



© dmf87 / Getty Images / iStock

Neue alte Hoffnungsträger

Therapien mit psychisch aktivierenden Substanzen

Torsten Passie, Frankfurt am Main und Hannover

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

Derzeit lassen sich in der Psychiatrie neue Entwicklungen ausmachen: Nach einem scheinbar unaufhaltsamen Vormarsch des neurobiologischen Ansatzes in den letzten 25 Jahren wird nun immer deutlicher, dass das Ursachengefüge psychischer Störungen derart komplex ist, dass es sich nicht auf primär biologische Prozesse oder Determinanten herunterbrechen lässt. Weder Bildgebung noch Genetik konnten die diagnostischen und therapeutischen Er-

folge erzielen, die lange von ihnen erwartet wurden.

Im Bereich der medikamentösen Behandlung verdichten sich die Hinweise, dass die bisher hochgeschätzten Antidepressiva, aber auch die Neuroleptika, in Bezug auf Effizienz und Nebenwirkungen erheblich schlechter abschneiden als dies über lange Zeit dargestellt wurde. Durch eine Vielzahl kritischer Studien und Metaanalysen wird seit etwa 15 Jahren insbesondere die Wirksamkeit der Antide-

pressiva in Frage gestellt (z. B. [1]). In diese Richtung weist auch die Tatsache, dass die letzten sieben Datenpakete zu neuen Psychopharmaka, die dem G-BA seit dem Jahr 2010 vorgelegt wurden, keine Überlegenheit gegenüber bisherigen Medikamenten belegten – und daher die Industrie letztlich auf ihre Zulassung verzichtet hat. Dieser Stillstand bei der Entwicklung von Psychopharmaka hat vor etwa 10 Jahren dazu geführt, dass die Pharmaindustrie aus der Entwicklung von Psychopharmaka ausgestiegen ist, was als „Krise der Psychopharmakologie“ bezeichnet wird.

Halluzinogene und Entaktogene in der Psychotherapie

Vor diesem Hintergrund sind die aktuellen Entwicklungen in Bezug auf die

längst aufgegeben geglaubten Halluzinogene und Psychostimulanzien (in Gestalt der sogenannten Entaktogene, wie MDMA [3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin]), und deren erneute Verwendung in der Psychotherapie vielleicht ein Hoffnungsschimmer.

Die Erforschung und therapeutische Nutzung dieser Pharmaka machten zwischen den Jahren 1970 und 2000 praktisch keine Fortschritte mehr, obwohl sie in den 1950er und 1960er Jahren als der Zukunftstrend der psychiatrischen Therapie betrachtet wurden und Anlass für hunderte von Publikationen und internationale Kongresse boten. Doch aufgrund eines zunehmenden, unkontrollierten Gebrauchs durch Laien seit dem Ende der 1960er Jahre und der darauffolgenden Verbote wurde ihre klinische Entwicklung über Jahrzehnte blockiert.

Dies hat sich seit der Jahrtausendwende langsam verändert. Die Forschung wurde wieder aufgenommen, primär finanziert durch Spenden amerikanischer Millionäre, und Studien wurden an Universitäten in den USA und der Schweiz durchgeführt. Hatte man in früheren Studien noch mit gravierenden methodischen Problemen bei der Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie zu tun, so wurden die neueren Studien mit methodisch gut fundierten Designs durchgeführt. Sie zeigten teils überragende Erfolge bei einer ganzen Reihe von Indikationen.

Ich werde hier einen kurzen Abriss geben, welche Substanzen für welche Erkrankungen in Frage kommen und wie die aktuelle Studienlage dazu aussieht. Vorweggenommen sei, dass bei diesen Behandlungsmethoden selbstverständlich eine sorgfältige Indikationsstellung notwendig ist und zum Beispiel weder Psychosen, Autismus oder hirnorganische Psychosyndrome damit behandelt werden können.

LSD und Psilocybin

Die Halluzinogene Lysergsäurediäthylamid, besser bekannt als LSD, sowie das aus Pilzen stammende und ähnlich wirkende Psilocybin wurden seit Anfang der 1950er Jahre vielfach in der Psychotherapie verwendet. Ihre Anwendung basierte auf der Überlegung, dass man den unter niedrigen Dosen von LSD auf-

tretenden gefühlsintensivierten und tagtraumartigen Bewusstseinszustand (mit guter Erinnerungsfähigkeit, bei klarem Bewusstsein) nutzen könnte, um unbewusste psychische Prozesse und Konflikte besser zugänglich zu machen. Die Erlebnisse und Einsichten aus den medikamentengestützten Sitzungen wurden dann im Rahmen konventioneller Psychotherapie verwertet.

Psycholytische Therapie

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

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

Psychedelische Therapie

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

Die Erfolge beider Verfahren waren erheblich und man sagte diesen Methoden eine große Zukunft voraus. Auch mögli-

che Gefahren wurden in umfangreichen Nachuntersuchungen eruiert – und für nicht größer als die der konventionellen Psychotherapie befunden.

Stand der Forschung

Was die aktuelle Studienlage angeht, so wurden zunächst um das Jahr 2000 herum Forschungen zu Psychedelika, mystischen Erfahrungen und ihrem persönlichkeitsverändernden Potenzial an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore durchgeführt. Diese ergaben, dass intensive „psychedelische“ Erlebnisse in den Persönlichkeitsdimensionen „Offenheit“ und „Flexibilität“ messbare und dauerhaft positive Veränderungen hervorbringen können. Daran anschließend wurden sowohl mit LSD in der Schweiz als auch mit Psilocybin in den USA Studien mit über 130 Patienten durchgeführt, deren Ängste im Kontext einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit gutem Erfolg behandelt werden konnten.

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

Einfluss auf die funktionelle Konnektivität

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

rung unter Halluzinogenwirkung gewidmet. Dabei wurde offenbar, dass Substanzen wie LSD oder Psilocybin die funktionelle Konnektivität drastisch verändern. So zeigte sich, dass die Konnektivität *innerhalb* verschiedener Netzwerke während der Wirkung erweitert wird, ebenso wie die globale Konnektivität, also das Zusammenwirken der verschiedenen Netzwerke untereinander und mit anderen Hirnstrukturen.

Dies führte die Forscher zu der Überlegung, ob es möglich sei, die bei Depressivität bekanntlich herabgesetzte Konnektivität (sowohl des gesamten Gehirns als auch innerhalb der Netzwerke) durch eine Psilocybingabe therapeutisch „aufzusprengen“. Unter geschickter Umgehung europäischer Vorschriften führten sie eine Open-Label-Studie mit 20 depressiven Patienten durch. In einem rudimentären psychotherapeutischen Rahmen wurden zwei Sitzungen durchgeführt, in der jeweils eine geringe und eine hohe Dosis Psilocybin verabreicht wurden. Die 2016 in der Zeitschrift *Lancet* publizierten Ergebnisse zeigten, dass die Patienten in den Wochen darauf zu mehr als 80% frei von Depressionen waren.

Diese angesichts der Antidepressivakrise drastisch anmutenden Erfolge führten jüngst dazu, dass sich einige amerikanische „Investors in Mental Health“ zusammenfanden, um mit mehr als 25 Mil-

lionen Euro Phase-II- und Phase-III-Studien zur Psilocybinbehandlung bei Depressionen durchzuführen. Parallel werden in den USA vom privat finanzierten, nicht kommerziellen Usona Institute ähnliche Phase-II-Studien durchgeführt. Weitere Studien mit Psilocybin und LSD zur Behandlung von Patienten mit Ängsten und Depressionen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen laufen derzeit in der Schweiz und den USA.

MDMA

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

nen beiseitegelassen werden, bleiben aber verfügbar.

MDMA wurde schon Ende der 1970er Jahre als Hilfsmittel in der Psychotherapie verwendet [6], aber aufgrund eines sich ausdehnenden Missbrauchs in der Discoszene 1985 international verboten. Allerdings fügte die World Health Organization (WHO) ihrem Verbotserlass hinzu [7]: „Es sollte beachtet werden, dass die Kommission bei Ihren Diskussionen der Frage eines angeblichen therapeutischen Nutzens von 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin breiten Raum gab. Obwohl die vorliegenden Berichte die Neugier der Kommission weckten, gelangte sie zu der Auffassung, dass den Untersuchungen ein entsprechender methodologischer Aufbau fehlte, der für eine Ermittlung der Verlässlichkeit der getroffenen Beobachtungen unerlässlich ist. Es war jedoch genügend Interesse geweckt worden, um die Empfehlung auszusprechen, dass Untersuchungen angeregt werden sollten, die diesen vorläufigen Befunden nachgehen. Zu diesem Zweck legte es die Kommission den einzelnen Ländern nahe, den Artikel 7 des Übereinkommens über psychotrope Substanzen auszuschöpfen, der die Forschung über diese interessante Substanz erleichtert.“

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

Therapeutische Wirkung

Gemäß dem aktuellen Kenntnisstand darf man sich die therapeutische Wirkung von MDMA grundsätzlich folgendermaßen vorstellen: Beim Verarbeiten eines gewöhnlichen Erlebnisses sortieren wir die relevanten und irrelevanten, vielleicht auch gefährvollen Aspekte, um zu einer realitätsgerechten Wahrneh-

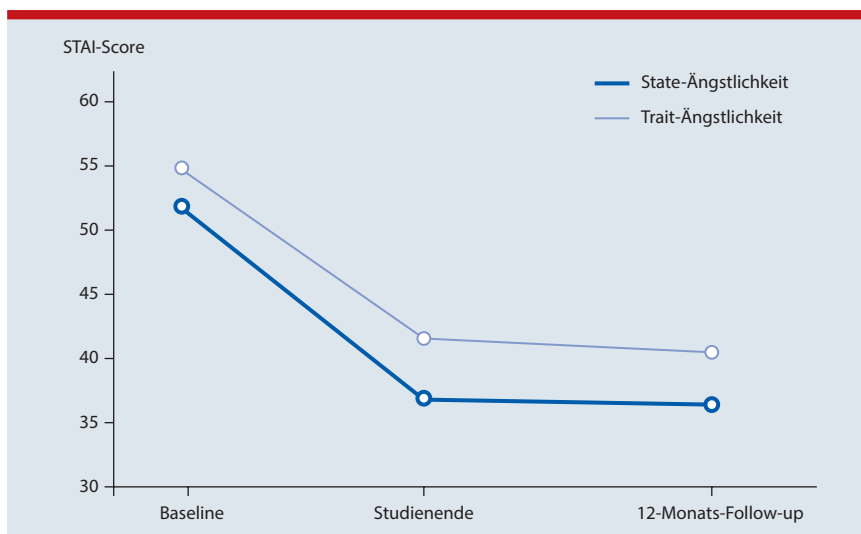


Abb. 1: Wirkungen einer LSD-unterstützten Psychotherapie auf die State-Trait-Angstinventar(STAI)-Scores von Patienten mit Ängsten aufgrund der Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung (mod. nach [5])

mung, aber auch geordneten Ablage dieser Inhalte im Gedächtnis zu gelangen. Kommt es zu einem traumatischen Erlebnis, überfordert dies die Verarbeitungskapazität des psychischen Systems, mit der Folge einer irregulären Verarbeitung und einer unsortierten, ungefilterten Ablage im Gedächtnis. Diese unverarbeiteten Gedächtnisinhalte drängen sich dann als gedächtnisimmanente Spannungssysteme in Gestalt von Albträumen oder Flashbacks auf, lösen Vermeidung und psychische Labilität aus und behindern so die Lebensführung der Betroffenen. Zumeist wird das Wiedererleben der schmerzhaften traumatischen Erinnerungen verhindert, indem das Gehirn das Furchtzentrum (Amygdala) aktiviert und dadurch das Aufkommen der Erinnerungen unterdrückt.

Wird nun MDMA gegeben, kommt es – auch bei Gesunden – zu einer Deaktivierung der Amygdala der linken Hemisphäre und einer Aktivierung des (bei PTBS geschwächten) Frontalkortex. Durch diese Veränderungen können traumatische Erinnerungen angstfrei ins Bewusstsein treten und erneut prozessiert werden. Ist dies geschehen, können sie „sortiert und geordnet“ im Gedächtnis abgelegt werden. Dadurch verlieren sie ihren Spannungscharakter und treten nicht mehr als Flashbacks, Albträume, Vermeidung und Labilität in Erscheinung.

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

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

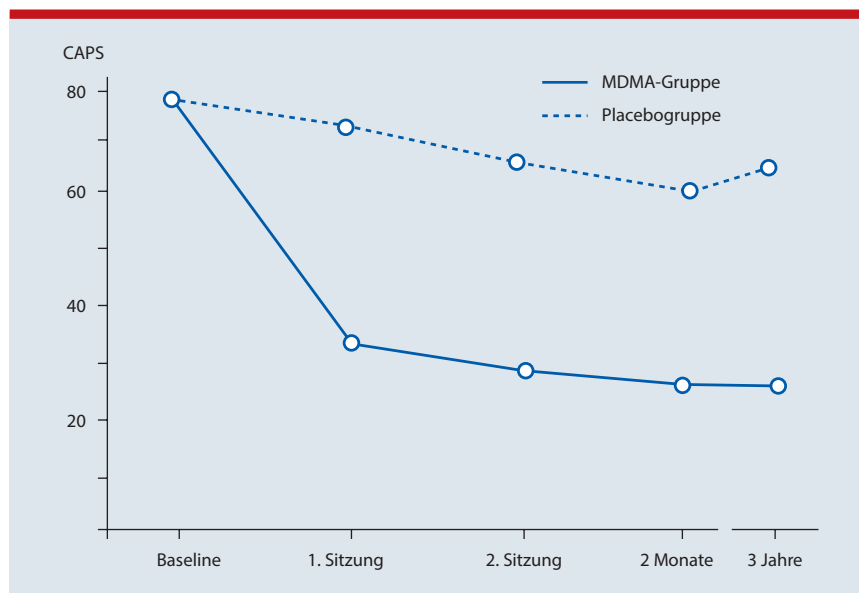


Abb. 2: Entwicklung von PTSD-Symptomscores (Clinician Administered PTSD Scale, CAPS) im Verlauf einer MDMA-unterstützten Psychotherapie, einschließlich einer drei Jahres-Follow-up-Erhebung (mod. nach [8])

Die obengenannten Studien stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung von MDMA zu einem unter bestimmten Bedingungen verschreibungsfähigen Medikament. Mittlerweile sind die Phase-II-Studien abgeschlossen und Phase-III-Studien, also die letzten Studien vor der Marktzulassung, angelaufen. Die Food and Drug Administration (FDA) hat aufgrund ihrer starken Wirksamkeit der MDMA-unterstützten Psychotherapie 2018 den Status einer „breakthrough therapy“ zuerkannt. Die Phase-III-Studien werden von der nicht kommerziellen Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) durchgeführt. Die Entwicklung von MDMA zum Medikament wird – trotz der enormen Kosten – ausschließlich durch Spenden finanziert. Ein Behandlungsmニュアル und eine curriculare Zusatzausbildung für approbierte Psychotherapeuten wurden von der FDA anerkannt. Auch in Europa wurden in diesem Jahr Phase-III-Studien bei den Arzneimittelbehörden eingereicht. Mit einer Marktzulassung ist in den USA 2022 und in Europa 2024 zu rechnen.

Ausblick

Einige der beschriebenen Methoden haben eine lange Vorgeschichte. Daher

stellen sie nichts wirklich Neues, Unbekanntes oder Unerprobtes dar. **Einen offensichtlichen Vorteil bieten sie dadurch**, dass die Substanzen nicht täglich und über Jahre gegeben werden müssen, sondern in der Regel wenige Gaben für eine dauerhafte Heilung ausreichen. Klinische Studien und die Grundlagenforschung weisen darauf hin, dass diese Substanzen auch für die Behandlung einer Reihe weiterer Indikationen, zum Beispiel psychosomatische Erkrankungen, Essstörungen oder Tabakabhängigkeit, geeignet sein könnten. In Gestalt der medikamentös unterstützten Psychotherapie könnte der alte Traum der Psychiatrie von einer synergistischen Verbindung von Pharmakotherapie und Psychotherapie in Erfüllung gehen.

Allerdings müssten sich die Angehörigen der psychiatrisch-psychotherapeutischen Profession nicht nur auf eine Umstellung von pharmakologischen Paradigmen einstellen, sondern auch auf eine Wende von der medikamentösen „Gefühlsunterdrückung“ (Antidepressiva, Tranquilizer, Neuroleptika) zu einer Therapie, die Gefühle, Imaginationstätigkeit, Denken und psychische Tiefendimensionen aktiviert. Mir scheint die Frage noch offen, inwieweit wir in der Lage sein werden, die herausfordernde

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

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

Synergie von psychisch aktivierenden Medikamenten im Kontext von Psychotherapien konstruktiv anzunehmen.

Fazit für die Praxis

Auch wenn bisher noch kein Zulassungsverfahren abgeschlossen wurde, ist absehbar, dass in den nächsten Jahren so-

wohl Psilocybin als auch MDMA für die Behandlung psychischer Störungen wie Angststörungen, Depressionen, PTSD und Abhängigkeitserkrankungen zugelassen werden (Tab. 1). Es scheint, dass diese Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie schon bald neue Therapieoptionen zur Verfügung stellen

wird, deren Anwendung allerdings klinischen Settings vorbehalten bleiben dürfte. Nicht unproblematisch dürfte der dafür nötige Wandel innerhalb der behandelnden Professionen von einer gefühlsmindernden Pharmakotherapie zu einer medikamentös unterstützten, gefühlsevozierenden Psychotherapie sein.

Literatur

www.springermedizin.de/dnp

Prof. Dr. med. Torsten Passie
 Medizinische Hochschule Hannover (apl.)
 Visiting Scientist am Dr. Senckenbergischen Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Goethe-Universität Frankfurt/Main
 E-Mail: dr.passie@gmx.de

