

Klassische Psychedelika als Therapeutika in der Psychiatrie

Ein Review zum aktuellen Stand der Therapieforschung

Lea J. Mertens und Gerhard Gründer, Mannheim

Klassische Psychedelika, wie Psilocybin, Lysergsäurediethylamid (LSD) oder Dimethyltryptamin (DMT), sind (partielle) Serotonin-5-HT_{2A}-Agonisten, die akute tiefgreifende Veränderungen der Wahrnehmung, des emotionalen Erlebens und des Bewusstseins induzieren. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts fanden klassische Psychedelika im Rahmen der substanzgestützten Psychotherapie Anwendung in der westlichen Medizin. Aktuell erleben sie eine Renaissance in der psychiatrischen und neurowissenschaftlichen Forschung. Erste, nach modernen Standards konzipierte klinische Studien weisen vorläufig darauf hin, dass klassische Psychedelika nach nur einer oder wenigen Applikationen bei der Behandlung von verschiedenen psychiatrischen Indikationen, einschließlich Depressionen, Angststörungen, Substanzgebrauchsstörungen und Zwangsstörung, sicher und wirksam sind. Zwar ist die aktuelle Evidenzlage vielversprechend, valide Aussagen zur Wirksamkeit von Psychedelika sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich, da weitere verblindete, Placebo-kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen benötigt werden. Fest steht, dass Psychedelika, sofern sich ihre Wirksamkeit nach nur einer oder wenigen Applikationen in größeren Studien bestätigen lässt, eine Herausforderung für die etablierten Paradigmen und Grundannahmen der Psychiatrie und Psychopharmakotherapie darstellen.

Schlüsselwörter: Klassische Psychedelika, 5-HT_{2A}-Agonismus, substanzunterstützte Psychotherapie, psychische Störungen, klinische Studien

Psychopharmakotherapie 2020;27:171–80.

Einleitung und Klassifikation

Klassische Halluzinogene oder Psychedelika (altgriechisch ψυχή, Psyche, Geist, Seele; δηλος, offenbaren), beispielsweise Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin, Mescaline und Dimethyltryptamin (DMT), sind Substanzen, die tiefgreifende Veränderungen der Wahrnehmung, des emotionalen Erlebens und ganz allgemein des Bewusstseins induzieren [53]. Oftmals werden auch Substanzen wie Ketamin bzw. Esketamin oder auch 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA; „Ecstasy“) zur Gruppe der Psychedelika gezählt. Sie unterscheiden



Classical psychedelics as therapeutic agents in psychiatry. A review of the current state of clinical trials

Classical psychedelics, such as psilocybin, lysergic acid diethylamide (LSD) or N,N-dimethyltryptamine (DMT) are (partial) serotonin 5-HT_{2A} agonists that acutely induce profound changes in perception, emotional processing and experiences, and consciousness. Classical psychedelics have already been used in western medicine as part of substance-assisted psychotherapy in the mid-20th century. They are now experiencing a renaissance with growing psychiatric and neuroscientific research. First modern clinical trials provide preliminary evidence for the safety and efficacy of classical psychedelics after one or very few doses in the treatment of different psychiatric disorders, including depression, anxiety disorders, substance use disorders and obsessive-compulsive disorder. While the existing evidence is promising, no valid conclusions on the efficacy of classical psychedelics can be drawn at this point as additional placebo-controlled, double-blinded clinical trials with larger samples are needed. It is clear that psychedelics, if they prove to be effective treatments after only one or few applications in larger clinical trials, will challenge well-established paradigms in psychiatry and psychopharmacotherapy.

Key words: Classical psychedelics, 5-HT_{2A}-agonism, substance-assisted psychotherapy, psychiatric disorders, clinical trials

sich jedoch sowohl hinsichtlich ihrer molekularen Wirkungsmechanismen als auch hinsichtlich der mit ihrer Einnahme assoziierten Veränderungen in Erleben und Verhalten von den klassischen Psychedelika. Letztere sind ausnahmslos (partielle) Agonisten am 5-Hydroxytryptamin(5-HT)_{2A}-Serotoninrezeptor, und nur Letztere führen zuverlässig zur charakteristischen „psychedelischen“ Erfahrung. Demgegenüber sind Ketamin und Esketamin Antagonisten am N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Glutamatrezeptor, und wenngleich sie im Einzelfall zu tiefen Wahrnehmungsveränderungen führen können, so lassen sich diese in der Regel doch eher als dissoziative Zustände beschreiben. Das auch als „Entaktogen“ bezeichnete MDMA wiederum setzt Serotonin, Noradrenalin und – in geringerem Maße – Dopamin aus präsynaptischen

Lea J. Mertens, M.Sc., Prof. Dr. med. Gerhard Gründer, Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, J5, 68159 Mannheim, E-Mail: gerhard.gruender@zi-mannheim.de

Nervenendigungen frei. Seine Wirkungen lassen sich als euphorisierend, prosozial (empathogen) und die Wahrnehmung der eigenen Gefühle verstärkend (entaktogen) beschreiben. Unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften lassen sich also unterschiedliche psychodynamische Wirkprofile zuordnen.

Die klassischen Psychedelika lassen sich wiederum entsprechend ihrer Strukturchemie einteilen [53]:

- Tryptamine/Indolalkylamine: z. B. Psilocybin, Psilocin, DMT, 5-Methoxy-DMT (5-MeO-DMT)
- Phenylalkylamine: z. B. Meskalin
- Ergoline: z. B. LSD, 1-Propionyl-LSD (1P-LSD)

Augenscheinlich besteht eine große chemische Heterogenität in der Gruppe der Psychedelika. Der Fokus der vorliegenden Arbeit soll jedoch auf der Darstellung des therapeutischen Potenzials der *klassischen Psychedelika* liegen. Klassische, auch serotonerge Psychedelika verbindet die hohe Bindungsaffinität und (partial-)agonistische Wirkung am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor sowie ihre vergleichbaren subjektiven Wirkungen [34, 40, 51]. Eine typische psychedelische Erfahrung beinhaltet dosisabhängige Änderungen der Sinneswahrnehmung (in aller Regel eher Pseudohalluzinationen als echte Halluzinationen, weshalb der Begriff des Psychedelikums heute auch gegenüber dem des Halluzinogens bevorzugt wird), einen erweiterten oder veränderten Bewusstseinszustand, variierend von Gefühlen der Glückseligkeit und Verbundenheit mit der Welt bis hin zu angstvollen oder auch paranoiden Zuständen, Synästhesien sowie ein intensiviertes sinnlich-emotionales Erleben [49, 53].

Klassische Psychedelika werden seit Jahrtausenden von indigenen Kulturen als Teil von religiösen und spirituellen Heilungsritualen (z. B. Ayahuasca-Zeremonien, bei denen Teilnehmer einen DMT enthaltenden Pflanzensud konsumieren) verwendet [13]. Seit den 50er-Jahren haben Psychedelika im Rahmen der substanzgestützten Psychotherapie (psycholytische oder psychedelische Therapie) auch Anwendung in der westlichen Medizin und Psychiatrie gefunden. Mit ihrem Verbot und der Klassifizierung als „Schedule-I-Substances“ im Rahmen der *UN Convention on Psychotropic Substances* (Wien, 1971) und des resultierenden Controlled Substance Act (CSA), die Psychedelika als Substanzen mit einem hohen Missbrauchspotenzial und ohne evidenzbasierten medizinischen Nutzen deklarierte, fand ihre Erforschung ein jähes Ende [5, 37]. In Deutschland sind klassische Psychedelika entsprechend in Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) gelistet und gelten somit als nicht verkehrsfähig.

Seit den 2000er-Jahren erleben wir jedoch eine Renaissance der psychedelischen Forschung. In mehreren westlichen Industriestaaten werden nun neue, nach heutigem Forschungsstandard konzipierte klinische Studien durchgeführt, die Sicherheit, Wirksamkeit und Wirkungsmechanismen von psychedelischen Substanzen untersuchen. Nachdem intra-

venös verabreichtes Ketamin viele Jahre lang off Label in der Behandlung von Patienten mit behandlungsresistenter Depression verwendet wurde [15], erhielt 2019 das Esketamin-Nasenspray Spravato® nach entsprechend positiven Studienergebnissen [2, 12] zunächst die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), später auch der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit behandlungsresistenten Depressionen in Kombination mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI). Gleichzeitig befindet sich die MDMA-assistierte Psychotherapie in Phase-III-Studien zur Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) [31].

Erste klinische Studien legen auch die Effektivität und Sicherheit von Psilocybin und LSD in der Behandlung von Depressionen [7, 8], Zwangsstörungen [32], Alkohol- und Tabakabhängigkeit [4, 22] sowie Angst und Depressionen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen [17, 43] nahe. Bemerkenswerterweise zeigt Psilocybin gerade bei jenen Patienten therapeutisches Potenzial, bei denen andere Behandlungsmöglichkeiten erfolglos ausgeschöpft wurden und die daher oftmals als therapieresistent gelten.

Aufgrund des zunehmenden Interesses in der Wissenschaft und der Allgemeinbevölkerung, das u. a. auf dem Mangel an effektiven und innovativen Therapeutika in der Psychiatrie gründet, ist es Ziel dieser Übersicht, den aktuellen Stand der Therapieforschung mit klassischen Psychedelika in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen darzustellen. Dabei handelt es sich um ein narratives Review, für das die PubMed-Datenbank (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) nach klinischen Studien und systematischen Reviews mit klassischen Psychedelika in den wichtigsten psychiatrischen Indikationen (d. h. Depressionen, Angststörungen, Substanzgebrauchsstörungen und Zwangsstörung) und bei gesunden Probanden durchsucht wurde. Das Studienregister clinicaltrials.gov wurde systematisch nach aktuell laufenden klinischen Studien mit LSD und Psilocybin durchsucht. Beginnend mit einer Übersicht zur Pharmakologie der Substanzen und einem kurzen Abriss der gängigen Behandlungsmodelle in der Therapie mit Psychedelika werden häufige Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte dargelegt und anschließend die aktuellen Studienergebnisse klinischer Studien mit Psychedelika in den verschiedenen psychiatrischen Indikationen erörtert.

Pharmakologische Wirkungsmechanismen von klassischen Psychedelika

Psilocybin ist eine in weltweit verbreiteten Pilzen (z. B. *Psilocybe azurescens*, *Psilocybe cubensis*) natürlich vorkommende psychoaktive Substanz, die 1958 erstmals von Albert Hoffmann im Labor synthetisiert wurde [39]. *LSD* war erstmals 1938 ebenfalls von Hoffmann synthetisiert worden; seine psy-

choaktiven Effekte hatte er jedoch erst 1943 zufällig entdeckt [38]. Allen klassischen Psychedelika gemein ist der (partial) agonistische Effekt am 5-HT_{2A}-Rezeptor, der als notwendige Bedingung für die psychedelischen Effekte der Substanzen gilt [34, 51]. Dies wurde erstmals 1998 im Rahmen einer experimentellen 5-HT_{2A}-Rezeptorblockade durch Ketanserin gezeigt, durch die sich die psychedelischen Effekte vollständig blockieren ließen [52]. Darüber hinaus binden sowohl LSD als auch Psilocybin recht unspezifisch, aber in unterschiedlichem Maße an weitere Rezeptortypen, einschließlich weiterer Serotonin-Rezeptortypen (z. B. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}), und sie interagieren mit glutamatergen und dopaminergen Systemen [51]. In einer Positronen-Emissions-Tomographie-(PET-)Studie an gesunden Probanden wurde jüngst gezeigt, dass Psilocybin (bzw. Psilocin, s. u.) bei Dosierungen, denen man eine therapeutische Wirkung zuschreibt, bis zu 80 % der 5-HT_{2A}-Rezeptoren besetzt, und dass die Rezeptorbesetzung mit der psychedelischen Erfahrung korreliert [29]. Darüber hinaus zeigen Bildgebungsstudien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) neuronale Veränderungen auf kortikaler Netzwerkebene. Beispielsweise ist die akute psychedelische Erfahrung neuronal durch eine Reduktion der Netzwerkintegrität, einschließlich des Default-Mode-Netzwerks (DMN), und durch ein vermehrtes Zusammenspiel und erhöhte funktionelle Konnektivität von sonst separaten Hirnregionen gekennzeichnet [6, 9, 26, 27, 33]. Gleichzeitig gibt es Hinweise, dass auch nach Abklingen der akuten Effekte, und somit nach akutem Substanzeinfluss, Veränderungen auf Netzwerkebene zu beobachten sind. Entsprechende Studien sind rar, jedoch wurden beispielweise nach Psilocybin-Gabe bei depressiven Patienten Veränderungen in der Netzwerk-konnektivität im Ruhezustand („resting-state“-Konnektivität) und der Amygdala-Reaktivität sowie der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex während des Verarbeitens von emotionalen Reizen einen Tag nach der Behandlung gefunden [11, 30, 41]. Sampedro et al. [45] fanden ebenfalls Veränderungen in der funktionellen Netzwerk-konnektivität im Ruhezustand 24 Stunden nach einer DMT enthaltenden Ayahuasca-Dosis.

Ein essenzieller Unterschied zwischen Psilocybin und LSD, der besonders relevant für ihren therapeutischen Gebrauch ist, ist ihre unterschiedliche Wirkdauer. Psilocybin ist ein Prodrug – durch Hydrolyse entsteht das pharmakologisch aktive Psilocin – und hat eine Halbwertszeit von etwa drei Stunden (± 1 Stunde); die akuten Effekte sind in der Regel sechs Stunden nach oraler Einnahme vollständig abgeklungen [39]. Auch LSD hat eine ähnlich kurze Halbwertszeit von drei bis vier Stunden, jedoch können die psychedelischen Effekte bis zu 12 Stunden anhalten [38, 53]. Diese Dauer der akuten Erfahrung hat erhebliche Konsequenzen für die Praktikabilität im therapeutischen Setting, da sich eine Therapiesitzung mit Psilocybin somit leichter in den klinischen Alltag integrieren lässt.

Behandlungsmodell in der Therapie mit Psychedelika

Historisch waren klassische Psychedelika aus zwei Gründen für die Psychiatrie und insbesondere die psychiatrische Forschung interessant. Zum einen ähneln einige der akuten Effekte von Psychedelika den Symptomen einer schizophrenen Psychose, beispielsweise die Ich-Auflösung, Halluzinationen und paranoides Erleben oder auch formale Denkstörungen, weshalb klassische Psychedelika zur Induktion von Modellpsychosen in der Forschung genutzt wurden. Zum anderen wurden die Substanzen schon bald nach ihrer Entdeckung im Rahmen der substanzgestützten Psychotherapie zur Behandlung von „neurotischen“ Störungen (einschließlich Depressionen und Angststörungen), Suchterkrankungen oder Zwangsstörungen therapeutisch genutzt [44].

Zwar wurden klassische Psychedelika auch in einem rein biologischen Behandlungsmodell appliziert, die meisten Kliniker und Forscher kombinierten ihre Verabreichung jedoch mit Psychotherapie vor, während und/oder nach der Dosierung, um die Effekte der subjektiven psychedelischen Erfahrung optimal zu nutzen und erfolgreich zu integrieren [5]. Die zwei gängigen therapeutischen Ansätze in den 50er- bis frühen 70er-Jahren waren

- die *psycholytische Therapie* (mehrfache Applikation von niedrigen bis moderaten Dosen mit Psychotherapie unter Substanzeinfluss, um die therapeutischen Prozesse im Rahmen einer psychoanalytischen Therapie zu stärken, z. B. Bewusstwerden unbewusster Prozesse und Konfliktlösung) und
- die *psychedelische Therapie* (hohe Dosen in Einmalgabe oder einiger weniger Applikationen mit dem Ziel, eine sogenannte „mystische“ oder „Peak“-Erfahrung zu induzieren) [5].

Auch wenn beide Modelle theoretische und konzeptuelle Unterschiede aufweisen, war es nicht unüblich, beide Modelle zu verwenden oder Hybridmodelle (eine Kombination aus beiden Arten der Therapie) zu bilden [5, 20].

Die Behandlungsmodelle der gegenwärtig durchgeführten klinischen Studien mit klassischen Psychedelika sind heute sämtlich an die psychedelische Therapie angelehnt: Einzelne oder einige wenige Dosen werden im Rahmen von verhaltenstherapeutischen Therapien (z. B. [4, 22]) oder eingebettet in therapeutische Vorbereitungs- und Integrations- bzw. Nachbereitungssitzungen [8, 17] verabreicht. Die Effekte von klassischen Psychedelika sind dosisabhängig; höhere Dosierungen sind wahrscheinlich mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert, jedoch erhöht sich mit ihnen auch das Risiko für substanzinduzierte schwierige und aversive Erfahrungen [18]. Erste Studien weisen darauf hin, dass die optimale therapeutische Dosis von Psilocybin zwischen 20 und 30 mg/70 kg bzw. bei einer Standarddosis von 25 mg liegt [8, 17].

Klinische Studien mit klassischen Psychedelika Phase-I- und Probandenstudien

Moderne klinische Studien weisen auf die Sicherheit und Verträglichkeit von klassischen Psychedelika wie LSD oder Psilocybin bei gesunden, erwachsenen Probanden hin (z. B. [10, 18, 49]). Kürzlich zeigte eine Studie auch die Sicherheit von LSD in der Anwendung bei älteren gesunden Probanden (≥ 55 Jahre alt), allerdings in geringen Dosierungen (sogenannten „Microdosen“) von bis zu 20 μg [14]. Beobachtete langfristige Effekte nach Einmalgabe von LSD oder Psilocybin sind subjektiv beurteilte positive Effekte auf das eigene Wohlbefinden, Einstellungen und Verhalten [18], ein erhöhter Optimismus und eine Steigerung der Big-Five-Charaktereigenschaft „Offenheit“ [10, 28]. Außerdem bewerteten viele Probanden ihre psychedelische Erfahrung (nach 20 mg oder 30 mg/70 kg Psilocybin) als eine der bedeutsamsten und spirituell signifikantesten Ereignisse ihres Lebens [18].

Eine ausführliche Darstellung der präklinischen Daten zu den klassischen Psychedelika liegt außerhalb der Reichweite dieser Arbeit. Es liegen jedoch umfassende Übersichten über die Pharmakologie von klassischen Psychedelika, mit einem Fokus auf LSD und Psilocybin, sowie der entsprechenden präklinischen und klinischen Sicherheitsdaten, vor [34, 37, 39, 50]. Zusammenfassend weisen die Daten der Human- und Tierforschung auf eine sehr niedrige Toxizität mit hohen LD_{50} -Werten von Psilocybin und LSD hin [34, 38, 39]. Gleichzeitig zeigen beide Substanzen kein Abhängigkeitspotenzial, wie hinsichtlich Psilocybin ausführlich von Johnson et al. [24] diskutiert wurde. Die Autoren befürworten eine Einordnung von Psilocybin in „Schedule IV“ des CSA (äquivalent zu Anlage III des BtMG). Basis ihrer Argumentation sind die aktuelle Forschungslage und Hinweise, nach denen i) Psilocybin nur begrenzte belohnende Wirkungen und damit ein geringes Missbrauchs- und Schadenspotenzial habe und ein geringes Risiko für das Gesundheitswesen darstelle; ii) Psilocybin ein positives Sicherheitsprofil mit sehr geringem Risiko einer Überdosierung (aufgrund hoher LD_{50} -Werte) habe; iii) unser Verständnis über Wirkungsmechanismen und Pharmakodynamik der Substanz mehr und mehr zunähmen.

Tatsächlich haben sowohl Psilocybin als auch LSD ein günstiges Sicherheitsprofil. Ein retrospektives Review über die akuten, Kurz- und Langzeiteffekte von Psilocybin im klinisch-kontrollierten Kontext zeigte auf Basis von acht Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 110 gesunden Probanden und Dosierungen im Bereich von 45 bis 315 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dass Psilocybin durchweg gut toleriert wurde [49]. Es gab keine Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), keine Hinweise auf ein Missbrauchspotenzial, keine Berichte über Flashbackphänomene (d. h. Wiedererleben der psychedelischen Erfahrung ohne erneute Applikation der Substanz) oder eine anhaltende Psychose [49]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) sind dosisabhängig und

in der Regel leicht und vorübergehend, das heißt, sie klingen im Rahmen der akuten Substanzeffekte oder spätestens innerhalb von 24 Stunden ab; sie beinhalten neben Angstzuständen, Dysphorie und paranoidem Erleben physiologische Symptome wie leichte Kopfschmerzen und Lethargie (d. h. Müdigkeit, Erschöpfung und Energiemangel) direkt nach der Dosierung, temporäre Hypertension und Tachykardie unter akutem Substanzeinfluss [18, 49]. Die wichtigsten Maßnahmen zur Verminderung und Verhinderung solcher UE umfassen den Ausschluss von Probanden und Patienten, die einer Risikogruppe angehören (d. h. vorrangig Patienten und Probanden mit einer familiären Vorgeschichte einer psychotischen Erkrankung), das Aufbauen von Vertrauen und Rapport zwischen Patient/Proband und Therapeut (d. h. dem Monitor der Substanzsitzung), eine ausführliche Vorbereitung der Probanden/Patienten, eine sichere physische Umgebung sowie interpersonelle und therapeutische Unterstützung während der Substanzsitzung [21]. Johnson und Kollegen haben auf Basis Ihrer Erfahrung Sicherheitsleitlinien zur Durchführung von klinischen Studien mit klassischen Psychedelika veröffentlicht [21].

Depression

In einer offenen Pilotstudie von Carhart-Harris et al. [7, 8] wurden zwei Dosen Psilocybin (10 und 25 mg, im Abstand von einer Woche) in einem supportiven und therapeutischen Kontext bei 20 behandlungsresistenten Patienten mit moderater bis schwerer Depression appliziert. Behandlungsresistenz wurde definiert als ein fehlendes Therapieansprechen auf zwei pharmakologisch unterschiedliche Antidepressiva über eine Dauer von mindestens sechs Wochen. Vor, während und nach den Dosierungssitzungen wurde psychologische/psychotherapeutische Begleitung gewährleistet. Die akute subjektive Erfahrung unter Psilocybin sowie die depressive Symptomatik (Quick inventory of depressive symptoms; QIDS) wurden anhand von Selbstbewertungsskalen erfasst. Die Ergebnisse zeigten nicht nur, dass Psilocybin im professionellen, therapeutischen Kontext sicher in der Anwendung bei Depressionen ist, sondern auch zu einer schnellen (nach einer Woche) und langfristigen (bis zu sechs Monate) Verbesserung der depressiven Symptomatik führen kann [7, 8]. Eine Abnahme der depressiven Symptome war bei allen 19 Patienten von Studienbeginn bis eine Woche nach der 25-mg-Dosis (mittlerer QIDS-Unterschied: $-11,8$; 95%-Konfidenzintervall [KI]: $-9,15$ bis $-14,35$) zu verzeichnen; die Verbesserung hielt bei der Mehrheit der Patienten mindestens drei bis fünf Wochen an und war signifikant mit der subjektiven Qualität der psychedelischen Erfahrung assoziiert [42]. Nach fünf Wochen wurde bei fast der Hälfte der Patienten (9/19) ein Therapieansprechen, definiert als eine Reduktion der depressiven Symptome um mindestens 50 %, dokumentiert. Eine Woche und drei Monate nach der Verabreichung der Substanz wur-

den ebenfalls signifikante Verbesserungen von Angst und Anhedonie gefunden. In qualitativen Interviews nach der Behandlung berichteten die Patienten über dauerhafte Veränderungen in dysfunktionalen depressiven Gedankenmustern und Kognitionen (z. B. Rumination/Grübeln) sowie der Einstellungen und des Umgangs mit Emotionen [54]. Parallele Bildgebungsuntersuchungen zeigten Veränderungen in der Netzwerkkonnektivität im Ruhezustand und der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Reize sowie Amygdala-präfrontale funktionelle Konnektivität während des Verarbeitens von emotionalen Reizen, von denen einige mit dem Behandlungserfolg assoziiert waren [11, 30, 41].

Nachdem eine offene Pilotstudie mit 17 Patienten bereits erste Hinweise auf die Wirksamkeit einer Einmalgabe von Ayahuasca (2,2 ml/kg) bei unipolarer Depression lieferte [35, 46], wurde dessen antidepressive Wirksamkeit kürzlich in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 29 Patienten mit behandlungsresistenter Depression untersucht [36]. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter antidepressiver Effekt der Behandlung mit Ayahuasca mit einem DMT-Gehalt von 0,36 mg/kg im Vergleich zu Placebo einen Tag, zwei Tage sowie sieben Tage nach Behandlung beobachtet werden [36].

Entsprechend liefern diese Studien vorläufige Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin und Ayahuasca bei (behandlungsrefraktärer) Depression. Jedoch handelt es sich um größtenteils offene, nichtrandomisierte Studien mit einer kleinen Fallzahl, sodass größere, verblindete Studien in dieser Indikation unabdingbar sind. Zurzeit werden in Europa und Nordamerika mehrere, zum Teil große Phase-II-Studien mit Psilocybin zur Behandlung der unipolaren Depression durchgeführt (Übersicht in Tab. 1). LSD wird derzeit ebenfalls zur Behandlung von unipolarer Depression untersucht (Tab. 1).

Angst und Depression bei lebensbedrohlichen Erkrankungen

Psilocybin und LSD wurden als Therapeutika in der Behandlung von Angst und/oder Depressionen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (z. B. Krebs) untersucht. Heute existieren vier publizierte und nach modernen Standards konzipierte klinische Studien, die allesamt Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Psilocybin und LSD in der Behandlung von Angst und/oder Depressionen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen liefern.

Psilocybin

Die erste Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie von Grob et al. [19] mit 0,2 mg/kg oralem Psilocybin und 250 mg Niacin als aktivem Placebo zeigte nach der Behandlung eine Verringerung von Depression und Ängstlichkeit nach Psilocybin. Die Ergebnisse der Studie lassen jedoch keine sicheren Rückschlüsse zu, da i) die statistische Analyse keinen signifikanten

Effekt bzw. lediglich einen Trend für Psilocybin im Vergleich zu Placebo nach der ersten Behandlungssitzung hinsichtlich einer Reduktion der Angst bzw. depressiven Symptomatik zeigte, und ii) Psilocybin und Placebo im Abstand von nur wenigen Wochen in randomisierter Reihenfolge verabreicht wurden. Gerade die längerfristigen Effekte der Behandlung lassen sich so nicht beurteilen. Die Studie wurde jedoch als Hinweis betrachtet, dass Psilocybin in einem klinischen Setting sicher verabreicht werden kann. Im Follow-up zeigten sich signifikante Verbesserungen der Angst einen und drei Monate nach der Behandlung sowie positive Veränderungen der Stimmung nach sechs Monaten.

In einer weiteren Cross-over-Studie gegen ein aktives Placebo (Niacin 250 mg) mit 29 Patienten mit einer Krebserkrankung, die unter Angst oder Depression litten, fanden die Forscher bereits einen Tag nach der Behandlung mit 0,3 mg/kg Psilocybin (p.o.) signifikante positive Effekte hinsichtlich der depressiven Symptomatik und Angst [43]. Hier fand das Cross-over nach sieben Wochen statt, der primäre Endpunkt wurde unmittelbar vorher gemessen, sodass diese Studie einen echten Vergleich zwischen Psilocybin und Placebo erlaubte. Die Psilocybin-Bedingung zeigte im Vergleich zur Placebo-Bedingung signifikante Verbesserungen der Angst- und Depressionssymptomatik sowie eine verringerte Demoralisierung und Hoffnungslosigkeit hinsichtlich ihrer Krebserkrankung, ein verbessertes geistiges Wohlbefinden und eine verbesserte Lebensqualität. Diese Effekte waren bei 60 bis 80 % der Patienten stabil und anhaltend bis zum Nachbeobachtungstermin nach 6,5 Monaten, bei einem Großteil sogar bis zu 4,5 Jahre nach der Behandlung [1].

Griffiths et al. [17] lieferten weitere Belege für die überlegene Wirksamkeit einer hohen (22 oder 30 mg/70 kg) gegenüber einer niedrigen, mutmaßlich Placebo-ähnlichen Dosis (1 oder 3 mg/70 kg) Psilocybin, die in einem therapeutischen Kontext zur Behandlung von Depressions-/Angstsymptomen bei 51 Krebspatienten verabreicht wurde. Die Behandlung mit der hohen Dosis Psilocybin führte zu einer starken, signifikanten und anhaltenden Abnahme von depressiven Symptomen und Angst gemäß Selbst- und Fremdeinschätzung nach fünf Wochen; außerdem gaben Patienten eine erhöhte Lebensqualität, einen größeren Lebenssinn und Optimismus sowie eine verringerte Todesangst fünf Wochen nach der Behandlung an; die Effekte hielten bis zum sechsmonatigen Follow-up an. Die klinische Ansprechrate nach sechs Monaten betrug 78 % hinsichtlich der Reduktion von Depression und 83 % hinsichtlich der Reduktion von Angst; die Gesamtrate der Remission betrug 65 % bzw. 57 %. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten einer sogenannten „mystischen“ subjektiven Erfahrung unter Psilocybin ein signifikanter Mediator der Beziehung zwischen Behandlung und klinischem Ergebnis in Bezug auf Angst und Depression, Lebenszufriedenheit, Lebenssinn und spiritueller Bedeutsamkeit der Erfahrung war.

Tab. 1. Übersicht der aktuell durchgeführten klinischen Phase-I- und -II-Studien in psychiatrischen und neurologischen Indikationen mit Psilocybin oder LSD als Prüfsubstanz

Indikation	Studienkennnummer (clinicaltrials.gov)	Substanz	Intervention	Primärer Endpunkt	Stichprobe	Design, Dosierungsschema	Phase	Land und Prüfzentrum
Unipolare Depression	NCT03866174	Psilocybin	Verum: 25 mg Psilocybin Aktives Placebo: 100 mg Niacin	Symptomschwere	80	Parallelgruppen, 1 Gabe	II	USA, multizentrisch
	NCT03554174	Psilocybin	Niedrige Dosis: 0,1 mg/kg Mittlere Dosis: 0,3 mg/kg Placebo: Mikrokristalline Cellulose	Veränderung in EEG-Neuroplastizitätsparametern	18	Cross-over, 2 Gaben	I	USA, Yale University
	NCT03429075	Psilocybin	Verum: mehrere Psilocybin-Dosierungen + Placebo (täglich) Vergleich: mehrere Psilocybin-Dosierungen + Escitalopram (täglich)	fMRT-Signal Veränderungen bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen	50	Parallelgruppen, mehrere Gaben	II	England, Imperial College London
	NCT03715127	Psilocybin	Verum: 0,215 mg/kg Psilocybin Placebo: 100 % Mannitol	Symptomschwere	60	Parallelgruppen, 1 Gabe	II	Schweiz, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
	NCT03181529	Psilocybin	Verum: 20 mg/70 kg und 30 mg/70 kg Psilocybin Vergleich: Wartelistenkontrollgruppe	Symptomschwere	24	Parallelgruppen, 2 Gaben	II	USA, Johns Hopkins University
	NCT03866252	LSD	Verum: 100 µg LSD Aktives Placebo: 25 µg LSD	Symptomschwere	60	Parallelgruppen, 2 Gaben	II	Schweiz, Universitätsspital Basel
Behandlungsresistente unipolare Depression	NCT03775200	Psilocybin	Verum 1: 10 mg Psilocybin Verum 2: 25 mg Psilocybin Aktives Placebo: 1 mg Psilocybin	Symptomschwere	216	Parallelgruppen, 1 Gabe	II	Europe/USA/Kanada, multinational
Depression bei Patienten mit leichter kognitiver Störung oder früher Alzheimer-Demenz	NCT04123314	Psilocybin	Verum: 2 Psilocybin-Dosierungen ■ Dosis 1: 15 mg/70 kg ■ Dosis 2: 15 mg/70 kg oder 25 mg/70 kg	Symptomschwere	20	Offen, 2 Gaben	I	USA, Johns Hopkins University
Angststörung mit und ohne lebensbedrohliche somatische Erkrankung	NCT03153579	LSD	Verum: 200 µg LSD Placebo: Mannitol	Symptomschwere	40	Cross-over, Einzeldosis	II	Schweiz, Universitätsspital Basel
Anorexia nervosa	NCT04052568	Psilocybin	Verum: 2 Psilocybin-Dosierungen ■ Dosis 1: 20 mg oder 0,6 mg/kg ■ Dosis 2: 25 mg oder 0,6 mg/kg	Symptomschwere	18	Offen, 2 Gaben	I	USA, Johns Hopkins University
Zwangsstörung	NCT03300947	Psilocybin	Verum: 0,1 mg/kg oder 0,3 mg/kg Psilocybin Aktives Placebo: 1 mg Lorazepam	Symptomschwere	15	Parallelgruppen, 8 Gaben	I	USA, University of Arizona
	NCT03356483	Psilocybin	Verum: 0,25 mg/kg Aktives Placebo: 250 mg Niacin	Symptomschwere	30	Parallelgruppen; anschließend offene Psilocybin-Gabe an Placebo-Gruppe	I	USA, Yale University

Tab. 1. (Fortsetzung)

Indikation	Studienkennnummer (clinicaltrials.gov)	Substanz	Intervention	Primärer Endpunkt	Stichprobe	Design, Dosierungsschema	Phase	Land und Prüfzentrum
Alkoholabhängigkeit (Alkoholgebrauchsstörung)	NCT04141501	Psilocybin	Verum: 25 mg Psilocybin Placebo: 100% Mannitol	Alkoholkonsum	60	Parallelgruppen	II	Schweiz, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Kokainabhängigkeit (Kokaingebrauchsstörung)	NCT02037126	Psilocybin	Verum: 0,36 mg/kg Psilocybin Placebo: 100 mg Diphenhydramin	Kokainabstinenz	40	Parallelgruppen, Einzeldosis	II	USA, University of Alabama
Tabakabhängigkeit (Tabakgebrauchsstörung)	NCT01943994	Psilocybin	Verum: 13-wöchige kognitive Verhaltenstherapie + 30 mg/70 kg Psilocybin Vergleich: 13-wöchige kognitive Verhaltenstherapie + Nikotinersatztherapie	Raucherstatus, MRT	95	Parallelgruppen, 1 Gabe	k. A.	USA, Johns Hopkins University
Migränekopfschmerz	NCT03341689*	Psilocybin	Niedrige Psilocybin-Dosis: 0,0143 mg/kg Mittlere Psilocybin-Dosis: 0,143 mg/kg Placebo: Mikrokristalline Cellulose	Symptomschwere	24	Cross-over, 2 Gaben	I	USA, Yale University
Clusterkopfschmerz	NCT04218539*	Psilocybin	Verum: 10 mg Psilocybin Aktives Placebo: 25 mg Diphenhydramin	Symptomschwere	24	Parallelgruppen, 2 Gaben	I	USA, Yale University
Clusterkopfschmerz	NCT03781128	LSD	Verum: 100 µg LSD, 3 Dosierungen Placebo: 3 Dosierungen	Symptomschwere	30	Cross-over, 6 Gaben	II	Schweiz, Universitätsspital Basel
Posttraumatischer Kopfschmerz	2018-003382-34	Psilocybin	Verum: 0,14 mg/kg Psilocybin	Symptomschwere, fMRT funktionelle Konnektivität	20	Offen	I	Dänemark, Universitetsklinikum Kopenhagen
Posttraumatischer Kopfschmerz	NCT03806985	Psilocybin	Niedrige Dosis: 0,0143 mg/kg Mittlere Dosis: 0,143 mg/kg Placebo: Mikrokristalline Cellulose	Symptomschwere	24	Cross-over, 2 Gaben	I	USA, Yale University

Daten basieren auf dem ClinicalTrials.gov und dem EU Clinical Trial Register (www.clinicaltrials.gov und www.clinicaltrialsregister.eu, Stand: 31.01.2020);

EEG: Elektroenzephalographie; fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie, k. A.: keine Angabe;

* Noch nicht rekrutierend

LSD

In einer kleinen, doppelblinden, aktiv Placebo-kontrollierten Studie zeigten Gasser et al. [16] die Sicherheit und Wirksamkeit von LSD-assistierter Psychotherapie bei 12 Patienten mit Angst, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert war. Das Behandlungsmodell beinhaltete substanzfreie Psychotherapiesitzungen, die durch zwei LSD-unterstützte Sitzungen mit zwei bis drei Wochen Abstand ergänzt wurden. Die Patienten erhielten entweder 200 µg LSD (n=8) oder 20 µg LSD mit einem späteren offenen Cross-over zu 200 µg LSD nach der Entblindung der ersten Substanzbehandlung (n=4). Die Erfassung des klinischen Status nach zwei Monaten zeigte einen positiven Trend für die Reduktion der Angstsymptome (gemessen mit dem State-trait anxiety inventory [STAI]; p=0,033; Effektstärke von 1,1 für „trait anxiety“ und p=0,021, Effektstärke von 1,2 für „state anxiety“); auch diese Effekte waren stabil bis zum 12-monatigen Follow-up.

Diese Studien, insbesondere die Studie von Griffiths et al. [17] mit der größten Fallzahl und hoher methodischer Güte, liefern erste, vorläufige Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin und LSD bei der Behandlung von Depression und Angst, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen assoziiert sind. Derzeit wird LSD zur Behandlung von Angststörungen bei psychiatrischen Patienten und bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung in einer Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie untersucht (Tab. 1).

Zwangsstörung

Bei Zwangsstörung liegt bisher lediglich eine einzelne offene Pilotstudie vor, in der die Wirksamkeit von vier verschiedenen oralen Psilocybin-Dosierungen bei neun Patienten, bei denen eine vorherige Behandlung mit einem SSRI keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hatte, in einem therapeutischen Kontext untersucht wurde [32]. Die Patienten sollten nach Protokoll sequenziell zunächst eine niedrige Dosis (100 µg/kg), anschließend eine mittlere (200 µg/kg) und schließlich eine hohe Dosis (300 µg/kg) erhalten, während zusätzlich eine sehr niedrige Dosis (25 µg/kg) zu einem willkürlichen Zeitpunkt nach der niedrigen Dosis doppelblind appliziert wurde. Alle neun Patienten erhielten die niedrige Dosis, sieben die mittlere und sehr niedrige und sechs auch die hohe Dosis. Innerhalb von Stunden (4, 8, 24 Stunden) wurde bei allen Patienten eine rasche Abnahme der Zwangsstörungssymptomatik beobachtet, deren Ausmaß sehr variabel war (23 bis 100%). In dieser kleinen Stichprobe fand sich keine Beziehung zwischen Dosis und Wirkung.

Derzeit wird die Wirksamkeit von Psilocybin bei Zwangsstörung in zwei doppelblinden Studien gegen ein aktives Placebo evaluiert, beide durchgeführt in den USA (Tab. 1).

Suchterkrankungen (Substanzgebrauchsstörungen)

Erste Hinweise für die Wirksamkeit von LSD in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit lieferte eine Metaanalyse auf der Basis von sechs randomisierten klinischen Studien, die in den Jahren 1966 bis 1970 durchgeführt worden waren [25]. Danach hat bereits eine einmalige LSD-Dosis (210 bis 800 µg), appliziert im Kontext verschiedener therapeutischer Suchtbehandlungsprogramme, einen positiven Effekt auf den Alkoholkonsum für eine Dauer von bis zu sechs Monaten nach Behandlungsende. Dabei variierten die klinischen Endpunkte, die der Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung zugrunde lagen, jedoch erheblich (z. B. Abstinenz, Ratingskalen zum Alkoholkonsum), und es handelt sich in der Regel nicht um nach modernen Standards konzipierte klinische Studien.

Während es aktuell keine modernen klinischen Studien mit LSD in der Behandlung von Substanzgebrauchsstörungen gibt, wurde die Wirksamkeit von Psilocybin im Rahmen von verhaltenstherapeutischen Suchtbehandlungsprogrammen bereits in neueren Studien untersucht [3, 4, 22, 23]. Bogenschutz et al. [4] verabreichten zwei hohe Dosen (0,3 mg/kg und 0,3 mg bzw. 0,4 mg/kg) Psilocybin im Abstand von vier Wochen (Woche 4 und 8) im Rahmen einer 12-wöchigen verhaltenstherapeutischen Intervention bei zehn Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Sieben der zehn Patienten erhielten die zweite Dosis. Die Ergebnisse deuten an, dass Psilocybin im Rahmen einer verhaltenstherapeutischen Therapie bei Alkoholabhängigkeit wirksam sein könnte und sicher verabreicht werden kann. Das Trinkverhalten in den Wochen 5 bis 12 (prozentualer Anteil der Trinktage/schweren Trinktage) war im Vergleich zum Baseline-Ausgangswert und im Vergleich zu den Wochen 1 bis 4 (d. h. schon während der verhaltenstherapeutischen Intervention, aber vor der ersten Psilocybin-Dosis) signifikant verringert. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise auf positive Effekte von Psilocybin bei der Unterstützung der Raucherentwöhnung, wenn es im Rahmen eines verhaltenstherapeutischen Raucherentwöhnungsprogramms verabreicht wird [22, 23].

Die bisher lediglich in kleinen offenen Studien erhobenen Befunde, nach denen Psychedelika bei Substanzgebrauchsstörungen zu einer Verminderung des Substanzkonsums führen könnten, werden derzeit systematisch in doppelblinden Studien mit Psilocybin gegen ein aktives Placebo überprüft. Diese umfassen Studien bei Kokain-, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit (Tab. 1). Auch diese Studien werden sämtlich in den USA durchgeführt.

Andere Erkrankungen

Es gibt erste Hinweise für die Wirksamkeit von Psilocybin und LSD in der Behandlung von weiteren Indikationen, wie verschiedener Kopfschmerztypen einschließlich Clusterkopfschmerz [48]. Qualitative Interviewdaten und Umfragedaten

von Kopfschmerzpatienten [47, 48], die Selbstbehandlungsversuche mit LSD und/oder Psilocybin unternahmen, weisen auf eine potenzielle Wirksamkeit beider Substanzen bei Clusterkopfschmerz hin. Interventionelle randomisierte, kontrollierte klinische Studien stehen jedoch noch aus. Zudem wird aktuell die Wirksamkeit von Psilocybin in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Migräne, posttraumatischem Kopfschmerz und Clusterkopfschmerz untersucht (Tab. 1). LSD wird ebenfalls hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei Clusterkopfschmerz untersucht (Tab. 1).

Darüber hinaus wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Psilocybin derzeit in einer offenen Pilotstudie bei Anorexia nervosa untersucht (Tab. 1). Der Fokus hier liegt auf der Untersuchung der Sicherheit in dieser Patientengruppe; daneben werden Effekte auf Lebensqualität, Angst, Depression, sowie die Psychopathologie und Pathophysiologie der Essstörung (z. B. Essverhalten, Sorgen um die eigene Figur, das Gewicht oder Essen, Body-Mass-Index).

Zusammenfassung und Ausblick

Erste nach modernen Standards konzipierte Studien belegen die Sicherheit und Verträglichkeit von klassischen Psychedelika (vorrangig Psilocybin, aber auch LSD und Ayahuasca), wenn sie in einem kontrollierten therapeutischen Setting und nach ausführlichem Screening und Ausschluss von Risikogruppen verabreicht werden. Auch geben sie erste Hinweise für eine Wirksamkeit bei der Behandlung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen. Dazu gehören Depressionen, Angststörungen, Substanzgebrauchsstörungen und Zwangsstörungen. Die in derzeit meist noch offenen Studien gewonnenen Erkenntnisse werden derzeit in zahlreichen kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studien untersucht (Tab. 1). Die außerordentlich schnell eintretenden und langanhaltenden Wirkungen dieser Substanzen bei Patienten, bei denen herkömmliche Behandlungsversuche scheiterten, machen diese Ergebnisse besonders vielversprechend und bedeutsam. Es muss jedoch beachtet werden, dass die vorhandene Evidenz noch recht gering ist und die Ergebnisse als präliminär zu betrachten sind, sodass klare und valide Aussagen zur Wirksamkeit von Psychedelika bei psychiatrischen Erkrankungen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht getroffen werden können. Grenzen der bislang veröffentlichten klinischen Studien sind vor allem kleine Fallzahlen sowie fehlende oder nicht ausreichende Verblindung. Letzteres stellt eine der größten Herausforderungen für die klinische Forschung mit Psychedelika dar, da die starken subjektiven psychedelischen Effekte eine zuverlässige Verblindung und somit die Durchführung einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie, wie sie die Arzneimittelforschung fordert, deutlich erschweren. Psychedelika stellen aber auch deshalb eine besonders interessante Entwicklung dar, weil sie seit 60 Jahren etablierte Paradigmen der Psychopharmakotherapie infrage stellen. In

der klinischen Praxis, aber auch in der psychopharmakologischen Forschung folgen wir der Vorstellung, dass psychische Erkrankungen mit spezifischen molekularen Dysfunktionen verbunden sind, die dann entsprechend mit einer Dauertherapie korrigiert werden müssen. Nun haben wir Werkzeuge in den Händen, die nach einer einmaligen Applikation oft langdauernde therapeutische Wirkungen entfalten, in Einzelfällen berichten Patienten von jahrelanger Beschwerdefreiheit nach einer einmaligen psychedelischen Erfahrung. Diese Beobachtungen, wenn sie sich in größeren Untersuchungen bestätigen lassen, stellen eine Herausforderung für die Grundlagen der Psychopharmakotherapie dar.

Interessenkonflikterklärungen

LM: Keine Interessenkonflikte

GG: Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Allergan, Boehringer Ingelheim, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Recordati, Sage und Takeda; Autoren- oder Vortragshonorare von Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka und Recordati; Forschungsbeihilfe von Boehringer Ingelheim, Lundbeck und Salada; Sonstige: Mitgründer und/oder Gesellschafter der Mind and Brain Institute GmbH (Zornheim, Deutschland), der Brainfoods GmbH (Zornheim, Deutschland), der InMediCon GmbH (Pentling, Deutschland), der OVID Health Systems GmbH (Berlin, Deutschland) und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland)

Literatur

1. Agin-Lieb G, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol* 2020;34:155–66.
2. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal esketamine (SpravatoTM) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *P T* 2019;44:340–75.
3. Bogenschutz MP. It's time to take psilocybin seriously as a possible treatment for substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:4–6.
4. Bogenschutz MP, et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015;29:289–99.
5. Bogenschutz MP, Ross S. Therapeutic applications of classic hallucinogens. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:361–91.
6. Carhart-Harris RL. The entropic brain – revisited. *Neuropharmacology* 2018;142:167–78.
7. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:399–408.
8. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:619–27.
9. Carhart-Harris RL, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2138–43.
10. Carhart-Harris RL, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med* 2016;46:1379–90.
11. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* 2017;7:13187.
12. Daly EJ, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139–48.
13. El-Seedi HR, et al. Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol* 2005;101:238–42.
14. Family N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237:841–53.
15. Fava M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2018 Oct 3; doi: 10.1038/s41380-018-0256-5. [Epub ahead of print].

16. 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. *J Psychopharmacol* 2015;29:57–68.
17. Griffiths RR, 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* 2016;30:1181–97.
18. Griffiths RR, et al. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218:649–65.
19. Grob CS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:71–8.
20. Grof S. LSD psychotherapy. Ben Lomond: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2008.
21. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008;22:603–20.
22. Johnson MW, et al. Pilot study of the 5-HT_{2A}-agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014;28:983–92.
23. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:55–60.
24. Johnson MW, et al. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the controlled substances act. *Neuropharmacology* 2018;142:143–66.
25. Krebs TS, Johansen PO. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012;26:994–1002.
26. Lebedev AV, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3203–13.
27. Lebedev AV, et al. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3137–53.
28. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 2011;25:1453–61.
29. Madsen MK, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1328–34.
30. Mertens LJ, et al. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol (Oxford, England)* 2020;34:167–80.
31. Mithoefer MC, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:2735–45.
32. Moreno FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1735–40.
33. Muthukumaraswamy SD, et al. Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J Neurosci* 2013;33:15171–83.
34. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68:264–355.
35. Osório Fde L, 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.
36. Palhano-Fontes F, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:655–63.
37. Passie T. Psycholytic and psychedelic therapy research 1931–1995: A complete international bibliography. Hannover, Germany: Laurentius Publishers, 1997.
38. Passie T, et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:295–314.
39. Passie T, et al. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 2002;7:357–64.
40. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One* 2010;5:e9019.
41. Roseman L, et al. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology* 2018;142:263–9.
42. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2017;8:974.
43. Ross S, 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* 2016;30:1165–80.
44. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018;142:200–18.
45. Sampedro F, et al. Assessing the psychedelic „after-glow“ in ayahuasca users: Post-acute neurometabolic and functional connectivity changes are associated with enhanced mindfulness capacities. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:698–711.
46. Sanches RF, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A SPECT study. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:77–81.
47. Schindler EA, et al. Indoleamine hallucinogens in cluster headache: Results of the clusterbusters medication use survey. *J Psychoactive Drugs* 2015;47:372–81.
48. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* 2006;66:1920–2.
49. Studerus E, et al. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434–52.
50. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:342–56.
51. Vollenweider FX, Preller KH. Neurobiologische Grundlagen der Wirkung von Psychedelika. In: van Heyden M, Jungaberle H, Majic T (Hrsg.). *Handbuch Psychoaktive Substanzen*. Berlin: Springer Reference Psychologie, 2018: 423–36.
52. Vollenweider FX, et al. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998;9:3897–902.
53. von Heyden M, Jungaberle H. Psychedelika. In: von Heyden M, Jungaberle H, Majic T (Hrsg.). *Handbuch Psychoaktive Substanzen*. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2018.
54. Watts R, et al. Patients' accounts of increased „connectedness“ and „acceptance“ after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanis Psychol* 2017 June 19; <https://doi.org/10.1177/0022167817709585>.