

## Psychopharmakologie abseits klassischer Wege

### Renaissance der Psychedelika

Die vergangene DGPPN-Jahrestagung beschäftigte sich in einem Symposium mit neuen und unkonventionellen psychopharmakologischen Optionen. Mit D-Cycloserin und dem hypothalamischen Peptidhormon Oxytocin stehen zwei zentral wirksame Modulatoren kognitiver und emotionaler Funktionen im Fokus der translationalen Gehirnforschung. Darüber hinaus finden serotonerge Halluzinogene verstärkte Aufmerksamkeit.

#### D-Cycloserin

D-Cycloserin (DCS) ist ein seit über 50 Jahren bekanntes, heute in Europa kaum noch genutztes Tuberkulose-Reserveantibiotikum. Die Nebenwirkungen bei der Tuberkulosebehandlung gaben erste Hinweise auf die zentralnervöse Wirksamkeit von DCS. Im Gehirn hat DCS modulierende Wirkung als partieller Agonist an glutamatergen NMDA-Rezeptoren. Es beeinflusst Lernprozesse in Amygdala und Hippocampus, indem es die Geschwindigkeit von Lernprozessen erhöht und das deklarative Lernen verbessert. Darüber hinaus verstärkt DCS die Rekonsolidierung und die Extinktion konditionierter Gedächtnisinhalte.

Dieses Wirkprofil macht DCS zu einer interessanten medikamentösen Add-on-Therapie für psychotherapeutische Interventionen. Patienten mit Angststörungen lernen, auf angstbesetzte Reize nicht mehr ängstlich zu reagieren – Extinktionslernen, das über NMDA-Rezeptoren an glutamatergen Synapsen in den Amygdala vermittelt wird. Metaanalysen zeigen moderate Effektstärken von DCS als Augmentation von Expositionstherapien ( $d=0,34$ ) [8]. Re-Analysen ergaben für DCS eine Steigerung positiver und negativer Effekte von Expositionstherapien. Schwerer erkrankte Patienten scheinen mehr von DCS zu profitieren als Patienten mit leichten Angststörungen [4, 7]. Derzeit wird in klinischen Studien untersucht, ob eine Post-Session-Gabe von DCS Vorteile gegenüber einer Pre-Session-Gabe besitzt, weil man dann weiß, wie die Expositionstherapie verlaufen ist.

In höheren Dosierungen wirkt DCS NMDA-antagonistisch und besitzt anti-

depressive Wirkungen. In einer Pilotstudie zeigten 7 von 13 (54%) therapieresistenten depressiven Patienten nach 6-wöchiger Therapie mit 1000 mg/Tag DCS eine Reduktion  $\geq 50\%$  auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD;  $p=0,005$ ) im Vergleich zu 15% (2/13) unter Placebo. Der Therapieeffekt war umso ausgeprägter, je niedriger die Baseline-Glycin-Serumspiegel waren ( $p=0,043$ ) [3].

#### Oxytocin

Das als „Kuschelhormon“ bekannte Oxytocin ist ein potenter Neuromodulator. Es wird inzwischen bei zahlreichen psychischen Störungen untersucht. In der US-Studiendatenbank ClinicalTrials.gov sind mehr als 100 Studien mit Oxytocin in den verschiedensten Indikationen registriert. Ebenso wie DCS besitzt Oxytocin anxiolytische Eigenschaften, insbesondere bei sozialer Phobie, infolge einer Inhibition der Amygdala. Oxytocin rekrutiert das Belohnungssystem, um soziales Bindungsverhalten zum Partner zu verstärken. Weiter steigert es die Lernkapazität selektiv in sozialen Kontexten und erleichtert damit die Wahrnehmung sozialer Signale sowie die Furchtextinktion. Dies sind wichtige Voraussetzungen für den potenziellen Einsatz des Hormons in der Psychotherapie.

Mehrere, allerdings kleinere randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien (RCT) zeigen darüber hinaus eine Wirksamkeit bei der Reduktion der Positiv- und Negativsymptomatik sowie von Defiziten in der sozialen Kognition schizophrener Patienten. Therapeutisch könnte Oxytocin als Add-on-Therapie vor allem bei re-

fraktären Negativsymptomen und Defiziten in der sozialen Kognition hilfreich sein [9].

#### Halluzinogene

Serotonerge Halluzinogene als natürliche (Psilocybin) oder halbsynthetische Wirkstoffe (LSD) waren in einem medizinischen Setting jahrzehntelang verpönt. Leider fehlen dem heutigen Standard der Arzneimittelforschung entsprechende präklinische Untersuchungen insbesondere zur Toxikologie im Tier. Gemeinsames Merkmal der Halluzinogene ist, dass sie als Indolderivate den Serotonin-Rezeptor 5-HT<sub>2A</sub> beeinflussen. Während Cocain oder Alkohol zu einer euphorisch erlebten Beschleunigung von Denken und Zeitempfinden führen, bewirken LSD oder Psilocybin eher das Erleben einer Zeitdehnung. An der Universität Zürich kann man inzwischen auf mehr als 20 Jahre medizinische Erfahrung mit diesen Substanzen zurückblicken. Doch schon bis 1972 lagen mehr als 250 klinische Publikationen zu psychodynamisch-orientierten Psychotherapien mit Halluzinogenen (Psilocybin, LSD, Ketamin) vor. Die gute Wirksamkeit von Psilocybin bei Angstsymptomen und therapieresistenten Depressionen war zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bekannt und wurde durch spätere Studien bestätigt [1].

Neue RCT moderner Prägung bestätigen frühere Untersuchungen mit den Halluzinogenen. In einer aktuellen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie bei 51 Tumorpatienten mit Depressions- oder/und Angstsymptomen führte die Behandlung mit Psilocybin in einer Dosis von 22 oder 30 mg/70 kg Körpergewicht (KG) im Vergleich zu einer Placebo-artigen Minimaldosis von 1 bis 3 mg/70 kg KG, verabreicht in zwei Sitzungen im Abstand von fünf Wochen, auch nach einem 6-monatigen Follow-up zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität bei 80% der Teilnehmer [2]. Im Gegensatz zu S-Ketamin hält die Wirkung von Psilocybin deutlich länger an [6].

Neben der Universität Zürich beschäftigt sich auch eine Arbeitsgruppe an

der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore mit der Substanz. In einer offenen Langzeitstudie führte die Therapie mit 2- bis 3-maliger Gabe von 20 oder 30 mg/70 kg KG Psilobycin plus kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) bei 9/15 Patienten zu einem anhaltenden Nikotinverzicht [5].

Zum Wirkungsmechanismus von Haluzinogenen gibt es zahlreiche psychologische Theorien. Sie reichen laut Prof. Franz Vollenweider, Zürich, von der Aktivierung schwer zugänglicher, persönlich relevanter, emotionaler Verhaltensschemata, verstärkter Symbolbildung und Imagination bis hin zur Verschiebung des Denkens vom se-

kundär zum primär prozesshaften Modus. Neurobiologisch erklärt man die Wirkung bei Psilobycin mit seinem 5-HT<sub>2A/1A</sub>-Agonismus. LSD verstärkt die Glutamat-Freisetzung im präfrontalen Kortex. Beide Neurotransmitter gelten als Modulatoren der sozialen Kognition.

#### Quelle

Prof. René Hurlmann, Bonn, Prof. Franz Vollenweider, Zürich; Symposium S-087 „Jenseits klassischer psychopharmakologischer Interventionen: psychoaktive Substanzen, Antibiotika und Mikrobiom-Modulatoren zur Therapie affektiver Störungen“, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), Berlin, 24. November 2016.

#### Literatur

1. Dos Santos RG, et al. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:193–213.
2. Griffith RR, et al. *J Psychopharmacol* 2016; 30:1181–97.
3. Heresco-Levy U, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:501–6.
4. Hofmann SG. *Depress Anxiety* 2014;31: 175–7.
5. Johnson MW, et al. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:55–60.
6. Mahapatra A, Gupta R. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:54–6.
7. Otto MW, et al. *Biol Psychiatry* 2016;80: 274–83.
8. Rodrigues H, et al. *PLoS One* 2014;9:e93519.
9. Shilling PD, Feifel D. *CNS Drugs* 2016;30: 193–208.

*Dr. Alexander Kretzschmar,  
München*

## Synthetische Cannabinoide mit neuartigen Wirkungen „Zombie-Epidemie“ durch AMB-FUBINACA

**Fast 200 synthetische Cannabinoide sind mittlerweile in der illegalen Drogenszene bekannt. Nicht immer ist der Konsum der Räuchermischungen allerdings mit einer unauffälligen Entspannung verbunden. Als 2016 in New York über 30 Personen mit „Zombie-artigem“ Verhalten medienwirksam in der Öffentlichkeit auffielen, musste rasch gehandelt werden. Ärzte, Chemiker und Polizei arbeiteten Hand in Hand, sodass in kürzester Zeit das synthetische Cannabinoid AMB-FUBINACA als Auslöser identifiziert werden konnte.**

Neue psychoaktive Substanzen machen den klassischen Drogen wie Amphetaminen, Heroin, Kokain und Cannabis Konkurrenz. Die am stärksten wachsende Gruppe sind die synthetischen Cannabinoide mit 177 durch die United Nations Office on Drugs and Crime identifizierten Substanzen im Jahr 2014. Viele der neuen Cannabinoide wurden ursprünglich zu wissenschaftlichen Zwecken entwickelt, unter anderem um das Endocannabinoid-System zu untersuchen. Durch die laufende Weiterentwicklung entstanden dabei Substanzen, die kaum mehr strukturelle Ähnlichkeit mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol aufweisen.

Seit rund zehn Jahren werden diese neuen psychoaktiven Substanzen im großem Stil auch illegal synthetisiert, auf neutrale pflanzliche Trägermaterialien aufgezogen und als „Räuchermi-

schungen“ mit leichten oder mäßigen psychoaktiven Effekten in der Szene angeboten. Die Mischungen werden wie Cannabis geraucht.

Häufige unerwünschte Wirkungen der synthetischen Cannabinoide sind Schläfrigkeit und Benommenheit sowie ein schneller oder unregelmäßiger Herzschlag. Schwere Intoxikationen mit Psychosen, Delirium, Herz- und Nierenschäden, Hyperthermie und auch Todesfällen sind bekannt. Die ZNS-depressiven Effekte lassen sich auf einen Cannabinoid-1-Rezeptor-agonistischen Effekt zurückführen, die kardiotoxischen Effekte möglicherweise auf eine Kaliumkanal-Hemmung der Kardiomyozyten.

#### Zombie-Symptomatik

Ein neues Cannabinoid sorgte nun im Juli 2016 in New York für Aufsehen, als

über 30, teilweise obdachlose Personen im Stadtteil Brooklyn mit „Zombie-ähnlichem“ Verhalten in der Öffentlichkeit auffielen. 18 von ihnen kamen in die Notaufnahme. Die typischen Symptome waren ein starrer, ausdrucksloser Blick, verlangsamte Reaktionen sowie intermittierende Perioden mit langsamen Bewegungen und Stöhnen. Ansonsten gab es keine besonderen Auffälligkeiten in Klinik und Labor. Nach mehreren Stunden konnten die Patienten mit wieder normalisiertem Verhalten entlassen werden.

#### AMB-FUBINACA

Nicht zuletzt das große mediale Echo auf den lokalen Ausbruch der „Zombie-Epidemie“ machte die rasche Identifizierung des Auslösers notwendig. Die klinische Symptomatik lenkte den Verdacht frühzeitig auf eine Cannabinoid-ähnliche Substanz. Die flüssigkeitschromatographisch-massenspektrometrische Analyse von polizeilich sichergestellten Proben der verdächtigsten Räuchermischung „AK-47 24 Karat Gold“ bestätigte die Vermutung. Das Produkt enthielt das synthetische Cannabinoid AMB-FUBINACA in Konzentrationen zwischen 14,2 und 25,2 mg/g. In den Blut- und Urinanalysen von acht Patienten war ein hydrolytischer AMB-FUBINACA-Metabolit (Säure) nachweisbar.