

Fallbeispiele zur Therapie der rezidivierenden Depression mit Psilocybin

Case reports on the therapy of recurrent depression with psilocybin

Autoren

Eva Maria Schindowski¹, Franz X. Vollenweider²

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 2 Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinik und Universität Zürich

Schlüsselwörter

Psilocybin, Psilocybin-assistierte Psychotherapie, rezidivierende Depression, Fallbeispiel, klinische Forschung, Compassionate-use-Therapie

Keywords

Psilocybin, psilocybin assisted psychotherapy, recurrent depression, case study, clinical research, compassionate use therapy

Bibliografie

Nervenheilkunde 2024; 43: 260–269

DOI 10.1055/a-2283-0221

ISSN 0722-1541

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Eva Maria Schindowski
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20251 Hamburg, Deutschland
e.schindowski@uke.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der Artikel stellt 2 Behandlungsverläufe von Patienten mit rezidivierender Depression gegenüber, welche mit Psilocybin behandelt wurden. Weltweit wächst stetig die Anzahl Studien, die die Verwendung von Psilocybin zur Behandlung von

Depressionen untersuchen und damit mehr und mehr das Interesse an dieser Therapieform. Während einige Kollegen aus dem Forschungsumfeld einen aktuellen „Hype“ um die Wirkung von Psychedelika bemerken, machen Patienten und ihre begleitenden Behandler sehr unterschiedliche Erfahrungen in der konkreten Anwendung der Substanz. Es gibt nur wenige detaillierte Beschreibungen von Langzeitverläufen, die Außenstehenden, die sonst keine Berührungspunkte mit der klinischen Anwendung im Forschungsrahmen oder in anderen legalen Settings haben, einen tieferen Einblick in diese Art der Therapie ermöglichen. Die hier genannten Fallbeispiele zeigen einerseits das enorme Potenzial von Psilocybin, das Leben depressiver Patienten positiv zu beeinflussen, andererseits sollte nicht vernachlässigt werden, dass es weiterhin Patienten gibt, die auch bei wiederholter Anwendung keinen langfristigen Nutzen erfahren.

ABSTRACT

The article compares 2 treatment outcomes of patients with recurrent depression who were treated with psilocybin. Worldwide, the number of studies investigating the use of psilocybin for the treatment of depression is steadily increasing, generating interest in this form of therapy more and more. While some colleagues in the research field have noticed a current “hype” surrounding the effects of psychedelics, patients and their accompanying therapists have very different experiences with the actual application of the substance. There are only a few detailed descriptions of long-term outcomes that provide outsiders, who otherwise have no contact with clinical application in a research or other legal setting, with a deeper insight into this type of therapy. The case reports mentioned here show, on the one hand, the potential of psilocybin to positively influence the lives of depressed patients, but on the other hand, it should not be ignored that there are still patients who do not experience long-term benefits even with repeated use.

Einleitung

Psilocybin wurde in der Behandlung der Depression bereits in den 1950er- und 1960er-Jahren intensiv beforscht und ist dann im weiteren Verlauf im Rahmen der Illegalisierung der Substanz zunehmend in Vergessenheit geraten. In den letzten 2 Jahrzehnten hat

die klinische Forschung zu Psilocybin wieder zugenommen, seit bald einem Jahrzehnt wird die Wirkung von Psilocybin auf Depression erneut beforscht. Die Anzahl untersuchter Patienten in klinischen Studien nimmt stetig zu, der Stand der Forschung deutet darauf hin, dass Psilocybin in der Behandlung der Depression eine

Rolle spielen kann. Psilocybin ist in den bis dato durchgeführten Studien einer Behandlung mit Placebo bzw. Warteliste überlegen und in einer Behandlung mit einem gängigen Antidepressivum zumindest gleichwertig gemessen worden [1]. Auf der Grundlage von mechanistischen Studien, die bei gesunden Individuen durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung einer mittleren Dosis von Psilocybin zu einer Verminderung der Kontrollmechanismen im Bereich der Emotionen und Kognition sowie zu einer Verbesserung sozialer Interaktionen führen kann [2]. Die Effektstärken von Psilocybin in den Studien zur Behandlung von Depression schwanken zwischen etwa 1 und 2,3 (Cohen's D, [3]), was erstaunlich hoch für psychiatrische Behandlungen, allerdings auch am ehesten den noch kleinen Fallzahlen und dem therapiemotivierten Patientenklientel in den Studien zuzuschreiben ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Erwartung der Patienten hinsichtlich der Substanzwirkung – zusammen mit anderen Faktoren wie z. B. der therapeutischen Beziehung – einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben kann. Eine häufig diskutierte Problematik in der Literatur betrifft die mögliche Verfälschung des Verblindungsprozesses in placebokontrollierten Studien mit Psychedelika infolge der in den meisten Fällen deutlich spürbaren akuten Effekte der Substanz. Es wird kritisiert, dass durch die dadurch erfolgende „Entblindung“ die tatsächliche Wirkung der verabreichten Substanz verstärkt wird, was wiederum zu einer Überschätzung des therapeutischen Potenzials führen kann.

Es gibt wenig En-Detail-Einzelfallberichte aus dem deutschsprachigen Raum, welche einen tieferen Einblick in diese Behandlungsform ermöglichen und damit die Chancen als auch die Fallstricke und Herausforderungen, vor die Patienten und Therapeuten gestellt werden, näher beleuchten. Die Autoren sind der Ansicht, dass es diesen Einblick in die klinische Forschung bzw. legale therapeutische Anwendung braucht, damit Außenstehende ein sowohl umfassendes als auch realistisches Bild von dieser Art der Therapie erhalten.

Die in den Fallbeispielen vorgestellten Patienten konnte die Erstautorin im Rahmen von klinischer Forschung zu Psilocybin bei Depression ärztlich-therapeutisch begleiten. Die Zürcher Studie [4], an der 52 Patienten mit Majorer Depression teilnahmen, fand vom April 2019 bis April 2022 statt. Die Teilnehmer erhielten doppelblind entweder eine mittlere Dosis Psilocybin oder Placebo, begleitet von psychologischem Support. Neben der Evaluierung der antidepressiven Wirkung wurde untersucht, inwieweit die Substanz die Emotionalität (und ihre Regulation) sowie die Selbstregulation beeinflusst. Die Instruktion an die Patienten während der Verabreichung der Substanz umfasste in erster Linie, sich zu entspannen, eine introspektive Haltung einzunehmen und aufkommenden Emotionen und Gedanken möglichst mit Akzeptanz zu begegnen. Die anschließende Integration der Substanzerfahrung wurde anschließend in weiteren Sitzungen vertiefend behandelt, wenn auch davon ausgegangen werden kann, dass diese bereits unmittelbar nach Abklingen der Wirkung beginnt.

Von den 26 Patienten, die in der Studie Psilocybin erhalten hatten, erfüllten 14 (54%) 2 Wochen nach Substanzgabe die Remissionskriterien. (Dies bedeutete eine durchschnittliche Reduktion im BDI um 13,2 Punkte, $p=0,019$, sowie im MADRS um 13 Punkte, $p=0,0011$). Dass sich über die Hälfte der Patienten 2 Wochen nach Einnahme des Psilocybins in Remission befanden, heißt auch, dass

es fast der Hälfte der Patienten, welche Psilocybin erhalten hatten, anders erging. Auch die Verläufe nach Abklingen der Akutwirkung des Psilocybins und über den 2-Wochen-Beobachtungszeitraum hinaus gestalteten sich höchst unterschiedlich. Einer der hier beschriebenen Patienten nahm nach Abschluss der Studie noch im Rahmen einer Einzelbewilligung für eine Psilocybin-Anwendung 3 weitere Behandlungen mit Psilocybin im Rahmen einer Compassionate-use-Therapie wahr. Hier fällt der Umstand des Verblindens weg, sodass Patienten mit einer anderen Erwartungshaltung in die Therapie kommen. Zudem ist der Patient in einen umfangreichen psychotherapeutischen Kontext eingebunden, eine (ggf. installierte) ambulante Psychotherapie findet zwischen den Verabreichungen der Substanz statt.

Fallbeispiel 1

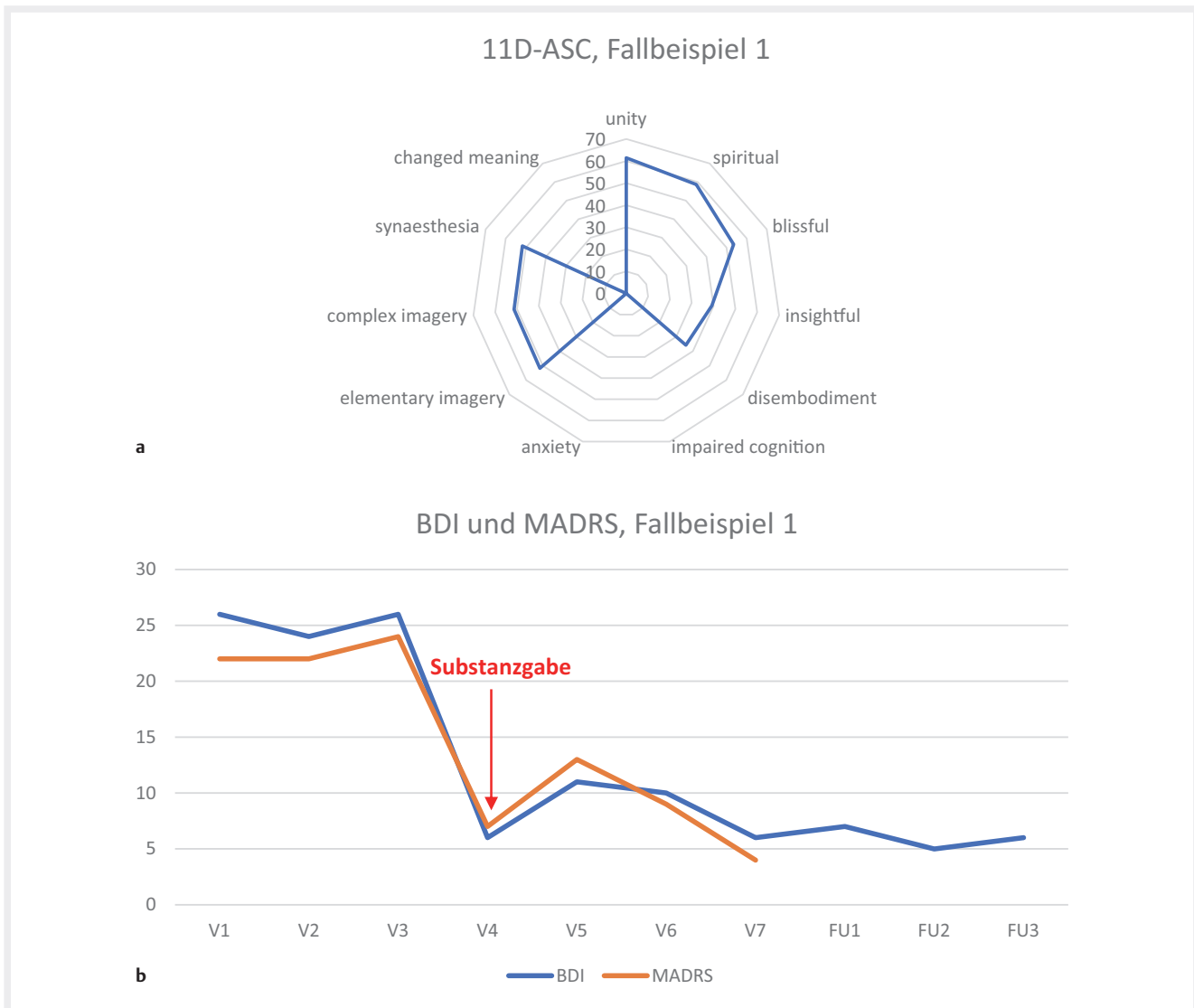
Vorgeschichte

Im ersten Fallbeispiel handelt es sich um eine Patientin, die zu Beginn der an der Universität Zürich durchgeführten Studie 26 Jahre alt war, damals in einer Partnerschaft und kinderlos. Sie gab an, seit dem 15. Lebensjahr unter wiederkehrenden depressiven Episoden zu leiden. Im Laufe der Jahre hätten die Symptome an Schweregrad zugenommen und kurz vor Studienbeginn ihren Höhepunkt in Form einer mittelgradig ausgeprägten depressiven Episode erreicht. Darüber hinaus berichtete sie, dass sie vor 8 Jahren eine Essstörung (Anorexie) entwickelt hatte und deshalb in der Vergangenheit stationär behandelt werden musste. In der Screening-Untersuchung der Studie konnte das Vorliegen einer Essstörung ausgeschlossen werden und die Patientin berichtete, sie sei seit 5 Jahren wieder normalgewichtig. In den Jahren vor Teilnahme an der Studie hatte sie eine Reihe von Antidepressiva (7 Antidepressiva insgesamt, 4 Wirkmechanismen) ausprobiert und die letzte antidepressive Medikation etwa 2 Jahre vor der Studieneinschluss abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses befand sich die Patientin nicht in einer Psychotherapie. In der Vergangenheit hatte zeitweise eine begleitende Psychotherapie stattgefunden, die die Patientin als eher supportiv während der früher bestehenden Essstörung wahrgenommen habe. Die Patientin war zu Studieneinschluss Psychedelika-naiv, konsumierte bis auf einmal im Monat wenig Alkohol und keine Substanzen, auch kein Nikotin.

Behandlungsverlauf im Studienrahmen

Im Rahmen der Vorbereitung auf die Substanzsitzung erfolgte neben der Vermittlung fundierten Wissens über Psilocybin und dessen Wirksamkeit eine Exploration der Vorstellungen und Erwartungen der Patientin hinsichtlich der Behandlung. Die Patientin wurde dazu angeleitet, konkrete Therapieziele zu formulieren, die später als zentrale Leitlinien für die therapeutische Arbeit dienen sollten. Ein zentraler Aspekt im Rahmen der Vorbereitung bestand im Fall der Patientin darin, dass sie äußerte, Schwierigkeiten zu haben schien, ihre eigenen Leistungen zu würdigen und sich in sozialen Kontexten, z. B. an der Universität oder im Kreis ihrer Bekanntschaften, zugehörig zu fühlen.

In der Formulierung der Therapieziele äußerte die Patientin den Wunsch, dass sie stolz und zufrieden mit ihren bisher erbrachten Leistungen im Studium sein möchte und äußerte das Bedürfnis,



► **Abb. 1** **a** 11D-ASC: Summenwerte auf den 11 Skalen des 11 Dimensional Altered States of Consciousness. **b** BDI- und MADRS-Summenwerte von Patientin 1 über den Therapieverlauf der Zürcher Studie sowie in den Follow-Up-Fragebögen der Studie. V1-V7: Visite 1 bis 7, FU1-FU3: Follow-Up 1 bis 3 Monate, BDI: Beck's Depression Inventory, MADRS: Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale.

mehr Vertrauen in Menschen zu haben und sich stärker mit anderen Menschen verbunden zu fühlen sowie tragfähige Freundschaften aufzubauen. Des Weiteren wollte sie mehr den Moment genießen können und sich auch auf andere Dinge als das Studium einlassen können.

Am Tag der Substanzgabe zeigte die Patientin eine offene Erwartungshaltung bzgl. der Sitzung sowie wenig Ängste. Nach der Einnahme der psilocybinhaltigen Kapseln (0,215 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend 13 mg im Falle der Patientin) berichtete sie über mehr als eine Stunde lang keinerlei Veränderungen. Für kurze Zeit beschäftigte sie der Gedanke, ob möglicherweise ein Placebo verabreicht worden sei. Nach etwa 1 Stunde und 20 Minuten brach dann plötzlich eine veränderte Körperwahrnehmung auf: Ihre Gliedmaßen fühlten sich warm und schwer an und die Patientin berichtete über das Gefühl, in das Sofapolster eingezogen zu werden. Im weiteren Verlauf lag die Patientin den Großteil der Zeit mit verschlossenen Augen auf dem Rücken, in intermittieren-

den kurzen Kontaktaufnahmen wirkte sie ruhig und allenfalls etwas erschöpft. Sie berichtete später, dass sie währenddessen wenig im Stande war zu kommunizieren und dass dieser Zustand auch mit einer gewissen Scham verbunden gewesen sei. Die ausgeprägten Veränderungen auf Ebene des Bewusstseins wurden in dem von ihr nach Abklingen der Wirkung ausgefüllten 11D-ASC-Fragebogen (Fragebogen zur Erhebung veränderter Bewusstseinszustände) deutlich (► **Abb. 1a**).

Am Tag nach der Substanzsitzung kontaktierte die Patientin das Studienteam per E-Mail, um über ihren psychischen Zustand, der von Gefühlen von Trauer, Verlust und innerer Leere geprägt war, zu berichten und um Rat zu bitten. Mit der Patientin gemeinsam wurden die als belastend erlebten Gefühle genauer exploriert und sie wurde ermutigt, diese nicht zu versuchen zu verdrängen. Die weiteren Sitzungen zur Integration der Substanzsitzung verliefen positiv und wurden von der Patientin als hilfreich empfunden. Selbst schwierige Themen wie z. B. eine vorhandene Trennungs-

angst waren gut zu bearbeiten. Auffallend war zudem das starke Interesse und die Neugierde, mit der sich die Patientin nach potenziellen Wirkungsmechanismen und Hintergründen zu psychedelischen Substanzen erkundigte.

Insgesamt lässt sich über den Erhebungszeitraum der Studie zusammenfassen, dass die Depression zum Ende der psychotherapeutischen Begleitung (Visite 7, 14 Tage nach Einnahme des Psilocybins) nicht mehr messbar war, dieser Remissionszustand blieb über die gesamte Nachbeobachtungsphase hinweg stabil. ► **Abb. 1b** zeigt den Verlauf der BDI- und MADRS-Summenwerte über den Studienverlauf hinweg bis zur letzten Follow-Up-Erhebung nach 6 Monaten. Im Rahmen des 6-Monats-Follow-Ups nahm die Patientin erneut Kontakt mit dem Studienteam Kontakt auf und beschrieb ausführlich Veränderungen, die sie seit der Substanzeinnahme an sich bemerkt hatte und die sie als „frühe“ und „späte“ Veränderungen nach Psilocybin bezeichnete.

Zu den frühen Veränderungen beschrieb sie, dass sie in den ersten Tagen nach der Behandlung Appetitlosigkeit und eine Veränderung ihres Schlafmusters feststellte, die sich jedoch relativ schnell wieder normalisierte. Sie bemerkte, dass alltägliche Dinge an Bedeutung verloren und sie sich verstärkt mit Fragen nach dem Sinn des Lebens und philosophischen Themen beschäftigte. Sie berichtete zudem von einem enormen Redebedürfnis und einem starken Wunsch, stundenlang mit anderen Personen über ihre eigenen Erfahrungen und die aufkommenden Fragen zu diskutieren. Des Weiteren empfand sie einen starken Tatendrang und eine gesteigerte Energie, sei jedoch froh gewesen, dass sie nicht direkt alle ihre Ideen umgesetzt hat. Bei der Schilderung ihrer Erfahrungen nach der Psilocybin-Behandlung gab die Patientin an, dass sie das Gefühl hatte, ihr Horizont habe sich erheblich erweitert. Sie bemerkte, dass es ihr plötzlich viel leichter fiel, alles aus einer gewissen Distanz zu betrachten, jedoch fühlte sie sich in den ersten Tagen auch etwas entrückt von ihrer üblichen Wahrnehmung. Die Patientin berichtete, dass ihr manche Personen bekannt vorkamen und sie wiederholt das Gefühl hatte, dass sie eigentlich fremde Menschen von irgendwoher kannte. Glücklicherweise habe sich dieses Gefühl wieder gelegt, da es sie etwas verunsicherte. Weiterhin bemerkte sie ein geringeres Interesse an Filmen, Serien und Fiktion in Büchern. Als positiv erlebte sie, dass sie sich sichtbarer für andere Menschen fühlte und ein verbessertes Körpergefühl erlebte.

Bezüglich der längerfristigen Veränderungen, welche sie 6 Monate nach Substanzgabe noch auf die Wirkung des Psilocybins zurückführte, schilderte sie insbesondere als positiv, dass sie mehr innere Ruhe und Widerstandsfähigkeit spüre und ihr Denken von Zuversicht und Optimismus geprägt sei. Des Weiteren gab sie an, dass sich ihre Gedanken flexibler gestalteten und dass sie in der Lage sei, sich selbst bei dysfunktionalen Gedanken ein mentales „Stoppschild“ zu setzen. Darüber hinaus stellte sie fest, dass sie weiterhin mehr Geduld, Verständnis und Empathie für andere aufbringen konnte sowie dass sie in Gesprächen mit Freunden differenzierter agierte. Sie berichtete von einer gesteigerten Freude an Musik sowie von einem Gefühl des Abschlusses in Bezug auf ihre Vergangenheit. Des Weiteren gab sie an, dass sich ihr Weltbild und ihr Konzept der Realität verändert hatten. Sie erklärte, dass es ihr nun klarer sei, was sie möchte und was nicht, und dass sie diese Wünsche auch eher kommuniziere. Zudem hätten sich ihre Prioritäten im Leben etwas verschoben. Sie schätze nun gemeinsame

Erlebnisse, gute Gespräche mit anderen Menschen und Zeit in der Natur mehr als früher. Eine für sie interessante Auswirkung sei, dass sie seit der Studie komplett auf alkoholische Getränke verzichtet habe. Obwohl sie zuvor nur in sozialen Zusammenhängen ein Glas Wein getrunken hätte, empfinde sie die Wirkung von Alkohol jetzt als Gegensatz zur Wirkung von Psilocybin. Sie beschrieb, dass der Konsum von Alkohol ihr das Gefühl gebe, dass ihr Horizont eingeschränkt werde. Aus folgender Aussage der Patientin kann wohl am ehesten geschlossen werden, dass sie ein Gefühl von Selbstwirksamkeit bzw. das Gefühl, etwas Positives zur Welt beitragen zu können, wiedererlangt hatte: „Mir ist es ein sehr großes Anliegen, mit allen Mitteln zu versuchen, Gutes in der Welt zu bewirken. Auch wenn die meisten meiner Ideen wohl zu utopisch anmuten, bin ich überzeugt, auf irgendeine Weise etwas mehr Licht in diese Welt bringen zu können.“

Als besonders herausragenden Effekt beschrieb die Patientin ihre gesteigerte Dankbarkeit für die Natur: „Dies ist der wohl stärkste Effekt. Auch wenn ich zuvor schon eine wertschätzende Haltung gegenüber der Natur hatte, so steigerte sich dieses Gefühl in eine überwältigende Dankbarkeit und Anerkennung für die gesamte Natur mit all ihren Lebewesen. An meinen freien Tagen packe ich jede Gelegenheit für Wanderungen und Ausflüge in die Berge oder an Seen/Flüsse, egal, ob es regnet und ob mit oder ohne Begleitung. Mein Hund konnte dabei auch von unzähligen Extratouren profitieren. Zusätzlich habe ich die Freude am Fotografieren neuentdeckt. Kaum etwas verschafft mir heutzutage eine derartige Entspannung. Dazu kommt, dass der diesjährige Herbst an spektakulären Sonnenuntergängen wohl kaum mehr zu überbieten war. Und was gibt es Schöneres als eine farbige Herbstlandschaft getaucht in das orangene Licht der untergehenden Sonne?“

Durch einen erneuten, kürzlich stattgehabten Kontakt mit der Patientin (Januar 2024), fast 5 Jahre nach der einmaligen Einnahme von Psilocybin, konnten Informationen über ihren psychischen Zustand gewonnen werden. Es sei angemerkt, dass sie in der Zwischenzeit keine zusätzliche medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung erhalten hat. Die Patientin schilderte, dass sie seit der Einnahme von Psilocybin – unter Berücksichtigung, dass dies möglicherweise nicht die alleinige Ursache sei – keine mittel- oder schwergradigen depressiven Episoden mehr durchgemacht habe. Sie berichtete insgesamt von einer durchweg guten Befindlichkeit und einer positiven persönlichen Entwicklung, wobei sie erneut besonders betonte, dass ihre Liebe zur Natur durch die Erfahrung mit Psilocybin vertieft und weiterentwickelt worden sei.

Fallbeispiel 2

Vorgeschichte

Der zweite Patient, der hier vorgestellt werden soll, war zu Studieneinschluss 37 Jahre alt, in einer Partnerschaft und kinderlos. Er berichtete seit seiner Jugend unter rezidivierender Depression zu leiden. Es habe schon schwergradige Episoden und teilweise lebensverneinende Gedanken gegeben, ohne dass es jemals zu handlungsbestimmender Suizidalität gekommen sei. Bis zur Teilnahme an der Studie habe es mehrere Behandlungsversuche mit Antidepressiva gegeben (mindestens 5) und es seien Augmentationsstrategien (Lithium, Quetiapin) versucht worden, außerdem habe er

eine Behandlung mit Ketamin hinter sich. Insgesamt habe es unter den stattgehabten Behandlungen nur kurzzeitige Phasen der Besserung der Symptomatik erfahren und/oder es habe nicht tolerierbare Nebenwirkungen (u. a. Gewichtszunahme, beeinträchtigte Libido) gegeben. Vor Studienbeginn wurde der Patient mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer behandelt, welcher gemäß Studienprotokoll mit einem Mindestabstand von 14 Tagen vor Psilocybingabe ausgeschlossen werden musste. Unter dieser Medikation wies der Patient eine mittelgradige Depression auf. Es habe in der Vergangenheit sowie zu Studieneinschluss diverse Versuche psychotherapeutischer Behandlung in verschiedenen Settings (ambulant/stationär, individuelle und Gruppentherapie) gegeben, auch alternative Therapien wie traditionelle chinesische Medizin (TCM) wurden probiert.

Seit 2013 habe sich der depressive Zustand des Patienten zunehmend chronifiziert und begann seine Arbeitsfähigkeit zu beeinträchtigen, sodass er sein Arbeitspensum anpassen müssen. Es ist erwähnenswert, dass der Patient in seinen frühen 20er-Jahren Opfer schwerer Körperverletzung geworden ist, was zu PTBS-Symptomen geführt hatte. Diese konnten erfolgreich behandelt werden und spielten zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie keine Rolle mehr, wie die Screening-Untersuchung eingangs bestätigen konnte.

Behandlungsverlauf im Studienrahmen

Auch dieser Patient wurde angehalten, als Vorbereitung auf die Psilocybineinnahme Therapieziele zu formulieren und sich mit möglichen Hindernissen bei der Zielerreichung auseinandersetzen. Die Therapieziele bezogen sich auf 2 Aspekte im Leben des Patienten. Das erste Ziel bestand darin, seine persönliche Entwicklung und Selbstentfaltung sowohl im beruflichen als auch im privaten Bereich zu fördern, das Leben mehr nach seinen eigenen Bedürfnissen auszurichten. Das zweite Ziel beinhaltete das Wiedererlangen von Vertrauen in andere Menschen sowie die Fähigkeit, deren Verhalten besser zu akzeptieren. Als Hindernisse bei der Umsetzung seiner Therapieziele sah er insbesondere hohe Erwartungen an sich selbst und andere. Außerdem rege er sich oft über Kleinigkeiten auf bzw. ärgere sich, er habe das Gefühl, dass er unfähig sei, sich von Personen bzw. Situationen, die in ihm negative Gefühle auslösen, zu distanzieren.

Bis zum Substanztag hatte der Patient nach Einschätzung der Behandlerin eine recht starke Hoffnung auf Besserung durch die psilocybinassistierte Therapie. Informationen über positive Therapieverläufe aus der Forschung waren ihm bekannt. Es gab allerdings gewisse Bedenken, in die Placebogruppe randomisiert werden zu können. Schließlich nahm der Patient am Substanztag die Kapseln mit dem ihm unbekanntem Inhalt (in seinem Fall 19 mg Placebo oder Psilocybin) ein.

Nachdem er eine gewisse Zeit lang über wenig Veränderungen in seinem Befinden berichten konnte, übermannte ihn zwischen 1 und 1,5 Stunden nach der Einnahme ein massives, überwältigendes Gefühl der Enttäuschung. Er meinte, er sei der Überzeugung, Placebo erhalten zu haben. Er machte auf seine Behandlerin einen tieftraurigen und resignierten Eindruck, kämpfte mit den Tränen, war nicht im Stande sich viel mitzuteilen. In dieser Sitzung wurde therapeutisch in erster Linie versucht, das heftige Gefühl der Enttäuschung in irgendeiner Form zu containen. Im 11D-ASC

zeigten sich minimale Veränderungen auf Ebene des Bewusstseins (► **Abb. 2a**), zu denen anzumerken ist, dass der Patient sie zu gegebenem Zeitpunkt nicht einer Substanzwirkung, sondern seiner eigenen Psyche zuschrieb.

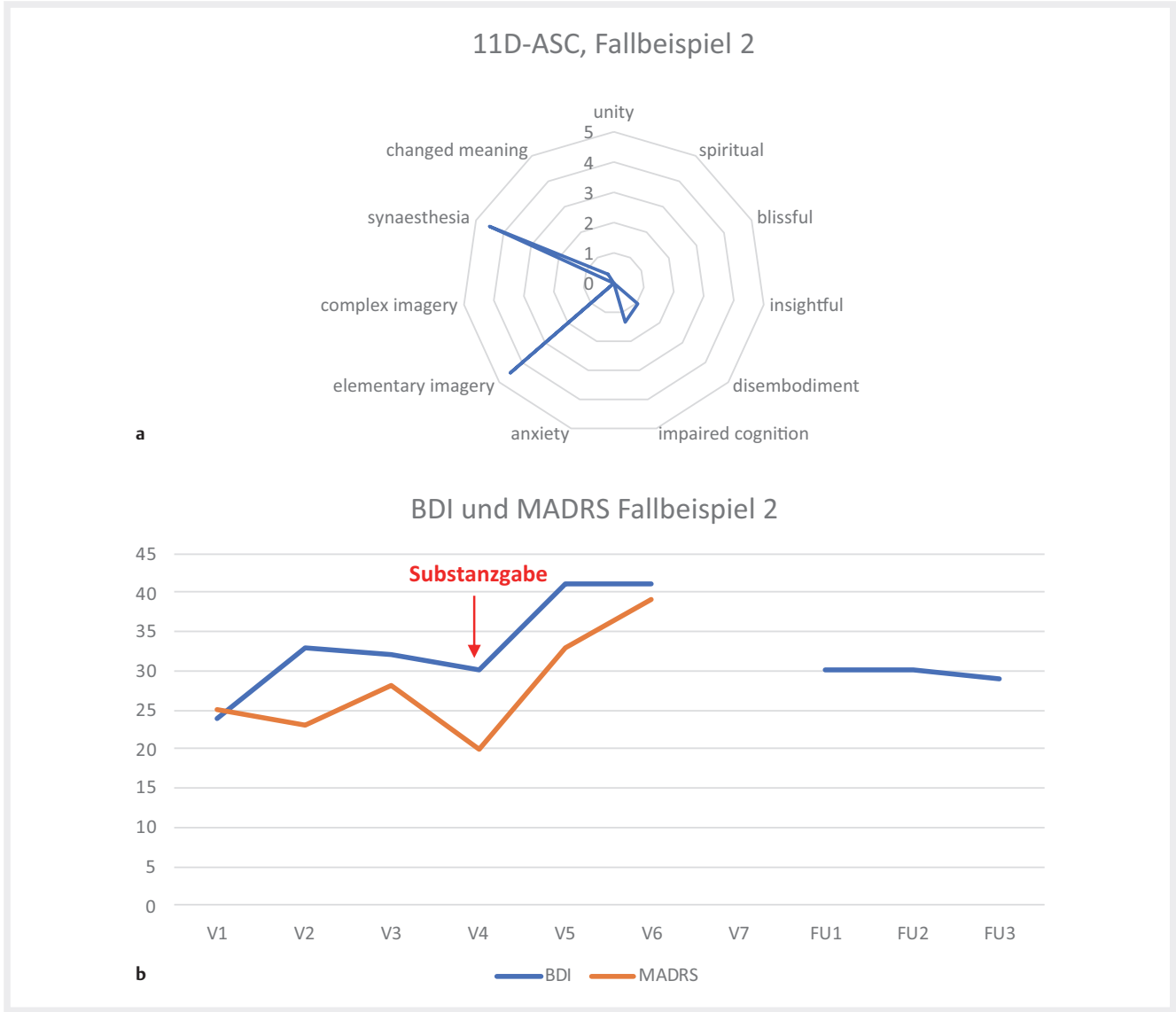
In der folgenden Sitzung war das führende Thema weiterhin der Gedanke in die Placebogruppe randomisiert worden zu sein, es bestand diesbezüglich nach wie vor eine starke Überzeugung beim Patienten. An Visite 6 berichtete der Patient, dass er die Studie nach dieser Visite abbrechen möchte. In der Psychometrie zeigte sich eine Verschlechterung der Depressionssymptome von mittel- auf schwergradig. Es tauchten erneut lebensverneinende Gedanken auf, ohne handlungsbestimmende Komponente. Der Patient begann wieder ein Antidepressivum einzunehmen und kehrte in seine angestammte ambulante psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung zurück. An den Follow-Up-Befragungen nahm er wieder teil. In ► **Abb. 2b** sind die BDI- und MADRS-Summenwerte des Patienten über den Studienverlauf hinweg dargestellt (Visite 7: fehlender Wert). Es wird ersichtlich, dass sich die Werte durchweg im Bereich einer mittel- oder schwergradigen Depression bewegen.

Behandlungsverlauf im Rahmen der Compassionate-use-Therapie

Anfang 2022 kontaktierte der Patient die Erstautorin via E-Mail und fragte nach einer erneuten Möglichkeit psilocybinassistierter Therapie. Letztlich konnte ein in der Anwendung von psychedelischen Substanzen im Therapiekontext erfahrener Kollege den Patienten nach genehmigtem Antrag beim Bundesamt für Gesundheit in seiner Zürcher Praxis zwecks Psilocybinbehandlung aufnehmen. Die Erstautorin konnte den Patienten dabei kotherapeutisch begleiten. Parallel fand weiterhin die dem Patienten bekannte psychotherapeutische Begleitung bei seinem ambulanten Psychiater statt. Dem Patienten konnte so insgesamt noch 3-mal Psilocybin verabreicht werden, jeweils im Abstand von etwa 12 Wochen, im Zeitraum von Mai bis November 2022. Zu dieser Zeit war die letzte Follow-Up-Befragung der Studie bereits erhoben. Kurz vor der ersten Substanzsitzung im Rahmen der Compassionate-use-Therapie fand die Entblindung der Studiendaten statt. Es stellte sich heraus, dass der Patient im Rahmen der Studie Psilocybin erhalten hatte. Der Patient nahm diese Nachricht gelassen entgegen, schloss daraus für sich, dass er zumindest keine Angst vor einer erneuten Gabe haben müsste, da er im schlimmsten Fall „nur“ zu wenig Wirkung aber keinen „bad trip“ zu erwarten habe.

Vor dem Hintergrund, dass der Patient bei der Gabe im Studienrahmen so gut wie keine Akuteffekte gezeigt hatte und sich nach der Gabe die Depression sogar verschlechtert hatte, fragten wir uns, wie wir den Patienten optimal unterstützen und vorbereiten könnten. Gemeinsam mit einem Supervisor fassten wir weitestgehend den Plan, den Patienten so gut es geht im „Loslassen“ zu unterstützen, also im weitesten Sinne zu versuchen, seine Absorptionsfähigkeit für die Erfahrung zu fördern. Außerdem tauchte die Frage nach der geeigneten Dosierung auf. Wir einigten uns gemeinsam mit dem Patienten darauf, dass in etwa dieselbe Dosis (20 mg) verabreicht werden sollte wie in der Studie. Der Patient schilderte seine Erfahrungen jeweils in eindrücklichen Erfahrungsberichten, wovon im Folgenden zitiert werden soll.

Zu unserem Erstaunen kam der Patient im Rahmen dieser ersten bewussten Einnahme von Psilocybin weitgehend problemlos



► **Abb. 2** **a** 11D-ASC: Summenwerte auf den 11 Skalen des 11 Dimensional Altered States of Consciousness. **b** BDI- und MADRS-Summenwerte von Patient 2 über den Therapieverlauf der Zürcher Studie sowie in den Follow-Up-Fragebögen der Studie. V1-V7: Visite 1 bis 7, FU1-FU3: Follow-Up 1 bis 3, BDI: Beck's Depressionsinventar, MADRS: Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale.

in eine tiefe Entspannung und in ein stark immersives Erleben. Die Erfahrung war von Lebensbejahung und Euphorie geprägt, der Patient berichtete, dass sich Zweifel und Gegensätze aufzulösen schienen, er erlebte Gefühl der Verbundenheit und von Sinnhaftigkeit: „Ich fühlte mich verbunden mit allem um mich herum, allem auf der Welt und alles ergibt Sinn. Das Leben ergibt Sinn. [...] „Es braucht keine Erklärung, Rechtfertigung oder tieferen Sinn für etwas. Es ist gut so. Es ist gut zu sein. Ich bin im Reinen mit allem, was mich umgibt. [...] Das war in dem Moment der Sinn der Substanzerfahrung, das war die mystisch-spirituelle Erfahrung, wie sie auch Pollan beschreibt. [...] Ich war [vorher] so damit beschäftigt mir auszumalen, was passieren soll, was ich tun oder denken muss... Das kam mir so lächerlich vor, ich musste wieder laut lachen.“

Wenige Wochen nach dieser Erfahrung berichtete der Patient dann, dass er wieder begonnen hatte antidepressive Medikation (Sertralin) einzunehmen. Die Stimmung sei erneut gedrückt, es

sei ihm zunehmend schwerer gefallen sich für jegliche Tätigkeiten zu motivieren, er hätte Bedenken gehabt, nicht mehr arbeiten zu können ohne Medikation.

Für die zweite Substanzerfahrung im Rahmen der Compassionate-use-Therapie, welche im August 2022 stattfand, nahm sich der Patient vor (noch) tiefer einzutauchen in die psychedelische Erfahrung. Die Dosis wurde deshalb auf Wunsch des Patienten und in Absprache mit uns Behandlern dieses Mal auf 25 mg Psilocybin festgelegt. Da er das Gefühl hatte, nach der letzten Psilocybingabe keine neuen Themen in seiner ambulanten Psychotherapie bearbeiten zu können, wollte er sich dieses Mal darauf konzentrieren, mehr für sich und die Arbeit in der ambulanten Psychotherapie „herauszuholen“. Diese Erfahrung war dann sehr unterschiedlich zur letzten Erfahrung und anders als der Patient erwartet hatte. Es gab zwar ebenfalls Erfahrung von tiefer Ruhe, Offenheit und Akzeptanz gegenüber dem, was ist (das Thema „Friedenschließen mit

der Vorstellung von „Mittelmaß“ kam auf), zeitweise tauchte aber auch Angst und die Visualisierung eines „unmöglichen Zugangs zur Trauer“ auf: „Irgendwie komme ich da nicht rein in diese Trauer. Und die Emotionen oder quasi das bereitstehende „Gefühls-Gefäß“ verflüchtigt sich.“ Der Patient fragte sich selbst noch während der Erfahrung: „Unterdrücke ich etwas?“. Die Erfahrung habe sich insgesamt psychisch wie physisch anstrengender angefühlt: „Wie 5 Jahre Psychotherapie“ in wenigen Stunden.

Nach dieser Erfahrung berichtete der Patient, dass sich relativ rasch wieder Melancholie, Lethargie, leichte Irritabilität bzw. „sich wieder schnell genervt fühlen“ eingestellt hätten, alles habe „sich unwirklich angefühlt“. Er habe viel über die Erfahrung nachgedacht, sei aber nicht fähig gewesen darüber zu reden, es stellte sich für ihn erneut ein Gefühl des „nicht Vorankommens“ in der Psychotherapie ein.

Das dritte Mal im Rahmen der Compassionate-use-Therapie wurde Psilocybin verabreicht im November 2022, der Patient war in der Zwischenzeit wieder ganz regulär in seiner ambulanten Psychotherapie betreut gewesen. Die Idee des Patienten vor dieser Substanzgabe war, dass er am liebsten wieder an die Qualität der „ersten“ Erfahrung anknüpfen wollte, mehr „Sein und Erleben“ ohne Erwartungen und ohne das Gefühl, an etwas „arbeiten“ zu müssen. Für diese Erfahrung beschlossen wir gemeinsam mit dem Patienten wieder auf die Dosis von 20 mg Psilocybin zurückzugehen, da diese eine ausreichende gefühlsanstoßende Wirkung gebracht hatte und der Patient sich so von der Erfahrung hat absorbieren lassen können, dass er in einen Zustand von Entspannung, Akzeptanz und Verbundenheit kommen konnte, was er selbst für seinen Prozess als zuträglich erachtete. Schließlich kam es während dieser Erfahrung zu einer eindrücklichen Visualisierung von fröhlichen Anteilen seines Selbst, was er folgendermaßen beschrieb: „Ja, eigentlich bin ich ein fröhlicher Mensch! [...] Es ist also nicht bloß Fassade eines misstrauigen, depressiven Menschen, um anderen zu gefallen. Ich bin in meinem Kern auch fröhlich.“ Dieses Mal schilderte der Patient außerdem intensiv die Bedeutung der Musik für ihn unter der Erfahrung: „Ich spüre die Musik. „Das ist das Beste, was man erleben kann, denke ich mir. Baden in Musik! Es ist herrlich und fühlt sich bedeutungsvoll an.“ Des Weiteren kam das Thema auf, wie es ihm gelingen kann, Mitgefühl mit anderen zu haben, ohne selbst dabei zu leiden: „Normalerweise ist es mir sehr unangenehm, wenn jemand weint. Ich muss doch helfen oder weggehen oder selbst weinen.“ Nun hatte er das erste Mal das Gefühl, mitfühlend sein zu können und nicht selbst dabei in Trauer zu verfallen.

Im August 2023 war die Erstautorin erneut mit dem Patienten im E-Mail-Kontakt. Er berichtete, dass es ihm in den letzten Monaten erneut deutlich schlechter gegangen sei: „[...] Aber die Lebensqualität ist durchgezogen. Diesen Frühling hatte ich eine aus meiner Sicht schwere depressive Episode. [...] Es war mir wirklich alles egal und ich empfand keine spezifischen Gefühle. Ich habe rund 16 Stunden am Tag im Bett verbracht...“ Er nahm als Folge wieder ein Antidepressivum (Venlafaxin) ein, spürte darunter eine teilweise Verbesserung seines Zustandes, sodass er fähig gewesen sei zu arbeiten und gewisse Projekte anzugehen: „Und da stehe ich jetzt gerade und hoffe, dass ich durch diesen (wenn auch teilweise wütenden) Antrieb wieder mehr ins Leben zurückfinde.“ Es kam aber insgesamt erneut nicht zu der gewünschten ausreichenden Besse-

rung der Stimmung (der gemessene BDI-Summscore habe sich von 40 auf 25 Pkt. verbessert, sei dann wieder auf 30 Pkt. gestiegen im Verlauf). Was er allerdings beschrieb, war eine Gefühlsaktivierung: „[...] Dafür hatte ich plötzlich wieder starke Gefühle, im Moment noch vorwiegend unerfreuliche, wie Wut, Ärger, Trauer etc. Teilweise war das auch belastend, sodass ich mich fast wieder den depressiven Zustand gewünscht hätte. [...]“

Abschließend ordnet der Patient und sein ambulanter Psychiater die stattgehabten Psilocybinbehandlungen insgesamt folgendermaßen ein: „Ich bin nach wie vor der Meinung, dass mich die [Psilocybin-]Therapie positiv verändert hat und insgesamt etwas gebracht hat. [...] Auch mein Psychiater ist überzeugt, dass ich immer noch viel offener bin in der Therapie und er mit mir „viel besser“ arbeiten kann.“ [...] „Ich würde in Zukunft gerne auch wieder mal „psycholytisch“ arbeiten, da ich glaube, dass dies schon ein Weg ist, wie ich mich positiv verändern kann. Aber es ist auch sehr aufwändig, insbesondere das Aussetzen der Medikation und die Integrationsphase. [...] „Aus meiner Sicht [...] glaube ich, dass es nicht die Substanz allein ist, die etwas bewirkt, sondern wirklich die Erfahrung unter Substanz.“

Diskussion und Ausblick

Psilocybin ist eine Substanz, die im Stande ist, bemerkenswerte Veränderungen in der Psyche eines Menschen hervorzurufen, was zweifellos sowohl für Patienten als auch Behandler Faszination mit sich bringen kann. Die hohen Erwartungen hinsichtlich der Heilung, die von Patienten und Behandlern an diese Substanz gestellt werden, scheinen zumindest bei einem Teil der Patienten gerechtfertigt zu sein. Die Patientin im Fallbeispiel 1 zeigte nach einer einmaligen Gabe einen beeindruckend positiven Langzeitverlauf (mit der Einschränkung, dass das Befinden der Patienten nach 5 Jahren nicht im Studienrahmen gemessen wurde und die Patientin selbst anmerkt, dass Psilocybin a. e. nicht die alleinige Ursache für die Besserung war).

Im Fallbeispiel 2 wird aus den unterschiedlichen Reaktionen auf die Gabe in den jeweiligen Settings (Studie vs. Compassionate-use-Therapie) deutlich, welche immense Rolle die Erwartung an die Substanzsitzung für die Akutwirkung spielen kann und andererseits, dass bei ausgeprägter sowie als positiv und sinnstiftend erlebter Akutwirkung der Substanz nicht zwangsläufig eine Remission der Depression folgen muss, selbst bei wiederholter Anwendung. Basierend auf den Berichten des Patienten über die Einnahme von Psilocybin im Rahmen der Studie lässt sich feststellen, dass die Verblindung in dieser Situation effektiv gewesen sein muss. Im Rahmen der Compassionate-use-Therapie, in der die Verblindung wegfiel, konnte sich der Patient dann offenbar auf andere Weise auf die Therapie einlassen, sodass Akuteffekte der Substanz mehr zu Tage treten konnten. Sowohl er selbst als auch sein ambulanter Behandler berichteten danach, dass er offener in seinen sozialen Interaktionen wirkte, was zu den psychologischen Befunden passt, die in Studien zu Gesunden gefunden wurden, im Falle des Patienten aber nicht zu einer tatsächlichen Remission der depressiven Symptomatik führte.

Für den Moment bleibt es wichtig darauf hinzuweisen, dass ein Teil der Patienten trotz der disruptiv-wirkmächtigen Eigenschaften von Psilocybin nicht auf die Behandlung anspricht oder wieder in

eine depressive Phase zurückfällt. Dies sollte nach Ansicht der Autoren auch Teil der öffentlichen Wahrnehmung sein, um nicht ungerechtfertigte Erwartungen bei bestimmten Patienten zu wecken. Zukünftige Forschung sollte darauf fokussieren, die Gründe für die individuelle Variabilität in der Wirkung von Psilocybin zu verstehen und Verbesserungspotenziale in der Therapie zu identifizieren. Auf Patientenseite sind insbesondere der Einfluss des individuellen Mindsets des Patienten (inkl. der Vorerwartung an die Substanzwirkung), bestehende überdauernde Persönlichkeitsmerkmale, Art und Dauer der vorhandenen psychischen Vorbelastung sowie der individuelle weitere Umgang mit der Psilocybinerfahrung von besonderem Interesse und erfordern weitere vertiefende Untersuchungen. Bzgl. der Gestaltung der therapeutischen Begleitung besteht der Konsens, dass bestimmte Sicherheitsstandards eingehalten werden müssen, wie allerdings anderweitig eine standardisierte begleitende Psychotherapie aussehen könnte, ist weitgehend offen. Diskutiert wird, ob diese in Zukunft überhaupt nötig sein wird, was den Autoren vor dem Hintergrund, in was für psychisch vulnerable Zustände Patienten unter Psychedelika versetzt werden können, nicht sinnvoll erscheint.

Nach Betrachtung solch unterschiedlich verlaufender Einzelfallbeispiele stellt sich die interessante Frage, ob es grundsätzlich eine Untergruppe depressiver Patienten gibt, die unzureichend auf die Therapie mit Psilocybin anspricht oder ob bei diesen Patienten die Therapie deshalb langfristig keine Verbesserung bringt, weil noch nicht herausgefunden wurde, wie die Substanz möglichst gewinnbringend für diese Patienten eingesetzt werden kann (z. B. in Bezug auf Dosis, Häufigkeit der Gabe, Art und Umfang der begleitenden Psychotherapie). Am ehesten sind die Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Depressionen führen sowie die Rolle von Psilocybin bei der Heilung dieser Erkrankung, noch nicht ausreichend verstanden. Dies sollte uns dazu motivieren, die Grenzen dieser Therapie weiter zu erforschen und auszuweiten.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Psilocybin einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung der psychiatrischen Versorgung depressiver Patienten darstellen könnte. Aber selbstverständlich gibt es auch Patienten, bei denen trotz wiederholter Anwendung keine bzw. keine dauerhafte Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Die genauen Gründe dafür sind nicht bekannt, im vorliegenden zweiten Fallbeispiel könnten Faktoren wie Erkrankungsdauer oder intrapsychische Vorbedingungen wie das Mindset und/oder überdauernde Persönlichkeitsmerkmale eine Rolle spielen. Zukünftige Forschung sollte sich darauf konzentrieren, diese Mechanismen besser zu verstehen und das Therapiekonzept, um Psilocybin zu optimieren, um möglichst vielen Patienten mit Depression helfen zu können.

Interessenkonflikte

Eva M. Schindowski: Mitglied in folgenden Fachgesellschaften (ohne Honorare o.ä.): Schweizerische Ärztesgesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT), Deutsche Gesellschaft für Psychedelische Forschung und Therapie (DGPFT).

Franz X. Vollenweider: Mitglied des Board of Directors des Hefter Research Institutes (USA) sowie als wissenschaftlicher Beirat des Usona Institutes (USA) und der MIND Foundation (Berlin) tätig

Literatur

- [1] Carhart-Harris R et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(15): 1402–1411
- [2] Vollenweider F, Preller K. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2020; 21(11): 611–624
- [3] Spangemacher M et al. Psychedelika in Psychiatrie und Psychotherapie-Trend oder Therapie? Zwischen wirksamer Selbsterfahrung und möglicher Destabilisierung. *DNP* 2023; 24(6): 30–35
- [4] von Rotz R et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* 2023; 56: 101809