehr eine Behandlung zur Förderung der Emotionsregulation anbieten könnte.**

Letztendlich lässt sich auch das entfernte kontextuelle Umfeld nicht von der antidepressiven Wirkung einer Substanz trennen – weder bei der klassischen

Pharmakotherapie noch bei neueren Substanzen wie Psychedelika oder Ketamin. Welche Auswirkungen in diesem Sinne Sozioökonomie und Klima haben, sollte in Zukunft mehr erforscht werden.

Fazit für die Praxis

Neue antidepressive Pharmakotherapien wie (Es-)Ketamin und klassischere Therapieansätze wie SSRI teilen gemeinsame Wirkmechanismen.

Dazu zählen die Erhöhung der Neuroplastizität durch direkte Bindung am Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B(TrkB)-Rezeptor, die Verbesserung der emotionalen und kognitiven Verarbeitung depressiver Wahrnehmungen sowie ein direkter Effekt auf molekulare Neurotransmitter.

Eine einfache Erhöhung der Neuroplastizität ist für die antidepressive Wirkung nicht ausreichend. Die Wirkung wird maßgeblich von Umweltfaktoren mitbestimmt und lässt sich besser durch das Konzept der Metaplastizität erklären.

Kontextfaktoren wie soziale Interaktionen, körperliche Verfassung und Umweltbedingungen sollten bei der Verabreichung von Antidepressiva in klinischen Studien und in der Versorgung generell mehr beachtet werden.

Unsere Rückschlüsse fordern eine engere Verzahnung von Psychotherapie und Pharmakotherapie sowohl im stationären als auch ambulanten Setting.

Funding

Die Arbeit wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderkennzeichen 01EN2006 A/B).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt

G. Gründer war in den letzten drei Jahren als Berater für AbbVie (Chicago, USA), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Köln, Deutschland), Johnson & Johnson (New Brunswick, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), MindMed (New York, USA), Otsuka (Chiyoda, Japan), Recordati (Mailand, Italien), Roche (Basel, Schweiz) und ROVI (Madrid, Spanien) tätig. Er war als Referent für Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Johnson & Johnson, Lundbeck, Otsuka und Recordati tätig. Er erhielt Forschungsunterstützung von Beckley Psytech (London, UK) und Boehringer Ingelheim. Er ist Mitgründer und/oder Gesellschafter der Mind and Brain Institute GmbH (Zornheim, Deutschland), der OVID Health Systems GmbH, der OVID Clinic Berlin GmbH, der OVID Beteiligungsgesellschaft mbH, der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG (alle Berlin, Deutschland) und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland). Er ist stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Psychedelische Forschung und Therapie (DGPFT). M. Spangemacher, J. Reinwald, H. Adolphi, L. Kärtner, L.J. Mertens und C.N. Schmitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative

Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.
Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.
Hinweis des Verlags
Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

https://www.aerzteblatt.de/news/psilocybin-neue-erkenntnisse-zum-wirkmechanismus-d8ef18f1-0829-42ba-8c70-4af92ffb391c

Psilocybin: Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus

Freitag, 4. April 2025

Mannheim – **Der Psychoaktive Wirkstoff Psilocybin führt zu diversen Veränderungen im Gehirn, die unter anderem das Wachstum und die Vernetzung von Nervenzellen fördern**. Forschende des Hector Instituts für Translationale Hirnforschung (HITBR) in Mannheim haben die Wirkweise an menschlichen Nervenzellen untersucht, die sie aus pluripotenten Stammzellen gezüchtet haben (eLife, 2025; DOI: 10.7554/eLife.104006.1).

Psilocybin ist ein Prodrug von Psilocin. Bekanntheit erlangte es durch psilocybinhaltige Magic Mushrooms. Psilocin kann einen psychedelischen Rausch mit visuellen Halluzinationen bewirken. Mittlerweile ist Psilocybin in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt.

Der Wirkstoff wird zum Beispiel am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim als Therapieoption für verschiedene psychische Erkrankungen, wie therapieresistenter Depression untersucht.

„Während klinische Studien die Wirksamkeit bei Patienten erforschen, liefert unsere aktuelle Arbeit wichtige Einblicke in die zugrundeliegenden biologischen Prozesse“, erläuterte Studienleiter Philipp Koch, Mediziner und Wissenschaftler am HITBR am ZI in Mannheim.

Das Mannheimer Forschungsteam nutzte für ihre Untersuchung die iPSC-Technologie (induzierte pluripotente Stammzellen), um aus menschlichen Stammzellen funktionsfähige Nervenzellen zu züchten. Mit diesem Zellsystem konnte die Wirkung von Psilocin direkt an menschlichen Nervenzellen untersucht werden.

„Das ist ein enormer Vorteil gegenüber herkömmlichen Studien an Tiermodellen, da wir die Prozesse in einem vollständig menschlichen System beobachten können“, betonte Koch.

Sie stellten unter anderem eine ausgeprägte Psilocin-induzierte Hochregulation des BDNF ((Brain Derived Neurotrophic Factor) in

menschlichen kortikalen Neuronen fest. BDNF fördert die Neurogenese, Synaptogenese und die Bildung synaptischer Interaktionen.
„Was wir beobachtet haben, ist faszinierend. Die Nervenzellen bildeten mehr Verzweigungen aus und produzierten vermehrt BDNF, einen körpereigenen Wachstumsfaktor für Nervenzellen", berichtete Erstautorin Malin Schmidt, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am ZI in Mannheim.
Noch erstaunlicher sei, dass synaptische Veränderungen für mindestens 6 Tage bestehen blieben und sich die Kommunikation zwischen den Nervenzellen deutlich verstärkt habe. Die Erhöhung der neuronalen Komplexität wurden in ihrem Modell bereits innerhalb von 24 Stunden nach einer einzelnen Dosis beobachtet, heben die Autoren und Autorinnen hervor.
Der psychoaktive Wirkstoff Psilocin beeinflusste zudem die Aktivität bestimmter Gene, die an der Neuroplastizität des Gehirns beteiligt sind.
„Unsere Ergebnisse liefern auf zellulärer Ebene Erklärungsansätze für die positiven Effekte, die in klinischen Studien mit Psilocybin bei Patienten mit Depressionen, Suchterkrankungen und posttraumatischen Belastungsstörungen beobachtet werden", erläuterte Koch.
Die Wirkungen hingen in ihren Experimenten von der Dauer der Drogenexposition ab, was ein Hinweis darauf wäre, dass die wiederholte Verabreichung von Psilocybin eine positive Wirkung in Bezug auf die Plastizität des Gehirns induzieren könnte, schreibt das Studienteam. „Mit diesem besseren Verständnis der zellulären Mechanismen können wir möglicherweise gezielter vorgehen und die therapeutischen Protokolle verfeinern", vermutete Koch.

https://www.grenzwissenschaft-aktuell.de/zirkulaeres-atmen-ruft-veraenderte-bewusstseinszustaende-hervor/?utm_source=Basler+Psi-Verein+Newsletter&utm_campaign=101e89a425-Rundmail+vom+17.+Februar+2020+%7C+Basler+Psi-Ve_COPY&utm_medium=email&utm_term=0_46420d7be2-101e89a425-44784149

Zirkuläres Atmen ruft veränderte Bewusstseinszustände hervor

Andreas Müller

Frankfurt a.M (Deutschland) – **Neue Untersuchungen zeigen, dass während zirkulärer Atemsitzungen auftretende Reduktionen der Kohlendioxidsättigung mit veränderten Bewusstseinszuständen einhergehen, die mit verbesserter psychischer Gesundheit in Verbindung stehen.**

Psychedelische Wirkung

Wie Forschende um Martha N. Havenith des Ernst Strüngmann Instituts, der MIND Foundation und weiterer Partner aktuell im Nature-Fachjournal „Communications Psychology" (DOI: 10.1038/s44271-025-00247-0) weiter berichten, ähneln die Erfahrungen denen unter d und gingen mit verbessertem psychischem Wohlbefinden und reduzierten depressiven Symptomen einher.

Laut den Studienautoren gelten veränderte Bewusstseinszustände als vielversprechender Ansatz zur Behandlung psychischer Störungen wie Depression und Posttraumatische Belastungsstörungen. Da der Zugang zu psychedelischer Therapie jedoch durch gesetzliche und finanzielle Hürden begrenzt ist, könnten nicht-pharmakologische Alternativen wie zirkuläres Atmen somit eine praktikable Option bieten.

Weiterentwickelte traditionelle Atemtechniken
Diese Atemtechniken, inspiriert von Traditionen wie Tummo oder Pranayama Yoga, wurden zu Methoden wie Holotropem-Atmen und Conscious-Connected-Breathwork weiterentwickelt. Dabei wird ohne Pause zwischen Ein- und Ausatmen tief und kontinuierlich geatmet, oft in Gruppen und begleitet von Musik.

Schon frühere Studien deuteten auf positive Effekte bei Stress, Angst und Depression hin, doch die physiologischen und psychologischen Mechanismen sind noch wenig erforscht.

Die aktuelle Studie erforschte, wie zirkuläres Atmen Bewusstseinsveränderungen auslöst. 61 erfahrene Teilnehmende nahmen an Sitzungen in der MIND Foundation in Berlin teil, davon 43 in aktiven Atemsitzungen, 18 in einer passiven Kontrollgruppe mit normalem Atmen.

Bei einer Teilgruppe wurde das psychische Wohlbefinden eine Woche vor und nach der Sitzung mit standardisierten Fragebögen erfasst. 25 Personen lieferten vollständige Daten. Zudem wurde der Kohlendioxidgehalt im Atem ($etCO_2$) an sechs Zeitpunkten mittels tragbarem Atemanalysegerät gemessen. Zur Bewertung der Erlebnistiefe dienten Handzeichen (ein Finger = normales Bewusstsein, fünf = stark verändert). Außerdem analysierte man Biomarker im Speichel: α-Amylase (Stressindikator) und Interleukin-1β (Entzündungsmarker).

Die Ergebnisse
Die aktiven Atemsitzungen führten zu deutlich niedrigeren CO_2-Werten als in der Kontrollgruppe – teils bis zu 16,6 mmHg gegenüber 34,3 mmHg. Je stärker der CO_2-Abfall, desto intensiver waren die Bewusstseinsveränderungen, sowohl subjektiv als auch anhand standardisierter Skalen.

Teilnehmende berichteten zudem über Erlebnisse, die mit psychedelischen Erfahrungen vergleichbar waren. Die Skalenwerte ähnelten jenen aus Studien mit Substanzen wie Psilocybin.

In der Teilgruppe mit vollständigen psychischen Daten verbesserten sich Wohlbefinden und depressive Symptome eine Woche nach der Atemsitzung signifikant. Je stärker der CO_2-Rückgang und je intensiver das subjektive Erleben, desto größer war die Verbesserung.

Die Biomarkeranalyse zeigte: α-Amylase sank nach der Sitzung – ein Hinweis auf reduzierte Stressreaktionen des autonomen Nervensystems. IL-1β stieg leicht an, was eine kurzzeitige Aktivierung des Immunsystems nahelegt. Tiefer erlebte Zustände waren mit geringeren Entzündungsreaktionen verbunden.

Im Ergebnis legt die Studie legt nahe, dass zirkuläres Atmen eine kostengünstige, nicht-medikamentöse Methode sein könnte, um heilsame Bewusstseinsveränderungen hervorzurufen. Die CO_2-Reduktion scheint ein zentraler physiologischer Mechanismus zu

sein. Da es sich jedoch um eine explorative Studie mit kleiner Stichprobe handelt, sind weiterführende kontrollierte Untersuchungen notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen.

WEITERE MELDUNGEN ZUM THEMA
Mehr als nur Placebo: Achtsamkeitsmeditation kann Schmerzen wirklich lindern 1. Oktober 2024
Studie: Intensive Meditation kann Immunsystem stärken 2. Januar 2020
Umfangreichste Studie zum Erleben des sogenannten reinen Bewusstseins bei der Meditation veröffentlicht 15. Juni 2021
Studie: Meditation können Depressionen und Angstzustände auch verstärken 18. August 2020
Recherchequelle: Communications Psychology

https://www.aerzteblatt.de/news/adhs-microdosing-von-lsd-ahnlich-wirksam-wie-placebo-982cd3b6-75b5-422f-9a97-027493802427
ADHS: Microdosing von LSD ähnlich wirksam wie Placebo
Mittwoch, 9. April 2025
Basel – **Eine 6-wöchige Behandlung mit Lysergsäurediethylamid (LSD) in einer niedrigen Dosis, die keine spürbare psychedelische Wirkung erzielt, hat in einer randomisierten Pilotstudie bei erwachsenen Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ADHS die erhoffte Wirkung nicht erzielt.**

Nach den in JAMA Psychiatry (2025; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.0044) publizierten Ergebnissen kam es sogar in der Placebogruppe zu einem tendenziell stärkeren Rückgang der Symptome.

Das Microdosing von LSD oder anderen Psychedelika wird derzeit in den sozialen Medien als Mittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen thematisiert. Zu den Indikationen zählt das ADHS, unter dem auch Erwachsene leiden. Diesen Patienten fällt es häufig schwer, enge Beziehungen zu anderen Menschen aufzubauen, was auf einen Empathiemangel zurückgeführt wird.

Eine gesteigerte Empathie wird von LSD-Konsumenten als eine der wichtigsten Eigenschaften der Droge beschrieben. Das Microdosing soll diese Fähigkeit auch in einer Dosis fördern, die keine akuten Halluzination oder andere psychedelischen Wirkungen auslöst.

In einer Online-Umfrage der Universität Maastricht hatten viele Anwender, darunter zahlreiche ADHS-Patienten, angegeben, dass sich ihre Symptome unter dem Microdosing gelindert hätten (Frontiers in Psychiatry 2019; DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00672). Dies hat

die Forscher zusammen mit Wissenschaftlern des Universitätsspital Basel bewogen, die Wirkung in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie genauer zu untersuchen.

An den beiden Kliniken nahmen 53 erwachsene ADHS-Patienten ambulant über 6 Wochen 2-mal wöchentlich eine Flüssigkeit ein, die bei der Hälfte der Patienten 20 µg LSD-Tartrat und bei der anderen Hälfte ein Placebo enthielt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Entwicklung der ADHS-Symptome in der „Adult Investigator Symptom Rating Scale".

Dort bewertet ein Psychiater 9 Symptome zur Unaufmerksamkeit und 9 Symptome zu einem hyperaktiv-impulsiven Verhalten mit 0 (nicht vorhanden) bis 3 Punkten (sehr ausgeprägt), was einen Gesamtscore von 54 Punkten ergibt, ab 27 Punkten liegt ein ADHS vor.
Die Studienteilnehmer im Alter von durchschnittlich 37 Jahren hatten zu Beginn einen Score von 36 Punkten. **Wie das Team um Matthias Liechti vom Universitätsspital Basel berichtet, kam es in der LSD-Gruppe zu einem Rückgang, spricht einer Verbesserung um 7,1 Punkte (95-%-Konfidenzintervall 4,0-0,1 Punkte).**

Noch etwas besser war die Entwicklung in der Placebogruppe mit einer mittleren Verbesserung um 8,9 Punkte (45,8-12,0 Punkte). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die in den sozialen Medien berichteten Wirkungen eher auf einem Placeboeffekt beruhen. Das Microdosing hat sich allerdings als sicher erwiesen, auch wenn die Teilnehmer der LSD-Gruppe etwas häufiger über Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit und visuelle Störungen berichteten.

https://www.aerzteblatt.de/news/lsd-lindert-major-depression-in-phase-2-studie-9b73aa84-c08c-454c-9118-1d5a2fdb02f1

LSD lindert Major-Depression in Phase-2-Studie

Dienstag, 24. Juni 2025

Basel – **Eine Behandlung mit Lysergsäurediethylamid (LSD), dem vermutlich bekanntesten Halluzinogen, kann die Symptome einer Major-Depression lindern. Die Wirkung hielt in einer Phase-2-Studie über mindestens 12 Wochen an. Die Ergebnisse, die bereits zuvor auf einem Symposium „80 Jahre LSD" in Basel vorgestellt wurden, sind jetzt in Med (2025; DOI: 10.1016/j.medj.2025.100725) erschienen.**

Psychedelische Wirkstoffe wie LSD und Psilocybin wurden vor dem Verbot (in den USA 1966 und in Deutschland 1971) häufig in der Psychiatrie eingesetzt. Obwohl die Mittel weiterhin auf dem Drogenindex stehen, ist das Interesse der Forschung in den letzten Jahren wieder gestiegen.

Palliativmediziner entdeckten sie als ein Mittel, um Krebspatienten die Ängste vor dem unvermeidlichen Tod zu nehmen. Dabei stellte sich heraus, dass die Wirkstoffe vor allem die Depressionen lindern, unter denen die Patienten häufig leiden.

Auffallend war, dass eine einmalige Behandlung oft eine sofortige und über Wochen anhaltende Wirkung erzielte. Die Wirkung der zugelassenen Antidepressiva setzt oft erst nach mehreren Wochen ein und erfordert eine tägliche Einnahme.

Da moderne Antidepressiva häufig nicht die erhoffte Wirkung erzielen, wurden bald klinische Studien bei Patienten mit Major-Depression durchgeführt, die nicht an Krebs leiden. Die Wirkung von Psilocybin wird hier mittlerweile als evidenzbasiert eingestuft, auch wenn es als Medikament nicht zugelassen ist.

Zu LSD, das bei einer geringeren Dosis als Psilocybin eine psychedelische Wirkung erzielt, gab es bisher kaum klinische Erfahrungen. Eine der ersten Studien hat ein Team um Matthias Liechti von der Universitätsklinik Basel durchgeführt.

61 Patienten, die im Mittel seit 16,6 Jahren an einer Major-Depression litten, zu zwei Dritteln bereits im Krankenhaus behandelt wurden und zumeist bereits mehrere Medikamente und Psychotherapien erhalten hatten, wurden zu gleichen Teilen auf eine hoch und eine niedrig dosierte Behandlung mit LSD randomisiert.

Die Behandlung erfolgte an 2 Tagen im Abstand von 4 Wochen in einem Behandlungszimmer, in dem sich die Patienten nach der Einnahme des Psychedelikums aufhielten und beruhigende Musik hörten, bis die akute psychedelische Wirkung nach etwa 12 Stunden abgeklungen war. Die niedrige Dosis betrug an beiden Tagen 25 µg. In der Hochdosisgruppe wurde sie nach Möglichkeit von 100 µg auf 200 µg erhöht.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Veränderungen im „Inventar Depressiver Symptome“ (IDS), die einmal von den Therapeuten und zum anderen von den Patienten beurteilt wurden. Die erste Untersuchung fand 2 Wochen nach der zweiten Verabreichung statt.

Wie das Team um Liechti berichtet, kam es in der Eigeneinschätzung der Patienten unter der niedrigen Dosis zu einer Verbesserung des IDS um 3,9 Punkte und unter der hohen Dosierung um 11,8 Punkte. Die Differenz von 7,9 Punkten war mit einem weiten 95-%-Konfidenzintervall von 0,3 bis 16,0 Punkten signifikant. Die Signifikanz ging Liechti zufolge verloren, wenn die Unterschiede im IDS berücksichtigt wurden, die vor Beginn der Therapie bestanden.

Dies war auch beim IDS nach Einschätzung der Therapeuten der Fall. Diese sahen unter der niedrigen Dosis eine Verbesserung um 3,6 Punkte

und unter der hohen Dosis eine Verbesserung um 12,9 Punkte: Differenz 9,2 Punkte (1,3 - 17,1 Punkte). Die Wirkung hielt unter beiden Dosierungen bis zur letzten Nachuntersuchung nach 12 Wochen an.

Unter der hohen Dosierung entwickelten 2 Patienten während der ersten Sitzung kurze Episoden des paranoiden Denkens. Ein Teilnehmer hatte in der Nacht danach Flashbacks. Ein Patient berichtete nach der Behandlung über suizidale Gedanken, aber ohne Handlungsabsicht. Die häufigsten Nebenwirkungen nach der 2. Behandlung waren Aufmerksamkeitsstörungen, Kopfschmerzen und Fatigue.

Nach Ansicht von Liechti spricht nichts gegen eine Phase-3-Studie, deren Beginn der US-Hersteller Mind Medicine, New York, Mitte April bekannt gab. An 26 Zentren in den USA sollen 140 Patienten auf eine einzelne Dosis von 100 µg LSD oder Placebo randomisiert werden.

Primärer Endpunkt ist die Veränderung in der „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“ nach 6 Wochen. Eine weitere Untersuchung soll nach 12 Wochen stattfinden. In einer Anschlussstudie sollen den Patienten in den folgenden 40 Wochen bei Bedarf weitere LSD-Sitzungen angeboten werden.

https://www.aerzteblatt.de/news/metaanalyse-relativiert-antidepressive-wirkung-von-psilocybin-882b2b69-95b9-4c8e-be63-6528a595a089

Metaanalyse relativiert antidepressive Wirkung von Psilocybin

Freitag, 15. August 2025

Göteborg **– Die antidepressive Wirksamkeit von Psilocybin könnte in Studien überschätzt worden sein. Darauf deutet eine Metaanalyse in JAMA Network Open (2025; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.24119) hin, in der die Ergebnisse der Kontrollgruppen in Studien zu Psilocybin, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Esketamin miteinander verglichen wurden.**

In den Psilocybinstudien sei die Besserung der depressiven Symptome in den Kontrollgruppen signifikant geringer ausgefallen als in den Studien mit SSRIs oder Esketamin, berichten die Forschenden um Fredrik Hieronymus von der Universität Göteborg.

Psilocybin hat in Studien eine rasche und anhaltende antidepressive Wirkung gezeigt – mit Effektstärken in der Akutphase, die teils doppelt so hoch ausfielen wie bei konventionellen Antidepressiva. „Angesichts dieser Resultate gab es Bedenken, dass die Behandlungsergebnisse verzerrt worden sein könnten – etwa durch „Functional Unblinding", also das Erraten der Gruppenzugehörigkeit durch die Patienten, aber auch hohe Erwartungen an psychedelische Substanzen", schreiben Hieronymus und sein Team.

Vergleichen wurden Studien zu Psilocybin, SSRI und Esketamin

Für ihre Metaanalyse zogen die Forschenden 17 doppelblinde, randomisierte Studien mit 4.960 Erwachsenen mit Major Depression (MDD) oder therapieresistenter Depression (TRD) heran: 4 Studien zu Psilocybin (n=373), 2 zu Esketamin (n=573) und 11 zu SSRIs (n=4014). Bewertet wurde der Depressionsschweregrad anhand der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), jeweils zu Studienbeginn und 6 Wochen danach.

In den Kontrollgruppen war die standardisierte mittlere Veränderung des MADRS-Scores unter Psilocybin im Schnitt nur 0,50, verglichen mit 1,00 unter SSRIs und 1,12 unter Esketamin. Die MADRS-Responseraten der Kontrollgruppen lagen in den SSRI-Studien um 14 Prozentpunkte, in den Esketaminstudien um 23 Prozentpunkte höher als in den Psilocybinstudien.

Wie stark sich die Kontrollgruppen besserten und wie groß der Abstand zur Prüfbehandlung ausfiel, hing maßgeblich davon ab, ob es sich um eine Psilocybin-, SSRI- oder Esketamin-Studie handelte. Die Wirksamkeit der aktiven Substanzen selbst war hingegen vergleichbar.

Auch ein selektiver Dropout kann den Forschenden zufolge die Unterschiede nicht erklären: In den SSRI-Studien lagen die Abbruchraten deutlich höher als in den Psilocybinstudien, dennoch zeigten die Kontrollgruppen dort eine stärkere Symptomverbesserung.

Verzerrung möglich

„Die auffällig schlechte Wirksamkeit der Kontrollbehandlungen in den Psilocybinstudien deutet darauf hin, dass sich diese systematisch von SSRI- oder Esketaminstudien unterscheiden – entweder in der Zusammensetzung der Patientenkollektive oder in methodisch relevanten Aspekten", so Hieronymus und sein Team.

Sie vermuten, dass es insbesondere im Hinblick auf die Verblindung Unterschiede gegeben haben könnte oder dass in Psilocybin-Studien selektiv Patienten eingeschlossen wurden, die weniger stark auf Placebo reagieren. Beides könnte zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen. „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die antidepressive Wirkung von Psilocybin weit weniger breit ist als bisher angenommen."

https://www.aerzteblatt.de/news/lsd-wirkt-bei-angststorung-auch-ohne-begleitende-psychotherapie-eb6191bc-f00f-4c67-83a5-1cb7d70bf503

LSD wirkt bei Angststörung auch ohne begleitende Psychotherapie

Donnerstag, 11. September 2025

New York **– Eine Einzeldosis LSD (Lysergsäurediethylamid) hilft bei mittelschwerer und schwerer generalisierter Angststörung auch ohne zusätzliche Psychotherapie. Zu diesem Ergebnis kommt eine randomisiert kontrollierte Studie mit knapp 200 Teilnehmenden, die im Fachmagazin JAMA veröffentlicht wurde (2025; DOI: 10.1001/jama.2025.13481).**

Als optimale Dosis stellte sich dem US-amerikanischen Forschungsteam zufolge die Einmalgabe von 100 µg LSD heraus. 4 Wochen nach oraler Einnahme verringerten sich die Angstsymptome signifikant im Vergleich zu Placebo mit zusätzlich weniger Nebenwirkungen als durch die Einnahme von 200 µg.

Für die Studie wurden 198 Teilnehmende an 22 Studienzentren randomisiert. Sie erhielten entweder eine einzelne Dosis MM120 (LSD in oraler pharmazeutischer Formulierung) mit 25 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg Wirkstoff oder ein Placebo.

Die Forschenden untersuchten die Dosis-Wirkungs-Beziehung von MM120 bei Personen mit generalisierter Angststörung zwischen 18 bis 74 Jahren. Um die Effekte der Dosierungen zu vergleichen, nutzten sie die Methode der kleinsten Quadrate (engl.: least squares).

„**Es handelt sich um die erste Studie, die die dosisabhängige Wirksamkeit von MM120 bei Angstzuständen untersucht und dabei speziell die anxiolytische Wirkung von 4 verschiedenen Einzeldosen ohne Psychotherapie untersucht“, schreibt Claudio N. Soares von der Queen's University in Kingston, Kanada, in einem Kommentar zur Studie, der ebenfalls in JAMA veröffentlicht wurde.**

Frühere Studien, die darauf abzielten, die dosisabhängige Wirksamkeit von Psychedelika zu bewerten, hätten vor der Herausforderung gestanden, die pharmakologischen Wirkungen von den Vorteilen der psychologischen Unterstützung der Teilnehmenden zu isolieren.

Um den positiven Effekt einer Psychotherapie möglichst herauszufiltern, durften Teilnehmende, die zu Studienbeginn keine Psychotherapie hatten, diese auch nicht während der Studie starten. 18 % der Teilnehmenden machten allerdings zum Studienzeitpunkt bereits eine Psychotherapie und durften diese auch fortführen. Um weitere Verzerrungen zu verringern, war den Teilnehmenden die Einnahme bestimmter Medikamente untersagt. Dazu zählten zum Beispiel Benzodiazepine, Serotoninwiederaufnahmehemmer oder Antipsychotika.

Sowohl unter 100 µg als auch unter 200 µg verbesserten sich die Symptome in der Hamilton-Angst-Bewertungsskala (HAM-A-Score) nach 4 und 8 Wochen statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. 25 µg und 50 µg führten zu keiner signifikanten Besserung der Angstsymptome. Der Score hat 56 Punkte, wobei man ab einem Punktwert ≥ 24 von einer schweren Angststörung spricht. Zu Beginn hatten die Teilnehmenden in den unterschiedlichen randomisierten Gruppen einen durchschnittlichen Punktwert von 29,3 bis 31,0.

Durch die einmalige Einnahme 100 µg LSD verminderte sich der Score um durchschnittlich 19,2 Punkte nach 4 Wochen und um 18,4 Punkte nach 8 Wochen, was im Vergleich zu Placebo einer Verminderung von 5 Punkten (95-%-Konfidenzintervall: [−9,6; −0,4]) nach 4 Wochen und um 2,9 Punkten [-5,4; -0,5] nach 8 Wochen entsprach. 200 µg LSD verminderten den Score nach 4 Wochen um 6 Punkte [−9,8; −2.0] und nach 8 Wochen um 5,4 Punkte [-9,5; -1,4] im Vergleich zu Placebo.

Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie

Knapp zwei Drittel der Teilnehmenden erreichten 12 Wochen sowohl nach 100 µg (65 %) als auch nach 200 µg LSD (62,5 %) das Ziel einer 50%igen Reduktion auf der Angstskala, während es in der Placebogruppe weniger als ein Drittel (30,5 %) waren. Auch depressive Symptome verminderten sich im Vergleich zu Placebo in den beiden Gruppen signifikant. 25 µg und 50 µg hatten auch hier keinen signifikanten Einfluss.

Nebenwirkungen waren ebenfalls dosisabhängig. Dazu zählten visuelle Wahrnehmungsveränderungen, von denen 92,5 % der Teilnehmenden in der 100-µg-Gruppe und 100 % in der 200-µg-Gruppe betroffen waren.

Als Limitationen für die Beurteilung der Studie führt das Studienteam selbst die relativ kurze Beobachtungszeit sowie eine hohe Dropoutrate zwischen 17,5 und 27,5 % an.

Zusätzlich erklärt Soares, dass es weiterhin unklar bleibt, ob die anxiolytischen und antidepressiven Wirkung mit der Intensität der Wahrnehmungsänderungen oder -erfahrungen während der Dosierungssitzungen zusammenhingen. „Aktuell wird daran gearbeitet, die potenzielle Verbindung zwischen halluzinogenem Effekt und therapeutischen Benefits zu klären." Dies könnte eine Bedeutung für die Behandlung von Krankheiten haben, bei denen das Risiko für eine psychedelisch induzierte Psychose besteht. Als Beispiel nennt Soares die Schizophrenie.

https://www.aerzteblatt.de/news/alkoholabhaengigkeit-halluzinogen-psilocybin-verbessert-ergebnisse-der-psychotherapie-91acd775-51f3-4f3c-9d06-8a4eb72a8f7d

Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie

Montag, 29. August 2022

New York – **Die 2-malige Einnahme des Halluzinogens Psilocybin, das in den 1960er Jahren als „Magic Mushrooms“ in der Drogenszene beliebt und bald verboten war, hat in einer randomi sierten Studie in JAMA Psychiatry (2022; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2096)**

die Wirkung einer Psychotherapie deutlich verbessert und den Alkoholabhängigen geholfen, in der Folge auf einen übermäßigen Alkoholkonsum zu verzichten.

Halluzinogene gelten seit längerem als vielversprechendes Mittel zur Behandlung der Alkohol-ab-hängigkeit. Michael Bogenschutz vom Langone Center for Psychedelic Medicine an der New York University zitiert gleich 6 randomisierte Studie aus der Zeit von 1966 bis 1971, in denen es Alkoholabhängigen nach der Einnahme von Lysergsäurediethylamid, besser bekannt als LSD, gelungen sein soll, sich von ihrer Sucht zu befreien.

LSD steht Therapeuten heute nicht zur Verfügung. Gegen eine Anwendung von Psilocybin in einer klinischen Studie hatte dagegen weder die Arzneimittelbehörde FDA noch die Drogenauf-sicht DEA Einwände.

Zwischen März 2014 und März 2020 erhielten zunächst an der Universität von New Mexico und später an der New York University 95 Patienten eine mehrwöchige Psychotherapie. Die Patien-ten waren seit 14,2 Jahren alkoholabhängig und erfüllten 5,3 der 7 Kriterien der Alkoholabhän gig keit. In den Wochen vor der Behandlung hatten sie an 3 von 4 Tagen getrunken und mit 7,1 „Drinks“ waren sie an diesen Tagen stark angetrunken.

Allen Teilnehmern wurden 12 Sitzungen einer Psychotherapie angeboten, die aus motivie-renden Interviews und einer kognitiven Verhaltenstherapie bestanden, die auf die Alkoholab-hängigkeit zugeschnitten waren. Nach der 4. und der 8. Therapiesitzung verbrachten die Teilnehmer jeweils 1 Tag in der Klinik. Dort erhielten sie morgens die Droge Psilocybin oder das Beruhigungsmittel Diphenhydramin, wobei die Dosis beim 2. Mal leicht gesteigert wurde.

Danach mussten die Teilnehmer mindestens 8 Stunden mit den Therapeuten im Sitzungsraum bleiben. Während der Sitzung wurden die Teilnehmer ermutigt, auf einer Couch zu liegen, Augenbinden und Kopfhörer zu tragen, über die sie Musik aus einer standardisierten Playlist hörten.

Die Studie war doppelblind und weder Patient noch Therapeut wusste, in welcher Gruppe sie sich befanden. Allerdings konnten fast alle Teilnehmer später richtig angeben, ob sie Psilocybin oder Diphenhydramin erhalten hatten.

Das Ziel der Therapie war nicht die völlige Abstinenz, sondern die Einschränkung der gesund-heits-schädlichen Alkoholexzesse. Die Gründe und die Wege dahin wurden in der Psychothera-pie erklärt. Die beiden Drogentage sollten die Teilnehmer auf ein Leben mit weniger Alkohol einstimmen, was offenbar mit dem Halluzinogen Psilocybin besser gelang als mit dem Antihis-taminikum Diphenhydramin.

In der Psilocybingruppe wurde der Anteil der Tage mit einem exzessiven Alkoholkonsum von 56,48 % auf 9,71 % gesenkt – relativ gesehen ist das ein Rückgang um 83 %, wie Bogenschutz in der Pressemitteilung hervorhebt.

In der Diphenhydramingruppe sank der Anteil von 48,57 % auf 23,57 % (relativ um 51 %). Auch die alleinige Psychotherapie hatte damit eine Wirkung erzielt, die durch die Einahme

von Psilocybin verstärkt wurde. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen von 13,86 %-Punkten war mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 3,00 bis 24,72 %-Punkten signifikant.

Studie: Ketamininfusion beseitigt suizidale Gedanken

Wie die Droge Psilocybin Alkoholabhängigen zur Abstinenz verhelfen könnte

Depressionen: Psychodroge Psilocybin in Phase-2-Studie wirksam

Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität

Major-Depression: Psilocybin erzielt in Phase-2-Studie begrenzte Wirkung

Suchtberatung warnt vor Notlage: „prekäre Finanzierung“

Depressionen: Warum psychedelische Drogen anders lindern

Den Teilnehmern der Psilocybin-Gruppe gelang es auch, die Anzahl der Tage, an denen sie Alkohol tranken, und die durchschnittliche Zahl der Drinks zu senken. In den Wochen 33 bis 36 nach der Behandlung war das WHO-Risiko-Level stärker gesunken als in der Diphenhydramin-gruppe und mehr Teilnehmern (47,9 % versus 24,4 %) war es gelungen, ganz auf Alkohol zu verzichten. Wie genau die Droge die Patienten auf ein Leben mit weniger oder ohne Alkohol vorbereitet, kann Bogenschutz übrigens nicht erklären.

Die Droge Psilocybin haben die meisten Patienten gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen bei 21 von 48 Teilnehmern, die Psilocybin erhielten (43,8 %), gegenüber 2 von 45 Patienten in der Diphenhydramingruppe (4,4 %).

Angst und Übelkeit traten ebenfalls häufiger auf. 2 Teilnehmer wurden in der 2. Drogensitzung mit Diazepam (10 mg oral) behandelt, weil sie unter Angst litten. Ein Teilnehmer, der Psilocybin zugeteilt wurde, berichtete von Suizidgedanken für 15 Minuten während der Medikations-sitzung, die ohne Folgeerscheinungen abklangen. Es gab laut Bogenschutz keine anhaltenden Störungen, die auf eine Psychose oder anhaltende Wahrnehmungsstörungen hindeuteten.

https://www.aerzteblatt.de/news/depression-remission-halt-in-pilotstudie-nach-psilocybin-gestutzter-psychotherapie-uber-funf-jahre-an-9eed488e-d891-485b-b0d4-48c6d99ced55
Depression: Remission hält in Pilotstudie nach Psilocybin-gestützter Psychotherapie über fünf Jahre an
Donnerstag, 25. September 2025
Columbus – Die Erfahrungen einer Psilocybin-gestützten Therapie hat bei einigen Teilnehmenden einer Pilotstudie eine nachhaltige Wirkung erzielt. Laut einem Bericht im

Journal of Psychedelic Studies (2025; DOI: 10.1556/2054.2025.00461) waren 2/3 der Patienten 5 Jahre nach der Behandlung noch in Remission. Einige kamen sogar ohne Medikamente aus.
Dem in bestimmten Pilzen enthaltenen Halluzinogen Psilocybin schreiben viele Menschen eine Bewusstseins-erweiternde Wirkung zu. Auch die Patientinnen und Patienten, die Alan Davis von der Ohio State University in Columbus 5 Jahre nach ihrer Behandlung befragen ließ, gaben an, dass die Behandlung ihre Sicht („mindset“) auf das Leben verändert habe.
Die Drogenerfahrung, die sie in 2 Sitzungen unter Begleitung von Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten machten, hätten zu einer vermehrten Empathie, Dankbarkeit, Selbstakzeptanz und Selbstvertrauen geführt, so Davis.
Die Veränderungen im Gefühlsleben hätten sich auch positiv auf das Verhältnis zu ihrer Krankheit ausgewirkt. Viele gaben an, dass sie heute die Depressionen als Teil des Lebens akzeptieren und sie als eine situationsbedingte und vorübergehende Erfahrung einstufen, mit der sie leben könnten.
Dieser Eindruck bestätigte sich in den Untersuchungen, die Davis bei 18 der 24 Teilnehmenden der Studie durchführen konnte. Die Depressionen waren bei den meisten Personen weiterhin deutlich abgeschwächt.
Vor der Behandlung hatte der mittlere HAMD-Score („Hamilton Depression Rating Scale“) bei 22,75 Punkten gelegen, was eine mittelschwere Depression anzeigt. Im Mittel 5,37 Jahre später lag der Wert bei 8,25 Punkten. Ab 7 Punkten liegt keine Depression vor. Laut Davis waren 67 % der Teilnehmenden nach 5 Jahren in einer Remission ihrer Depression. Der Anteil war damit sogar höher als nach einem Jahr, als 58 % weitgehend frei von depressiven Symptomen waren.
Allerdings hatten zwischenzeitig 11 Patientinnen und Patienten Antidepressiva eingenommen, bei 7 bestand die Medikation auch während der Nachuntersuchung. Vier Teilnehmende hatten zwischenzeitig auf eigene Initiative hin Psychedelika eingenommen, damit aber keine guten Erfahrungen gemacht. Davis führt dies auf die fehlende psychologische Begleittherapie zurück, die alle Personen während der Studie erhalten hatten.

Psychedelika und Entaktogene: Psychoaktive Substanzen als Chance?

Wirkungen und Risiken neuartiger psychoaktiver Substanzen
Psilocybin: Metaanalyse relativiert antidepressive Wirkung

Psilocybin: Psychedelische Droge lindert in Studie schwere Depressionen
Krebspatienten: Psilocybin lindert in Studie Depressionen

Ein Patient hatte eine Ketamin-Behandlung versucht, die die Symptome ebenfalls rasch lindert, allerdings nur für wenige Wochen. Dem Anästhetikum wird auch ein gewisses Suchtpotential zugeschrieben, das bei Psilocybin nicht bestehe, wie Davis versichert.
Insgesamt 6 Patienten hatten an einer Psychotherapie teilgenommen. **Drei Teilnehmende gaben an, seit der Psilocybin unterstützten Psychotherapie keine Medikamente mehr zu benötigen.**
Unklar bleibt, wie es den 6 Personen geht, die nicht an den Nachuntersuchungen teilnahmen. Selbst wenn es bei ihnen zu einem Rezidiv gekommen sein sollte, seien die Symptome in der Gesamtgruppe geringer als vor der Behandlung, schreibt Davis.

Insgesamt 11 der 24 Teilnehmenden gaben an, dass sie seit der Studie keine nachteiligen Folgen der Behandlung bemerkt hätten**. Drei Patienten meinten im Rückblick, dass sie nicht ausreichend auf die erhöhte emotionale Sensibilität vorbereitet waren, die mit der psychedelischen Behandlung einherging. Zwei Patienten fanden das Absetzen von Medikamenten vor der Psilocybin-Behandlung und die Wartezeit problematisch.**

Rick Strassmann
Psychedelika
Praxis Therapie Wissenschaft
Ein praktischer Führer zur Nutzung von Psilocybin, LSD Ketamin MDMA und DMT
Nachtschatten Verlag 2023

…
Ich unterscheide spirituelle Erfahrungen gerne anhand von zwei Typen: die «mystisch-vereinigenden» und die «interaktiv-relationalen». Bei beiden haben wir es mit einem veränderten Bewusstseinszustand mit spirituellen Merkmalen zu tun. Eine oder beide Erfahrungen können innerhalb oder außerhalb einer religiösen Tradition auftreten. Innerhalb einer religiösen Tradition können wir sie als «religiöse Erfahrungen» bezeichnen, und sie haben eine Bildsprache, ein Vokabular und Konzepte an sich, die mit dieser Religion übereinstimmen.

Das Kennzeichen einer mystischen Einheitserfahrung ist «Einheit», was manche als «Ego-Auflösung» bezeichnen. Es gibt keine individuelle Selbstwahrnehmung mehr, kein Innen oder Außen, kein Objekt oder Subjekt, und das eigene Bewusstsein verschmilzt mit «Gott», «dem Grund allen Seins», «reinem Bewusstsein», dem «weißen Licht», einer form- und inhaltslosen kraftvollen «Realität». Buddhisten nennen dieses Phänomen, «Leere», aus der alles Sein hervorgeht, die aber selbst leer von allem Spezifischen oder Identifizierbaren, sprich leer von aller Form ist. Zeit und Raum existieren nicht mehr. Es gibt eine Gewissheit und Wahrheit - die Überzeugung, dass das, was man erlebt, «realer als real» ist - eine positive Stimmung und. «Un-beschreiblichkeit». Dieser letzte Begriff bezieht sich auf das Gefühl, dass man den Zustand nicht verbal beschreiben kann.

Im Gegensatz dazu ist eine interaktiv-relationale spirituelle Erfahrung sehr inhaltsreich, die Selbstwahrnehmung bleibt erhalten und wird sogar gestärkt,

47

Zeit und Raum dauern an - wenn auch in etwas abgewandelter Form -, die Effekte auf die Stimmung sind variabler, und der Zustand ist voller Informationen, oft in verbaler Form. Wie in der mystischen Einheitserfahrung hat man auch hier das Gefühl, dass das, was man erlebt, realer als real ist.***

...

Man braucht sich nur die Tradition der prophetischen Erfahrung in der hebräischen Bibel (Altes Testament) anzusehen. In der gesamten Sammlung von 24 Büchern gibt es keine Beispiele für eine mystische Einheitserfahrung. Vielmehr ist die prophetische Erfahrung ausschließlich interaktiv und relational. Schauen Sie sich Kapitel 1 von Ezechiel/Hesekiel an, wo sich aer Himmel öffnet und der Prophet Zeuge einer Schar von himmlischen Wesen, sich drehenden Rädern, rotierenden Kugeln, Feuer und Eis wird. Fassungslos fällt er zu Boden, und ein Engel hebt ihn auf, womit ein verbaler Dialog zwischen dem Menschen und dem Göttlichen beginnt. Dennoch gibt es eine weit verbreitete Vorstel¬lung von einer universellen spirituellen Erfahrung - die in der menschlichen Spezies «fest verankert» ist -, die durch Psychedelika aktiviert wird. Diese Vorstellung dominiert die Diskussionen über die spirituellen Wirkungen von Psychedelika innerhalb und außerhalb der Wissenschaft.***

Dies hat zwei bedauerliche Auswirkungen. Zum einen wird dadurch ein Ziel für jede einzelne psychedelische Sitzung festgelegt. Das heißt, wenn jemand, der ein Psychedelikum einnimmt - und diejenigen, die es verabreichen -, mit dem Erreichen eines mystischen Einheitszustands rechnet, entsteht auf beiden Seiten ein Gefühl der Enttäuschung, wenn dies nicht erreicht wird. **Eine noch schädlichere Folge ist zum anderen der Glaube, dass interaktiv-relationale spiri¬tuelle Erfahrungen den mystischen Einheitserfahrungen unterlegen sind. Dies ist eine Meinung, ein theologischer Standpunkt, für den es keine Belege gibt.*****

Der ungünstige Vergleich der interaktiv-relationalen Erfahrung mit der mystischen Einheitserfahrung führt dazu, dass religiöse Traditionen, für die die interaktiv-relationale Erfahrung grundlegend ist, nachteilig bewertet werden; das heißt die Grundlage ihrer Tradition. Da das Judentum die bekannteste Religion ist, die sich auf die interaktiv-relationale - d.h. prophe-tische - Erfahrung stützt, hat dies dazu geführt, dass der jüdische Glaube im Fadenkreuz von Psychedelikern - Akademikern und Laien - steht, die den universellen mystischen Einheitszustand als grundlegend betrachten.***

48

Recent work has consistently shown that the occurrence of mystical-type experiences is predictive of long-term therapeutic benefit from psychedelics (Maclean et al., 2011; Garcia-Romeu et al., 2014; Griffiths et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017, 2018; Roseman et al., 2018) and similar mechanisms may be at play in relation to improved mental well-being post NDE (Moody, 1975; Noyes, 1980; Ring, 1980; Groth-Marnat and Summers, 1998). It is pertinent to ask therefore, what common features shared between these states may be responsible for mediating the apparent long-term psychological benefits that follow them. Evidence suggests that that the experience of unity – which some have claimed is an inevitable counterpart to ego-dissolution (Nour et al., 2016) – may be the core component binding them both. The so-called 'unitive experience' was originally identified as the core component of the mystical experience by its most influential scholar, Walter Stace (Stace, 1960) and it is also recognized in descriptions of the 'peak experience' – an overtly secular equivalent of the so-called 'mystical experience' introduced by Maslow (1959), as well as the 'oceanic feeling' coined by Romain Rolland in conversation with Sigmund Freud, who believed the feeling to be regressive, recapitulating the state of consciousness inhabited by infants prior to the development of the ego (Freud, 1920). It is possible that complete ego-dissolution and the parallel unitive experience that accompanies it may be the common factor that can bridge between these different states and is also responsible for the longer-term psychological benefits associated with them. Another recent thought, is that a return of the brain to 'criticality' (Atasoy et al., 2017), albeit temporarily, may offer a reminder of one's closeness with nature (Carhart-Harris, 2018) and so what is left afterwards is as much an epistemic 'reminder' as anything else.
((https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2018.01424/full DMT Models the Near-Death Experience)

https://www.aerzteblatt.de/news/psilocybin-zeigt-antidepressive-effekte-aber-primarer-endpunkt-verfehlt-6156f673-f655-4022-8047-e161fc14d319?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260318

Psilocybin zeigt antidepressive Effekte, aber primärer Endpunkt verfehlt

Mittwoch, 18. März 2026

Mannheim/Berlin **– Eine randomisierte, dreifach verblindete Phase-2b-Studie aus Deutschland liefert Hinweise auf eine mögliche antidepressive Wirkung von Psilocybin bei therapieresistenter Depression – der primäre Endpunkt wurde jedoch nicht erreicht** (JAMA Psychiatry 2026; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0132).

An der am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim und der Charité Berlin durchgeführten EPISODE-Studie nahmen 144 Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression teil.

Nach Absetzen antidepressiver Medikation erhielten sie randomisiert 2 Dosen im Abstand von 6 Wochen mit unterschiedlichen Dosierungssequenzen aus Psilocybin (5 mg, 25 mg) und Nicotinamid (100 mg) als aktivem Placebo. Die Behandlung wurde psychotherapeutisch begleitet.

Das Studiendesign zielte auf eine verbesserte Verblindung ab – ein bekanntes Problem bei Studien mit psychedelischen Substanzen. Nicotinamid sollte durch körperliche Effekte die Verblindung unterstützen, während niedrige Psilocybin-Dosen milde subjektive Effekte erzeugen.

Gregor Hasler, Ordinarius für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Freiburg, Schweiz, selbst nicht an der Studie beteiligt, bewertet dieses Konzept als methodisch raffiniert. Das aktive Placebo sei „zwar nicht perfekt, aber sinnvoll gewählt“, da es zumindest Teile der subjektiven Effekte psychedelischer Substanzen imitiere und so Erwartungseffekte reduziere.

Kein Unterschied beim Therapieansprechen nach sechs Wochen

In die primäre Analyse gingen Daten von 142 der ursprünglich 144 randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Der primäre Endpunkt war das Therapieansprechen nach 6 Wochen (noch vor der 2. Dosis), definiert als ≥ 50 % Reduktion auf der Hamilton-Depressionsskala (HAMD17).

Die Responseraten lagen bei 17,0 % unter Psilocybin 25 mg, 12,5 % unter 5 mg und 10,6 % unter Nicotinamid. Der hierarchische Vergleich zwischen Psilocybin 25 mg und Nicotinamid war nicht signifikant (aOR 1,73; 95-%-Konfidenzintervall: [0,53; 6,23]; p = 0,19), sodass keine weiteren konfirmatorischen Tests erfolgten.

Sekundäre Endpunkte zeigten jedoch ein anderes Bild. Sowohl auf der HAMD17 als auch im Beck-Depressionsinventar (BDI-II) ergaben sich stärkere Symptomrückgänge unter Psilocybin 25 mg als unter den Vergleichsbedingungen. Diese Analysen sind allerdings explorativ.

Die Forschungsgruppe um Erstautorin Lea Mertens vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim bewertet die Ergebnisse insgesamt als uneindeutig: Zwar sei eine

klinisch relevante Symptomreduktion beobachtet worden, der primäre Endpunkt sei allerdings verfehlt worden. Die Daten erweiterten jedoch die bestehende Evidenz für ein mögliches therapeutisches Potenzial von Psilocybin.

Sicherheitssignale erfordern engmaschige Begleitung
Unter Psilocybin 25 mg traten häufiger unerwünschte Ereignisse auf, überwiegend am Einnahmetag. Dazu gehörten vorübergehende Wahrnehmungsveränderungen, Angst oder Desorientierung. Suizidgedanken wurden am Dosierungstag bei 4 % der Teilnehmenden berichtet, verglichen mit 1-2 % unter den Vergleichsbedingungen. Zwei schwerwiegende Nebenwirkungen standen im Zusammenhang mit Psilocybin, darunter ein Fall einer anhaltenden Halluzinationsstörung.

Diese Sicherheitssignale sind Hasler zufolge bei dieser schwer erkrankten Population nicht überraschend, unterstrichen jedoch die Notwendigkeit einer sorgfältigen Patientenauswahl sowie einer engmaschigen Begleitung während der Behandlung und einer angemessenen Nachsorge.

Realistischere Einschätzung der Wirksamkeit möglich
Matthias Liechti, Chefarzt der klinischen Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsspital Basel, der nicht an der Studie beteiligt war, sieht darin einen Fortschritt**. Frühere Studien hätten Effekte aufgrund fehlender Placebokontrolle überschätzt, das aufwendige Design ermögliche nun eine realistischere Einschätzung der Wirksamkeit.**

„Die Daten sind für mich sehr stimmig und reflektieren die klinische Wirksamkeit wohl realistischer als frühere Studien. Das Ergebnis ist für mich klinisch relevant und vielversprechend."

Eine Gruppe von Forschenden um Zachary J. Williams von der University of California in Los Angeles geht in ihrer Argumentation noch weiter. In einem zeitgleich in JAMA Psychiatry (2026; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.4809) erschienenen Paper schreiben sie, dass Studien zu Psychedelika aufgrund der hohen funktionellen Entblindung grundsätzlich als open label angesehen werden müssen.

Um die Wirksamkeit im Vergleich zu klassischen Antidepressiva korrekt einzuschätzen, müssten sie demzufolge mit Open-Label-Studien verglichen werden.

Im Open-Label-Design nicht besser als klassische Antidepressiva
Das Team führte eine Metaanalyse von 24 Studien durch, in denen die Therapie mit Psychedelika – zum Beispiel Psilocybin – bei Major Depression mit Open-Label-Antidepressiva verglichen wurde. Sie berichten, dass Psychedelika-gestützte Therapien in diesen Studien ähnlich wirksam gewesen seien – mit einem numerischen, allerdings statistisch nicht signifikanten Vorteil für die klassischen Antidepressiva.

Depression: Remission kann nach Psilocybin-gestützter Psychotherapie über fünf Jahre anhalten

Psilocybin: Metaanalyse relativiert antidepressive Wirkung

„Diese Ergebnisse sprechen gegen übermäßig optimistische Erwartungen an Psychedelika-gestützte Therapien bei Depression und unterstreichen die Bedeutung einer intakten Verblindung“, folgern Williams und sein Team.

Liechti erwartet trotz aller Einschränkungen, dass in den kommenden Jahren erste Zulassungsanträge für Psilocybin zur Behandlung schwerer oder therapieresistenter Depression gestellt werden – zunächst allerdings in den USA.

In Europa dürften entsprechende Behandlungen vorerst nur im Rahmen von Studien oder spezieller Zugangsprogramme möglich sein. Langfristig könnte sich Psilocybin seiner Einschätzung nach als Zweitlinientherapie für ausgewählte Personen etablieren.

https://www.aerzteblatt.de/news/einmalige-dosis-dimethyltryptamin-kann-depressive-symptome-schnell-und-anhaltend-lindern-97c4d981-a716-40c6-a608-c825e562023d?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260316

Einmalige Dosis Dimethyltryptamin kann depressive Symptome schnell und anhaltend lindern

Montag, 16. März 2026

London – **Eine einmalige Dosis des serotonergen Psychedelikums Dimethyltryptamin (DMT) kann – in Kombination mit psychotherapeutischer Unterstützung – depressive Symptome rasch und signifikant reduzieren. Dieser Effekt hält bis zu 3 Monate an. Zu diesem Ergebnis kommt eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-2a-Studie (Nature Medicine 2026; DOI: 10.1038/s41591-025-04154-z).**

„Es handelt sich um eine spannende und gut designte Proof-of-Concept-Studie, die erstmals Hinweise liefert, dass DMT als antidepressiver Wirkstoff von Nutzen sein könnte“, sagte James Stone, Professor für Psychiatrie an der Brighton and Sussex Medical School, in einer Stellungnahme gegenüber dem britischen Science Media Centre.

Die erste Phase der Studie war doppelblind angelegt. Stone weist jedoch darauf hin, dass eine vollständige Verblindung bei psychedelischen Substanzen kaum realistisch sei: „Es ist praktisch unmöglich, Teilnehmende in dieser Art von Studien zu verblinden, da psychedelische Substanzen sehr charakteristische subjektive Effekte hervorrufen.“

Die Substanzgabe wurde psychotherapeutisch begleitet

Insgesamt wurden 34 Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Depression und einer mittleren Erkrankungsdauer von 10,7 Jahren randomisiert. Sie erhielten eine 10-minütige Infusion mit 21,5 mg DMT oder Placebo. Die Substanzgabe war in ein strukturiertes, mehrphasiges psychotherapeutisches Begleitkonzept eingebettet, das vorbereitende Gespräche, therapeutische Präsenz während der Infusion sowie mehrere Integrationssitzungen umfasste.

Primärer Endpunkt war die Veränderung auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS, erfasst die Therapiewirksamkeit) 2 Wochen nach der ersten Dosis. Zu diesem Zeitpunkt hatte der MADRS-Score in der DMT-Gruppe signifikant stärker abgenommen als in der Placebogruppe (mittlere Differenz -7,35 Punkte; 95%-Konfidenzintervall: [-13,62; -1,08]; p=0,023).

Antidepressive Effekte hielten bis zu drei Monate an
Anschließend folgte eine offene Verlängerungsphase, in der allen Teilnehmenden eine DMT-Dosis angeboten wurde. Diese erhielten 13 der ursprünglich im DMT-Arm randomisierten und 16 der ursprünglich im Placebo-Arm randomisierten Teilnehmenden. Die antidepressiven Effekte hielten in dieser Phase bis zu 3 Monate an. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit einer oder 2 Dosen.

Nebenwirkungen traten bei der Mehrzahl der Teilnehmenden auf, waren jedoch überwiegend mild bis moderat. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Infusionsstelle, Übelkeit und vorübergehende Angst berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kamen nicht vor.

Stone betont dennoch, dass psychedelische Substanzen grundsätzlich mit potenziell belastenden oder beängstigenden Erfahrungen einhergehen können, insbesondere bei vulnerablen Personen. „Bestimmte Personengruppen könnten anfälliger für solche Effekte sein. Es sind weitere Studien erforderlich, um zu klären, wie häufig derartige negative Erfahrungen auftreten."

Noch zu früh für endgültige Beurteilung
Insgesamt entsprächen die Ergebnisse weitgehend dem, was aus früheren Studien zu anderen psychedelischen Substanzen bekannt ist – nämlich, dass „die Kombination aus psychedelischer Erfahrung und psychologischer Integration bei Menschen mit Depression hilfreich sein könnte".

Gleichzeitig mahnt er: „Es ist wichtig hervorzuheben, dass diese und andere Studien zur psychedelischen Psychotherapie zwar vielversprechend sind, die Teilnehmerzahlen jedoch sehr klein im Vergleich zu großen Zulassungsstudien für Antidepressiva." Es sei noch zu früh, um mit Sicherheit sagen zu können, dass dieser Ansatz wirksam und sicher ist.

https://www.aerzteblatt.de/news/warum-psychedelische-drogen-depressionen-anders-lindern-43ef0fdc-9fa3-4985-91d8-49d78bc9231a
Warum psychedelische Drogen Depressionen anders lindern
Mittwoch, 22. Februar 2023
Davis/Kalifornien – **Psychedelische Drogen wie Psilocybin, die in klinischen Studien bei ausgewählten Patienten eine Major-Depression rasch gelindert haben, aktivieren im Gegensatz zu den klassischen SSRI-Antidepressiva im Gehirn auch die intrazellulären**

Serotonin 2A-Rezeptoren, was eine vermehrte Bildung von Dendriten auf den Nervenzellen zur Folge hat. Dies zeigen neue Labortests in Science (2023; DOI: 10.1126/science.adf0435).

Der Wirkungsmechanismus von Psilocybin und einer Reihe weiterer psychedelischer Wirkstoffe wie LSD, Mescalin und N,N-Dimethyltryptamin (DMT) ist unklar. Bekannt war, dass die Substanzen den Serotonin 2A-Rezeptor (5-HT2AR) aktivieren. ***Der Effekt wäre derselbe wie nach einer Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-hemmern (SSRI), nur dass die Wirkung sofort einsetzt, während dies bei SSRI wenn überhaupt erst nach Wochen der Fall ist. Außerdem fehlen bei den SSRI die psychedelischen Neben-wirkungen wie Halluzinationen und Veränderungen der Persönlichkeit völlig.***

Eine mögliche Erklärung liefern die Experimente, die ein Team um David Olson von der Universität von Kalifornien in Davis durchgeführt hat. Den Forschern war aufgefallen, dass SSRI eine polare Molekülstruktur haben. Dies führt zu einer guten Wasserlöslichkeit, verhindert aber den Durchtritt durch Zellmembranen. Psychedelika sind dagegen fettlöslich und gelangen deshalb ins Innere der Zellen. Dort gibt es im Golgi-Apparat dieselben Serotonin 2A-Rezeptoren wie auf der Zelloberfläche.

Alkoholabhängigkeit: Halluzinogen Psilocybin verbessert Ergebnisse der Psychotherapie

Depressionstherapie: Psychedelikum verstärkt funktionelle Konnektivität

Major-Depression: Ketamin mindestens so wirksam wie Elektrokonvulsionstherapie

Australien: Partydrogen wie MDMA als Medizin erlaubt

Psychedelische Substanzen bei Krebs: Ruf nach mehr Forschung

Phase-1-Studie: Psilocybin könnte bei Magersucht wirken

Major-Depression: Einzeldosis Psilocybin lindert Symptome

Krebspatienten: Psilocybin lindert in Studie Depressionen

Ihre Aktivierung hat jedoch andere Folgen. Dazu gehört die Neubildung von Dendriten, über die Nervenzellen miteinander in Kontakt treten können. Diese strukturelle Veränderung wird auch als Neuroplastizität bezeichnet, weshalb Olson Psilocybin als „psychoplastogen“ bezeichnet.

Es sei durchaus möglich, dass die Mittel die Verschaltungen im Gehirn auf Dauer verändern. Dies könnte die langfristigen Effekte der Medikamente erklären, die die Patienten möglicherweise empfänglich machen für die Botschaften der Psychotherapie und für eine weniger von Ängsten und Depressionen geprägte Sicht auf die Welt.

Die Experimente zeigen, dass die Bildung von Dendriten abhängig ist von der Lipophilie der Psychedelika und dass SSRI dieselbe Wirkung erzielen, wenn ihnen in den Experimenten

durch elektrische Impulse (Elektroporation) der Weg in die Zelle geöffnet wird. Olson hofft, dass die Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Antidepressiva genutzt werden können.

Unklar ist noch, auf welche Weise die Rezeptoren die Bildung von Dendriten verändern. Es erscheint auch unwahrscheinlich, dass sie die akuten psychedelischen Wirkungen erklären, da die Bildung von Dendriten eine strukturelle Veränderung der Neuronen ist, die sich nicht sofort einstellen dürfte.

https://www.aerzteblatt.de/news/kurzzeit-psychedelikum-mebufotenin-lindert-depressionen-uber-mehrere-wochen-fabcf89b-0228-4fb4-a15b-a952fd065fee?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260330

Kurzzeit-Psychedelikum Mebufotenin lindert Depressionen über mehrere Wochen

Montag, 30. März 2026

Philadelphia – **Die Inhalation von Mebufotenin, ein 4-HT1a-Agonist, hat in einer placebokontrollierten Phase-2-Studie die Symptome von Menschen mit therapieresistenter Major-Depression über mehrere Wochen gelindert, während die psychedelischen Nebenwirkungen aufgrund der kurzen Halbwertzeit nur wenige Minuten anhielten.** Die Ergebnisse wurden in JAMA Psychiatry (2026; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0096) publiziert.

Mehrere Studien haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass Psychedelika depressive Störungen rasch lindern können, was mit den Standardmedikamenten – wenn überhaupt – erst nach mehreren Wochen gelingt. Ein Nachteil für die medizinische Anwendung sind die halluzinogenen Nebenwirkungen. Sie führen dazu, dass die Behandlung unter Aufsicht erfolgen und die Patientinnen und Patienten häufig einen Tag in der Klinik verbringen müssten.

Die Firma GH Research aus Dublin hat einen Wirkstoff entwickelt, der wie Psilocybin und andere Psychedelika die 5-HT1A Rezeptoren im Gehirn stimuliert. Die psychedelische Wirkung setzt nach einer inhalativen Anwendung innerhalb von 5 bis 10 Sekunden ein, hält allerdings wegen der kurzen Halbwertzeit von Mebufotenin nur 5 bis 30 Minuten an. Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist, scheint dies für eine längere antidepressive Wirkung auszureichen.

Studiendesign und Patientenkollektiv

An der Phase-2-Studie nahmen an 16 Zentren in Europa (darunter Dresden, Frankfurt/Main und Münster) 81 Patientinnen und Patienten teil, die im Durchschnitt seit 12 Jahren an einer Depression litten, zu einem Drittel bereits 3 oder mehr Episoden erlebt hatten und deren aktuelle Episode in den vergangenen 2 Jahren nicht auf 2 bis 5 Standard-Antidepressiva angesprochen hatte.

In der Studie wurden die Teilnehmenden auf eine Behandlung mit Mebufotenin (GH001) oder Placebo randomisiert. Die Anwendung erfolgte inhalativ über einen kommerziell erhältlichen Tischverdampfer. Die Patientinnen und Patienten erhielten zunächst eine Dosis von 6 mg. Falls eine Wirkung ausblieb, war nach jeweils 1 Stunde eine weitere Dosis mit 12 mg und schließlich 18 mg möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie waren die Veränderungen in der „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“ (MADRS), die von 0 bis 60 Punkte reicht, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere Depression anzeigt.

Rasche und ausgeprägte Wirkung
Vor der Behandlung wiesen die Studienteilnehmenden einen Wert von 29,0 Punkten auf. Wie das Team um Michael Thase von der Perelman School of Medicine in Philadelphia berichtet, war der MADRS-Score bereits bei der ersten Untersuchung nach 2 Stunden um 15,2 Punkte gefallen, während es in der Placebo-Gruppe einen leichten Anstieg um 0,3 Punkte gab. Die Differenz von 15,5 Punkten war nicht nur statistisch hoch signifikant. Die Wirkstärke war mit einem Cohen d 2,0 deutlich.

Auch an Tag 8 hatte die Wirkstärke kaum nachgelassen. In der Mebufotenin-Gruppe befanden sich 23 von 40 Patientinnen und Patienten (57,5 %) in Remission (MADRS-Score 10 oder weniger) gegenüber keinem einzigen der 41 mit Placebo Behandelten.

Nebenwirkungen und Perspektiven
Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nausea (42,5 %), Hypersalivation (20,0 %), Parästhesien (20,0 %), Dysgeusie (7,5 %) und Kopfschmerzen (7,5 %). Sie waren laut Thase in der Regel milde und klangen bald ab.

Die Wirkung soll über mehrere Wochen anhalten. Wiederholte Anwendungen wären möglich. Nach noch nicht publizierten Ergebnissen blieben 87 % der Patientinnen und Patienten nach weiteren Anwendungen von Mebufotenin auch nach 6 Monaten in Remission.

In einer unabhängigen Einordnung der Studie spricht Psychiater Gerard Anmella von der Hospital Clínic de Barcelona von einem vielversprechenden therapeutischen Weg für behandlungsresistente Depressionen durch Psychedelika wie Mebufotenin .
Bemerkenswert sei, dass die Patientinnen und Patienten anders als in früheren Studien zu Psilocybin keine Psychotherapie erhielten. Auch wenn die psychedelischen Nebenwirkungen von Mebufotenin nur kurz anhielten, wird die Einnahme nach Einschätzung des Experten aber nicht ganz ohne Aufsicht möglich sein.

https://www.aerzteblatt.de/news/psychedelika-in-der-psychiatrie-bereit-fur-die-klinische-praxis-6c257a40-0fb4-468d-8952-09ac598fe0c6?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260402

Psychedelika in der Psychiatrie: Bereit für die klinische Praxis?

Donnerstag, 2. April 2026

Prag – Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass Psychedelika Symptome einer Depression und anderer psychiatrischer Erkrankungen mildern können. In der klinischen Praxis kommen sie bislang allerdings nur selten zum Einsatz und sind in den meisten Ländern für die Therapie auch nicht zugelassen.

Beim europäischen Psychiatrie-Kongress (EPA26) diskutierten nun Fachleute darüber, ob Mittel wie MDMA (Methylendioxymethylamphetamin), Psilocybin oder LSD (Lysergsäurediethylamid) schon in der klinischen Praxis genutzt werden sollten.

Marianna Destoop von der Universität Antwerpen erklärte zwar, dass sie dem Einsatz von Psychedelika insgesamt positiv gegenüberstünde. Die Psychiaterin sieht allerdings noch einige Herausforderungen bei der Implementierung der Substanzen. **So zeigten sich zwar positive Effekte bei verschiedenen Krankheitsbildern wie der Depression oder Angststörung.**

„Der Großteil der bislang durchgeführten Studien ist jedoch klein und hat methodische Schwächen.“ Während die Evidenz bei Psychedelika auf Erhebungen mit wenigen hundert Teilnehmenden beruhe, seien Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) an mehreren Tausend Menschen getestet worden. Reviews und Metaanalysen bewerteten die Evidenz der Psychedelika-Studien bislang als gering oder sogar sehr gering, so Destoop weiter. „Das heißt, wir können uns der Ergebnisse nicht sicher sein.“

Nebenwirkungen persistieren zum Teil über ein Jahr

Die Expertin kritisierte zudem, dass Nebenwirkungen und insbesondere verlängerte Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst würden. So könnten unerwünschte anhaltende Ereignisse nach einem Psychedelika-Trip nicht selten noch über ein Jahr persistieren (PLOS One 2023; DOI: 10.1371/journal.pone.0293349). Dazu gehören etwa Angst- oder Kognitionsstörungen. Zudem fehle es an Wissen über mögliche Kontraindikationen, zu denen Suizidalität oder eine Psychose gehören könnten.

Weitere Einschränkungen seien, dass Forschungsgruppen bislang zumeist nur Einzeldosen getestet hätten und es kaum Daten zur Interaktion mit anderen Medikamenten gebe. „**In der klinischen Praxis nehmen die Patientinnen und Patienten jedoch meist mindestens eine psychiatrische Arznei“,** so Destoop.

Die Psychiaterin geht zudem davon aus, dass der Effekt von Psilocybin in Studien womöglich überschätzt würde. Eine Herausforderung dabei sei etwa die schwierige Verblindung von Studienteilnehmenden, die bemerkten, ob eine psychedelische Wirkung einsetzt oder nicht.

„Die Enttäuschung darüber kann dazu führen, dass Teilnehmende nicht an die Placebowirkung glauben.“ So wird der Unterschied zwischen Placebo und

Medikamentenwirksamkeit in Studien womöglich größer als in Erhebungen, in denen Personen von einer Placebowirkung ausgehen.

Ein Versuch das zu umgehen sind aktive Placebos wie Nicotinamid, die körperliche Effekte hervorrufen sollen. In der erst kürzlich veröffentlichten Episode-Studie haben Forschende des Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (Zi) in Mannheim und der Charité Universitätsmedizin Berlin die Wirksamkeit Psilocybin mit Nicotinamid bei Menschen mit therapieresistenter Depression verglichen (JAMA Psychiatry 2026; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0132). **Allerdings erkannte auch hier der Großteil der Teilnehmenden, ob sie Placebo oder Psychedelikum erhalten hatten.**

Tschechien „Weltführer" beim Psychedelika-Einsatz

In Deutschland darf Psilocybin in Rahmen des sogenannten Compassionate-Use-Programms genutzt werden. Das bedeutet, dass das Mittel zwar nicht zugelassen ist, aber in begründeten Ausnahmefällen dennoch angewendet werden darf.

Auch in der Schweiz und in Kanada unterliegt Psilocybin dem Compassionate-Use-Programm, sagte David Nutt, Professor für Neuropsychopharmakologie am Imperial College London auf dem Kongress.

In Australien sind Psilocybin und darüber hinaus MDMA dagegen offiziell zugelassen. „Der ‚Weltführer' für den Einsatz von Psychedelika ist aber Tschechien." Denn dort ist Psilocybin seit Kurzem für eine Reihe an Indikationen zugelassen – darunter Depressionen, Posttraumatische Belastungsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, Reizdarmsyndrom und Clusterkopfschmerzen.

Forscher überzeugt von Psychedelika-Wirksamkeit

Nutt sieht das als großen Fortschritt und hofft, dass weitere Länder diesem Beispiel folgen. „Es werden dringend neue Behandlungsmöglichkeiten gebraucht." **In den vergangenen 50 Jahren hat es dem Experten zufolge abgesehen von Ketamin keine konzeptionellen Fortschritte in der Behandlung psychiatrischer Störungen gegeben.**

Nutt forscht seit vielen Jahren zum Einsatz von Psychedelika und ist von deren Wirksamkeit überzeugt. „Die Effektgröße ist mindestens so gut wie von Ketamin oder SSRIs und in manchen Fällen sogar 2- bis 3-fach besser." Zudem halte die Wirkung im Vergleich zu einem aktiven Placebo oder anderen Behandlungen lange an.

Der Wissenschaftler wies zudem darauf hin, dass es bereits Sicherheitsdaten aus den 50er- und 60er-Jahren gebe, bevor Psychedelika verboten worden seien. „Mehrere Tausend Patienten sowie Freiwillige haben Psychedelika bereits erhalten und die Nebenwirkungsrate ist verschwindend gering" (J Psychopharmacol 2022; DOI: 10.1177/02698811211069100).

Einen Vorteil von Psychedelika sieht Nutt zudem in dem anderen Wirkmechanismus im Vergleich zu klassischen Antidepressiva. Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) wirkten auf das limbische System. Eine andere Funktionsweise hätten dagegen Psychedelika, die an einem anderen Rezeptor im Cortex ansetzten.

Um eine weitere Option in der Behandlung von psychiatrischen Krankheiten zu haben, plädierte er dafür, Psychedelika als innovative Therapie einzuführen.

Auch Destoop stimmte zu, dass innovative Therapien gefördert werden sollten – gab aber auch zu bedenken: „Wir sollten jedoch mit einer kleinen, gut ausgesuchten Gruppe von Patientinnen und Patienten beginnen und die Evidenz von dort aus erweitern."

https://www.aerzteblatt.de/news/psychedelika-konnen-ruheaktivitat-des-gehirns-verandern-28bceb81-5461-48aa-afd1-587e7c2d9ef2?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260410

Psychedelika können Ruheaktivität des Gehirns verändern

Freitag, 10. April 2026

Montreal – **Psychedelika, die derzeit zur Behandlung von Depressionen und anderen mentalen Störungen klinisch erprobt werden, verändern die Ruhezustands- oder Resting-State-Aktivität im Gehirn. Dabei werden einerseits die funktionellen Verbindungen innerhalb einzelner Netzwerke vermindert, während gleichzeitig die „Durchlässigkeit" für Sinneswahrnehmungen zu den Vernunftzentren des Gehirns gesteigert wird.**

Dies kam in einer Megaanalyse basierend auf 11 unabhängigen Datensammlungen von funktionellen Magnetresonanztomografien heraus (Nature Medicine 2026; DOI: 10.1038/s41591-026-04287-9).

Anwender von Psychedelika beschrieben in den 1970er Jahren, dass die Halluzinationen und die veränderten Gedanken, Empfindungen und Wahrnehmungen, die sie während des Trips empfanden, ihre Sicht auf die Welt auf Dauer verändert hätten.

Diese Berichte lösten kulturelle Ängste aus, die zum Verbot von Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin und Meskalin führten. Auch eine wissenschaftliche Erforschung der Psychedelika war für ein halbes Jahrhundert nicht mehr möglich.

Inzwischen scheint der „psychedelische Forschungswinter" überwunden zu sein. Klinische Studien deuten darauf hin, dass die „Neuorientierung" im Gehirn Menschen mit Depressionen und Angstzuständen helfen könnte, sich von belastenden Gedanken zu befreien oder auch eine Alkohol- und Substratabhängigkeit zu überwinden. Auch hier dauert die Wirkung über das Ende der psychedelischen Akutphänomene hinaus an.

Wie genau die Drogen und potenziellen Medikamente diese Wirkungen erzielen, ist unklar. Pharmakologisch handelt es sich um Agonisten an 5-HT2a-Rezeptoren im Gehirn. Diese Rezeptoren sind im gesamten Gehirn verbreitet, wo sie exzitatorische, aber auch inhibitorische Funktionen haben. Die genaue Wirkung der Psychedelika lässt sich damit allein nicht erklären.

Ein neuer Ansatz ergibt sich aus der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT). Diese Untersuchung wurde ursprünglich entwickelt, um herauszufinden, welche Hirnzentren bei bestimmten Aufgaben aktiviert werden. Es kommt dann zu einer vermehrten Durchblutung, die sich mit BOLD-Signalen (Blood Oxygen Level Dependent) darstellen lässt. Es wurde jedoch bald entdeckt, dass das Gehirn auch im Ruhezustand wechselnde Signale in der fRMT erzeugt. Sie werden als Resting-State-Aktivität (rs-fMRT) bezeichnet.

Frühere Studien hatten gezeigt, dass es nach der Einnahme von Psychedelika zu Veränderungen in der rs-fMRT kommt. Die Interpretation war jedoch schwierig, weil die aufwendigen Untersuchungen in den einzelnen Zentren nur an wenigen Personen mit verschiedenen Psychedelika durchgeführt wurden.

Einem Team um Danilo Bzdok von der McGill Universität in Toronto ist es gelungen, **die Datensätze von 11 Arbeitsgruppen aus Brasilien, Großbritannien, den Niederlanden, der Schweiz und den USA in einer Megaanalyse zusammenzufassen. Bei 267 Personen waren mehr als 500 rs-fMRT durchgeführt worden, um die Wirkung von Psilocybin, LSD, Meskalin, DMT (N,N-Dimethyltryptamin) sowie dem DMT-haltigen Gebräu Ayahuasca mit Placebo zu vergleichen.**

Zunächst einmal waren die Auswirkungen trotz der unterschiedlichen chemischen Strukturen bei allen Psychedelika ähnlich – was nicht unbedingt überrascht, da alle am selben Rezeptor die gleichen Effekte erzielen. **Auffällig war, dass die funktionelle Konnektivität innerhalb der einzelnen Netzwerke vermindert war, während sie zwischen einzelnen Netzwerken verstärkt wurde.**

Eine verstärkte Kommunikation gab es zwischen den transmodalen und den unimodalen Netzwerken. Die transmodalen Netzwerke umfassten einmal das Default Mode Network. Das ist eine Gruppe von Hirnregionen, die aktiviert werden, wenn der Mensch ruht und keinerlei Aufgaben nachgeht.

Zum zweiten erhielt auch das frontoparietale Netzwerk unter dem Einfluss von Psychedelika vermehrt Signale. Es ist zuständig für exekutive Funktionen, die im Gehirn Verhalten, Denken und Emotionen zielgerichtet steuern. Als drittes war das limbische Netzwerk vermehrt aktiv. Es steuert Emotionen, Motivation, Lernen und Gedächtnis.

Diese Zentren reagieren möglicherweise verstärkt auf Sinneseindrücke, die unter dem Einfluss der Psychedelika in den visuellen und somatomotorischen Netzwerken vermehrt verarbeitet werden. Darüber hinaus wiesen einige subkortikale Regionen (Thalamus, Nucleus caudatus und Putamen) und das Kleinhirn eine veränderte Kopplung mit den sensomotorischen Netzwerken auf.

Für Bzdok und sein Team zeigen die Befunde, dass Psychedelika einerseits rigide Netzwerke abschwächen und damit offener für Veränderungen machen. Zum anderen könnten Psychedelika die Kommunikation zwischen verschiedenen Gehirnnetzwerken verbessern und es den Signalen ermöglichen, Grenzen zu überschreiten, die normalerweise getrennt sind.

Dies könnte die Grundlage für die dauerhaften Veränderungen im Denken schaffen, über die Drogenkonsumenten berichten und die Menschen mit mentalen Störungen helfen könnten, sich von festgefahrenen Denkmustern zu befreien. Welcher therapeutische Nutzen sich daraus ergeben könnte, wird derzeit intensiv untersucht. In der Datenbank clinicaltrials.gov sind mehr als 400 klinische Studien registriert.

https://www.springermedizin.de/generalisierte-angststoerung/psychopharmakotherapie/lsd-gegen-angststoerungen--einzeldosis-koennte-reichen/51396568?utm_source=Update&utm_medium=email&utm_campaign=SM_NL_SPECIAL_Angstst%C3%B6rungen&utm_content=LSD%20gegen%20Angstst%C3%B6rungen%3F%20%2B%2B%20CME%3A%20Angstst%C3%B6rungen%20im%20h%C3%B6heren%20Lebensalter&utm_term=&fulltextView=true&tid=TIDP4989429XE1515ACA181D4EDBA120B7144AA970ECYI4&nl_name=sm_nl_sonder_angststoerungen&nl_date=2026-04-16
10.09.2025
Generalisierte Angststörung
Nachrichten
Der Anti-Horror-Trip
LSD gegen Angststörungen? Einzeldosis könnte reichen
Verfasst von
Thomas Müller
LSD ist zwar für seine Horrortrips berüchtigt, doch verabreicht in einem kontrollierten Setting könnte das Psychedelikum auch Angststörungen lindern, bestätigt jetzt eine Phase-2b-Studie. Bereits nach einmaliger Einnahme zeigten sich signifikante, anhaltende Verbesserungen der Angstsymptomatik – vorausgesetzt, die Dosierung stimmte.

Psychedelika können zumindest kurzfristig Ängste und Depressionen erstaunlich gut lindern, wenn sie unter ärztlicher oder therapeutischer Begleitung in einer angenehmen Atmosphäre verabreicht werden. Darauf deuten inzwischen einige Studien, in denen solche Substanzen mal mit und mal ohne begleitende Psychotherapie eingesetzt wurden. Diskutiert werden neuroplastische Effekte – das Gehirn gelangt in einen anderen Zustand und lässt neue Perspektiven zu (siehe Bericht). Allerdings dürften auch Erwartungshaltungen und Placeboeffekte eine gewisse Bedeutung haben, zudem scheinen die Effekte mit der Zeit wieder abzunehmen. Das lässt sich aus größeren kontrollierte Studien schließen, in denen überwiegend mit Psilocybin behandelt wurde.

Ein Team um Dr. Reid Robison vom psychiatrischen Forschungs- und Versorgungszentrum Cedar Clinical Research bei Salt Lake City sowie vom Unternehmen Mind Medicine in New York legt nun Daten einer größeren kontrollierten Phase-2b-Studie mit dem Psychedelika-Klassiker LSD vor. Danach kann die extrem halluzinogene Substanz einmalig verabreicht

Angststörungen über zwölf Wochen hinweg deutlich lindern, und das auch ohne begleitende Psychotherapie.

Vier verschiedene Dosierungen geprüft
Für ihre Studie konnten die Forschenden um Robison 198 Erwachsene aus 22 Zentren in den USA gewinnen, die an einer moderaten bis schweren generalisierten Angststörung litten. Alle mussten zunächst ihre bisherige Medikation ausschleichen. Waren sie bereits in psychotherapeutischer Behandlung, konnten sie diese fortführen, jedoch durfte im Studienzeitraum keine neue Psychotherapie begonnen werden. Im Schnitt waren die Teilnehmenden 41 Jahre alt, der Frauenanteil erreichte 57%. Knapp 18% befanden sich in einer Psychotherapie, 58% nahmen bei der Erstuntersuchung SSRI oder SNRI, etwa 20% Benzodiazepine.

Nach dem Auswaschen der bisherigen Medikation wurden die Teilnehmenden zur LSD-Sitzung eingeladen. Dabei erhielten sie nach dem Zufallsprinzip eine von vier unterschiedlichen Dosierungen (25, 50, 100 oder 200 Mikrogramm) einer speziellen LSD-Formulierung mit der Bezeichnung MM120 (Lysergid-D-Tartrat). Die Behandlung erfolgte in einem kontrollierten Setting in einem ruhigen Raum. Die Teilnehmenden konnten sich mit einer Augenblende hinlegen und Musik hören, aber auch lesen, schreiben oder zeichnen. Im Verlauf der acht Stunden dauernden Sitzung wurden die Vitalzeichen überwacht und die Behandelten jede Stunde nach ihrem Befinden und ihren Eindrücken befragt. Eine psychotherapeutische Begleitung war nicht vorgesehen.

Effekte halten über zwölf Wochen hinweg an
Das Team um Robison schaute primär nach einer Dosis-Wirkungs-Beziehung basierend auf dem Hamilton-Angst-Score (HAMA, 0–56 Punkte). Dieser erreichte anfangs in allen fünf Gruppen rund 30 Punkte, was einer schweren Angststörung entspricht. Nach vier Wochen war der Wert unter Placebo um 14,2 Punkte gesunken, mit der 100-Mikrogramm-Dosis um 19,2 Punkte und der 200-Mikrogramm-Dosis um 20,1 Punkte. Mit der höchsten Dosis ergab sich gegenüber Placebo ein signifikanter Vorteil von rund 6 Punkten, mit der zweithöchsten von 5 Punkten. Die niedrigeren Dosierungen zeigten deutlich geringere und nicht signifikante Placebo-Verum-Differenzen: 0,8 Punkte bei 25 und 1,4 Punkte bei 50 Mikrogramm LSD. Insgesamt ließ sich nach vier Wochen ein statistisch belastbarer Dosiseffekt nachweisen. Dies war auch noch nach acht Wochen der Fall, wenngleich die Placebo-Verum-Differenzen unter den beiden hohen Dosierungen etwas geringer ausfielen (5,4 und 2,9 HAMA-Punkte). Nach zwölf Wochen hatten sich die Unterschiede aber wieder vergrößert (7,7 und 7,4 Punkte). Ein ähnliches Bild ergab sich bei den Depressionsscores – diese waren mit den beiden höheren LSD-Dosierungen nach vier, acht und zwölf Wochen signifikant stärker zurückgegangen als unter Placebo, wobei die Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit kontinuierlich zunahmen.

In der 100-Mikrogramm-Gruppe erreichten nach drei Monaten 65% eine Response, definiert als Symptomreduktion um mindestens 50%, in der 200-Mikrogramm-Gruppe 63%, aber nur 31% unter Placebo. Remissionen traten nach zwölf Wochen bei 48% in der 100- und 45% in der 200-Mikrogramm-Gruppe auf, verglichen mit 21% unter Placebo.

Praktisch alle Teilnehmenden in den beiden hohen Dosierungen berichteten über Sinnestäuschungen und Halluzinationen, aber auch 75% mit der 50- und die Hälfte mit der

25-Mikrogramm-Dosis sowie erstaunlicherweise 10% unter Placebo. Ebenfalls dosisabhängig trat Übelkeit auf: bei rund 8% unter Placebo und mit 25 Mikrogramm LSD, sowie bei 28%, 40% und 60% in den übrigen Dosierungen. Mit den beiden hohen Dosierungen kam es während der LSD-Sitzung zudem vermehrt zu euphorischer Stimmung, Mydriasis und Hyperhidrosis.

Robison und Mitarbeitende betonen, dass eine einmalige Verabreichung von MM120 in mittlerer oder hoher Dosierung eine anhaltende und klinisch bedeutsame Reduktion von Angstsymptomen bei generalisierter Angststörung bewirkt.

Ein großes Problem solcher Studien ist die kaum mögliche Verblindung: Personen in der Placebogruppe bemerken, dass sie kein Psychedelikum erhalten haben, hier kann es daher zu Nocebo-Effekten kommen, die das Ergebnis verzerren.

Einschränkung: Eine echte Verblindung ist bei Psychedelika kaum möglich. Dies kann zu Nocebo-Effekten in der Placebogruppe führen und die Ergebnisse verzerren.

Literatur

Robison Reid et al. Single Treatment With MM120 (Lysergide) in Generalized Anxiety Disorder. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2025; https://doi.org/10.1001/jama.2025.13481

https://www.aerzteblatt.de/news/nikotinentzug-hochdosiertes-psilocybin-unterstutzt-psychotherapie-besser-als-nikotinpflaster-521c9fe8-ac17-4438-ad38-d69f51edfd13?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260605

Nikotinentzug: Hochdosiertes Psilocybin unterstützt Psychotherapie besser als Nikotinpflaster

Freitag, 5. Juni 2026

Baltimore **– Eine einzige Psilocybin-Dosis in Kombination mit einer kognitiven Verhaltenstherapie hat in einer randomisierten Studie deutlich häufiger eine Raucherabstinenz erreicht als die Anwendung von Nikotinpflastern in Kombination mit der gleichen kognitiven Verhaltenstherapie (JAMA Network Open 2026; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2026.0972).**

Die Schädlichkeit von Zigaretten ist den meisten Rauchenden bewusst, viele unternehmen häufiger Abstinenzversuche. Diese scheitern in der Regel, weil die Rauchenden das Abhängigkeitspotenzial unterschätzen. Vielen gelingt es im Verlauf dann irgendwann doch – oft ohne Medikamente und Psychotherapie – sich von der Droge zu befreien. Als Motivation geben sie häufig eine Veränderung ihrer Lebenseinstellung an, in der Zigaretten keinen Platz mehr hätten.

Diese Änderung im Selbstkonzept könnte der einmalige Konsum eines Psychedelikums wie Psilocybin fördern. Die Droge hat nach derzeitigem Kenntnisstand keinen Einfluss auf die Belohnungszentren des Gehirns, die bei den Abhängigen das Verlangen (craving) nach der Droge erzeugen. Sie wirken im Gegensatz zu den anderen zum Rauchstopp eingesetzten Medikamenten auch nicht auf die Nikotin-Rezeptoren im Gehirn.

Die Serotonin-2A-Agonisten erhöhen nach aktuellem Wissensstand die „mentale Flexibilität" und könnten dadurch die Empfänglichkeit für die Argumente der Psychotherapie erhöhen.

Ein Team um Matthew Johnson von der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore hatte bereits in einer früheren offenen Studie bei 15 Teilnehmenden durch die Kombination von bis zu 3 Psilocybin-Dosen mit einer kognitiven Verhaltenstherapie 7-Tage-Abstinenzraten von 80 % nach 6, 67 % nach 12 und 60 % nach 30 Monaten erzielt (Journal of Psychopharmacology 2014; DOI: 10.1177/0269881114548296).

Einmalige Gabe von hochdosiertem Psilocybin
An der aktuellen Studie nahmen 82 Erwachsene im Alter von durchschnittlich 47,6 Jahren teil, die zuletzt 15,7 Zigaretten pro Tag geraucht hatten, nachdem 3-10 frühere Abstinenzversuche gescheitert waren.

Allen Teilnehmenden wurden 10 Sitzungen einer kognitiven Verhaltenstherapie angeboten. In den ersten 4 Treffen wurden sie auf den Rauchstopp vorbereitet. Beim 5. Treffen erhielt eine Gruppe einmalig eine hohe Psilocybin-Dosis von 30 mg/70 kg Körpergewicht.

Die Personen mit Psilocybin-Dosis blieben danach mehrere Stunden in der Klinik, wo sie im Dunkeln beim Hören von Musik ihre Aufmerksamkeit nach innen richten sollten. Sie wurden gebeten über die Rolle des Rauchens in ihrem Leben nachzudenken und sich innerlich auf einen ernsten Abstinenzversuch vorzubereiten.

Die Teilnehmenden der anderen Gruppe erhielten bei dem Treffen lediglich Nikotinpflaster, die sie in den nächsten 8 bis 10 Wochen täglich auf die Haut kleben sollten. In beiden Gruppen wurde die kognitive Verhaltenstherapie über die restlichen 5 Sitzungen fortgesetzt.

Einen Abstinenzversuch starteten 90,5 % der Teilnehmenden aus der Psilocybin- und 80 % aus der Nikotinpflaster-Gruppe. Zur Nachuntersuchung nach 6 Monaten erschienen 68 der 82 Personen (82,9 %): In der Psilocybin-Gruppe bestanden 17 Personen (40,5 %) die biochemischen Abstinenztests gegenüber nur 4 in der Nikotinpflastergruppe (10,0 %). Das Team ermittelte eine Odds Ratio von 6,12, die trotz der geringen Teilnehmendenzahl mit einem 95-%-Konfidenzintervall (KI) von 1,99 bis 23,26 statistisch signifikant war.

Mehr Erfolg unter Psilocybin
Insgesamt 22 Patienten aus der Psilocybin-Gruppe (52,4 %) hatten in den letzten 7 Tagen vor der Abschlussuntersuchung keine Zigaretten mehr geraucht gegenüber 10, die das Nikotinpflaster verwendet hatten (25,0 %): Die Odds Ratio betrug hier ebenfalls signifikante 3,30 (95-%-KI [1,32; 8,70]).

Die häufigste Nebenwirkung von Psilocybin war ein Anstieg des Blutdrucks auf durchschnittlich bis zu 160,2/100,9 mmHg bei einer Herzfrequenz von 87,6 Schlägen pro Minute. Bei einem Teilnehmenden musste der Blutdruck durch sublinguales Nitroglycerin gesenkt werden. Bei etwa der Hälfte kam es nach der Psilocybin-Anwendung zu Kopfschmerzen, in der Nikotinpflaster-Gruppe bei 7,5 %.

Der Aufwand für die Psilocybin-Therapie war höher, weil die Patientinnen und Patienten 1 Tag unter Aufsicht in der Klinik verbringen mussten. Dafür blieb ihnen das tägliche Aufkleben des Nikotinpflasters erspart.

Zu den Einschränkungen der Studie gehört neben der geringen Teilnehmendenzahl die fehlende Verblindung. Es ist möglich, dass die Umstände der Behandlung eine Placebo-Wirkung erzielt haben.

Das Team führt derzeit eine doppelblinde randomisierte Folgestudie an mehreren US-Standorten durch. Diese Studie wird von den US-National Institutes of Health mit 4 Millionen US-Dollar gefördert. **Dem Vernehmen nach ist es das erste Mal seit über 50 Jahren, dass eine Studie zur therapeutischen Anwendung von psychedelischen Drogen in den USA öffentlich bezuschusst wird.**

https://www.aerzteblatt.de/news/psilocybin-konnte-depressive-symptome-auch-im-klinischen-alltag-reduzieren-0a6347c8-0063-47ac-92a9-7554fb0df2cd?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260608

Psilocybin könnte depressive Symptome auch im klinischen Alltag reduzieren

Montag, 8. Juni 2026

Zürich – **In einer kleinen Real-World-Studie mit 19 Menschen mit therapieresistenter Depression reduzierte Psilocybin depressive Symptome signifikant**. Die Ergebnisse der in der Schweiz durchgeführten Untersuchung wurden in The Lancet Regional Health – Europe publiziert (2026; DOI: 10.1016/j.lanepe.2026.101719).

Das Psychedelikum Psilocybin hat bereits in kontrollierten klinischen Studien Wirksamkeit bei Depressionen und therapieresistenter Depression gezeigt.

Wie es sich im Behandlungsalltag bewährt, sei bislang jedoch kaum untersucht worden, erklären die Forschenden um Johannes Jungwirth von der Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich.

Ebenso wie in Deutschland ist Psilocybin auch in der Schweiz nicht zur Behandlung von Depressionen zugelassen. Mit einer behördlichen Ausnahmegenehmigung ist jedoch die Anwendung bei therapieresistenter Depression möglich.

Krankenakten von 19 Behandelten wurden analysiert
Für die Studie analysierten Jungwirth und sein Team retrospektiv die Krankenakten von 19 Patientinnen und Patienten. Sie hatten an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich 1-4 Behandlungssitzungen mit jeweils 20-35 mg Psilocybin erhalten.

Vor der Behandlung lag der mittlere Wert auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), einem ärztlich beurteilten Depressionsscore, bei 31 von 60 Punkten. Innerhalb von 42 Tagen nach der ersten Behandlungssitzung sank der Wert auf 20 Punkte.

Damit verringerte sich die Symptomschwere von einer ausgeprägten mittelgradigen Depression auf den Grenzbereich zwischen leichter und mittelgradiger Symptomatik.

Ärztlich und patientenbeurteilte Symptome gingen zurück
Auch die von den Betroffenen selbst berichteten Symptome gingen zurück: Im Beck Depression Inventory II (BDI-II; 0-63 Punkte) sank der mittlere Wert von 32 auf 23 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung von einer schweren zu einer mittelgradigen Depressionssymptomatik.

Nebenwirkungen wurden bei 30 von 40 Psilocybin-Sitzungen dokumentiert. Am häufigsten traten Fatigue, Kopfschmerzen und Weinen auf. Schwerwiegende oder anhaltende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Effekte aus klinischen Studien zumindest teilweise erreichbar
Nach Einschätzung der Autorinnen und Autoren sprechen die Ergebnisse dafür, dass sich die in klinischen Studien beobachteten Effekte von Psilocybin zumindest teilweise auf die klinische Routine übertragen lassen. **Die Behandlungseffekte scheinen jedoch geringer auszufallen als in kontrollierten Studien.**

„Unsere Studie liefert einige der ersten Erkenntnisse zum Einsatz von Psilocybin außerhalb kontrollierter klinischer Studien“, schreiben Jungwirth und seine Kolleginnen und Kollegen. Es seien größere Real-World-Studien mit längerer Nachbeobachtung erforderlich. Sie müssten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse prüfen und klären, ob die beobachteten Verbesserungen langfristig anhalten.

https://www.aerzteblatt.de/news/kokainabhangigkeit-psilocybin-fordert-abstinenz-in-pilotstudie-edcf1982-5936-48ac-9e8b-d58ed8e62b08?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Montags-Bulletin&utm_content=Mailing_20260622

Kokainabhängigkeit: Psilocybin fördert Abstinenz in Pilotstudie
Dienstag, 16. Juni 2026
Birmingham **– Die einmalige Gabe von Psilocybin kann offenbar auch bei Menschen mit einer Kokainabhängigkeit, die bisher als kaum therapierbar eingestuft wird, die Erfolgschancen einer kognitiven Verhaltenstherapie verbessern**. Das legen die Ergebnisse einer Pilotstudie nahe, über die in JAMA Network Open berichtet wird (2026; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2026.11029).

Durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt hat Kokain eine direkte Wirkung auf das Belohnungszentrum im Gehirn. Das Abhängigkeitspotenzial ist deshalb besonders hoch und die Therapierbarkeit begrenzt.

Die beste Wirkung erzielt derzeit ein „Contingency Management", bei dem die Abhängigen Gutscheine, Sachpreise oder Barzahlungen als Belohnung für einen negativen Drogentest erhalten. Es ist gewissermaßen der Versuch, das Belohnungssystem durch andere Anreize zu „bestechen".

Ein Team um Peter Hendricks von der Heersink School of Medicine an der Universität von Alabama in Birmingham verfolgt einen anderen Ansatz. Im Zentrum steht eine kognitive Verhaltenstherapie, die den Abhängigen die Hintergründe ihrer Sucht erklärt und ihnen Tipps gibt, wie sie das starke „Craving", also Verlangen, überwinden können.

Die Wirkung verstärken die Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten durch eine einmalige Sitzung, in der die Abhängigen das Psychedelikum Psilocybin einnehmen. Die genaue Wirkung der Droge ist nicht bekannt. **Die Stimulation von bestimmten Serotonin-Rezeptoren scheint aber die psychologische Bereitschaft der Abhängigen für einen Verzicht auf die Droge zu fördern.**

Psilocybin soll psychotherapeutische Ansätze unterstützen
Nachdem in den vergangenen Jahren mehrere Studien über günstige Wirkungen bei der Alkohol- und auch Opiatabhängigkeit berichtet hatten, stellte das Team um Hendricks jetzt die Ergebnisse der ersten abgeschlossenen Studie zur Kokainsucht vor.

An der Studie nahmen zwischen Mai 2015 und August 2023 insgesamt 33 Männer und 7 Frauen teil. 17 von ihnen lebten mit einem Jahreseinkommen von weniger als 11.000 US-Dollar unter der Armutsgrenze, darunter 4 Obdachlose. Alle waren an einer Abstinenz interessiert, hatten es aber bisher nicht geschafft, ohne Kokain zu leben.

Alle 40 Teilnehmenden erhielten 10 Sitzungen einer kognitiven Verhaltenstherapie. Nach der 4. oder 5. Sitzung wurden sie zu einem ganztägigen Aufenthalt in der Klinik eingeladen. In einer beruhigenden Atmosphäre bekamen sie eine Dosis Psilocybin oder ein aktives Placebo. In den 7 Tagen davor sollten sie versuchen, ohne Kokain zu leben, was auch 5 Personen gelang (die allerdings später alle rückfällig wurden).

Das Ziel der Behandlung war eine komplette Abstinenz. Es wurde von 6 der 20 Teilnehmenden (30 %) der Psilocybin-Gruppe nach bis zu 180 Tagen erreicht gegenüber keinem einzigen in der Placebo-Gruppe mit alleiniger kognitiver Verhaltenstherapie. Hendricks ermittelt eine Odds Ratio von 18,37 (95-%-Konfidenzintervall [1,92; 2.468,17])

für eine komplette Abstinenz und eine Hazard Ratio von 0,28 [0,13; 0,60] für einen Rückfall.

Ergebnisse nur als erster Hinweis zu werten
Aufgrund der geringen Teilnehmendenzahl und der Tatsache, dass die Behandlung nur an einem Zentrum durchgeführt wurde mit Hendricks als dem einzigen Therapeuten, sind die Ergebnisse nur ein erster Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit. Ob es zu weiteren Studien kommt, bleibt abzuwarten.

Die Editorialistin Erin Bonar von der University of Michigan Department of Psychiatry in Ann Arbor bezweifelt, dass es sinnvoll ist, eine Drogensucht möglicherweise durch eine andere zu ersetzen. Sie weist darauf hin, dass Psilocybin in den USA weiterhin zu den verbotenen Substanzen gehört.

Die Drug Enforcement Administration, die US-amerikanische Drogenbekämpfungsbehörde, zählt Psilocybin zur „Liste I" der Drogen, die ein hohes Missbrauchspotenzial bei einer fehlenden anerkannten medizinischen Verwendung haben. Derzeit darf Psilocybin außerhalb von Studien (und dort auch nur nach einer speziellen Genehmigung) nicht eingesetzt werden.

https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/alzheimer-patientin-mit-pilzen-zurueckgeholt/
APOTHEKE ADHOC, 26.06.2026 12:01 Uhr
Könnte die Therapie von Alzheimer bald mit der Gabe von psychoaktiven Pilzen unterstützt werden?
Berlin - **In Deutschland leben etwa 1,8 Millionen Menschen aktuell mit einer Demenzerkrankung. An Alzheimer leiden davon etwa 60 bis 70 Prozent. Die fortgeschrittene Alzheimer-Krankheit wird dabei allgemein als ein Stadium des irreversiblen funktionellen Abbaus angesehen. Forschenden ist es in einem Experiment gelungen, per Psilocybingabe noch vorhandene Restkapazitäten zu aktivieren. Heißt konkret: Das Erinnerungs- und Sprachvermögen kehrte vorübergehend zurück.**

Die derzeitigen therapeutischen Strategien in fortgeschrittenen Stadien der Alzheimer-Krankheit sind weitgehend palliativer Natur. Eine bedeutsame funktionelle Erholung gilt allgemein noch als unwahrscheinlich. Die weltweite Belastung durch die Alzheimer-Krankheit und verwandte Demenzerkrankungen ist nach wie vor beträchtlich und hat schwerwiegende Folgen für Patienten, Familien, Pflegekräfte und Gesundheitssysteme.

Dies hat zu einem wachsenden Interesse an neuromodulatorischen und auf Neuroplastizität ausgerichteten Ansätzen geführt, die in der Lage sind, verbleibende Netzwerkfunktionen vorübergehend wiederherzustellen. Die klinische Erforschung von Psilocybin konzentrierte sich bislang primär auf psychiatrische Erkrankungen und in jüngerer Zeit auf Depressionen und Angstzustände bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder früher Alzheimer-Krankheit. Die Anwendung von psychoaktiven Pilzen bei Alzheimer könnte die Therapie erweitern.

Der in bestimmten Pilzen enthaltene Wirkstoff Psilocybin führt durch die Aktivierung von Serotonin-5-HT2A-Rezeptoren zu ausgeprägten Veränderungen der großräumigen Hirndynamik. Bildgebende Studien konnten am menschlichen Gehirn nach der Verabreichung von Psilocybin bereits eine veränderte Integrität des Ruhezustandsnetzwerks, eine verringerte Netzwerksegmentierung und weitreichende Veränderungen der funktionellen Konnektivität zeigen.

Präklinische Studien legen zudem nahe, dass Psilocybin dem Gehirn dabei helfen kann, sich physisch umzubauen, neue Nervenverbindungen zu knüpfen und bestehende Leitungen zu reparieren.

80-Jährige erhält Pilze
Das Fachmagazin „Frontiers in Neuroscience“ berichtete über solch einen Fall. Eine 80-jährige Frau litt seit über zehn Jahren an Alzheimer – davon seit fünf Jahren mit ausgeprägtem Funktionsverlust und überwiegend einsilbiger Sprache. Die amerikanisch-japanische Patientin lebte unter ständiger familiärer Aufsicht und pflegerischer Unterstützung.

Zu ihren Ausgangssymptomen gehörten chronische Harninkontinenz, Exekutivstörungen, sprich Einschränkungen bei der Handlungsplanung und Schluckstörungen. Zudem litt sie an eingeschränkter Mobilität mit Hilfsbedürftigkeit und an einer stark reduzierten spontanen Kommunikation.

In der ersten Intervention erhielt die Patientin oral fünf Gramm psilocybinhaltige Pilze vom Stamm „Enigma“. In der akuten Phase nach der Einnahme kam es zu einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems und dem klinischen Verdacht auf Hyperthermie, sprich Überhitzung. Die Patientin schwitzte außerdem stark und fiel anschließend in einen anhaltenden, tiefen, schlafähnlichen Zustand.

Zustand deutlich verbessert
Etwa 19 Stunden nach der Verabreichung habe spontanes, autobiografisches Sprechen eingesetzt, so die Forschenden. Und auch in den folgenden Tagen sei es zu erheblichen Verbesserungen ihres Allgemeinzustands gekommen. So konnten die Forschenden die Wiederherstellung der Harnkontinenz und ein verbessertes Gehen beobachten. Die Patientin habe sich wieder selbstständig ankleiden können und wies eine gesteigerte emotionale Ansprechbarkeit auf.

Auch anhaltende soziale Interaktionen konnte sie wieder leisten. Ebenso vernahmen die Forschenden, dass das Abrufen von Kontextgedächtnisinhalten wieder funktionierte und

die Patientin wieder auf ihr Arbeitsgedächtnis für soziale Zusammenhänge und die Teilnahme an spontanen Gesprächen zurückgreifen konnte.

Verbesserungen blieben bestehen
Einen Monat später wurde aufgrund des Fortbestehens klinisch bedeutsamer Verbesserungen – einschließlich einer anhaltenden Harnkontinenz – eine zweite überwachte Sitzung mit drei Gramm psilocybinhaltigen Pilzen durchgeführt.

Während dieser zweiten Sitzung sei die Patientin über die gesamte Erfahrung hinweg deutlich ausdrucksstärker im Sprechen geblieben und beschrieb emotional positive Bilder. Der mimische Ausdruck, die emotionale Wechselseitigkeit, spontaner Humor und die Leichtigkeit beim Gehen erschienen deutlich verbessert, so die Forschenden.

Hohe Dosis ohne Nebenwirkungen
Die Interventionen hatten einen erkundenden und beobachtenden Charakter, da derzeit kein etabliertes Dosierungsschema für Psilocybin bei fortgeschrittener Demenz existiert. Die gewählte Pilzdosis war im Vergleich zu den in modernen klinischen Studien üblichen Dosierungsansätzen relativ hoch und wurde auf der Grundlage früherer Erfahrungswerte hinsichtlich der Tiefe und Dauer der durch Psychedelika induzierten neurobehavioralen Effekte ausgewählt.

Während der Nachbeobachtung seien keine schweren, anhaltenden Nebenwirkungen, keine anhaltende Unruhe, keine klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Instabilität, keine anhaltende psychotische Symptome, keine verzögerte neurologische Verschlechterungen und auch keine verzögerte medizinische Komplikationen beobachtet worden, so das Fazit der Forschenden.

https://www.welt.de/wissenschaft/article6a290eff7dbdf95670dabc8b/alzheimer-patientin-erlangt-nach-einnahme-von-halluzinogenen-pilzen-erinnerungen-zurueck.html
Alzheimer-Patientin erlangt nach Einnahme von halluzinogenen Pilzen Erinnerungen zurück
Von Lynn Pinders
Volontärin
Veröffentlicht am 15.06.2026Lesedauer: 3 Minuten
Eine 80-jährige Frau mit Alzheimer wird von Forschern mit psilocybinhaltigen Pilzen behandelt und erlangt grundlegende Fähigkeiten zurück. Die Ergebnisse sind bemerkenswert. Welche belastbaren Schlüsse lässt der Fall zu?

Ein kürzlich dokumentierter Fall sorgt für Aufsehen: Eine 80-jährige Alzheimer-Patientin, die ihre Sprachfähigkeit weitestgehend verloren hatte, zeigte nach der Einnahme psilocybinhaltiger Pilze vorübergehend deutliche Verbesserungen einiger Gehirnfunktionen und die Wiederkehr bestimmter kognitiver und funktioneller Fähigkeiten.

Das brasilianische Forscherteam begleitete die Patientin dabei und veröffentlichte die Fallbeschreibung kürzlich im Fachmagazin „Frontiers in Neuroscience“.

Die 80-jährige Patientin lebte bereits seit Jahren in ständiger Betreuung durch Familie und Pflegepersonal. Seit mehr als zehn Jahren litt die japanisch-amerikanische Frau an der Alzheimer-Krankheit. Im Verlauf der Erkrankung hatte sie immer mehr körperliche Funktionen verloren. In den vergangenen fünf Jahren sprach sie lediglich einsilbig, lebte mit Inkontinenz und konnte sich kaum eigenständig fortbewegen.

Das Forscherteam verabreichte der Patientin zweimal psilocybinhaltige Pilze. Die 80-jährige Patientin reagierte kurz darauf mit starkem Schwitzen und Müdigkeit. Nach etwa 19 Stunden überraschte sie die Wissenschaftler mit einem ungewohnten Verhalten**: Sie begann, sich an frühere Erfahrungen zu erinnern und mehrere Stunden lang davon zu erzählen.**

Nach der zweiten Einnahme traten weitere Veränderungen ein: Ihr gelang es, noch ausführlicher von ihren Erinnerungen zu erzählen. Dabei kehrten sogar damit verbundene Gefühle zurück. Zudem konnte sie sich zu Fuß sicherer bewegen.

Die Verbesserungen hielten teilweise über mehrere Wochen an, nachdem die Patientin die Pilze eingenommen hatte. Die Forscher beschreiben in der Studie, welche erstaunlichen Effekte sie bei der Patientin beobachtet haben: „Wiederherstellung der Harnkontinenz, eine verbesserte Mobilität, eine gesteigerte emotionale Gegenseitigkeit, eine verstärkte spontane Kommunikation und eine verbesserte soziale Interaktion im Kontext.“

Besonders auffällig war aus Sicht der Forscher die Verbesserung der Inkontinenz. „Besonders bemerkenswert ist das Fortbestehen der Harnkontinenz nach mehr als fünf Jahren chronischer Inkontinenz“, schreiben die Autoren. Zugleich betonen sie, dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind: Es handelt sich um die Beobachtung einer einzelnen Patientin, nicht um eine klinische Studie mit Kontrollgruppe.

Psilocybin kommt in verschiedenen Pilzarten vor. Der Stoff aktiviert bestimmte Serotoninrezeptoren. Einer dieser Rezeptoren hat angstlösende Eigenschaften, während der zweite Rezeptor eine anregende Wirkung hat. Forscher diskutieren seit Jahren, ob Psilocybin die Plastizität des Gehirns beeinflussen kann – also die Fähigkeit, neue Verbindungen zwischen Nervenzellen zu bilden oder bestehende Netzwerke zu verändern.

Solche Prozesse gelten als wichtige Grundlage für Lernen und Gedächtnis. Neue Synapsen können dazu beitragen, Informationen zu verarbeiten und zu speichern. Gleichzeitig baut das Gehirn Verbindungen, die nicht mehr benötigt werden, wieder ab. Dieses Zusammenspiel macht neuronale Netzwerke anpassungsfähig.

In der Vergangenheit haben bereits mehrere Studien die therapeutische Wirkung von psilocybinhaltigen Pilzen nahegelegt. Eine Studie aus dem Jahr 2025 zeigt, dass der Stoff gegen chronische Schmerzen und Depressionen wirkt. Die therapeutische Wirkung war bereits bekannt: Als erste Nation weltweit setzt Australien seit 2023 Psilocybin in der Psychotherapie zur Behandlung von Depressionen ein.

In Deutschland ist der Einsatz von Psychedelika in der Therapie nur unter strengen Bedingungen erlaubt. Bislang unterliegen Substanzen wie etwa psilocybinhaltigen Pilzen dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und sind außerhalb medizinisch-wissenschaftlicher Kontexte illegal.

https://www.aerzteblatt.de/news/ketamin-bewirkt-schnelle-reduktion-von-depressiven-symptomen-und-suizidalitat-d7fd60eb-7f41-41fd-8efc-d497550d5256?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260618

Ketamin bewirkt schnelle Reduktion von depressiven Symptomen und Suizidalität

Donnerstag, 18. Juni 2026

Daejon/New Haven – **Eine systematische Metaanalyse bestätigt, dass Ketamininfusionen in der Behandlung von Menschen mit akuter depressiver Episode sowohl Depressivität als auch Suizidalität reduzieren. Die Wirkung trat innerhalb weniger Stunden ein. Unklar bleibt allerdings, wie lange sie anhält**. Das Review erschien in JAMA Psychiatry (2026; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0612).

Die Metaanalyse schloss 26 randomisiert kontrollierte Studien (RCT) ein, an denen insgesamt 1.166 Patienten und Patientinnen mit akuter Episode einer Major Depression teilgenommen hatten. In den RCT wurden ein- oder mehrmalige Ketamininfusionen mit jeweils unterschiedlichen Kontrollbedingungen verglichen.

In 13 RCT waren es Placeboinfusionen mit Kochsalzlösung und in 11 RCT Infusionen mit Midazolam. 2 weitere RCT verglichen Ketamin intravenös (i.v.) mit Esketamin i.v., flossen aber in den paarweisen Wirksamkeitsvergleich nicht ein.

Als Maß der Effektstärke verwendeten die Forschenden Hedges' g, ausgedrückt als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD). Der durchschnittliche Schätzwert für suizidale Symptome – wie Suizidgedanken und -handlungen sowie vollzogene Suizide – lag bei den Teilnehmenden, die eine Ketamininfusion erhalten hatten, nach 24 Stunden um -0,69 (SMD; 95-%-Konfidenzintervall: [-0,98; -0,40]) und nach 1 Monat um -0,70 [-1,17; -0,24] unter dem Wert der Kontrollgruppe.

Vereinfacht heißt das, wenn man zufällige Paare bildet mit je einer Person aus der Interventions- und Kontrollgruppe, dann ist in 7 von 10 Paaren die Person aus der Kontrollgruppe stärker von suizidalen Symptomen betroffen als die Person aus der Interventionsgruppe. Wiederholte Ketamininfusionen – je nach Studie 1–3-mal wöchentlich über mehrere Wochen – erzielten ähnliche Effektstärken.

Signifikante Reduktionen der depressiven Symptome zeigten sich bei den mit einer Ketamininfusion Behandelten im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 4 Stunden (SMD: -1,74 [-2,43; -1,06]), 24 Stunden (-1,15 [-1,58; -0,72]), 3 Tagen (–0,97 [-1,74; -0,20]) und 1 Woche (-0,89 [-1,65; -0,13]). Nach mehreren Ketamininfusionen betrug die SMD zur Kontrollgruppe am Ende der Behandlung -0,81 [-1,16; -0,46].

Über die 1. Woche hinaus zeigte sich kein Effekt von Ketamin auf die Ansprechrate, definiert als 50%ige Reduktion der depressiven Symptome gegenüber dem Ausgangswert. Auch die Remissionsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen Ketamin- und Kontrollgruppe.

Todesfälle und andere schwere Nebenwirkungen, die in den Studien auftraten, standen nicht in Verbindung zur Ketaminbehandlung. Andere, weniger schwere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen traten nur vorübergehend auf.

Notfalltherapie mit unklarem Langzeitnutzen
„Die Studie ist klinisch hoch relevant, denn keine andere derzeit verfügbare Therapie entfaltet ihre Wirkung in Situationen mit akutem Suizidrisiko so schnell“, betont Elisabet Domínguez Clavé, Präsidentin der Spanischen Gesellschaft für Psychedelische Medizin (SEMPsi).

Die Studie bestätige die Wirksamkeit und Sicherheit von Ketamin i.v. in der Akuttherapie. Die gefestigte Datenbasis wirke sich auch bereits regulatorisch aus, wie die vor Kurzem in Frankreich erfolgte Zulassung von Ketamin i.v. zur Behandlung von Menschen mit schwerer Suizidalität in definierten klinischen Situationen zeige.

Juan Antonio García Carmona, Neurowissenschaftler und Pharmakologe an der Katholischen Universität von Murcia, Spanien, weist auf die in den vergangenen zehn Jahren gewachsene Zahl an Belegen für den fast sofortigen antidepressiven und antisuizidalen Wirkeintritt von Ketamin i.v. hin. Die laut Carmona mit großer methodischer Sorgfalt durchgeführte Metaanalyse bestätige nun diese Ergebnisse.

Nach Einschätzung des Experten haben sich die Autorinnen und Autoren redlich darum bemüht, für konfundierende Variablen zu adjustieren. Zudem habe man nur RCT eingeschlossen, das Bias-Risiko mit validierten Methoden evaluiert und geeignete statistische Methoden angewandt, die der hohen Heterogenität der verschiedenen RCT Rechnung tragen.

Allerdings gebe es auch eine Reihe von Limitationen. Dazu zählten die oft relativ kleinen Studienpopulationen und kurzen Beobachtungszeiträume. Wegen der oft engen Einschlusskriterien könne man die Ergebnisse nur bedingt auf das Gros der Patienten und Patientinnen der Routineversorgung übertragen.

Als weitere Einschränkung nennt Gerard Anmella, Psychiater und Wissenschaftler an der Hospital Clínic de Barcelona, mögliche Entblindungen der Studienmedikation durch ketamininduzierte dissoziative Symptome. Aufgrund der Limitationen hält es Anmella für

wahrscheinlich, dass die Studie den Effekt von Ketamin eher überschätzt und dass dieser in der Routineversorgung kleiner ausfallen würde.

Nun brauche es weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen, repräsentativeren Populationen und klar definierten Regimen der Erhaltungstherapie, um herauszufinden, für wen, wann und wie lange sich diese Behandlung eignet.

„Die Studie bestärkt uns in der Annahme, dass Ketamin i.v. ein wertvolles Werkzeug für Notfallsituationen sein kann, besonders bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression oder hohem Suizidrisiko“, resümiert Carmona. Konventionelle Antidepressiva zeigten oft erst nach Wochen einen Effekt, hätten aber unbestritten weiterhin ihren festen Platz in der Langzeitbehandlung.

https://www.aerzteblatt.de/news/ptbs-psilocybin-gestutzte-therapie-auch-bei-schweren-fallen-wirksam-fc28fef1-0f95-47f9-9393-7d65d46744fd?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260806

PTBS: Psilocybin-gestützte Therapie auch bei schweren Fällen wirksam

Donnerstag, 6. August 2026

Columbus – Die Kombination mit dem Halluzinogen Psilocybin kann die Wirksamkeit einer Psychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) deutlich verbessern. Eine US-Forschungsgruppe berichtet in Communications Medicine (2026; DOI: 10.1038/s43856-026-01767-4) über ihre Erfahrungen bei US-Veteranen, bei denen andere Therapien erfolglos geblieben waren.

Eine PTBS gehört zu den häufigen Folgen eines Kampfeinsatzes oder anderer negativer Kriegserfahrungen. Betroffen sind etwa 10-30 % der Veteraninnen und Veteranen. Die Erfahrungen zeigen, dass die meisten nicht auf eine medikamentöse Therapie mit SSRI/SNRI-Antidepressiva oder auf eine kognitive Verhaltenstherapie ansprechen. Es scheint, als hätten die Kriegserfahrungen sich tief in das Gehirn der Betroffenen „eingegraben“.

Zu den Wirkstoffen, die diese „Verdrahtung“ wieder verändern könnten, zählt der partielle Serotonin-Agonist Psilocybin – genauer: sein aktiver Metabolit Psilocin. Die psychoaktive Substanz ist natürlicherweise in bestimmten Pilzen vorhanden, die in Südamerika seit längerem zu spirituellen Zwecken eingesetzt wurden.

Als Hippies in Nordamerika die „Magic Mushrooms“ entdeckten, wurde Psilocybin Anfang der 1970er Jahre verboten. Erst seit wenigen Jahren können Therapeutinnen und Therapeuten die medizinische Wirkung des Psychedelikums wieder untersuchen.

Psilocybin als möglicher Therapiebaustein

Zu den möglichen Einsatzgebieten gehört die PTBS. Sie ist gekennzeichnet durch unwillkürliche „Flashbacks“, in denen die Betroffenen sich lebhaft an ihre traumatischen Erfahrungen erinnern. Dies ist häufig verbunden mit einer vegetativen Übererregbarkeit und dem Versuch, die Trigger zu vermeiden, was wiederum mit dem Rückzug aus dem Sozialleben und einer emotionalen Taubheit einhergeht.

Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass Psilocybin eine PTBS lindern kann. Das wissen auch die US-Veteranen, die einer Umfrage zufolge zu 51 % bereits einmal Psychedelika konsumiert haben (J Psychoactive Drugs. 2025; DOI: 10.1080/02791072.2024.2401977).

Therapeutisch wirksam sind sie nach Einschätzung der meisten Fachleute jedoch nur, wenn sie mit einer Psychotherapie kombiniert werden. Die Funktion der Psychedelika besteht darin, die Patientinnen und Patienten empfänglich für die Botschaften der Psychotherapie zu machen, die dann zu einem dauerhaften „Reset“ im Gehirn führt.

Therapiekonzept für schwere Verläufe

Das „Center for Psychedelic Drug Research and Education, College of Social Work“ an der Ohio State University in Columbus hat ein Therapiekonzept für besonders schwere Fälle der PTBS entwickelt. Es besteht aus 4 vorbereitenden Therapiesitzungen und der zweimaligen Gabe eines synthetischen Psilocybins im Abstand von 2-3 Wochen, wobei die Dosis von 15 mg auf 25 mg gesteigert wird. Die Patienten nehmen die Droge unter Aufsicht ein und erhalten nach dem Abklingen der Wirkung ein „Debriefing“, um die Wirkung zu verstärken.

In einer ersten offenen Studie wurden 12 Betroffene behandelt: 10 hatten sich die Störung bei einem Kampfeinsatz zugezogen, die anderen 2 waren Opfer von sexuellen Angriffen. Alle hatten zuvor eine mindestens 6-monatige Psychotherapie erhalten und waren über mindestens 3 Monate mit SSRI/SNRI-Antidepressiva behandelt worden – ohne Erfolg.

Die Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten hatten die Symptome vor Beginn der Behandlung auf im Mittel 39,67 von maximal 80 Punkten auf der „Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5“ (CAPS-5) eingestuft. Die Betroffenen selber hatten die Symptome auf der „Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5“ (PCL-5) mit 56,58 von 80 Punkten bewertet.

Deutlicher Rückgang der Symptomwerte

Interessanterweise kam es bereits vor der ersten Psilocybin-Dosis zu einem leichten Rückgang auf 33,33 Punkte im CAPS-5 und auf 49,67 Punkte im PCL-5. Nach den beiden Psilocybin-Dosen fielen die Werte dann deutlich auf 12,17 Punkte im CAPS-5 und auf 16,17 Punkte im PCL-5. Laut Stacey Armstrong und Mitarbeitenden erreichten 9 Patienten (75 %) eine Remission der PTBS (definiert als CAPS-5 unter 20 Punkten).

Die Wirkung war nach Einschätzung der Gruppe stärker, als unter einer Fortsetzung der konventionellen Behandlung zu erwarten gewesen wäre – wobei eine offene Studie dies letztlich nicht beweisen kann. Im Unterschied zur medikamentösen Therapie setzte die Wirkung von Psilocybin unmittelbar nach der Behandlung ein.

Psilocybin wurde von den meisten Behandelten gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung waren laut der Studie leichte Kopfschmerzen. Hinweise auf einen Anstieg der Suizidalität, zu dem es unter der Behandlung mit Antidepressiva kommen kann, habe es nicht gegeben.

Die Forschungsgruppe hofft auf eine langfristige Wirkung, die sich wegen der kurzen Erfahrung mit der lange verbotenen Substanz jedoch nicht belegen lässt. Bei anderen Indikationen habe die Wirkung jedoch über 5 Jahre angehalten, heißt es in der Studie. Es besteht deshalb die Hoffnung, dass eine einmalige Psilocybin-gestützte Psychotherapie die PTBS auf Dauer kurieren kann.