

Psilocybin als krankheitsmodifizierendes Arzneimittel

Ein salutogenetischer Ansatz in der Psychiatrie

Moritz Spangemacher*, Lea J. Mertens*, Luca V. Färber, Andrea Jungaberle, Henrik Jungaberle, Gerhard Gründer

Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim: Moritz Spangemacher, Lea J. Mertens, M.Sc.; Luca V. Färber, M.Sc.; Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim: Moritz Spangemacher

Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Standort Mannheim – Heidelberg – Ulm: Moritz Spangemacher, Lea J. Mertens, M.Sc.; Luca V. Färber, M.Sc.; Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

MIND Foundation, Berlin: Dr. med. Andrea Jungaberle, Dr. sc. hum. Henrik Jungaberle, Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

OVID Clinic, Berlin: Dr. med. Andrea Jungaberle, Dr. sc. hum. Henrik Jungaberle, Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

*Die Autorin und der Autor teilen sich die Erstautorenschaft

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Therapie mit sogenannten Psychedelika (zu diesen zählen beispielsweise Psilocybin oder Lysergsäurediethylamid, LSD) gehört aktuell zu den vielversprechendsten Entwicklungen der psychiatrischen Therapie. Da die bisher größte Evidenz für das in Pilzen der Gattung Psilocybe ubiquitär vorkommende Psilocybin vorliegt, konzentriert sich diese Übersicht auf diese Substanz.

Methode: Selektive Literaturrecherche im August 2024 für den Zeitraum seit 1969 in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect unter Verwendung der Schlüsselbegriffe („Psilocybin“) AND („Long Term Effects“) AND („Mental Disorders“). Der Fokus lag auf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs).

Ergebnisse: Die vorliegenden RCTs legen eine Wirksamkeit vor allem bei Depressionen, einschließlich therapieresistenter Depressionen, nahe. So wurden in den meisten Studien hohe Effektstärken (zum Beispiel Cohen's d von 0,67 bis 2,6) bei differierenden Nachbeobachtungszeiten und verwendeten Depressionsskalen ermittelt. Weitere Wirksamkeitshinweise finden sich bei Substanzgebrauchsstörungen (insbesondere Alkohol) sowie Angstsymptomatik bei lebensbedrohlichen somatischen Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs. Erste unkontrollierte Studien konnten auch bei anderen Indikationen signifikante Verbesserungen nach Gabe von Psilocybin nachweisen.

Schlussfolgerung: Die Therapie mit Psilocybin unterscheidet sich grundsätzlich von der klassischen Psychopharmakotherapie. Die potenziell transdiagnostische, schnelle und nachhaltige Wirksamkeit sowie die positive Wirkung auf Dimensionen der psychischen Gesundheit über die Symptomebene oder Psychopathologie hinaus lassen krankheitsmodifizierende und salutogenetische Wirkmechanismen vermuten. Bei der durch Psychedelika unterstützten Psychotherapie könnte es sich erstmals um eine krankheitsmodifizierende Therapie in der Psychiatrie handeln.

Zitierweise

Spangemacher M, Mertens LJ, Färber LV, Jungaberle A, Jungaberle H, Gründer G: Psilocybin as a disease-modifying drug—a salutogenic approach in psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 868–74. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0224

Die Behandlung von Menschen mit psychischen Erkrankungen erfolgt in Deutschland in mehr als 400 psychiatrischen und 250 psychosomatischen Kliniken mit circa 55 000 beziehungsweise 11 000 Betten. Die jährliche Fallzahl liegt bei fast einer Million, sie hat sich seit 1990 mehr als verdoppelt. In keiner anderen medizinischen Disziplin ist die Auslastung der Krankenhausbetten nur annähernd so hoch (etwa 95 %) (1). Hinzu kommt ein enges Netz von ambulanten Therapieangeboten, das den

noch den Bedarf nicht deckt. Die Antidepressiva-Verordnungszahlen haben sich seit 1990 nicht nur in Deutschland mehr als verdoppelt, circa 5 Millionen Deutsche nehmen zu jedem Zeitpunkt ein Antidepressivum ein, und ein Plateau ist nicht erreicht (2). Dabei sind die Prävalenzen für Depressionen und andere psychische Erkrankungen unverändert hoch (3), und gerade in den letzten 15 Jahren scheinen sie sogar bedeutsam zugenommen zu haben (4).

Gleichzeitig ist die Wirksamkeit der verfügbaren Antidepressiva allenfalls moderat (5). Unter naturalistischen Bedingungen sprechen weniger als 50 % der mit einem Selektiven Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI) behandelten Patientinnen und Patienten auf die Behandlung an, und nur 30 % erreichen

CME plus⁺

Dieser Beitrag wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammer anerkannt. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der 26.12.2025.

Die Teilnahme ist möglich unter cme.aerzteblatt.de

Tabelle 1

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit Psilocybin

Studie	Indikation	Behandlung	N	primärer Endpunkt [95%-KI]	Follow-up-Befunde
Rosenblat et al. 2024 (e1)	TRD (unipolar oder bipolar II)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: 25 mg Psilocybin*¹ Kontrolle: Warteliste*¹ 	30	Unterschied der Veränderung des MADRS nach 2 W: 6,6, Hedge's g = 1,1 [0,3; 1,8], p=0,005	bis zu 2 weitere offene Psilocybingaben nach dem primären Endpunkt bis 6 M; Erhalt des antidepressiven Effekts
Raison et al. 2023 (e2)	MD (unipolar)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: 25 mg Psilocybin*¹ Kontrolle: 100 mg Niacin*¹ 	104	Unterschied der Veränderung des MADRS nach 6 W: -12,3 [-17,5; -7,2], p < 0,001	
Goodwin et al. 2022 (e3)	TRD (unipolar)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe 1: 10 mg Psilocybin*¹ Experimentalgruppe 2: 25 mg Psilocybin*¹ Kontrolle: 1 mg Psilocybin*¹ 	233	Unterschiede der Veränderung des MADRS nach 3 W: 25 mg versus 1 mg: -6,6 [-10,2; -2,9], p < 0,001; 10 mg versus 1 mg: -2,5 [-6,2; 1,2], p=0,18	
von Rotz et al. 2023 (e4)	MD (unipolar)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: 0,215 mg/kg Psilocybin*¹ Kontrolle: Placebo*¹ 	52	Veränderung des MADRS/BDI nach 2 W in der Psilocybingruppe (im Vergleich zu Placebo): MADRS: -13,0 [-15,0; -1,3], Cohen's d=0,97, p=0,001, BDI: -13,2 [-13,4; -1,3], Cohen's d=0,67, p=0,019	
Bogenschutz et al. 2022 (e5)	ADD	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: Dosis 1: 25 mg/70 kg Psilocybin + CBT; Dosis 2: 25–40 mg/70 kg Psilocybin + CBT Kontrolle: Dosis 1: 50 mg Diphenhydramin + CBT; Dosis 2: 50–100 mg Diphenhydramin + CBT 	93	Unterschied in PHDD über 32 W: 13,9% [3,0; 24,7], p=0,01	
Davis et al. 2021 (e6) Gukasyan et al. 2022 (e7)	MD (unipolar)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: Dosis 1: 20 mg/70 kg Psilocybin*¹; Dosis 2: 30 mg/70 kg Psilocybin*¹ Kontrolle: Warteliste 	27	HAMD-17 in der Psilocybingruppe (im Vergleich zur Wartelistengruppe): 8,0 ± 7,1 nach 1 W, Cohen's d = 2,5 [1,4; 3,5], p < 0,001; 8,5 ± 5,7 nach 4 W, Cohen's d = 2,6 [1,5; 3,7],	Follow-up nach 12 M: N=24, 75% Response (HAMD-17), Within-Subject Cohen's d = 2,4 [1,6; 3,2]
Carhart et al. 2021 (e8) Erritzoe et al. 2024 (e9)	MD (unipolar)	<ul style="list-style-type: none"> Experimentalgruppe: 2 × 25 mg Psilocybin + Placebo (täglich)*¹ Kontrolle: 2 × 1 mg Psilocybin + Escitalopram (täglich)*¹ 	59	Unterschied der Veränderung des QIDS-SR-16 nach 6 W: 2,0 [-5,0; 0,9], p=0,17	Unterschied der Veränderung des QIDS-SR-16 nach 6 M (N=46): 1,51 [-1,35; 4,38], p=0,311; Vorteile von Psilocybin in Skalen zu Funktionalität, Wohlergehen
Griffiths et al. 2016 (e10)	LTI + Depression/Angst	<ul style="list-style-type: none"> Cross-Over Trial Experimentalgruppe: Dosis 1: 22 oder 30 mg/70 kg Psilocybin*¹; Dosis 2: 1 oder 3 mg/70 kg Psilocybin*¹ Kontrolle: Dosis 1: 1 oder 3 mg/70 kg Psilocybin*¹; Dosis 2: 22 oder 30 mg/70 kg Psilocybin*¹ 	51	HAMD-17 nach 5 W (Hochdosis-zuerst versus Niedrigdosis-zuerst): 6,64 versus 14,80 (p < 0,001), Cohen's d = 1,30; HAM-A nach 5 W (Hochdosis-zuerst versus Niedrigdosis-zuerst): 8,48 versus 16,64 (p < 0,001), Cohen's d = 1,23* ²	6 M-Follow-up HAMD-17: Hochdosis-zuerst: 6,23; Niedrigdosis-zuerst: 6,95, Within-Subject Vergleich zu Baseline: p < 0,001, Cohen's d = 2,98; 6 M-Follow-up HAM-A: Hochdosis-zuerst: 7,04; Niedrigdosis-zuerst: 7,95, Within-Subject Vergleich zu Baseline: p < 0,001, Cohen's d = 3,40* ²
Ross et al. 2016 (e11) Agin et al. 2020 (e12)	LTI + Depression/Angst	<ul style="list-style-type: none"> Cross-Over Trial Experimentalgruppe: Dosis 1: 0,3 mg/kg Psilocybin*¹; Dosis 2: 250 mg Niacin*¹ Kontrolle: Dosis 1: 250 mg Niacin*¹; Dosis 2: 0,3 mg/kg Psilocybin*¹ 	29	HADS Total nach 6 W (Hochdosis-zuerst versus Niacin-zuerst): p < 0,001, Cohen's d = 1,69; BDI Total nach 6 W (Hochdosis-zuerst versus Niacin-zuerst): p < 0,01, Cohen's d = 1,07* ²	6,5 M-Follow-up nach Cross-Over Response: ca. 80% auf BDI, Cohen's d = 1,42; 54 M-Follow-up: 60% Response auf BDI, Cohen's d = 1,44; HADS Total: 7,34, p < 0,001, Cohen's d = 1,89* ²

ADD, („addiction“) Suchterkrankungen; BDI, Beck Depression Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale;

HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD-17, Hamilton Rating Scale for Depression; KI, Konfidenzintervall;

LTI, lebensbedrohliche Erkrankungen; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MD, Major Depression, M, Monate; N, Stichprobengröße;

PHDD, „percentage heavy drinking days“; QIDS-SR-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology; TRD, behandlungsresistente Depression; W, Wochen

*¹ begleitende unterstützende Psychotherapie oder „psychological support“ mit Vorbereitungs- und Integrationssitzungen

*² kein primärer Endpunkt von den Autorinnen und Autoren deklariert, Selektion der gewählten Endpunkte aus Gründen der Vergleichbarkeit

eine Remission (6). Selbst wenn sich jedoch eine solche Remission auf den üblichen Ratingskalen abbildet, so spiegelt dies für viele Patientinnen und Patienten nicht einen Zustand von psychischer Gesundheit wider, in dem das Individuum ihre oder seine Fähigkeiten entwickeln, den Stress des Alltags bewältigen, produktiv arbeiten und einen Beitrag zu ihrer oder seiner Gemeinschaft leisten kann (7). Nach einer erfolglosen Depressionsbehandlung erreicht nur etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten nach Umstellung auf ein anderes Antidepressivum eine vollständige Remission (8). Selbst nach vier verschiedenen aufeinanderfolgenden Behandlungen erreichen nur zwei Drittel der Patientinnen und Patienten eine Remission, und die Rückfallraten sind hoch (8). Darüber hinaus erhalten viele Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen eine Langzeitbehandlung, obwohl diese ihre Symptome nur unzureichend kontrolliert und zu erheblichen Nebenwirkungen führt. Es gibt schließlich Hinweise, dass eine medikamentöse Behandlung zu einer Behandlungsresistenz führt (9), die sich bei 20–30 % der Patientinnen und Patienten im Behandlungsverlauf entwickelt (10). Auch kann der langfristige Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst werden; nach dem Absetzen eines Antidepressivums wird die Zeit bis zum Rezidiv gegenüber dem naturalistischen Krankheitsverlauf deutlich verkürzt (11). Nur eine oder einer von drei Patientinnen und Patienten schätzt den Nutzen eines Antidepressivums höher ein als die mit der Einnahme verbundenen Risiken und Nebenwirkungen (12).

Fast alle psychischen Erkrankungen gelten in pathogenetischer Sichtweise zudem als chronisch: Sind sie einmal eingetreten, gilt die Behandlung nach der Reduktion des akuten Leidens der Verhinderung des Rezidivs und erst in zweiter Linie der vollständigen Gesundung der Betroffenen.

Alle verfügbaren Psychopharmaka müssen als symptomatische Therapien betrachtet werden. Ihr Einsatz folgt der Annahme, dass psychischen Erkrankungen spezifische molekulare Dysfunktionen zugrunde liegen und dass diese mit einer kontinuierlichen medikamentösen Therapie behandelt werden können (in Analogie zum Beispiel zum Typ-1-Diabetes). Psychische Erkrankungen gelten nach diesem Konzept als „Stoffwechselstörungen des Gehirns“. „Klassische“ Antidepressiva aber beseitigen nicht die Ursache der Störung oder modifizieren grundsätzlich den Krankheitsverlauf. Dabei wird die lange vertretene Serotonin- beziehungsweise Monoaminhypothese der Depression, die nach der Entwicklung der gängigen Antidepressiva von deren Wirkmechanismus abgeleitet wurde und als ihren ätiologischen Ursprung einen Serotoninmangel postulierte, heute zunehmend in Zweifel gezogen (13). In der Behandlung psychischer Erkrankungen fehlt es jedoch an krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Ansätzen und einem salutogenetischen Gesamtkonzept. Krankheitsmodifikation impliziert dabei nicht nur die Behandlung der biologischen Ursachen einer Erkrankung, sondern auch die Reduktion der Mortalität sowie die langfristige Vermeidung von Hospitalisierungen (14). Salutogenese ist ein Konzept, das den Ursprung von Gesundheit erforscht und anstrebt, die Faktoren zu verstehen, die dazu beitragen, dass Menschen in der Gegenwart von Stressoren Resilienz entwickeln, die sie in die La-

ge versetzen gesund zu bleiben oder wieder gesund zu werden. Im Gegensatz zur Pathogenese, die sich mit der Entstehung von Krankheit befasst, betrachtet die Salutogenese die Quellen von Wohlbefinden und Gesundheit (15, 16).

Ausgerechnet klassische (oder serotonerge) Psychedelika könnten die Kriterien der Krankheitsmodifikation erfüllen. Bemerkenswert ist dies, weil deren Erforschung bereits vor mehr als siebzig Jahren begann und dann jahrzehntelang fast zum Stillstand kam, weil sie durch eine Regulierung mit Einordnung als „Schedule I Substances“ im Rahmen der UN Convention on Psychotropic Substances (Wien, 1971) als „Substanzen ohne evidenzbasierten medizinischen Nutzen“ deklariert wurden. Dementsprechend werden im deutschen Betäubungsmittelrecht Substanzen wie Psilocybin weiterhin als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel geführt. Klassische Psychedelika, zu denen Tryptamine wie Psilocybin gehören, können tiefgreifende Veränderungen der Wahrnehmung, des emotionalen Erlebens und des Bewusstseins induzieren (17). Pharmakologisch verbindet sie ihre hohe Bindungsaffinität und (partial)-agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor, die für die spezifischen psychedelischen Effekte wie zum Beispiel erhöhte Sinneswahrnehmung, Ich-Auflösung sowie intensivierete Emotionen, auch „psychedelische Erfahrung“ genannt, verantwortlich ist (18). Psilocybin (4-Phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamin) stellt den bedeutendsten psychoaktiven Wirkstoff in halluzinogenen Pilzen dar, insbesondere in jenen der Gattung der Kahlköpfe (Psilocybe), die weltweit in der Natur vorkommen. Natürliche psychedelische Substanzen werden von indigenen Kulturen seit mehreren Jahrtausenden in psychospirituellen und medizinischen Ritualen genutzt. Im Rahmen des Freizeitkonsums werden sie bis heute auch als Rauschmittel genutzt (17).

Klassische Psychedelika, dabei vor allem Psilocybin, werden aktuell zur Behandlung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen mit teilweise vielversprechenden Ergebnissen untersucht. Auch wenn methodische Schwächen wie die fehlende effektive Verblindung sowie bisher noch moderate Fallzahlen die Aussagekraft der bisherigen Evidenz schmälern, könnte es sich um eine der aussichtsreichsten Entwicklungen der letzten Jahrzehnte im Bereich der psychiatrischen Therapie handeln.

In mehreren Indikationen wurde beobachtet, dass die Qualität und Intensität der akuten subjektiven Erfahrung unter Psychedelika mit dem Therapieansprechen assoziiert sind (19). Aufgrund ihrer Kontextsensitivität (20) werden Psychedelika in aktuellen klinischen Studien immer in einem unterstützenden, psychotherapeutischen „Setting“ und unter therapeutischer Begleitung verabreicht. Inwieweit die psychotherapeutische Einbettung der medikamentösen Gabe und der regelhaft damit einhergehenden psychedelischen Erfahrung essenziell für deren Wirksamkeit ist, wird aktuell intensiv diskutiert. Ebenfalls unklar ist, welche Qualität der akuten Erfahrung förderlich ist und was die mittel- und langfristigen neurobiologischen Effekte der psychedelischen Erfahrung sind. Erste präklinische Daten zeigen, dass bei Mäusen nach Verabreichung von Psilocybin kritische Lernperioden, die zum Beispiel essen-

Tabelle 2

Zusätzliche kleinere klinische Studien mit Psilocybin in weiteren Indikationen

Studie	Indikation	Design	Behandlung	N	primärer Endpunkt [95%-KI]	Follow-up-Befunde
Agrawal et al. 2024 (e13)	LTI + Depression	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	30	Sicherheit und Verträglichkeit; MADRS-Veränderung nach 8 Wochen 19,1 [-22,3; -16,0], $p < 0,001$, Cohen's $d = 2,55$	MADRS-Veränderung nach 1 W bzw. 3 W = -17,8, Cohen's $d = 2,38$ bzw. -19,2 [-22,2; -16,3], $p < 0,001$, Cohen's $d = 2,52$
Peck et al. 2023 (e14)	AN	offen, 1 Dosierung*1	25 mg Psilocybin	10	Sicherheit und Verträglichkeit	EDE-Weight-Concern-Veränderung bis 4 W bzw. 12 W: $p = 0,036$, Cohen's $d = 0,78$ bzw. $p = 0,04$, Cohen's $d = 0,78$; EDE-Shape-Concern-Veränderung bis 4 W bzw. 12 W: $p = 0,036$, Cohen's $d = 0,78$ bzw. $p = 0,081$, Cohen's $d = 0,62$; EDE-Eating Concern nach 12 W: $p = 0,051$, Cohen's $d = 0,71$
Aaronson et al. 2023 (e15)	TRD (Bipolar II)	offen, 1 Dosierung*1	25 mg Psilocybin	15	Veränderung des MADRS nach 3 W: $-24 \pm 9,23$, $p < 0,001$ [-29,11; -18,89], Cohen's	Veränderung des MADRS nach 12 W: adjusted $p < 0,001$, [-33,19; -16,95], Cohen's
Lewis et al. 2023 (e16)	LTI + Depression	offen, 1 Dosierung*2	25 mg Psilocybin	12	Veränderung des HAMD17 nach 2 W: $-11,41$ $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,71$	Veränderung des HAMD17 nach 26 W: $-6,67$, $p = 0,006$, Cohen's $d = 1,28$
Schneier et al. 2023 (e17)	BDD	offen, 1 Dosierung*1	25 mg Psilocybin	12	Veränderung des BDD-YBOCS vom Ausgangswert von 1 W bis 12 W: $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,54$; nach 12 W: $-13,33$ [-3,43;	
Johnson et al. 2014/2017 (e18, e19)	ADD	offen, 2–3 Dosierungen + 19 Sitzungen Psychotherapie (CBT)	20 mg/70 kg – 30 mg/70 kg Psilocybin	15	Sicherheit und Verträglichkeit	12/15 (80 %) zeigten eine 7-Tagesabstinenz nach 6 Monaten
Moreno et al. 2006 (e20)	OCD	doppelblind, Crossover, 4 Dosierungen	Psilocybin mit mind. 1 W Abstand: 0,1 mg/kg; 0,2 mg/kg; 0,3 mg/kg; 0,025 mg/kg randomisiert	9	Sicherheit und Verträglichkeit; 23–100 % Reduktion des YBOCS-Scores bis 24 h nach Dosierung; signifikanter Zeiteffekt in RM ANOVA: $p = 0,046$, kein signifikanter Effekt der Dosierung	

ADD, („addiction“) Suchterkrankungen; AN, Anorexia nervosa; BDD, („body dysmorphic disorder“) körperdysmorphe Störung; EDE, „eating disorder examination“; h, Stunden; HAMD-17, Hamilton Rating Scale for Depression; KI, Konfidenzintervall; LTI, („life-threatening disease“) lebensbedrohliche Erkrankungen; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N, Stichprobengröße; OCD, („obsessive compulsive disorder“) Zwangsstörung; RM-ANOVA, „repeated measures analysis of variance“; TRD, („treatment-resistant depression“) behandlungsresistente Depression; YBOCS, „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale“; W, Wochen

*1 begleitende unterstützende Psychotherapie oder „psychological support“ mit Vorbereitungs- und Integrationssitzungen

*2 begleitende Gruppenpsychotherapie

ziell für die Entwicklung sozialer Kompetenzen sind, wieder geöffnet werden (21). Früh erlernte kognitive und emotionale Mechanismen können in diesem Sinne „neu erlernt“ werden. Es liegt nahe zu vermuten, dass beim Menschen nach der Einnahme in ähnlicher Weise ein therapeutisches Fenster geöffnet wird, in welchem analog zum Tier eine Art der Metaplastizität gefördert wird. Metaplastizität beschreibt, wie leicht oder schwer es für eine Synapse ist, neuroplastisch zu werden, abhängig von früheren Erfahrungen oder Aktivitäten. Beim Menschen gibt es zudem erste Hinweise, dass Psilocybin neurobiologisch grundlegend anders wirkt als SSRI (22, 23). Zwar haben auch SSRI neuroplastische Effekte (24), diese scheinen präklinisch aber deutlich weniger ausgeprägt als jene, die nach Psilocy-

bin zu beobachten sind (25, 26). Auch wenn die ursächlichen Kernfaktoren der meisten psychischen Erkrankungen noch größtenteils unbekannt sind, könnte dies die neurobiologische Grundlage eines distinkten, transdiagnostischen Effekts von Psilocybin sein, der letztendlich zu Krankheitsmodifikation führt. Dabei ist einzuräumen, dass auch klassische Psychopharmaka (zum Beispiel Antidepressiva, Antipsychotika), wahrscheinlich basierend auf ihren vielfältigen pharmakologischen Wirkungen, transdiagnostische Wirkungen entfalten, also gleiche Krankheitsdimensionen bei unterschiedlichen Erkrankungen günstig beeinflussen. In dieser selektiven Literaturübersicht wird die Studienlage zu Psilocybin bei der Behandlung psychischer Erkrankungen dargestellt.

Methodik

Im September 2024 erfolgte die Durchführung der Suche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect unter Verwendung der Schlüsselbegriffe („Psilocybin“) AND („Long Term Effects“) AND („Mental Disorders“). Bei der selektiven Auswahl der eingeschlossenen Studien wurde auf klinische, kontrollierte Studien fokussiert, um die Relevanz für die klinische Praxis zu gewährleisten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind im *eKasten* aufgeführt. Die Extraktion sowie Selektion der Daten erfolgte unabhängig voneinander durch zwei der Autorinnen und Autoren (MS und LM).

Ergebnisse

Von den ursprünglich ermittelten 161 Artikeln wurden 12 Artikel nach der Überprüfung von Titel, Zusammenfassung und Volltext eingeschlossen (*Tabelle 1*). Die aktuell größte Evidenz liegt für Psilocybin in der Behandlung von unipolaren depressiven Störungen, inklusive therapieresistenter Depression (TRD), vor (*Tabelle 1*). Weitere Wirksamkeitshinweise fanden sich in randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Substanzgebrauchsstörungen sowie Angsterkrankungen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen. Hier kam es gleichzeitig zu einer Besserung von depressiver Symptomatik und vice versa. Erste explorative offene Studien konnten auch bei anderen Indikationen signifikante Verbesserungen nach Psilocybin nachweisen (*Tabelle 2*).

Psilocybin führte bereits nach ein oder zwei Einzelgaben zu einer langfristigen Verbesserung der Depression für mindestens sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. In der bisher einzigen sechswöchigen Vergleichsstudie gegen ein klassisches Antidepressivum fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer zweimaligen Psilocybingabe und Escitalopram hinsichtlich der Verbesserung der depressiven Symptomatik (27). Dabei war die Psilocybintherapie der Behandlung mit Escitalopram in relevanten sekundären Outcomeparametern nach sechs Wochen überlegen. Dazu gehörten Maße zur Messung von Anhedonie, Wohlbefinden, psychischer Leistungsfähigkeit und Funktionalität. Auch in anderen Studien wurden signifikante positive Effekte von Psilocybin auf diese Krankheitsdimensionen gemessen (28).

Neben den Hinweisen auf eine schnell einsetzende antidepressive Wirkung (29) zeigen – im Gegensatz zum Beispiel zu (Es-)ketamin, bei dem verschiedene Studien zunehmend darauf hindeuten, dass eine Erhaltungstherapie notwendig ist (30, 31) – auch die ersten Langzeitnachsichtungen nach der Behandlung mit Psilocybin anhaltende Effekte zum Teil viele Monate nach der Behandlung. Die drei Follow-up-Studien, die Effektstärken berichteten, wiesen zudem auf vergleichbare Effektstärken im Vergleich zur Primärstudie nach bis zu 54 Monaten hin (*Tabelle 1*).

Hieraus leiten wir folgende Hypothese ab: Aufgrund des möglicherweise transdiagnostischen Wirkpotenzials, der in vielen Fällen langanhaltenden Wirksamkeit nach nur wenigen Einmalgaben ohne Notwendigkeit einer chronischen Medikation und der positiven Wirkung auf Parameter der psychischen Gesundheit und Funktionalität über die Psychopathologie hin-

naus, lässt sich vermuten, dass Psilocybin keinen störungsspezifischen und auf Symptomebene ansetzenden, sondern einen krankheitsmodifizierenden und salutogenetischen Wirkmechanismus hat.

Diskussion

Im Rahmen unserer Hypothese diskutieren wir im Folgenden, welche Rolle Psychotherapie, Kontext und Risiken der Behandlung spielen.

Psychedelika werden in den meisten derzeit laufenden klinischen Studien eingebettet in einen psychotherapeutischen Rahmen verabreicht. Historisch basiert dies auf den Therapieansätzen der psycholytischen (mehrfache Substanzgaben von niedrigen bis moderaten Dosen mit psychotherapeutischen Interventionen unter Substanzeinfluss, eingebettet in eine langfristige, psychodynamisch orientierte Psychotherapie) und der psychedelischen Therapie (hohe bis sehr hohe Dosen in Einmalgabe oder einiger weniger Applikationen mit dem Ziel, eine „mystische“ oder „peak“ Erfahrung zu erreichen) (20). In der Regel besteht diese Begleitung in modernen klinischen Studien aus einigen therapeutischen Sitzungen zur Vorbereitung auf die psychedelische Erfahrung, Begleitung während der akuten psychedelischen Erfahrung und der psychotherapeutischen Nachbereitung (32).

Psychotherapie kann allgemein definiert werden als bewusster und geplanter interaktioneller Prozess zur Beeinflussung von Verhaltensstörungen und Leidensstörungen mit psychologischen Mitteln in Richtung eines definierten Ziels mit wissenschaftlich evaluierten Techniken (33). Psychotherapie induziert und begleitet einen Veränderungs- und Lernprozess, um bestehendes psychisches Leiden langfristig zu lindern. Entsprechend könnte man Psychotherapie auch ohne Substanzen krankheitsmodifizierende Qualitäten zusprechen, was auch durch die in einigen Indikationen nachhaltigere Wirksamkeit von Psychotherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie unterstrichen wird (34).

Auch eine Pharmakotherapie wird immer in einem psychosozialen Kontext durchgeführt und in vielen Fällen gehört dazu eine psychotherapeutische Einbettung. Nach dem „Modell der ungerichteten Anfälligkeit für Veränderungen“ beeinflussen Antidepressiva, insbesondere serotonerge Antidepressiva, nicht per se die Stimmung (35). Vielmehr machen sie das Individuum durch die Erhöhung der neuronalen Plastizität sensitiver für den Einfluss der Umwelt. Dieses Modell legt nahe, dass eine Steigerung der serotonergen Neurotransmission nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Genesung von einer Depression erhöhen kann, sondern – in widrigen Umgebungen – auch das Risiko für die Entwicklung einer Psychopathologie erhöht. Die bidirektional erhöhte Kontextsensitivität gilt wahrscheinlich in besonderem Maße für die Therapie mit Psychedelika (20). Im Vergleich zur regulären Kombinationstherapie scheinen hier die biologischen Substanzeffekte psychotherapeutische und psychologische Wirkmechanismen zu ermöglichen und zu verstärken (20). Biologische Effekte sind neben der Erhöhung der Neuroplastizität insbesondere die akute Verminderung der thalamischen Filterfunktion und eine erhöhte Konnektivität von sonst funktionell

separierten Hirnarealen sowie eine Reduktion der Aktivität des sogenannten „Ruhenetzwerks“ (Default-Mode-Network, DMN), von dem man vermutet, dass es bei Depressionen im Sinne von ständigem selbstbezogenen, dysfunktionalen Gedankenkreisen und Ruminieren überaktiv ist (22). Psychologische Wirkmechanismen von Psychedelika sind zum Beispiel die Konfrontation mit biographischen Erlebnissen im Sinne einer Exposition, Erhöhung der psychologischen Flexibilität (36), ein verbesserter Zugriff auf Emotionen hin zu emotionalen Durchbruchserfahrungen (zum Beispiel dem Auflösen eines emotionalen Konflikts) oder das Einnehmen einer wohlwollenden und akzeptierenden Haltung gegenüber dem eigenen Selbst (37). Biologie und Psychologie wirken also bei der Therapie mit Psychedelika vermutlich untrennbar und synergistisch zusammen, um korrigierende Lernerfahrungen zu ermöglichen.

Im Rahmen dieser vermutlich erhöhten Plastizität erklärt sich auch, warum Psychedelika wie Psilocybin unzweifelhaft auch mit Risiken verbunden sind. Somatisch sind serotonerge Psychedelika insgesamt gut verträglich. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Blutdruckanstieg sind meistens moderat, transient und benötigen keine Intervention (38). Psychotische Störungen können durch Psychedelika induziert werden, in den selektierten Studien sind sie jedoch nicht aufgetreten. Rezente Zwillingstudien deuten darauf hin, dass das Risiko bisher überschätzt wurde (39). Besorgniserregendere und noch schlecht untersuchte Komplikationen sind vor allem die nicht häufigen, aber möglicherweise langfristigen, psychologischen Veränderungen wie Derealisations syndrome oder die „Halluzinogen Persistent Perception Disorder“ (HPPD), die mit persistierenden Veränderungen der Wahrnehmung einhergehen (40). Es muss noch untersucht werden, wann im Krankheitsverlauf die Behandlung mit Psilocybin nützlich und wann sie riskant ist. Weitere Fragen, die durch die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend beantwortet werden können, sind unter anderem, welche Patientinnen und Patienten von der Behandlung profitieren, ob eine mehrfache Gabe Vorteile gegenüber einer Einmalgabe bietet und welchen Einfluss Psilocybin auf Suizidalität hat.

Schlussfolgerung

Es gibt eine vielversprechende Evidenz für die Wirksamkeit von Psilocybin in der Behandlung verschiedener psychischer Erkrankungen. Die meiste Evidenz liegt in der Behandlung von depressiven Störungen vor. Die potenziell transdiagnostische, schnelle und nachhaltige Wirksamkeit sowie die positive Wirkung auf Dimensionen der psychischen Gesundheit über die Symptomebene oder Psychopathologie hinaus lassen krankheitsmodifizierende und salutogenetische Wirkmechanismen vermuten. Psilocybin, vor allem in Kombination mit Psychotherapie, könnte eine an Ursachen (psychologisch und biologisch) ansetzende Behandlung sein und aus diesem Grund nachhaltiger und tatsächlich kurativ wirken. Diese Hypothese wird in größeren Kohorten in langfristig angelegten Studien überprüft werden müssen (zum Beispiel durch Messung eines langfristigen Einflusses auf Mortalität und

Hospitalisierungen). Das Konzept der Krankheitsmodifikation sollte nicht zu dem Schluss führen, dass Psilocybin für alle Patientinnen und Patienten hilfreich sein wird. Zudem wird es für einige Erkrankungen (zum Beispiel psychotische Störungen) vermutlich auch kontraindiziert sein.

Die psychedelika-gestützte Psychotherapie könnte traditionelle psychiatrische Versorgungsstrukturen durchdringen, um sie zu transformieren. In einem Behandlungsmodell, das dem Konzept einer pharmakologisch erweiterten Salutogenese folgt, ist ein zentrales Ziel der Abschied von einer medikamentösen Dauerbehandlung von Krankheiten (mit dem Ziel der Vermeidung von Rezidiven) hin zu einem Fokus auf der Bildung und Förderung von Gesundheitsressourcen und Resilienz.

Förderung

Die Arbeit wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderkennzeichen 01EN2006 A/B).

Interessenkonflikt

MS ist Mitglied der DGPFPT und hat Sprecherhonorare von der MIND Foundation erhalten.

LJM ist Mitglied der DGPFPT (Vorstand) und der MIND Foundation.

AJ ist Mitgründerin und Gesellschafterin der OVID Health Systems GmbH, der OVID Clinic Berlin GmbH, der OVID Beteiligungsgesellschaft mbH, der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland).

HJ ist Mitgründer und Gesellschafter der MIND Foundation gGmbH, der OVID Health Systems GmbH und der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG (alle Berlin, Deutschland).

GG war in den letzten drei Jahren als Berater für AbbVie (Chicago, USA), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Köln, Deutschland), Johnson & Johnson (New Brunswick, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), MindMed (New York, USA), Otsuka (Chiyoda, Japan), Recordati (Mailand, Italien), Roche (Basel, Schweiz) und ROVI (Madrid, Spanien) tätig. Er war als Referent für Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Johnson & Johnson, Lundbeck, Otsuka und Recordati tätig. Er erhielt Forschungsunterstützung von Beckley Psytech (London, UK) und Boehringer Ingelheim. Er ist Mitgründer und/oder Gesellschafter der Mind and Brain Institute GmbH (Zornheim, Deutschland), der OVID Health Systems GmbH, der OVID Clinic Berlin GmbH, der OVID Beteiligungsgesellschaft mbH, der OVID Tagesklinik GmbH & Co. KG (alle Berlin, Deutschland) und der MIND Foundation gGmbH (Berlin, Deutschland). Er ist stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Psychedelische Forschung und Therapie (DGPFPT).

LVF erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 19.05.2024, revidierte Fassung angenommen: 14.10.2024

Anschrift des korrespondierenden Verfassers

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim
gerhard.gruender@zi-mannheim.de

Zitierweise

Spangemacher M, Mertens LJ, Färber LV, Jungaberle A, Jungaberle H, Gründer G: Psilocybin as a disease-modifying drug—a salutogenic approach in psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 868–74.
DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0224



Zusatzmaterial
Literatur, eLiteratur, eTabelle, eKasten:
www.aerzteblatt.de/m2024.0224 oder über QR-Code

Die englische Version des Artikels im Internet:
www.aerzteblatt-international.de

Psilocybin als krankheitsmodifizierendes Arzneimittel

Ein salutogenetischer Ansatz in der Psychiatrie

Moritz Spangemacher, Lea J. Mertens, Luca V. Färber, Andrea Jungaberle, Henrik Jungaberle, Gerhard Gründer

Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 868–74. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0224

Literatur

- Statistisches Bundesamt: Krankenhäuser nach Fachabteilungen, 2024. www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/krankenhaeuser-fa.html (last accessed on 10 September 2024).
- Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R: *Arzneiverordnungs-Report 2023*. Berlin, Heidelberg: Springer 2024.
- Ormel J, Hollon SD, Kessler RC, Cuijpers P, Monroe SM: More treatment but no less depression: the treatment-prevalence paradox. *Clin Psychol Rev* 2022; 91: 102111.
- McGrath JJ, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al.: Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *Lancet Psychiatry* 2023; 10: 668–81.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–66.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al.: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28–40.
- IsHak WW, Greenberg JM, Balayan K, et al.: Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2011; 19: 229–39.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–17.
- Fava GA: May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320970325.
- Berlim MT, Turecki G: Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 46–54.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B: Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 934–41.
- Sahker E, Furukawa TA, Luo Y, Ferreira ML, Okazaki K, Chevance A, et al.: Estimating the smallest worthwhile difference of antidepressants: a cross-sectional survey. *BMJ Ment Health* 2024; 27: e300919.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA: The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 3243–56.
- Ghaemi SN: Symptomatic versus disease-modifying effects of psychiatric drugs. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2022; 146: 251–7.
- Mittelmark MB, Bauer GF, Vaandrager L, Pelikan JM, Sagy S, Eriksson M, et al.: *The handbook of salutogenesis*. Springer 2022.
- Antonovsky A: *Health, stress and coping: new perspectives on mental and physical well-being*. San Francisco: Jossey-Bass 1979.
- Gründer G, Jungaberle H: The potential role of psychedelic drugs in mental health care of the future. *Pharmacopsychiatry* 2021; 54: 191–9.
- Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D: Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998; 9: 3897–902.
- Yaden DB, Griffiths RR: The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2021; 4: 568–72.
- Gründer G, Brand M, Mertens LJ, et al.: Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 231–6.
- Nardou R, Sawyer E, Song YJ, et al.: Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature* 2023; 618: 790–8.
- Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, et al.: Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature medicine* 2022; 28: 844–51.
- Deco G, Sanz Perl Y, Johnson S, Bource N, Carhart-Harris RL, Kringelbach ML: Different hierarchical reconfigurations in the brain by psilocybin and escitalopram for depression. *Nature Mental Health* 2024; 1–15.
- Reed MB, Vanicek T, Seiger R, et al.: Neuroplastic effects of a selective serotonin reuptake inhibitor in relearning and retrieval. *Neuroimage* 2021; 236: 118039.
- Moliner R, Gyrych M, Brunello CA, et al.: Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci* 2023; 26: 1032–41.
- Sekssaoui M, Bockaert J, Marin P, Bécamel C: Antidepressant-like effects of psychedelics in a chronic despair mouse model: is the 5-HT(2A) receptor the unique player? *Neuropsychopharmacology* 2024; 49: 747–56.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al.: Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402–11.
- Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al.: Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord* 2023; 327: 120–7.
- Gründer G, Brand M, Kärtner L, et al.: [Are psychedelics fast acting antidepressant agents?]. *Nervenarzt* 2022; 93: 254–62.
- Hurst KT, Vogeley A, Greenstein DK, et al.: Long-term follow-up of participants in ketamine clinical trials for mood disorders. *J Affect Disord* 2024; 357: 134–7.
- Reif A, Bitter I, Buyze J, et al.: Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. *N Engl J Med* 2023; 389: 1298–309.
- Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, Evens R, Gilles M, Jungaberle A: Methodological challenges in psychedelic drug trials: efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPISODE)—rationale and study design. *Neuroscience Applied* 2022; 1: 100104.
- Wirtz MA: *Dorsch. Lexikon der Psychologie. Psychotherapie*. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/psychotherapie> (last accessed on 28 October 2024).
- Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, et al.: Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry* 2023; 22: 105–15.
- Branchi I: The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 339–51.
- Doss MK, Považan M, Rosenberg MD et al.: Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 574.
- Gukasyan N, Nayak SM: Psychedelics, placebo effects, and set and setting: insights from common factors theory of psychotherapy. *Transcult Psychiatry* 2022; 59: 652–64.
- Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ: Adverse effects of psychedelics: from anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 258–72.
- Simonsson O, Mosing MA, Osika W, et al.: Adolescent psychedelic use and psychotic or manic symptoms. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 579–85.

40. Evans J, Robinson OC, Argyri EK, et al.: Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: a mixed methods study. *PLoS One* 2023; 18: e0293349.

eLiteratur

- e1. Rosenblat JD, Meshkat S, Doyle Z, et al.: Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: a randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med* 2024; 5: 190–200. e5.
- e2. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, et al.: Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Jama* 2023; 330: 843–53.
- e3. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al.: Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 2022; 387: 1637–48.
- e4. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, et al.: Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* 2023; 56: 101809.
- e5. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, 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; 79: 953–62.
- e6. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al.: Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 481–9.
- e7. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, et al.: Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 151–8.
- e8. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al.: Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402–11.
- e9. Erritzoe D, Barba T, Greenway KT, et al.: Effect of psilocybin versus escitalopram on depression symptom severity in patients with moderate-to-severe major depressive disorder: observational 6-month follow-up of a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine*, Volume 76, 102799.
- e10. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, 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.
- e11. Ross S, Bossis A, Guss J, 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.
- e12. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, 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.
- e13. Agrawal M, Richards W, Beaussant Y, et al.: Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer* 2024; 130: 1137–46.
- e14. Peck SK, Shao S, Gruen T, et al.: Psilocybin therapy for females with anorexia nervosa: a phase 1, open-label feasibility study. *Nat Med* 2023; 29: 1947–53.
- e15. Aaronson ST, van der Vaart A, Miller T, et al.: Single-dose synthetic psilocybin with psychotherapy for treatment-resistant bipolar type II major depressive episodes: a nonrandomized open-label trial. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 555–62.
- e16. Lewis BR, Garland EL, Byrne K, et al.: HOPE: a pilot study of psilocybin enhanced group psychotherapy in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2023; 66: 258–69.
- e17. Schneier FR, Feusner J, Wheaton MG, et al.: Pilot study of single-dose psilocybin for serotonin reuptake inhibitor-resistant body dysmorphic disorder. *J Psychiatr Res* 2023; 161: 364–70.
- e18. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR: Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 983–92.
- e19. 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.
- e20. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL: Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735–40.

eKasten

Literaturrecherche zur Selektion der Tabelle 1

- **Einschlusskriterien**
 - Es muss sich um eine klinische Studie am Menschen handeln, die Psilocybin zur Behandlung einer psychischen Erkrankung untersucht.
 - Die zu behandelnde psychische Erkrankung muss gemäß den Kriterien des ICD-10, ICD-11 und/oder DSM-V diagnostiziert worden sein.
 - Das primäre Ergebnis der Studie muss das Ansprechen auf die Therapie mit Psilocybin sein und explizit in der Studie benannt werden.
 - Die Studie muss eine randomisierte, doppel-verblindete und kontrollierte Studie sein. Eine Vergleichsgruppe muss vorhanden sein.
 - Die Kontrollsubstanz muss entweder ein aktives Placebo oder eine andere, therapeutisch wirksame Substanz sein.
 - Die Studie darf keine Mikro- oder Minidosierungsstudie sein. Die verabreichte Psilocybin-Dosis muss über 10 mg liegen und darf nicht häufiger als fünfmal während des Studienverlaufs verabreicht werden.
 - Follow-up-Studien (≥ 6 Monate nach Einnahme), die nach den Primärstudien publiziert wurden.
 - Die Studie muss zwischen 2000 und 2024 durchgeführt worden sein, um sicherzustellen, dass sie modernen klinischen Standards entspricht.
- **Ausschlusskriterien**
 - Studien, die ausschließlich an Tieren durchgeführt wurden, sind ausgeschlossen.
 - Abstracts, Duplikate oder Studien ohne vollständige Textveröffentlichung werden nicht berücksichtigt.
 - Studien, die vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, sind ausgeschlossen.
 - Studien, die nicht verblindet (open-label), nicht kontrolliert oder nicht randomisiert waren, werden ausgeschlossen.
 - Studien, die andere Psychedelika als Psilocybin untersuchen, sind ausgeschlossen.
 - Studien, die in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden, sind ausgeschlossen.

eTabelle

Suchaspekte/Suchstrings*

(„Hallucinogens“[Mesh] OR „Hallucinogens“ [Pharmacological Action] OR Hallucinogen*[tiab] OR Psychedelic*[tiab]) AND	A1 Psychedelics
(„Mental Disorders“[Mesh]) AND	A2 psychische Erkrankungen
(Psilocybin[Mesh] OR Psilocybin[tiab]) AND	A3 Psilocybin
„clinical trial“[pt] AND	Filter CT
(„follow“[All Fields] OR „followed“[All Fields] OR „following“[All Fields] OR „followings“[All Fields] OR „follows“[All Fields] OR „long-term“[All Fields] OR „follow-up“[All Fields])	Long-term effects

*PubMed oder Ovid Medline

PubMed: [tiab], [ti], [tw], [mh], [mh:noexp], [sh]

Ovid: Exp „...“/, (... OR ...)ti,ab,kf, (...) ADJ3 (...)

A1 and A2 and clinical trial: 492 (07.08.2024)

A1 and A2 and long-term effects and clinical trial: 161 (07.08.2024)

A3 and long-term effects: 425 (07.04.2024)

Fragen zu dem Beitrag aus Heft 26/2024:

Psilocybin als krankheitsmodifizierendes Arzneimittel

Einsendeschluss ist der 26.12.2025. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich.
Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie viele Menschen in Deutschland nehmen ein Antidepressivum ein?

- a) etwa 500 000
- b) etwa 1 Million
- c) etwa 3 Millionen
- d) etwa 5 Millionen
- e) etwa 9 Millionen

Frage Nr. 2

Wie hoch sind in etwa die Ansprech- und Remissionsraten der Patientinnen und Patienten bei Antidepressivabehandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) unter naturalistischen Bedingungen?

- a) etwa 15 % Ansprechrate und 10 % Remissionsrate
- b) etwa 20 % Ansprechrate und 15 % Remissionsrate
- c) etwa 50 % Ansprechrate und 30 % Remissionsrate
- d) etwa 70 % Ansprechrate und 50 % Remissionsrate
- e) etwa 90 % Ansprechrate und 70 % Remissionsrate

Frage Nr. 3

Für die klinische Anwendung von Psilocybin wurden in den letzten Jahren mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt. Welche Indikation gehört nicht zu den gelisteten, für die ein RCT mit Psilocybin durchgeführt wurde?

- a) therapieresistente Depression
- b) Schizophrenie
- c) Suchterkrankungen
- d) schwere Depression
- e) Angst in Zusammenhang mit lebensbedrohlicher Erkrankung

Frage Nr. 4

Welche Aussage zur Erforschung der Wirkung von Psilocybin trifft laut den Angaben im Artikel am ehesten zu?

- a) Durch die Einordnung als „Schedule I Substance“ war die Erforschung jahrzehntelang gehemmt.
- b) Die Erforschung von Psilocybin hat seit den 70er Jahren einen kontinuierlichen Aufschwung erfahren.
- c) Bis vor etwa 40 Jahren war die Substanz Psilocybin noch gar nicht bekannt.
- d) Durch die Einordnung als „Substanz ohne jegliche Wirkung“ war die Erforschung jahrzehntelang eingestellt worden.
- e) Psilocybin wurde erstmals vor etwa 10 Jahren synthetisch hergestellt und wird erst seitdem in seiner Wirkung erforscht.

Frage Nr. 5

Wie wird im Artikel der zeitliche Verlauf der antidepressiven Wirkung von Psilocybin beschrieben?

- a) Die Wirkung setzt erst nach mehreren Wochen der regelmäßigen Einnahme ein, wenn sich ein Spiegel aufgebaut hat.
- b) Die Wirkung setzt zwar schnell nach der ersten Einnahme ein, flaut aber bei den meisten Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten zwei Monate wieder ab.
- c) Die Wirkung setzt nach ein- bis zweimaliger Einnahme schnell ein und hält teilweise monatelang an.
- d) Die Wirkung setzt erst nach täglicher Einnahme über mindestens zwei Wochen ein und hält dann über Monate an.
- e) Die Wirkung setzt nach einmaliger Einnahme ein, hält aber nur ein bis zwei Wochen an, dann erfolgt die nächste Einnahme.

Frage Nr. 6**Welche neurobiologischen Effekte von Psilocybin werden im Artikel genannt?**

- a) erhöhte Aktivität in der Amygdala und Erhöhung der thalamischen Filterfunktion
- b) Verringerung der Neuroplastizität und Erhöhung der thalamischen Filterfunktion
- c) erhöhte Aktivität im Ruhenetzwerk (Default-Mode-Network) und verringerte Neuroplastizität
- d) verringerte Konnektivität zwischen sonst stark verbundenen Hirnarealen und erhöhte Aktivität in der Amygdala
- e) Erhöhung der Neuroplastizität und Verminderung der thalamischen Filterfunktion

Frage Nr. 7**Wofür steht im Artikel die Abkürzung HPPD?**

- a) „hallucinogen-induced permanent pain and distress“
- b) „hunger and permanent pain disorder“
- c) „hallucinogen Psilocybin perception disorder“
- d) „hallucinogen persistent perception disorder“
- e) „heat, persistent pain and distress“

Frage Nr. 8**Welches Risiko ist mit der Einnahme von Psilocybin verbunden und wird im Artikel thematisiert?**

- a) ein plötzlicher Herzstillstand
- b) eine Entgleisung eines bestehenden Diabetes mellitus
- c) die Entwicklung einer Psychopathologie
- d) das Auslösen einer retrograden Amnesie
- e) der langfristige Verlust des Geruchssinns

Frage Nr. 9**Im Artikel wird eine sechswöchige Vergleichsstudie zwischen Psilocybin und Escitalopram beschrieben. Welche Ergebnisse wurden nach sechs Wochen für Psilocybin im Vergleich zu Escitalopram berichtet?**

- a) eine geringfügige Unterlegenheit bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik, kein Unterschied bei Wohlbefinden und Funktionalität
- b) eine signifikante Überlegenheit bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik und Wohlbefinden
- c) kein Unterschied bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik, Unterlegenheit bei Anhedonie und Wohlbefinden
- d) weder ein Unterschied bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik noch bei Anhedonie und Wohlbefinden
- e) kein Unterschied bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik, Überlegenheit bei Anhedonie und Wohlbefinden

Frage Nr. 10**Welche Aussage zur Wirkung von Psychedelika trifft am ehesten zu?**

- a) Unter den psychotropen Substanzen sind Psychedelika die einzigen, für die bisher eine Erhöhung der neuronalen Plastizität angenommen wird.
- b) Das Therapieansprechen war laut Beobachtungen bei mehreren Indikationen mit der Qualität und Intensität der akuten subjektiven Erfahrung unter Psychedelika assoziiert.
- c) Während für SSRIs eine krankheitsmodifizierende Wirkung gezeigt werden konnte, wird dies für Psychedelika bisher nicht vermutet.
- d) Psychedelika zeigen eine geringe Bindungsaffinität und antagonistische Wirkung am 5-HT-2A-Rezeptor.
- e) Psychedelika wurden in bisherigen Studien meist in Kombination mit klassischen Antidepressiva – beispielsweise SSRIs – eingesetzt.