

Halluzinogene in der Behandlung von psychischen Erkrankungen – Aktuelle Entwicklungen

PD Dr. med. Felix Müller

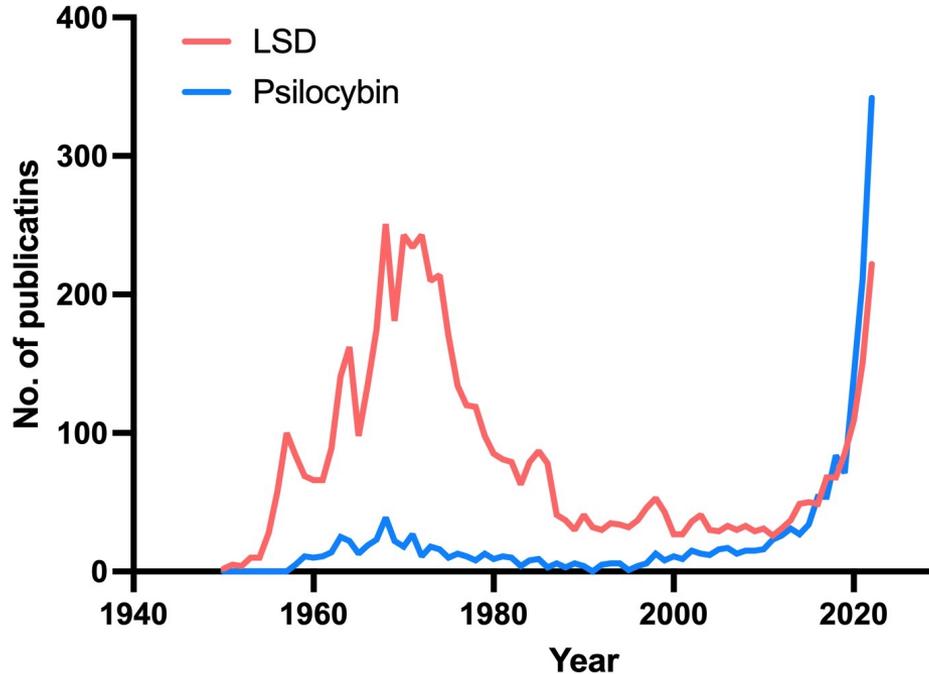
Leiter Klinischer Forschungsbereich für substanzgestützte Therapie

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Co-Präsident Schweizerische Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT)



Bisherige Studien

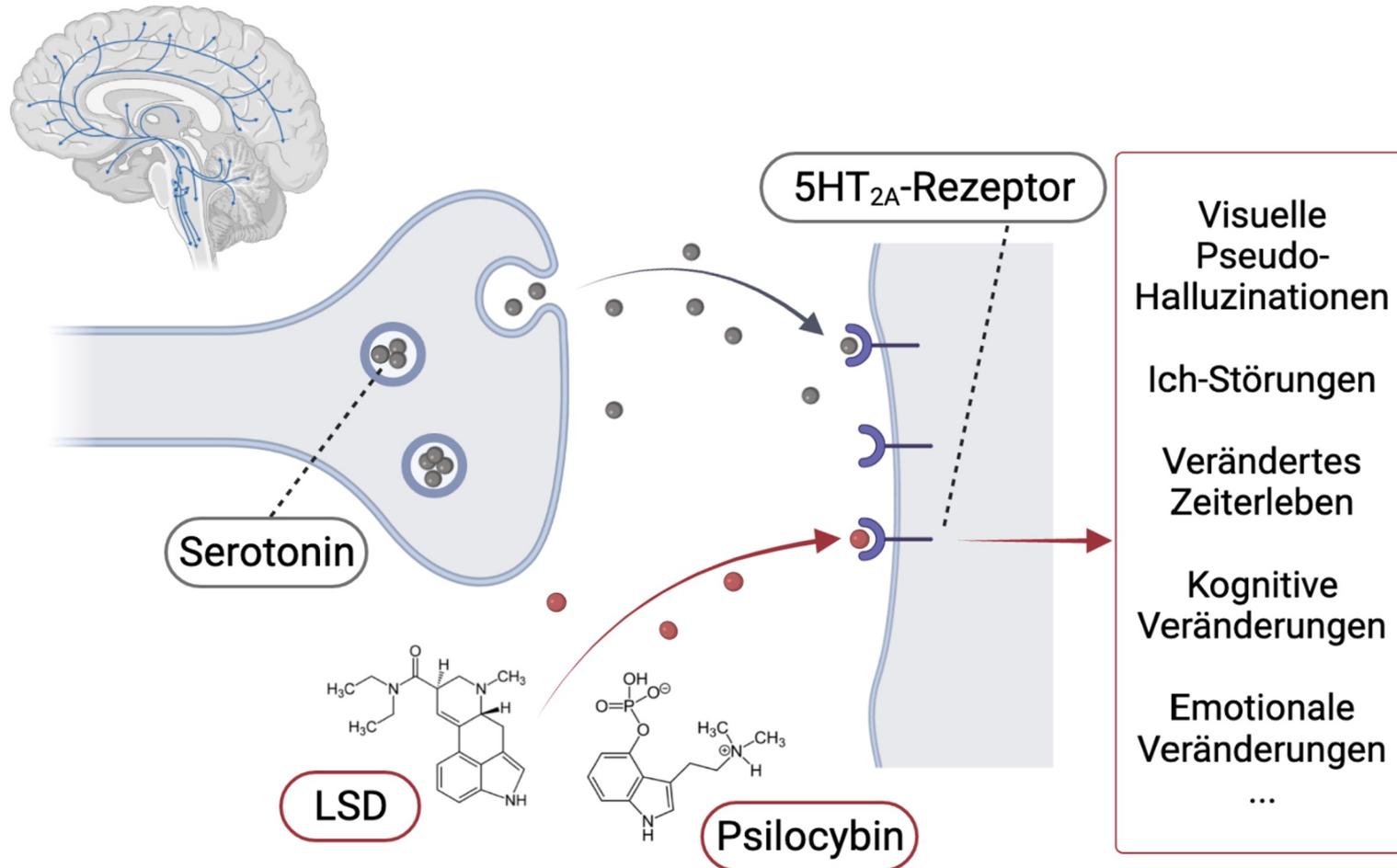


› **Früher:** Vor allem LSD

› **Heute:**

- Studien zu Psilocybin bei Ängsten, Depression, Alkoholabhängigkeit, Zwängen, Anorexie...
- Nur drei moderne therapeutische Studien zu LSD (Uni Basel)

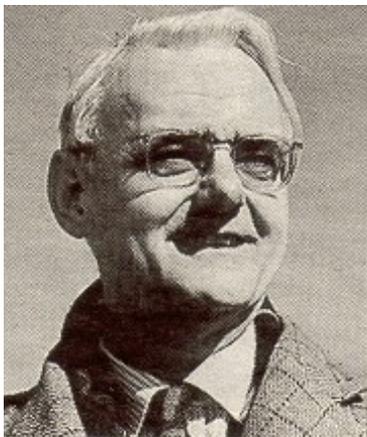
Wirkmechanismus von LSD und Psilocybin



- › Effekte sehr variabel
- › LSD ≈ Psilocybin

Erste therapeutische Studien in den 1950er Jahren

- › Eine der ersten klinischen Studien: LSD bei Alkoholabhängigkeit



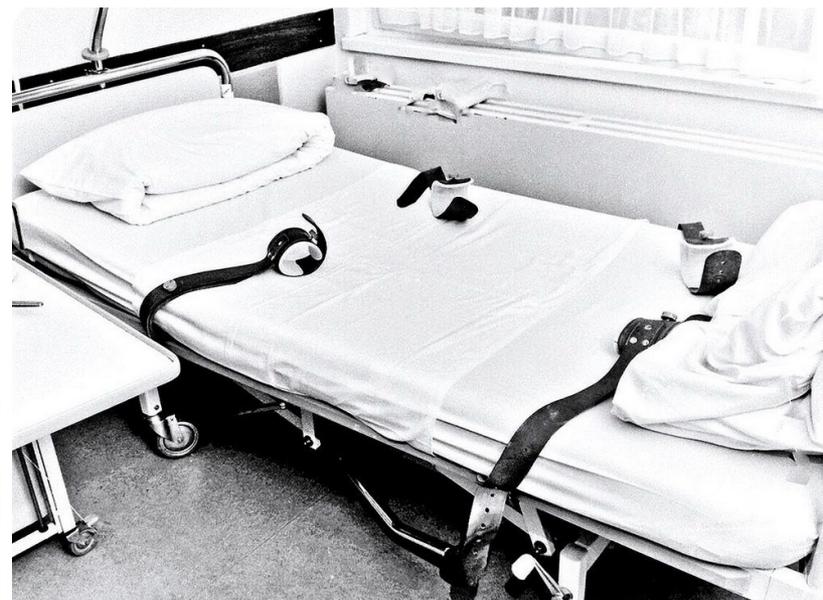
Humphry Osmond
Kanada

- › Hypothese:
 - Auftreten eines Delirs erhöht Abstinenzrate
 - LSD als Induktor eines „künstlichen“ Delirs
- › Test an hospitalisierten Patienten mit schweren Erkrankung
- › Gabe einer hohen Dosis LSD

- › Resultat:
 - 45% nach einem Jahr abstinent
 - Jedoch berichten nur wenige von der „abschreckenden Wirkung“ eines Delirs

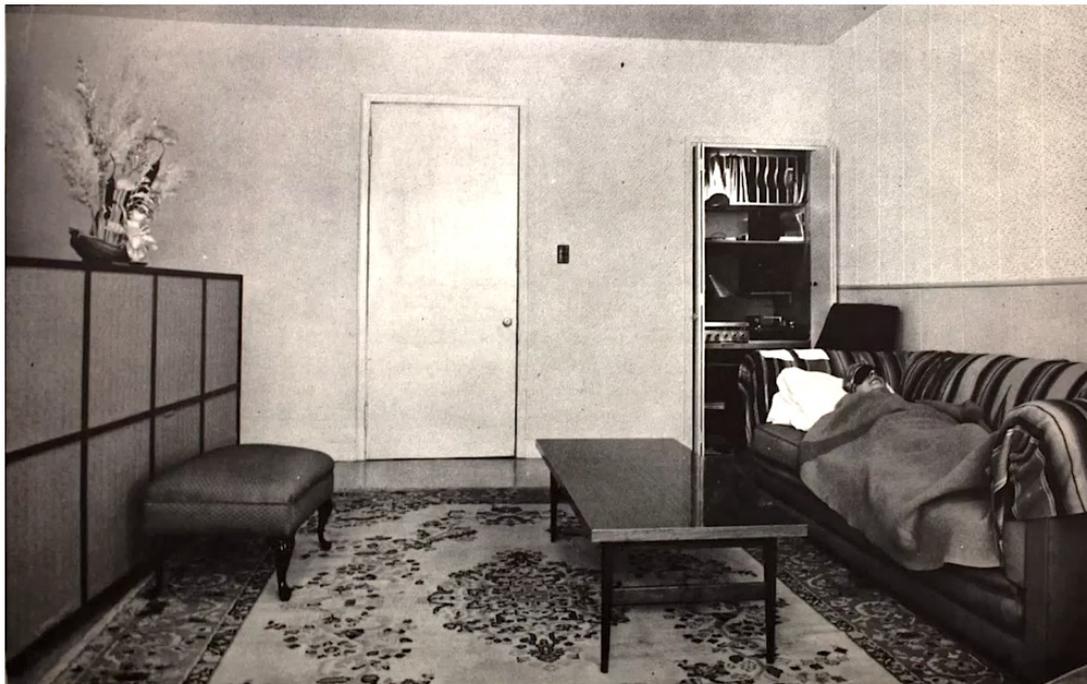
*“Many of them didn't have a terrible experience.
In fact, they had a rather interesting experience“.*

Erkenntnisse der ersten Jahre



- › Effekte von Halluzinogenen abhängig von inneren und äussere Faktoren
- › Wirkmechanismus eher psychologisch als biologisch/ rein pharmakologisch

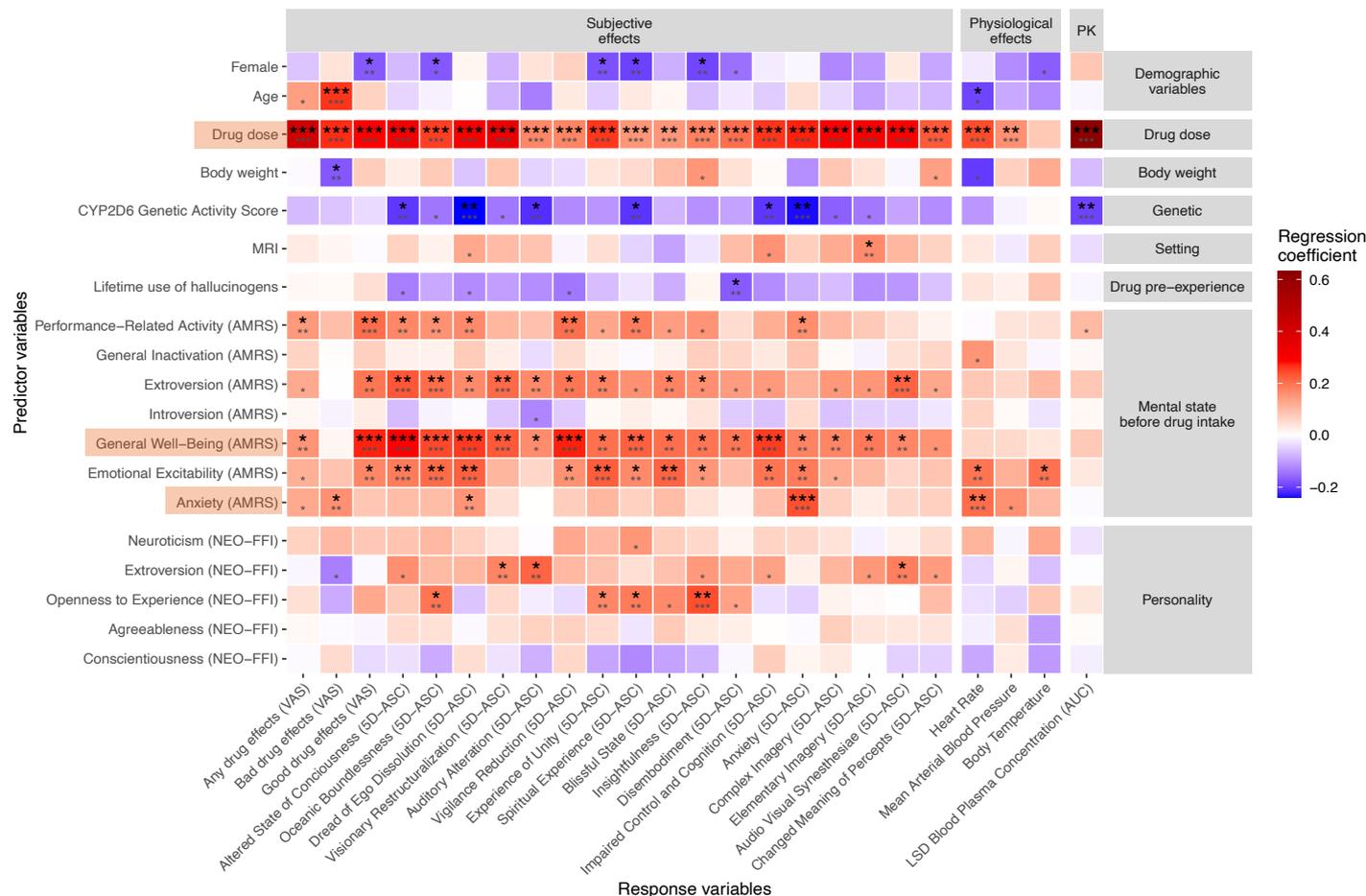
Erkenntnisse der ersten Jahre



Therapieraum im Hollywood Hospital, Kanada

- › Effekte von Halluzinogenen abhängig von inneren und äussere Faktoren
- › Wirkmechanismus eher psychologisch als biologisch/ rein pharmakologisch

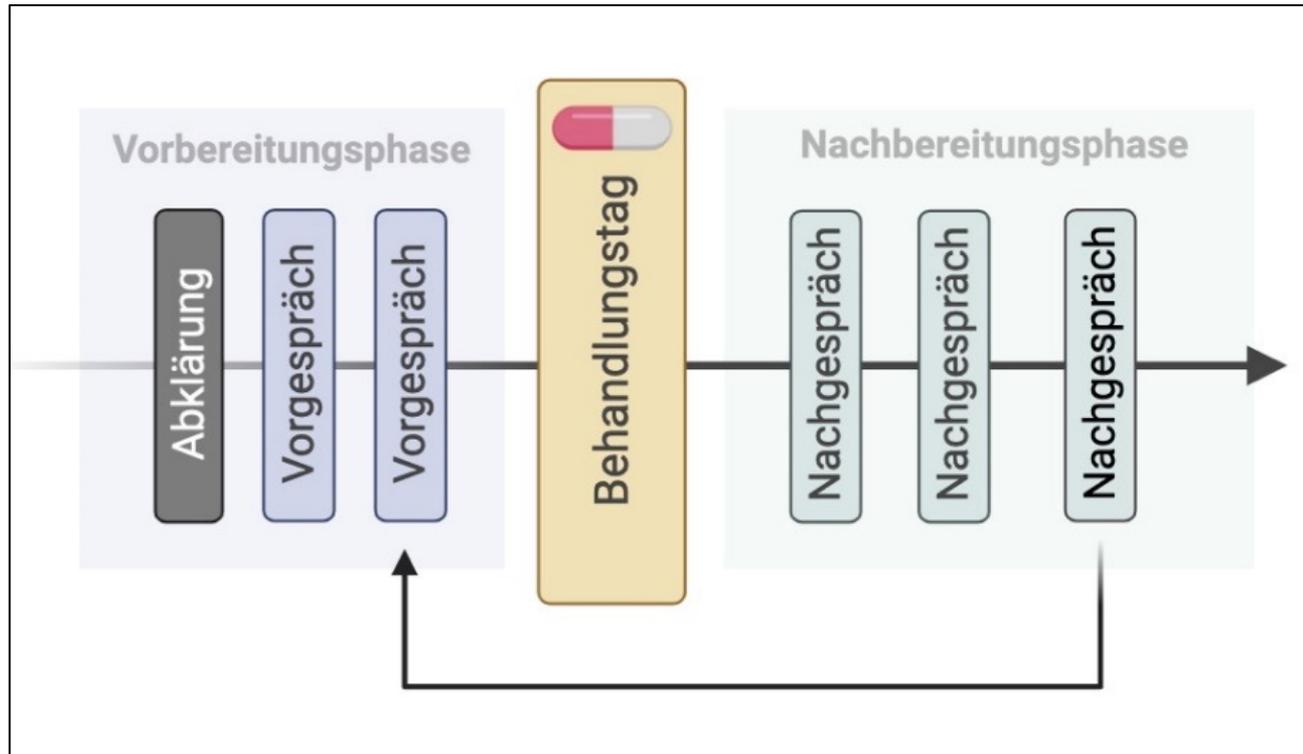
Einflussfaktoren bei LSD und Psilocybin



→ Die jeweilige Verfassung hat einen grossen Einfluss

→ Möglichst gute Bedingungen schaffen

Therapieschema

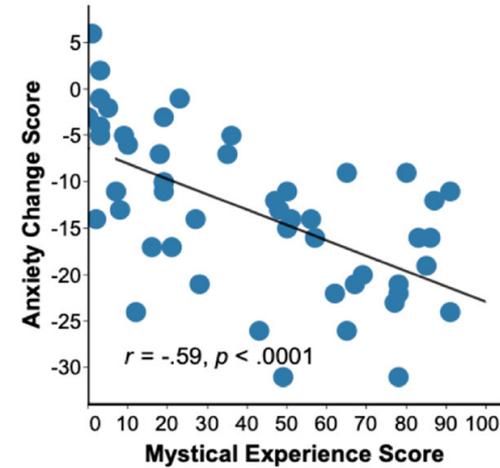
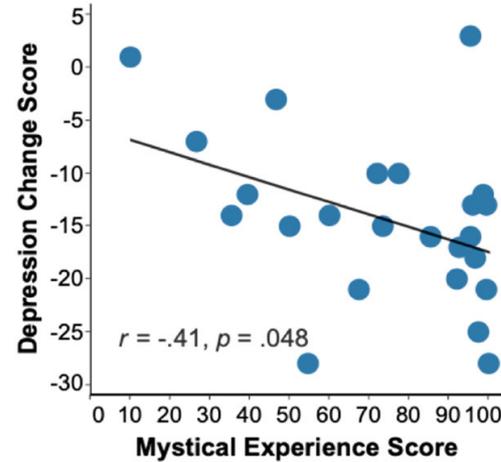
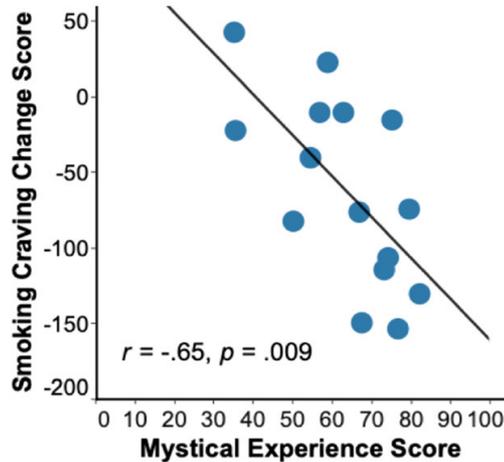


- › Frühere und heute überwiegt das Konzept der Psychedelika-assistierten Therapie: Psychedelikum + begleitende Psychotherapie
- › Verabreichung meistens 1 bis 2 mal

Therapeutische Schulen

› Im Laufe der Zeit bilden sich zwei unterschiedliche therapeutische Richtungen:

- „Psychedelischer“ Ansatz: höhere Dosierungen
→ “mystische Erfahrungen“



Therapeutische Schulen

› Im Laufe der Zeit bilden sich zwei unterschiedliche therapeutische Richtungen:

- „Psychedelischer“ Ansatz: höhere Dosierungen
→ „mystische Erfahrungen“



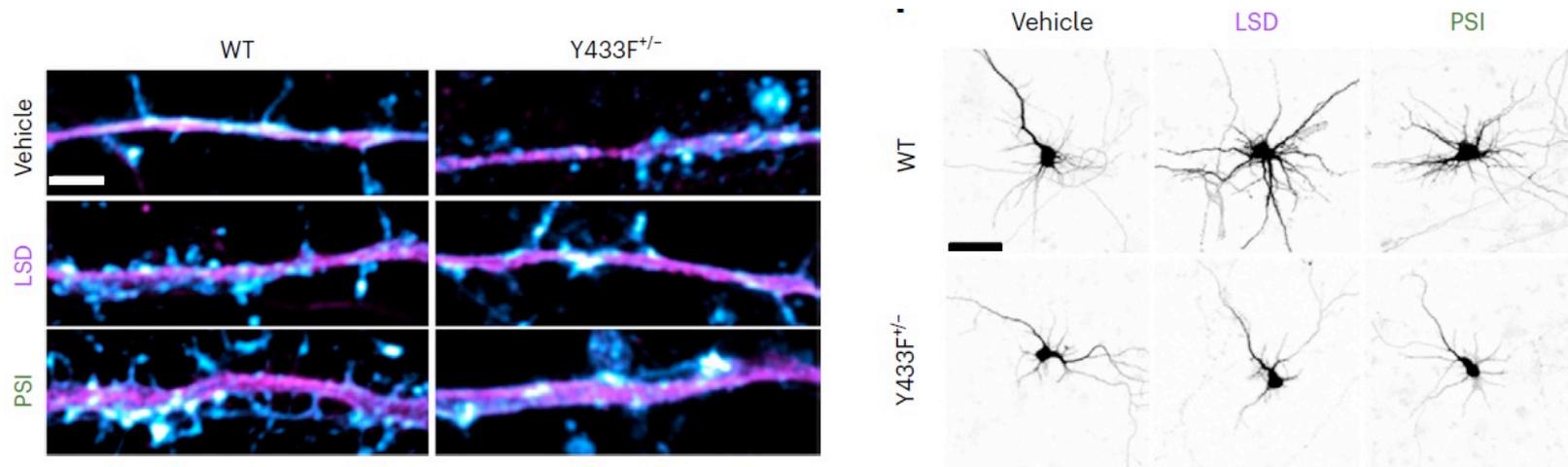
- „Psycholytischer“ Ansatz: eher niedrige Dosierungen
→ Wirkfaktoren ähnlich wie in konventioneller Psychotherapie



Wirkfaktoren? Biologische Wirkung?

- › Halluzinogene fördern das Wachstum von Fortsetzen der Nervenzellen

Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB



- › Nervenwachstum ist bei verschiedenen psychischen Erkrankungen (z.B. Depression) eingeschränkt
- › Möglicherweise sind Halluzinogene daher auch ohne psychologische Komponente (→ Derivate ohne akute Effekte) wirksam oder die Kombination beider Komponenten ist wichtig

Forschungsmethodik der 50er und 60er Jahre

› Problem: Oft mehr klinische Beobachtung als Forschung

	Sex	Age	LSD-25 Sessions	Dosage (Gamma)	Diagnosis	Results
1.	F	47	5	25, 50, 75, 100, 100	Depressive reaction; in narcissistic personality	Improved
2.*	M	35	4	25, 50, 100, 125	Passive-aggressive personality, passive; Hospital Diagnosis: Schizophrenia	Unimproved
3.	M	42	3	25, 75, 100	Borderline schizophrenia	Improved
4.*	M	31	6	25, 50, 75, 100, 150, 500 ALD	Conversion reaction in a passive-aggressive personality	Improved
5.	F	59	3	25, 75, 100	Depressive reaction in narcissistic personality	Improved
6.*	M	34	6	25, 75, 125, 150, 150, 500; ALD	Chronic anxiety reaction with alcoholism. Passive-aggressive personality	Improved
7.	F	60	3	100, 75, 100	Emotionally unstable personality	Improved
8.	M	31	1	25	Hysterical personality	Improved
9.	M	33	4	25, 50, 75, 100	Passive-aggressive personality	Improved
10.	F	39	2	M/A†, 25	Depressive reaction in an emotionally unstable person	Unimproved
11.	M	57	5	25, 100, 25, 25, 25	Inadequate & schizoid personality	Unimproved
12.	F	45	3	50, 25, 50	Passive-aggressive personality	Improved
13.	F	21	6	25, 75, 125, 100, 250, 100	Depressive reaction in a passive-aggressive personality	Improved
14.	M	47	2	100, 25	Compulsive personality	Improved
15.	M	36	3	100, 25, 75	Compulsive personality	Improved
16.	M	44	2	M/A†, 25	Emotionally unstable personality	Improved
17.	M	47	16	25, 50, 75, 50, 75, 75, 100, 100, 100, 125, 125, 100, 500 ALD, 500 ALD, 500 MLD, 200	Inadequate & schizoid personality	Unimproved
18.*	M	51	4	25, 50, 75, 100	Chronic anxiety reaction with alcoholism in a paranoid personality	Unimproved
19.	F	22	3	25, 50, 100	Hysterical personality	Unimproved
20.*	M	33	4	25, 50, 75, 100	Chronic anxiety reaction with alcoholism precipitated by gross stress	Improved
21.	M	40	6	50, 100, 100, 150, 500 ALD, 200	Compulsive personality	Improved
22.	F	42	4	25, 50, 100, 100	Depressive reaction	Improved

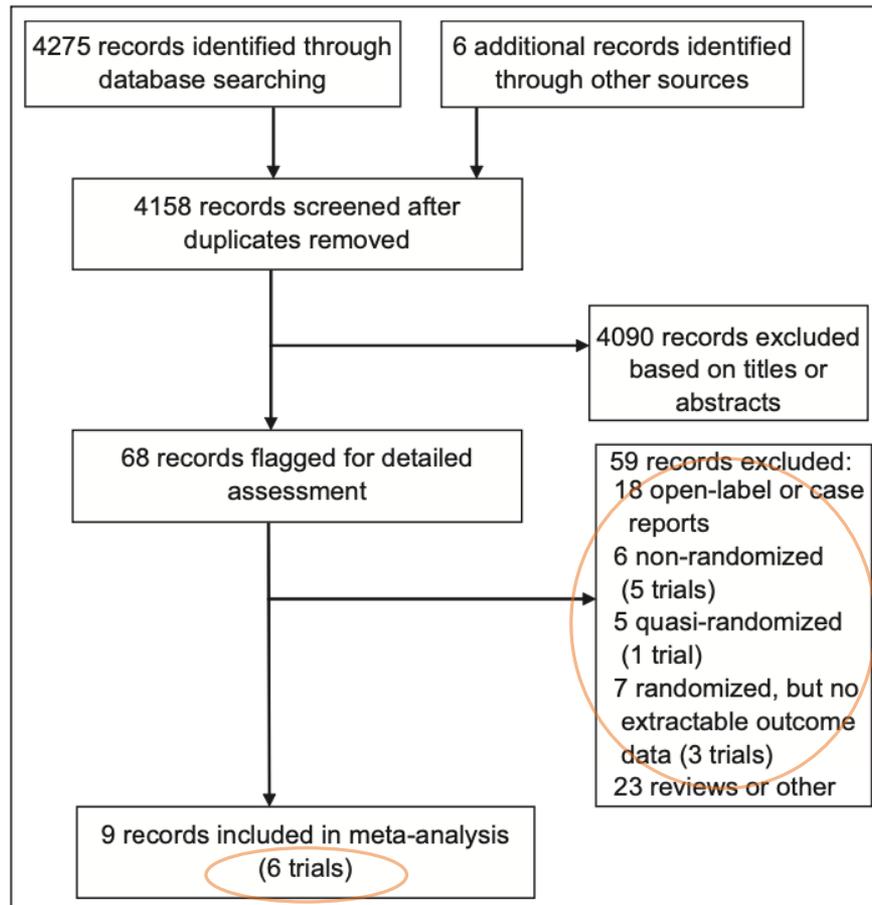
› Uneinheitliche Dosierungen und Anzahl der Gaben

› Diverse Diagnosen

› Outcome = klinischer Eindruck

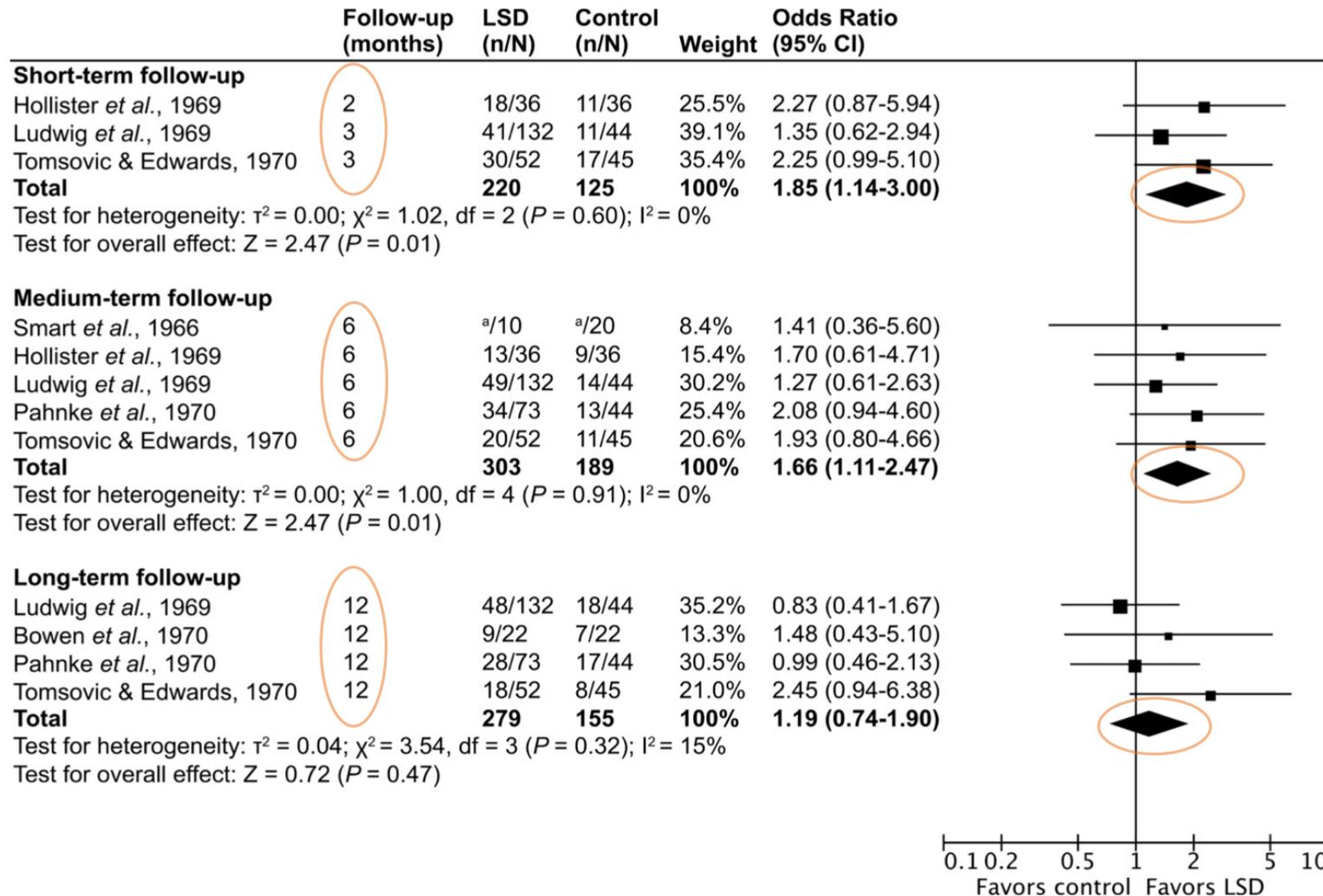
› Keine Placebo-Kontrolle

Aktuelle Übersicht randomisierter, kontrollierter Studien zu Alkoholabhängigkeit der 50er/60er Jahre

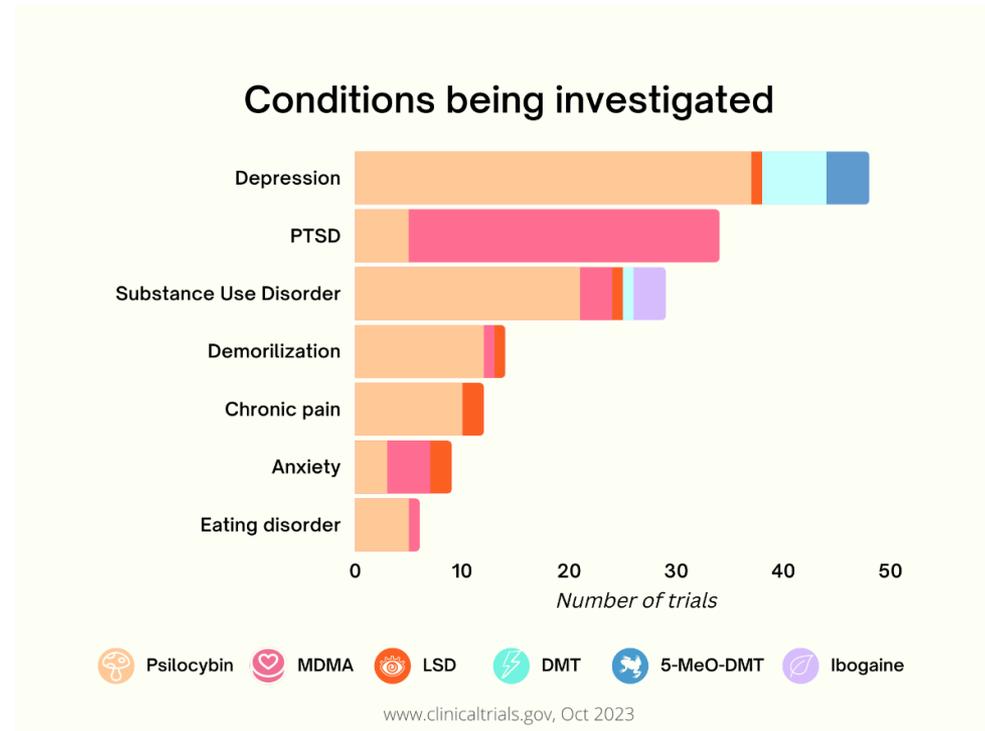


- › Nur sechs randomisierte, kontrollierte Studien mit ca. 500 PatientInnen
- › Einmalige Gabe LSD, 200 – 800 mcg
- › Sehr unterschiedliche therapeutische Einbindung
- › Sehr unterschiedliche Kontrollgruppen
- › Outcome: klinischer Eindruck («improved vs not improved»)

Übersicht kontrollierter Studien zu Alkoholabhängigkeit der 50er/60er Jahre



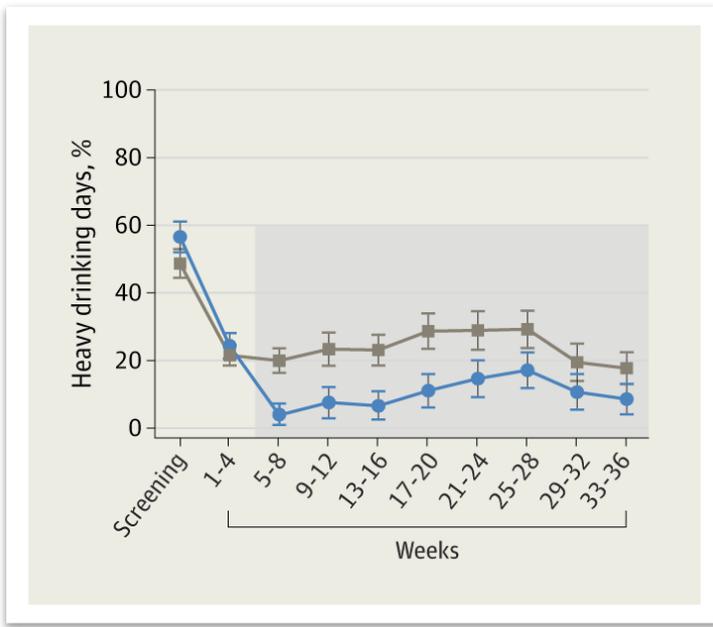
Revival der letzten 10 Jahre



- Zahlreiche neuen Studien zu Halluzinogenen
- Positive Ergebnisse für Psilocybin bei Depression und Alkoholabhängigkeit, MDMA bei PTBS, LSD und Psilocybin bei Ängsten und Depression
- Nach ein bis dreimaliger Verabreichung oft langanhaltende Effekte (Wochen bis Jahre)

Aktuelle Forschung: Psilocybin bei Alkoholabhängigkeit

- › Team New York University
- › Doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (Placebo: Antihistaminikum)
- › 95 PatientInnen mit Alkoholabhängigkeit
- › Zweimalig moderate bis hohe Dosis Psilocybin



- › Resultat: Signifikante Abnahme des Konsums bis 30 Wochen nach Gabe
- › Effektstärke 0.5, NNT (Abstinenz): 4
- › Gute Verträglichkeit

Aktuelle Forschung: Psilocybin bei Alkoholabhängigkeit

- › Doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (Placebo: Antihistaminikum)
- › 95 PatientInnen mit Alkoholabhängigkeit
- › Zweimalig moderate bis hohe Dosis Psilocybin

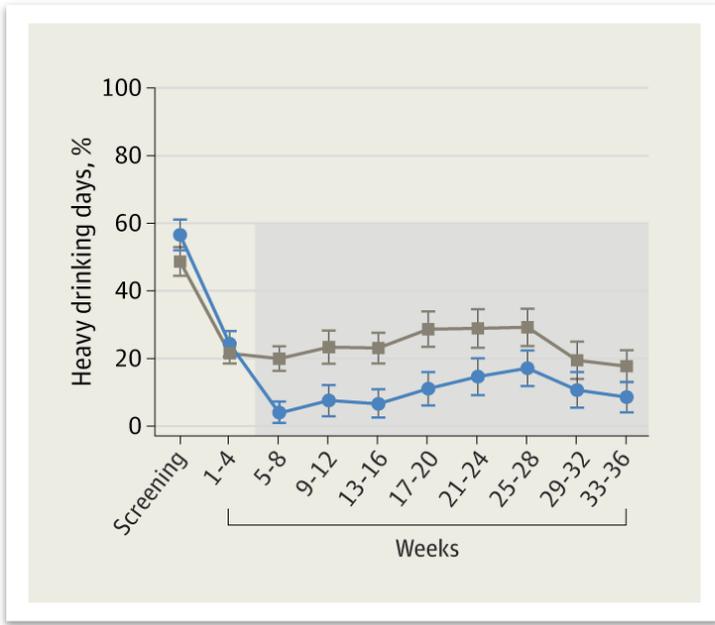


Table 1. Participant Characteristics

	Mean (SD)
	Total
No.	95
Demographic characteristics	
Age, y	45.78 (11.56)
Household income, median (range), \$	100 000 (3700-4 000 000)
Sex	
Female	42 (44.2)
Male	53 (55.8)
Race and ethnicity, No. (%) ^a	
American Indian/Alaska Native	1 (1.1)
Asian	3 (3.2)
Black	4 (4.2)
Hispanic	14 (14.7)
Non-Hispanic White	75 (78.9)
Drinking-related characteristics	
% Drinking days	74.85 (28.06)
% Heavy drinking days	52.71 (30.58)
Drinks per day	4.78 (2.62)
Drinks per drinking day	7.10 (4.05)
No. of dependence criteria ^b	5.25 (1.22)
Age at onset, y	31.42 (11.42)
Years dependent	14.20 (9.68)

Bogenschutz 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

LSD-Forschung in Basel seit 2013 – Phase-I-Studien



→ | Universitätsspital
Basel

Klinische Pharmakologie &
Toxikologie

UPK

Universitäre
Psychiatrische Kliniken
Basel

› Seit 2013 neun LSD-Studien mit gesunden
ProbandInnen (n = ca. 250)

› Untersucht wurden Dosen von 25, 50, 100 und 200
µg (subtile bis starke Effekte)

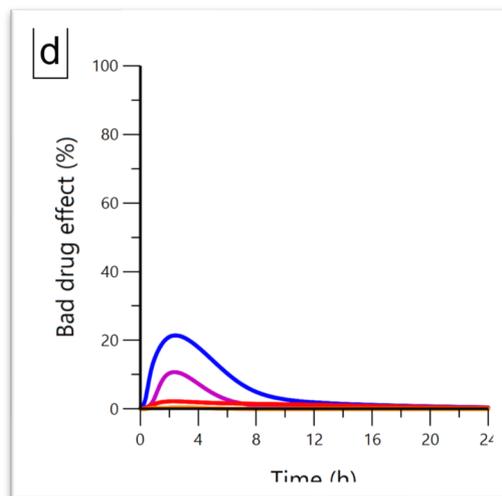
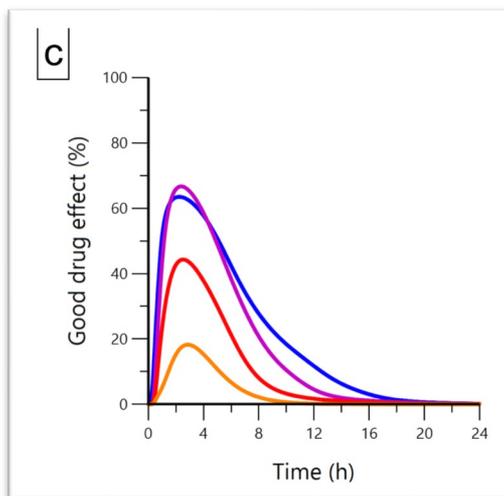
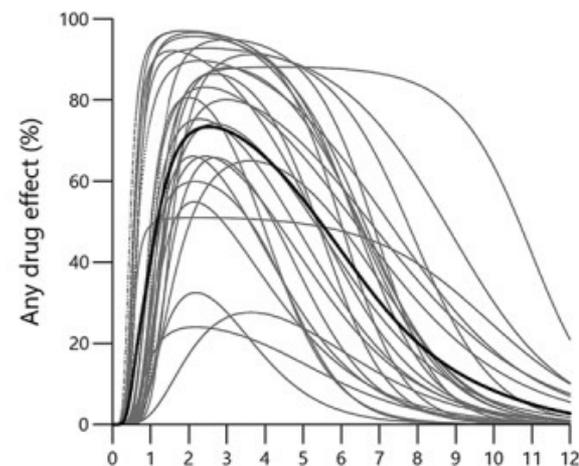
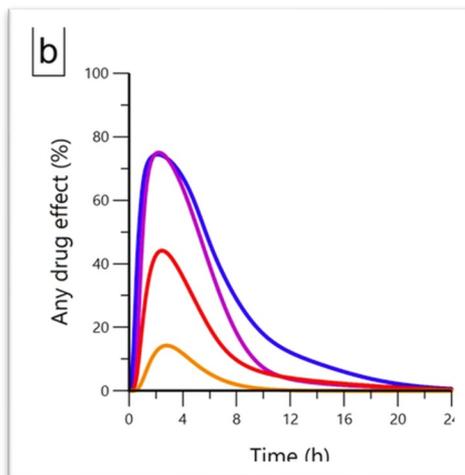
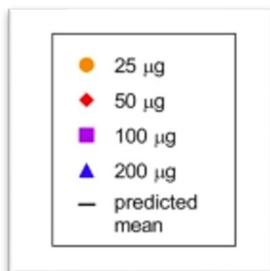
- Subjektive (Langzeit-) Effekte
- Pharmakokinetik
- Nebenwirkungen
- Vergleich mit Psilocybin, MDMA, Amphetamin
- Kombination mit MDMA
- Funktionelle Bildgebung
- ...

› Mehrere Phase-II-Studien

- LSD bei Ängsten
- LSD bei Depression
- Laufend:
 - LSD bei Ängsten und Depression im Rahmen von lebensbedrohlichen Erkrankungen
 - LSD bei Cluster-Kopfschmerz

Phase-I-Studien: Risiken und Nebenwirkungen

› Dose response-Studie: 25, 50, 100 und 200 mcg LSD



Risiken und Nebenwirkungen von Psilocybin und LSD

› Gute Verträglichkeit in bisherigen Studien

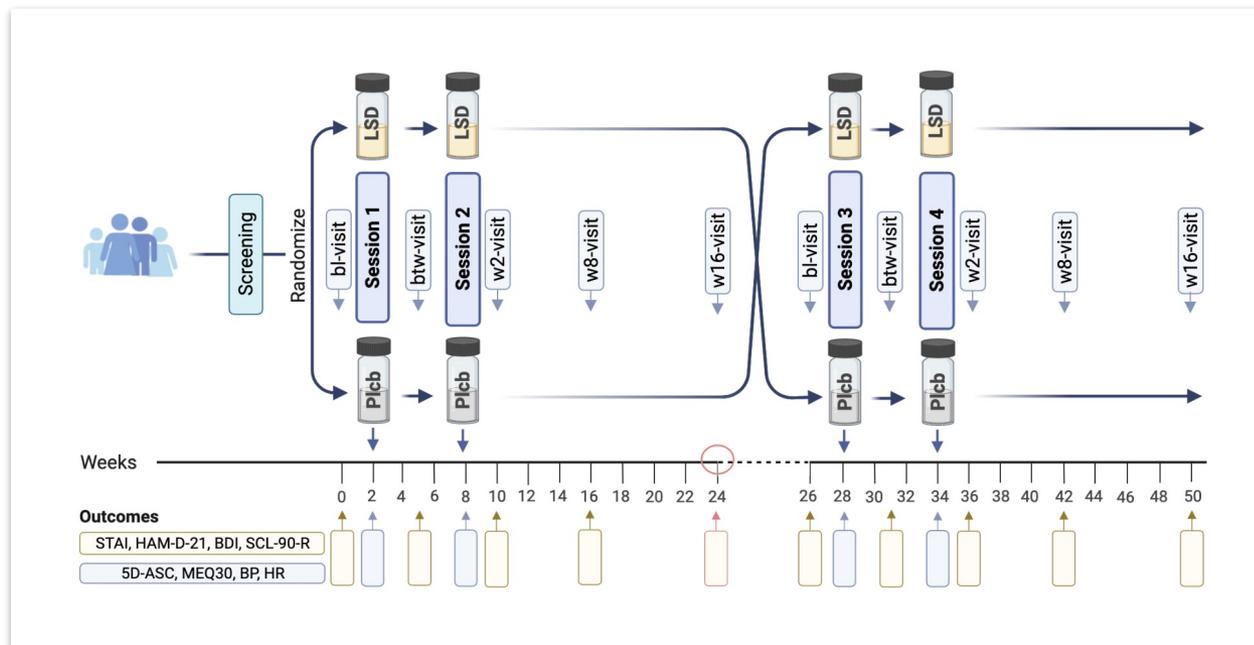
- Am Tag der Einnahme: **Blutdruck/Puls** ↑, Kopfschmerzen, Übelkeit, **Schlafstörungen**...
 - **Ängste, depressive Stimmung, Unruhe...**

~30% erleben deutliche negative Effekte
- In den Tagen danach:
 - Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit...
 - **Psychische Destabilisierung**
- In der Zeit danach:
 - Flashbacks/HPPD (10% milde, transiente Flashbacks)
 - Psychose

→ bisher in klinischen Studien und legaler Anwendung nicht aufgetreten



Phase-II: LSD-Assist-Studie

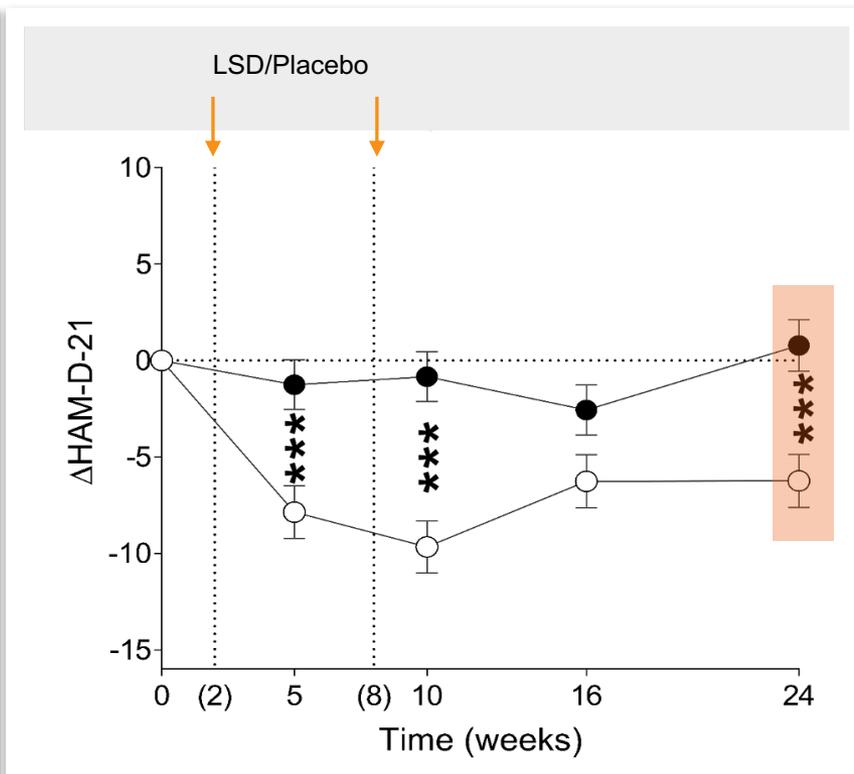
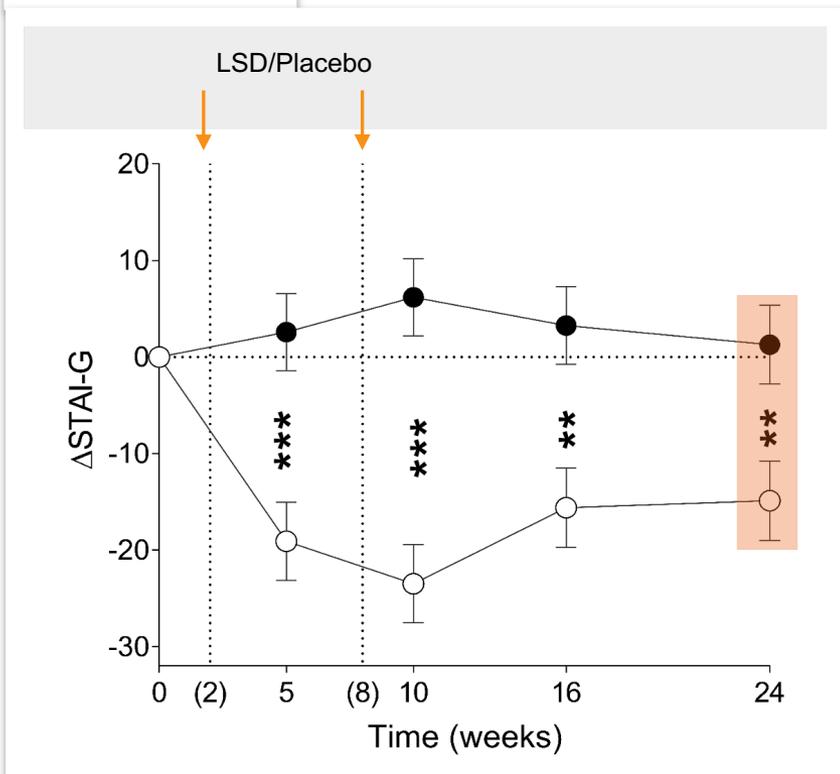


- › 44 PatientInnen mit Angsterkrankungen oder Ängsten bei lebensbedrohlichen somatischen Erkrankungen
- › Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind
- › 2 x 200 µg LSD (hohe Dosis) und 2 x inaktives Placebo im Crossover
- › Hauptoutcome: Angst (STAI), ausserdem Depression (HAM-D-21) nach 16 Wochen
- › 1:1 Betreuung, 14 Gespräche, keine genau definierte Psychotherapie

Phase-II: LSD-Assist-Studie

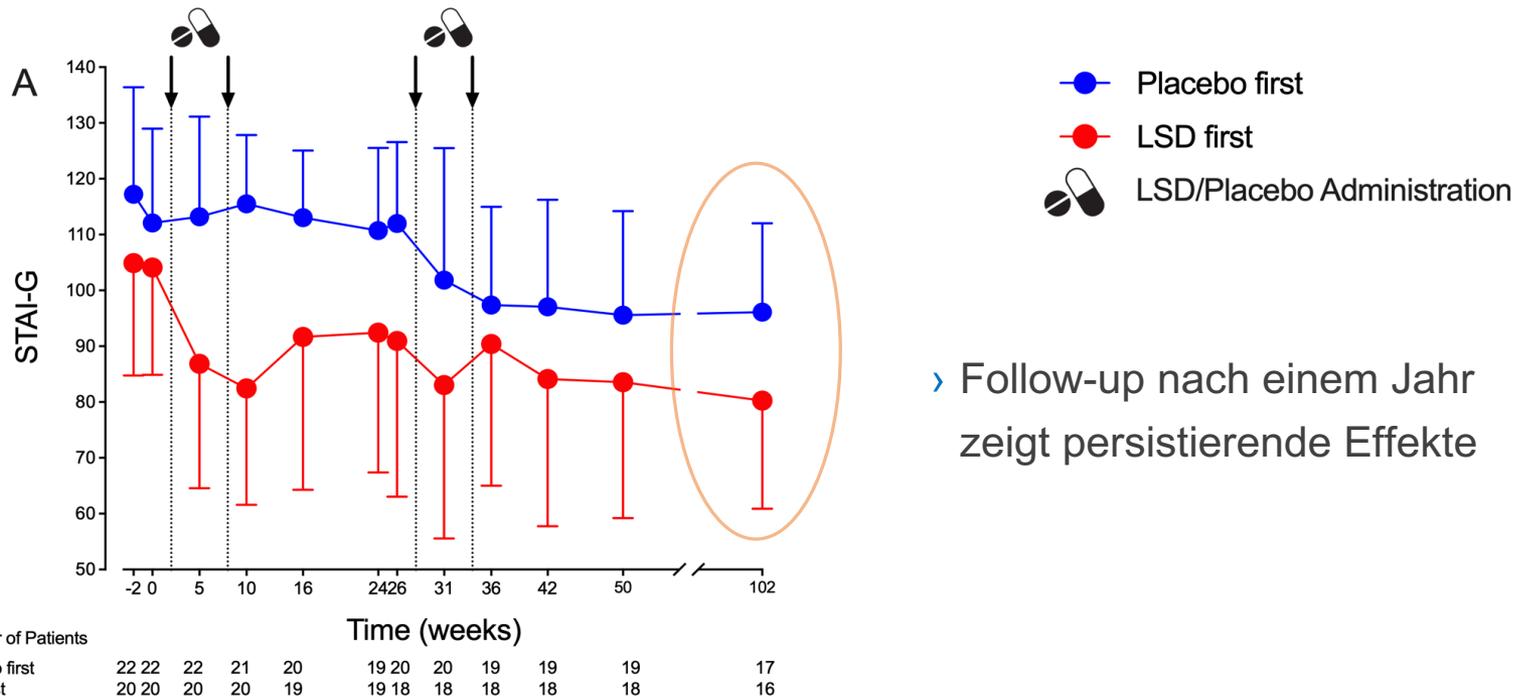
● Placebo n=22
○ LSD n=20

** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$



- › Signifikant 16 Wochen nach zweiter Gabe
- › Effektstärke am primären Outcome: 0.9
- › (Tendenziell stärkere Effekte bei PatientInnen mit körperlichen Erkrankungen)

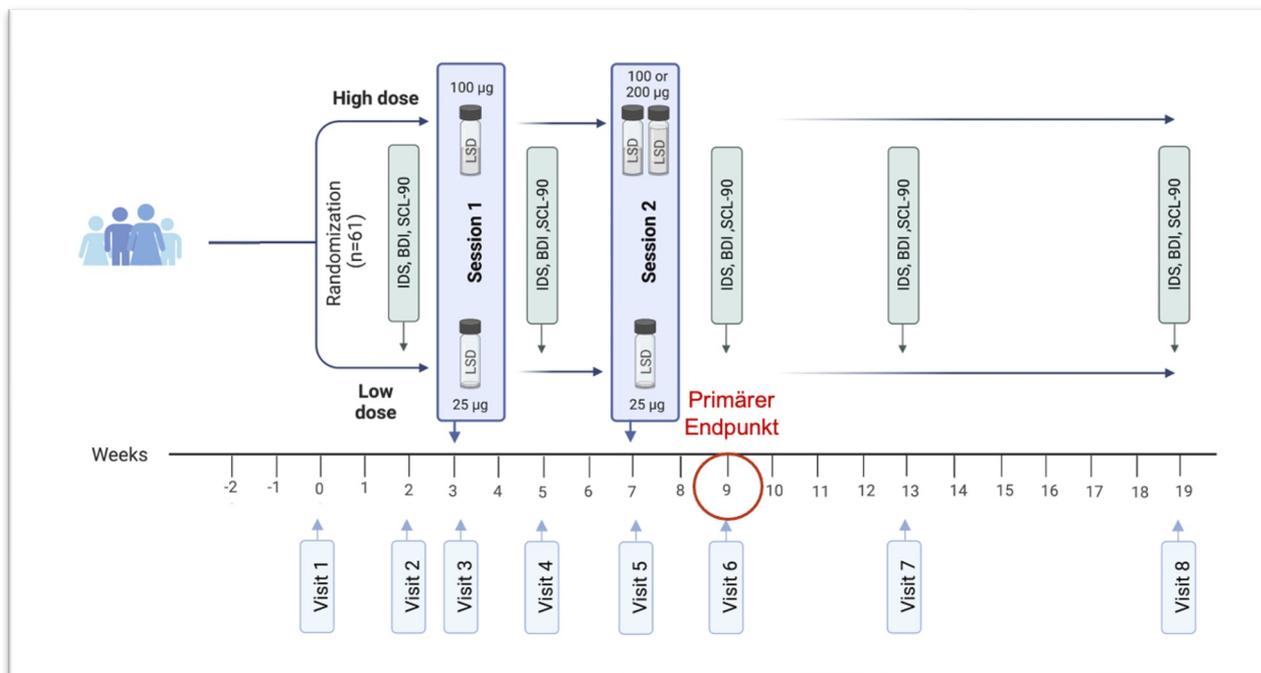
Phase-II: LSD-Assist-Studie



› Follow-up nach einem Jahr zeigt persistierende Effekte

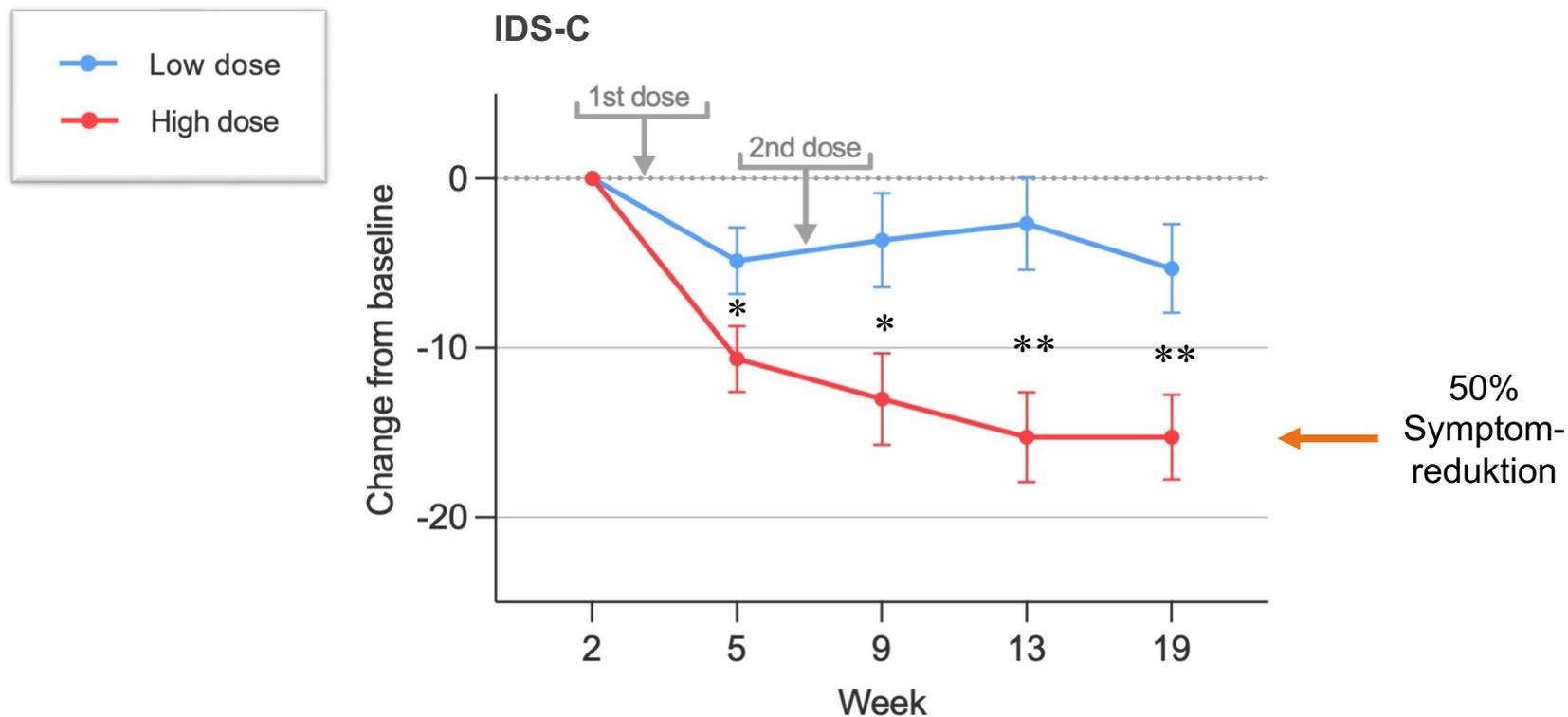
- › Signifikant 16 Wochen nach zweiter Gabe
- › Effektstärke am primären Outcome: 0.9
- › (Tendenziell stärkere Effekte bei PatientInnen mit körperlichen Erkrankungen)

Phase-II: Nachfolgeprojekt LAD-Studie



- › Randomisierte, doppelblinde, low-dose kontrollierte Studie
- › 61 PatientInnen mit Depression
- › 1 x 100 und 1 x 200 µg LSD und 2 x 25 µg als Kontrollgruppe
- › Hauptoutcome: Depression (IDS-C)
- › 1:1 Betreuung, 8 Gespräche, keine genau definierte Psychotherapie

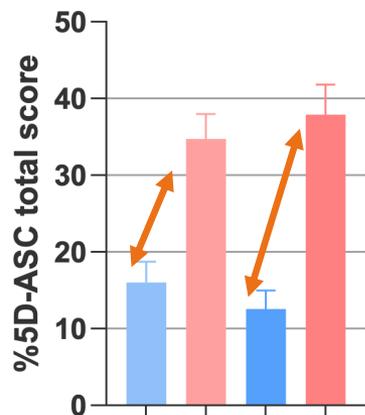
Phase-II: Nachfolgeprojekt LAD-Studie



Effektstärke am primären Outcome: 0.6

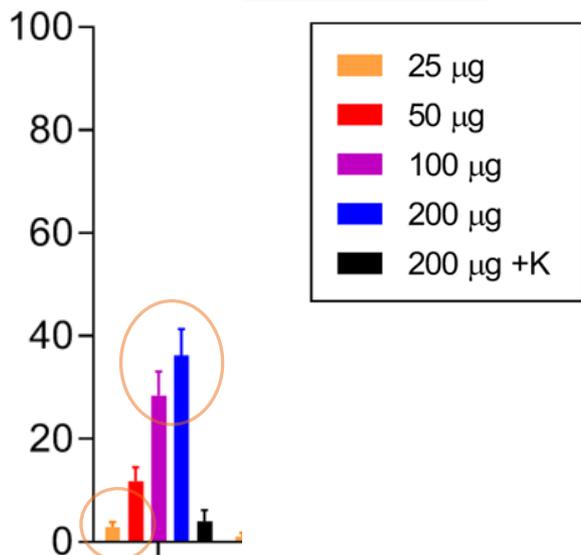
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Phase-II: Nachfolgeprojekt LAD-Studie



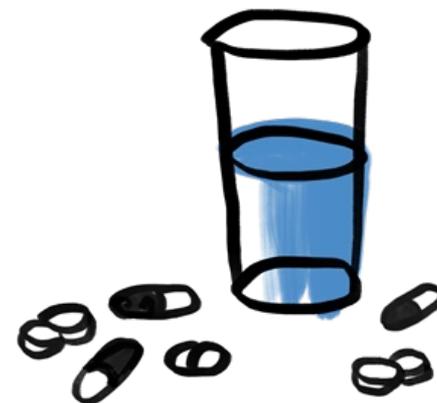
- Low dose session 1
- High dose session 1
- Low dose session 2
- High dose session 2

Verblindung	PatientIn	TherapeutIn
Hohe Dosis korrekt erkannt	82%	75%
Niedrige Dosis korrekt erkannt	85%	94%



Ergebnisse beider Studien: Sicherheit

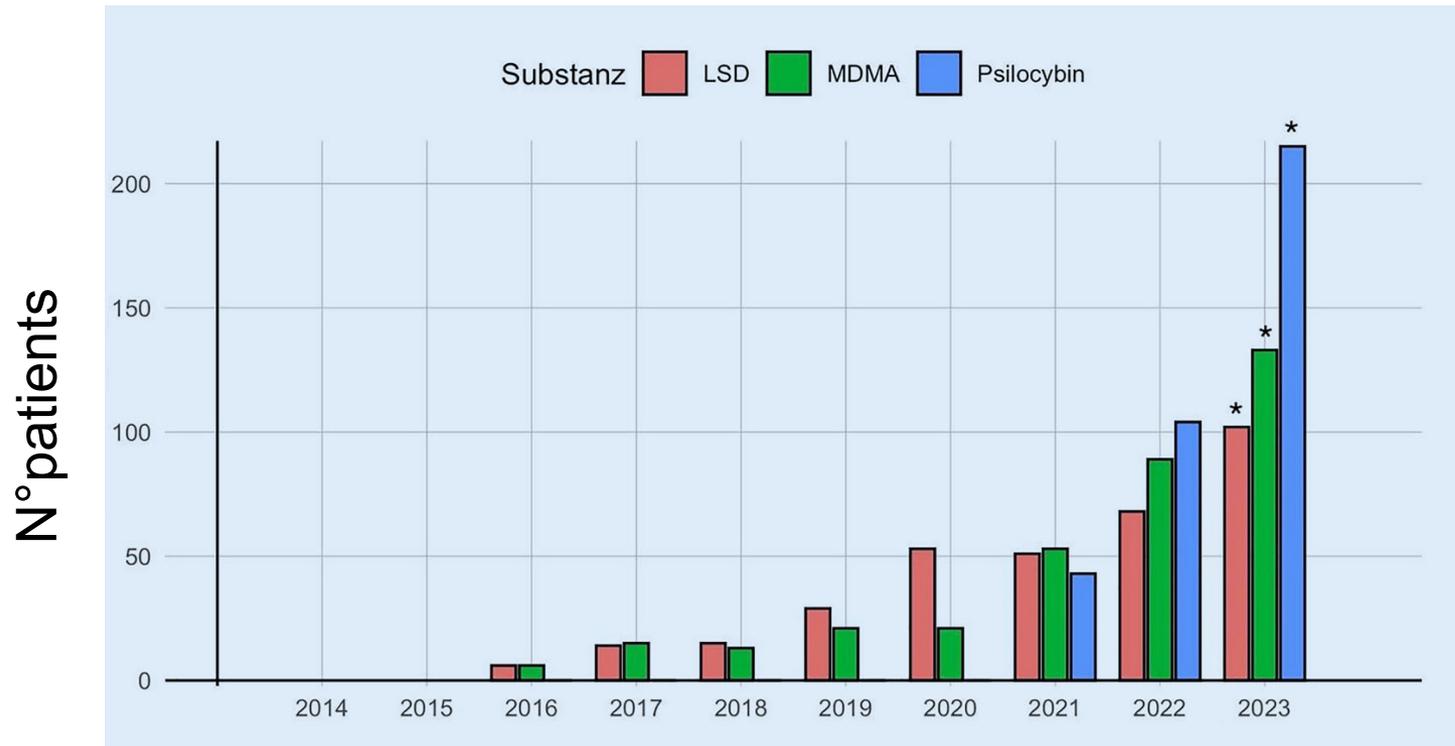
- › Allgemein gute Verträglichkeit. Wenig Unterschiede zwischen den Gruppen.
- › 3 Personen schieden nach 1. Session mit hoher Dosis wegen zu schwieriger Erlebnisse aus
- › In einem Fall akut starke Ängste und wahnhaftes Erleben → medikamentöse Akutbehandlung (Temesta und Olanzapin)



Situation in der Schweiz: „Limited medical use“

- Seit 2014 bewilligt das BAG unter bestimmten Voraussetzungen Behandlungen mit LSD, Psilocybin und MDMA
- Voraussetzungen:
 - Schwere Beeinträchtigung durch die Erkrankung
 - Ungenügender Erfolg bisheriger Therapien
 - Gewisse Evidenz für Wirksamkeit der geplanten Behandlung
 - Antragsstellung durch Ärztin/Arzt
 - Patientin/Patient hat Wohnsitz in der Schweiz
- Bewilligung für jeweiligen Patienten und jeweilige Substanz; zunächst für ein Jahr

Situation in der Schweiz: „Limited medical use“



Aicher, H.D., Schmid, Y. & Gasser, P. Psychedelika-assistierte Psychotherapie. Psychotherapie 69, 98–106 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00278-024-00711-y>

- Angeboten durch ca. 75 ÄrztInnen (überwiegend ambulant, aber auch 6 Spitäler)
- Überwiegend PsychiaterInnen, aber auch andere Fachrichtungen

Aktuell: FDA lehnt Zulassung von MDMA für PTBS vorerst ab



- › Zwei Phase-3-Studien zu MDMA bei PTBS durch MAPS/Lykos abgeschlossen
- › Aktuell Zulassung durch FDA abgelehnt
- › Kritik FDA vor allem:
 - Kombination von Psychotherapie + Psychedelikum = unklarer Beitrag der Komponenten
 - Entblindung (u.a. durch inaktives Placebo)
 - Mangelhafte Erfassung von möglichen Nebenwirkungen
 - Anteil von PatientInnen mit MDMA-Vorerfahrungen
 - ...
- › Konsequenzen für Studien mit Psychedelika allgemein?

Offene Fragen

- › Ergebnisse in weiteren, grösseren Studien?
- › Aber: Problem der Placebo-Kontrolle ist weitgehend offen
- › Gibt es Unterschiede zwischen den Substanzen (z.B. Psilocybin versus LSD)?
- › Welche Dosierungen sind bei Patienten „ideal“? Wie viele Gabe sind „ideal“?
- › Welche Wirkfaktoren liegen den positiven Effekte zugrunde? Biologie? Psychotherapie? Mystik?
- › Welche Patienten profitieren von der Behandlung, welche nicht? Kann man auch beim „durchschnittlichen“ Psychiatriepatienten positive Effekte erwarten?
 - Einfluss einer speziellen Auswahl an PatientInnen?
 - Einfluss von besonders motivierten TherapeutInnen?
- › ...





📅 Zuletzt aktualisiert: 22. April 2024

Psychedelika-assistierte Therapie von Abhängigkeitserkrankungen

- Die Psychedelika-assistierte Therapie (PAT) ist eine spezielle Form der Psychotherapie, bei der psychedelisch wirksame Substanzen wie LSD oder Psilocybin zur Behandlung von psychischen Erkrankungen verwendet werden; und sie umfasst Gespräche zur Vor- und Nachbereitung sowie eine therapeutische Begleitung an den Behandlungstagen.
- Im Gegensatz zu vielen klassischen Psychopharmaka werden die Substanzen in der PAT in einem begrenzten Umfang, z.B. 1 – 4-malig, und in grösseren zeitlichen Abständen (Wochen bis Monate) verabreicht.
- LSD und Psilocybin wurden in den 1950er und 1970er Jahren relativ breit in klinischen Studien untersucht und auch im psychiatrischen Alltag angewandt¹. Neben der Behandlung der rezidivierenden depressiven Störung war die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit LSD hierbei ein Schwerpunkt und mehrere randomisierte, kontrollierte Studien erbrachten eine gewisse Evidenz für diese Anwendung².
- In den letzten Jahren wurde die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit Psilocybin im Rahmen einer Pilotstudie und einer grösseren Phase-II-Studie untersucht, wobei auch hier ein therapeutischer Nutzen bei Trinkmengenreduktion und Abstinenz gesehen wurde^{3,4}.
- Für andere Abhängigkeitserkrankungen besteht derzeit so gut wie keine Evidenz.
- Weder LSD noch Psilocybin sind aktuell als Medikament zugelassen. Die Anwendung ist daher nur im Rahmen von klinischen Studien oder - bei Personen mit Wohnsitz in der Schweiz - im Rahmen von Sonderbewilligungen des Bundesamts für Gesundheit (BAG) möglich.
- Die Indikation sollte nach sorgfältiger Abwägung und unter Berücksichtigung der bestehenden und laufend expandierenden Evidenz erfolgen.
- Sonderbewilligungen können durch eine Ärztin oder einen Arzt beantragt werden. Wird durch das BAG eine Bewilligung erteilt, gilt diese für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten und zunächst für die Dauer eines Jahres.
- Die Behandlung sollte durch eine Fachperson mit entsprechenden Kenntnissen erfolgen. Eine [Liste mit möglichen ambulanten und stationären Anlaufstellen](#) ist verfügbar, die Nachfrage übersteigt zur Zeit allerdings das therapeutische Angebot.

Nebenwirkungen

- Insgesamt wurden LSD und Psilocybin in modernen klinischen Studien bei jeweils mehreren hundert Versuchspersonen untersucht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind. LSD und Psilocybin sind auf der körperlichen Ebene sehr sicher, auch stellt Abhängigkeit kein erkennbares Problem dar^{5,6}.

Infos für Apotheker/-innen ▼

Kantonsärztinnen/Kantonsärzte

Kant. Regelungen

Suchtfachstellen

SafeZone

Suchtmedizinische Netzwerke ▼

Veranstaltungen

E-Learning

PEPra

SÄPT

Schweizerische Ärztesgesellschaft für
Psycholytische Therapie

ÜBER UNS FÜR INTERESSENTINNEN FÜR THERAPEUTINNEN OMBUDSSTELLE SÄPT-AKADEMIE FORSCHUNG FAQ LOGIN ▼

Die SÄPT ist eine seit 1985 bestehende, interdisziplinäre Fachgesellschaft, die sich für die Psychedelika-assistierte Therapie einsetzt.

Wir fördern die Forschung zu psychedelischen Substanzen, bilden ÄrztInnen und TherapeutInnen in ihrer sicheren Anwendung aus und unterstützen die InhaberInnen von Ausnahmegewilligungen in ihrer Arbeit.



Aktuelles und Ankündigungen

Hier finden Sie Ankündigungen von Fortbildungen und Konferenzen sowie weitere aktuelle Hinweise.

→ Alle Fortbildungen des Jahres

Studie zur Behandlung mit LSD bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen

Fortbildung am 29.09.2024
Indikationen und Kontraindikationen in der PAT

Fortbildung am 08.11.2024
Suizid eines Patienten nach einer Behandlung mit Psilocybin – Fallbericht und Diskussion möglicher Einflussfaktoren

Nachuntersuchung unserer Studie zu LSD bei Ängsten publiziert

Studie zur Behandlung mit LSD von Patientinnen mit Cluster-Kopfschmerzen

LSD-Studie zu Neuroplastizität und Kognition bei Menschen über 55

<https://praxis-suchtmedizin.ch/>

<https://saept.ch>

**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit**

Fragen?



KFS | Klinischer Forschungsbereich
für substanzgestützte Therapie