

Therapieansätze

Bewusstseinerweiternde Substanzen als neue Möglichkeiten der Therapie

Milan Scheidegger, Zürich

- Der klinisch-experimentelle Einsatz psychoaktiver Substanzen wird seit einigen Jahren wieder vermehrt wissenschaftlich untersucht.
- Abhängigkeitserkrankungen, Stress- und Traumafolgestörungen sowie Angststörungen und Depression bei lebensbedrohlicher körperlicher Erkrankung stellen derzeit die am besten evaluierten Indikationen für die substanzunterstützte Psychotherapie mit serotonergen psychoaktiven Substanzen dar.
- Der Behandlungsansatz mit psychoaktiven Substanzen beruht nicht auf einer längerdauernden pharmakologischen Substitution von Neurotransmittern, sondern zielt als transformationsorientiertes Paradigma auf die rasche Veränderung dysfunktionaler neuronaler Regelkreise ab.
- Psychoaktive Substanzen zeigen in einem kontrollierten klinisch-experimentellen oder wissenschaftlichen Setting ein relativ gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit.
- Die experimentelle Behandlung mit nicht verkehrsfähigen Substanzen unterliegt der Bewilligungspflicht durch die kantonalen Ethikkommissionen sowie des BAGs und ist vorerst nur in wissenschaftlich begleiteten Kontexten im Rahmen von Sondergenehmigungen möglich.

■ Affektive Störungen und Stressfolgeerkrankungen stellen eine zunehmende globale Herausforderung an die Gesundheitsversorgung dar und verursachen aufgrund ihrer epidemischen Verbreitung steigende sozio-ökonomische Kosten [1]. Die Behandlungsstrategie mit herkömmlichen Psychopharmaka ist im Wesentlichen substitionsorientiert, beispielsweise beruht das Wirkprinzip von Antidepressiva hauptsächlich auf der Steigerung zerebraler Serotonin- oder Noradrenalin-konzentrationen. Abgesehen vom verzögerten Wirkungseintritt und erheblichen Nebenwirkungen sprechen ein beträchtlicher Teil der Patienten nicht oder nur vorübergehend auf diese pharmakologische Substitution an [2].

Im Fokus: Rasch wirksame serotonerge und glutamaterge psychoaktive Substanzen

In der experimentellen Neuropsychopharmakologie werden daher zunehmend neue innovative Therapieansätze mittels glutamaterger und serotonerger psychoaktiver Substanzen wie Ketamin, Psilocybin, MDMA, LSD und Ayahuasca erforscht, die einen rascheren Wirkungseintritt und nachhaltigere Effekte im Rahmen von nur wenigen Verabreichungen zeigen [3–5]. In den vergangenen zehn Jahren wurde beispielsweise für das dissoziative Anästhetikum Ketamin in mehreren randomisierten kontrollierten Studien bei unipolaren, bipolaren und therapieresistenten Depressionen nach einmaliger intravenöser Verabreichung ein rasch einsetzender und einige Tage anhaltender antidepressiver Effekt nachgewiesen [6]. Erste klinische Pilotstudien zeigen, dass auch Psilocybin, der Wirkstoff halluzinogener Pilze, rasche und nachhaltige antidepressive Effekte zeigt [7] und als Adjuvans die Nikotin- oder Alkoholentwöhnung unterstützen kann [8,9]. Im Bereich «palliative care», lassen sich existenzielle Ängste und Depressionen bei lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankungen mit LSD- oder Psilocybin-unterstützter Psychotherapie lindern [10–12]. Ausserdem zeigt die vorwiegend empathogen wirksame serotonerge Substanz MDMA bereits nach 2–3 Behandlungen eine nachhaltige Linderung von PTSD-Symptomen [13]. Die Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) lanciert derzeit Phase III

Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und pro-spektiven FDA-Zulassung von MDMA zur Behandlung von PTSD [14]. Auch in der Schweiz erhielten von 1988 bis 1993 Therapeuten der Schweizerischen Ärztegesellschaft für psycholytische Therapie (SÄPT) eine Ausnahmegewilligung vom Schweizerischen Bundesamt für Gesundheit (BAG) mit den Substanzen MDMA und LSD in ihren Praxen psycholytische Therapien durchzuführen. In diesen fünf Jahren wurden ca. 170 Patienten behandelt, die insgesamt etwas mehr als tausend ganztägige Sitzungen mit überwiegend positiven therapeutischen Ergebnissen durchliefen [15].

Ayahuasca: Von der indigenen Medizin zum klinischen Prüfpräparat

Neben LSD, MDMA, Ketamin und Psilocybin, ist weltweit auch ein steigendes Interesse an Ayahuasca zu verzeichnen, einer traditionellen Pflanz Zubereitung aus Amazonien, die seit Jahrhunderten in der indigenen Medizin rituelle Anwendung findet und zunehmend auch ausserhalb indigener Kontexte zur persönlichen Weiterentwicklung und Gesundheitsprävention eingenommen wird. Neben zahlreichen anekdotischen Berichten sind in den letzten Monaten vermehrt Studien zu Ayahuasca veröffentlicht worden, die klinisch relevante positive Effekte bei der Behandlung von Angststörungen, Depressionen, Abhängigkeitserkrankungen, und Stress- sowie Traumafolgestörungen nahelegen [16]. Aufgrund der gegenüber dem Alltagsbewusstsein gesteigerten mentalen Klarheit, kognitiven Flexibilität und vertieften emotionalen Introspektionsfähigkeit könnte sich Ayahuasca in Zukunft auch als phytotherapeutisches Adjuvans zur prozessorientierten Unterstützung der Psychotherapie als nützlich erweisen [17].

Ayahuasca enthält die psychotropen Wirkstoffe Dimethyltryptamin (DMT) und β -Carboline (MAO-Hemmer), welche rasch wirksame Effekte auf das Serotoninsystem zeigen und die Neuroplastizität fördern [16]. DMT konnte als Struktur analogon des Serotonins auch endogen im menschlichen Körper nachgewiesen werden, seine physiologische Rolle ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt.

Präklinische Befunde weisen darauf hin, dass DMT als neuroprotektives und immunmodulatorisches «Adaptogen» den negativen Auswirkungen von chronischem Stress auf das Immun- und Nervensystem entgegenwirkt und somit als Bestandteil von Ayahuasca eingenommen die Stressresilienz verbessern könnte [16]. Serotonerge Psychedelika wie LSD, Psilocybin oder DMT wirken vorwiegend als 5-HT_{2A}-Rezeptor Agonisten auf glutamatergen Pyramidalneuronen und erhöhen die Erregbarkeit des präfrontalen Kortex.

Interessanterweise steigert auch Ketamin über die Stimulation von NMDA-Rezeptoren die glutamaterge Neurotransmission und fördert dadurch ebenfalls die synaptische Plastizität, die mit der antidepressiven Wirksamkeit assoziiert ist [3]. Die gesteigerte globale Gehirnkonnektivität unter dem Einfluss von Psychedelika ermöglicht eine stärkere globale Integration der neuronalen Informationsverarbeitung und führt

damit zu einer Beschleunigung von Phasenübergängen und Transformationsprozessen [4].

Paradigmenwechsel von der substitutionsorientierten zur transformationsbasierten Therapie

Aufgrund ihrer einzigartigen Wirkungsweise können psychotrope Substanzen wie Ketamin, Psilocybin, MDMA, LSD und DMT/Ayahuasca zu einer neuen Klasse von glutamatergen und serotonergen Psychopharmaka mit raschen antidepressiven und potenziell nachhaltig psychointegrativen Eigenschaften zusammengefasst werden. Der therapeutische Ansatz beruht dabei weniger auf einer länger dauernden pharmakologischen Substitution von Neurotransmittern als vielmehr auf einer raschen und nachhaltigen Veränderung von dysfunktionalen neuronalen Regelkreisen. Das Ziel dieser transformationsbasierten Therapie ist es, den Patienten aus einem suboptimalen Bewusstseinszustand in einen adaptiveren Zustand zu versetzen, der durch gleichzeitige Psychotherapie weiter stabilisiert werden kann. Die psychotropen Eigenschaften dieser Substanzen stellen dabei keine Nebenwirkung dar, sondern können gezielt therapeutisch genutzt werden. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die Intensität der positiv erlebten Selbstentgrenzung (sog. «peak experience») unter dem Einfluss von Psilocybin die therapeutischen Effekte moduliert [4]. Solche transformativen Erfahrungen können durch verschiedene Bewusstseinsstechniken wie ergotrope Erregung (z.B. Ekstase, Psychedelika) oder durch trophotrope Beruhigung (z.B. Trance, Meditation) erreicht werden. Dabei weisen pharmakologisch-induzierte Zustände (z.B. Ketamin, Psilocybin oder Ayahuasca) dieselbe neuronale Biosignatur auf wie nicht-pharmakologische Methoden (z.B. Meditation): Die Konnektivität und Aktivität in Gehirnarealen, die selbstreferenzielle Informationsverarbeitung vermitteln, nimmt als Folge des erweiterten Bewusstseinszustands ab und eröffnet somit neue Plastizitätsfenster für psychotherapeutische Transformation [4]. Durch die Erfahrung erweiterter Bewusstseinszustände gewinnen die Patienten ein Stück Bewusstseinskompetenz zurück, nämlich sich selber durch gesteigerte kognitive Flexibilität aus dysfunktionalen Bewusstseinsräumen zu befreien. Die Methode gleicht dabei einer radikalen Expositionstherapie: Nur wer sich der Totalität seiner Bewusstseinszustände stellt, lernt sich durch korrektive Erfahrungen wieder vermehrt souverän und angstfrei darin zu bewegen.

Viele psychiatrische Symptome resultieren aus frühkindlichen Traumatisierungen und Bindungsstörungen, welche die spätere Beziehungsfähigkeit einschränken und die Vulnerabilität für psychische Störungen durch verminderte Stressresilienz steigern. Besonders wenn die frühen Traumatisierungen im präverbalen Bereich liegen, bleiben sie durch kognitiv-behaviorale Gesprächspsychotherapie oft nur schwer zugänglich und therapeutische Ansätze zur Symptomlinderung haben eher palliativen Charakter. Gerade für diese Gruppe von Patienten könnte eine transformationsbasierte Psychotherapie unter Einschluss veränderter Bewusstseinszustände die emotional-kognitive Integration dahingehend verbes-

ern, dass diese Patienten nicht nur durch kognitive Umstrukturierung, sondern auf der Grundlage pharmakologisch unterstützter emotionsfokussierter und korrekativer Bewusstseinsverfahren lernen wieder vermehrt Selbstakzeptanz und Selbstfürsorge aufzubauen, um autodestruktive Verhaltensmuster zu durchbrechen. Als zentraler Wirkfaktor serotonerger psychoaktiver Substanzen wird angenommen, dass sie die empathische Verbundenheit («connectedness») zu sich selbst, zu Mitmenschen und zur Umwelt steigern und somit zu einer allgemeinen Verbesserung der Beziehungshomöostase beitragen [18].

Nutzen, Risiken und Grenzen der substanzunterstützten Psychotherapie

In bisherigen klinischen Studien zeigten serotonerge und glutamaterge psychoaktive Substanzen eine gute Wirksamkeit bei relativ guter Verträglichkeit. Auf ein geeignetes Set (innerer Zustand) und Setting (Umfeld) ist aufgrund der stark kontextsensitiven Wirkung dieser Substanzen unbedingt zu achten. Bewährt haben sich psychotherapeutische Einzel- oder Kleingruppen-Settings, wobei die Patienten sich mehrheitlich auf die innere Erfahrung fokussieren und dabei supportiv begleitet werden. Während der Integrationsphase kann das Erlebte im Intervall psychotherapeutisch durchgearbeitet werden um korrektive Bewusstseinsverfahren weiter zu stabilisieren. Der risikoarme Einsatz psychotroper Substanzen kann somit in einem kontrollierten Setting gewährleistet werden. Wie bei jeder medizinischen Intervention ist zuvor eine sorgfältige Aufklärung, Nutzen-Risiko-Analyse und Einverständniserklärung durchzuführen. Pharmakologisch-induzierte veränderte Bewusstseinszustände können aufgrund ihrer ungewohnten Intensität bei entsprechender Prädisposition akut auch Angst, Panik oder Gefühle von Kontroll- und Realitätsverlust auslösen. Daher sollten die Behandlungen stets unter ärztlich-psychotherapeutischer Supervision und nach sorgfältigem Screening der Patienten durchgeführt werden.

Eine substanzunterstützte Therapie ist bei akuter Suizidalität, emotionaler Instabilität oder Psychoseanfälligkeit kontraindiziert. Da serotonerge und glutamaterge psychoaktive Substanzen vorübergehend Blutdruck und Herzfrequenz steigern können, wird ein vorgängiges kardiales Screening und regelmässiges Monitoring der Vitalparameter während der Sitzung empfohlen. Ebenso ist auf relevante Interaktionen mit bestehenden Medikamenten zu achten: Antiglutamaterge und GABAerge Medikamente (z.B. Antiepileptika, Benzodiazepine), Opioide und SSRIs mildern die Wirkung serotonerger Psychedelika in der Regel ab, während MAO-Hemmer zu einer unvorhersehbaren Wirkungsverstärkung beitragen und wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms daher kontraindiziert sind. Toxikologisch gelten glutamaterge und serotonerge psychoaktive Substanzen bei den im therapeutischen Rahmen üblichen Dosierungen und Behandlungsfrequenzen als hinreichend sicher.

Die meisten serotonergen Psychedelika sind als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel eingestuft, ihre klinische Verwendung unterliegt der Bewilligungspflicht durch die kantonalen Ethikkommissi-

onen für Forschungsprojekte sowie das Bundesamt für Gesundheit (BAG) für experimentelle individuelle Heilungsversuche und ist vorerst nur im Rahmen von Sondergenehmigungen möglich. Ketamin kann aufgrund des Zulassungsstatus und der wissenschaftlichen Evidenz als Off-Label Therapie zur Behandlung therapieresistenter Depressionen unter engmaschiger ärztlicher Supervision rezeptiert werden. Im Gegensatz zu häufig verschriebenen Betäubungsmitteln wie Benzodiazepinen und Opiaten, weisen serotonerge psychoaktive Substanzen keinerlei Risiko für eine Abhängigkeitsentwicklung auf. Entgegen früheren Annahmen liess sich nicht bestätigen, dass die Lebenszeitprävalenz der Einnahme von Psychedelika mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von psychiatrischen Krankheitsbildern assoziiert ist, im Gegenteil zeigte sich ein signifikant vermindertes Auftreten von Suizidgedanken und –versuchen bei Menschen die regelmässig Psychedelika konsumieren [19]. Das Risiko für Langzeitnebenwirkungen wird zudem durch die unregelmässige und limitierte Anzahl an Behandlungen gesenkt, was auch gesundheitsökonomische Vorteile hat. Da die meisten Wirkstoffe und Präparate allerdings nicht patentierbar sind, sinken die Anreize für industrielle Forschung und pharmazeutische Entwicklung im Bereich von serotonergen psychotropen Substanzen.

Fazit

Zusammenfassend könnten sich serotonerge und glutamaterge psychotrope Substanzen als Adjuvans zur Psychotherapie in einer stärker transformationsorientierten Behandlungsstrategie bei affektiven Störungen, Abhängigkeits-, Trauma- und Stressfolgeerkrankungen als innovative Therapieoption erweisen. Allerdings sind weitere randomisierte-kontrollierte Studien in repräsentativen Stichproben notwendig, um die Sicherheit, Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit sowie die Biomechanismen dieser experimentellen Behandlungsansätze in dafür geeigneten Patientenpopulationen zu zeigen.



Dr. Dr. med. Milan Scheidegger, MA ETH HPK
Neuropsychopharmakologie und Bildung
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik (KPPP)

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Lenggstrasse 31

Postfach 1931

8032 Zürich

milan.scheidegger@bli.uzh.ch

Literatur

1. Schuler D, et al.: Psychische Gesundheit in der Schweiz. Monitoring 2016 (Obsan Bericht 72). Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium, 2016.
2. Kirsch I, et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008 Feb; 5(2): e45.
3. Vollenweider FX, Komater M: The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010 Sep; 11(9): 642–651.
4. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD: Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Feb; 101(2): 209–219.
5. Majić T, et al.: Psychotherapie mit adjuvanter Gabe von serotonergen psychoaktiven Substanzen – Möglichkeiten und Hindernisse. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017 Jul; 85(7): 383–392.
6. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ: Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov. Nature Research* 2017 Jul; 16(7): 472–486.
7. Carhart-Harris RL, et al.: Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(7): 619–627.
8. Johnson MW, et al.: Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology* 2014 Oct; 28(11): 983–992.
9. Bogenschutz MP, et al.: Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015 Mar; 29(3): 289–299.
10. 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 SAGE Publications* 2015 Jan; 29(1): 57–68.
11. 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. *Journal of Psychopharmacology* 2016 Nov; 30(12): 1165–1180.
12. 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 Dec; 30(12): 1181–1197.
13. Mithoefer MC, et al.: 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 Psychopharmacol SAGE Publications* 2011 Apr; 25(4): 439–452.
14. Yazar-Klosinski BB, Mithoefer MC: Potential Psychiatric Uses for MDMA. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Feb; 101(2): 194–196.
15. Gasser P. Die psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988 bis 1993. *ARCHIVES SUISSES DE NEUROLOGIE ET DE PSYCHIATRIE* 147 (1996): 59–66.
16. Frecska E, Bokor P, Winkelmann M: The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol Frontiers* 2016; 7(e42421): 35–17.
17. Labate BC, Cavnar C (Eds): *The Therapeutic Use of Ayahuasca*. Springer Berlin Heidelberg; 2013.
18. Carhart-Harris RL, et al.: Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology. Psychopharmacology* 2017 Aug; 29(4) :1–4.
19. Johansen PO, Krebs TS: Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of Psychopharmacology* 2015 Mar; 29(3): 270–279.