

**Experten-Bericht: Stand und Entwicklungsszenarien in Bezug auf die medizinische
Behandlung und klinische Forschung mit Halluzinogenen und MDMA**

Zu Händen: Bundesamt für Gesundheit BAG und interessierter
Fachgesellschaften/Fachpersonen

Basel, den 4.6.2019. Stand der Daten: 31. Mai 2019.

Prof. Dr. med. Matthias Liechti
Chefarzt St.V. Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel

E-Mail Matthias.Liechti@usb.ch

Schanzenstrasse 55
CH-4056 Basel
Telefon +41 61 265 25 25
Telefax +41 61 265 45 60
Direktwahl +41 61 328 68 68



Matthias E. Liechti

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Einleitung.....	4
Historischer Hintergrund zur Forschung mit Psychedelika/Halluzinogenen und MDMA	4
MDMA.....	4
LSD.....	5
Psilocybin.....	5
DMT	5
Beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD in der Schweiz (1988-1993)	6
Katamnese.....	6
Beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD in der Schweiz (2014-2019)	7
Katamnese.....	7
MDMA und PTSD.....	9
Klinische Forschung: Aktueller Stand und geplante Forschung zum therapeutischen Potential von MDMA und Halluzinogenen inkl. potentieller Zulassungsstudien mit MDMA und Halluzinogenen	9
MDMA-Studien bei Patienten (Phase II-III).....	10
LSD-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I).....	12
LSD-Studien bei Patienten (Phase II-III).....	13
Psilocybin-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I).....	14
Psilocybin-Studien bei Patienten (Phase II-III).....	16
DMT/Ayahuasca-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I).....	20
DMT/Ayahuasca-Studien bei Patienten (Phase II-III).....	21
Zusammenfassung zum Stand der Forschung.....	22
MDMA.....	22
LSD.....	23
Psilocybin.....	23
DMT	24
Beschränkte medizinische Anwendung (LSD und MDMA)	24
Beschreibung der aktuellen Behandlungen mit Halluzinogenen und MDMA inkl. potentieller Probleme unter Berücksichtigung der gängigen Praxis und Rechtslage in der Schweiz ...	24
Nachfrage bei Patienten.....	26
Position der Schweiz im internationalen Vergleich	28
Nachfrage von Psychiatern und anderen Ärzten nach Therapien mit Halluzinogenen sowie Informationsbedarf seitens Ärzteschaft.....	29
Allgemeine Beurteilung der Therapie mit Halluzinogenen	30
Indikationen, Häufigkeit der Anwendung und Verlauf.....	31
Indikationen.....	31
Indikation für eine Behandlung mit Psychedelika (Psilocybin/LSD)	32
Indikationen für eine Behandlung mit MDMA	32
Anzahl der Anwendungen und Therapiedauer.....	32
Kurze Substanz-assistierte Therapie:	34
Längere Substanz-assistierte Therapie mit zusätzlicher Psychotherapie	34
Wirkmechanismen von Substanzen bezüglich Psychotherapie	34
Setting und Voraussetzungen für eine Behandlung mit Psychedelika oder MDMA	35
Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit LSD/Psilocybin:	36

Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit MDMA	36
Dosierungen der Substanzen.....	36
Akzeptanz der psycholytischen Therapie unter Ärzten und bei Patienten/Angehörigen	38
Sucht	39
Psychosen	39
Flashbacks	39
Befähigung von Ärzten/Therapeuten, eine Substanz-assistierte Therapie durchzuführen....	39
Indikationsstellung	39
Behandlung mit der Substanz	40
Psychotherapie	40
Therapeutisches Potential und Risiken (medizinisch):	41
Evaluierung des therapeutischen Potentials von Halluzinogenen (Nutzen-Risiko Abwägung).....	41
Nutzen.....	42
Medizinische Risiken.....	43
Akute unerwünschte Wirkungen	43
Sucht	44
Neurotoxizität.....	44
Flashbacks und LSD.....	44
Gesellschaftliche und politische Risiken	45
Gesellschaftlich.....	45
Politisch	45
Aktuelle und potentielle Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	45
Ausblick: Medizinische Behandlung mit Halluzinogenen und MDMA in naher Zukunft inkl. Empfehlung, in welche Richtung sich die therapeutischen und regulatorischen Rahmenbedingungen in der Schweiz bewegen könnten/sollten.....	46
Interessenskonflikte	49
Danksagung	49
Literaturverzeichnis.....	49

Einleitung

Im vorliegenden Bericht zu Händen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) soll der Stand des Wissens und der Praxis zur Behandlung von Patienten mit psychoaktiven Substanzen wie 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA), Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin, und Dimethyltryptamin (DMT) zusammengefasst werden. Soweit möglich sollen auch Empfehlungen abgeleitet werden oder zumindest ein Ausblick gegeben werden, wie sich diese Therapieformen speziell in der Schweiz in den nächsten Jahren entwickeln könnten.

Psychiatrische Störungen wie Depression und Angst oder die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) sind häufig und können mit den aktuell verfügbaren Medikamenten in vielen Fällen nur ungenügend behandelt werden. So wirken z.B. Antidepressiva bei etwa einem Drittel der Patienten mit Depression nicht oder nur ungenügend. Die tägliche Einnahme ist zudem mit relevanten unerwünschten Wirkungen verbunden wie z.B. Übelkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel und Störungen der Sexualfunktion. Alternative therapeutische Ansätze zur Behandlung dieser Störungen sind daher nötig. Als mögliche Alternativen zeigte sich bei gewissen psychischen Erkrankungen, dass psychoaktive Substanzen wie Ketamin oder Psilocybin und verwandte Psychedelika/Halluzinogene bereits nach der Gabe einzelner Dosen und eingebettet in eine psychotherapeutische Betreuung eine positive Wirkung haben könnten. Diese Beobachtungen führten über die letzten Jahre zu einer zunehmenden Erforschung von psychedelischen Substanzen in Hinblick auf eine therapeutische Anwendung. Zudem werden das Halluzinogen LSD und das Amphetaminderivat MDMA in der Schweiz mit Ausnahmebewilligungen des BAG zunehmend bei einzelnen Patienten in der beschränkten medizinischen Anwendung eingesetzt.

Historischer Hintergrund zur Forschung mit Psychedelika/Halluzinogenen und MDMA

Im Folgenden wird die Geschichte der Erforschung und medizinischen Anwendung von Halluzinogenen in der Schweiz und im Ausland kurz umrissen. Der Fokus liegt auf Substanzen, welche aktuell in der Patientenbehandlung in der Schweiz angewandt werden (MDMA, LSD) oder für welche solche Anwendungen in naher Zukunft geplant sind (Psilocybin, DMT).

MDMA

MDMA wurde 1912 von Merck synthetisiert. Erst Mitte der 60er Jahre wurde MDMA wieder hergestellt und die psychoaktive Eigenschaft beschrieben (Shulgin & Nichols, 1978; Greer & Tolbert, 1986). Ab Mitte der 70er Jahre wurde MDMA z.T. als Ersatz für LSD in der Psychotherapie eingesetzt. Anfang der 80er Jahre verbreitete sich MDMA in der Rave-Szene. 1985 wurde die Substanz verboten (US DEA Schedule 1) (Sessa & Nutt, 2007; Sessa *et al.*, 2019). Seit Mitte der 1990er Jahren wird die Wirkung von MDMA zunehmend in Humanstudien erforscht (siehe unten) (Grob *et al.*, 1996; Vollenweider *et al.*, 1998a). Seit 2001 bestehen konkrete Bestrebungen die Substanz als Medikament für die Behandlung von PTSD zuzulassen (Mithoefer *et al.*, 2010; Mithoefer *et al.*, 2016; Feduccia *et al.*, 2018; Mithoefer *et al.*, 2018; Mithoefer *et al.*, 2019). Von 2004-2017 wurden sechs klinische Phase 2 Studien zur Wirkung von MDMA bei PTSD abgeschlossen (Mithoefer *et al.*, 2019).

LSD

LSD wurde 1938 erstmals synthetisiert, und die psychoaktive Wirkung wurde 1943 von A. Hofmann entdeckt. Von 1949-1966 wurde LSD (Delysid®, LSD 25) von Sandoz Psychiatern und Forschern weltweit zur Verfügung gestellt und gemäss damaliger Indikation in der Psychotherapie breit eingesetzt. In den 1950-60er Jahren wurde die LSD-assistierte Psychotherapie bei verschiedenen Krankheiten wie Alkoholismus, Opioid-Abhängigkeit, Angst bei Krebserkrankungen und bei Depression untersucht und verwendet (Passie *et al.*, 2008; Liechti, 2017). LSD wurde in Hunderten von Studien bei Tausenden von Patienten untersucht (Nutt, 2016). LSD ist damit eine relativ gut untersuchte Substanz mit über 1000 Publikationen (Nichols, 2016). Die klinische Forschung stoppte in den frühen 1970er Jahren wegen politischen Drucks und des zunehmenden unkontrollierten Konsums der Substanz. Allerdings blieb der Freizeitkonsum hoch. Man geht davon aus, dass ca. 10% der US-Bevölkerung oder ca. 32 Millionen US Bürger mindestens einmalig im Leben LSD konsumiert haben (Krebs & Johansen, 2013b). In den 1990er Jahren begann die Erforschung von Psychedelika erneut langsam mit experimentellen Studien mit Psilocybin und DMT in den USA und in Deutschland (Strassman & Qualls, 1994; Strassman *et al.*, 1994; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005). LSD wurde erst ab 2008 wieder in Humanstudien untersucht (Gasser *et al.*, 2014; Gasser *et al.*, 2015). In den letzten 10 Jahren hat die Erforschung von LSD im Menschen wieder stark zugenommen und verschiedene klinische Studien laufen oder sind geplant (siehe unten).

Psilocybin

Psilocybin ist der psychoaktive Wirkstoff in den halluzinogenen Psilocybe Pilzen. Psilocybin wurde 1958 von A. Hofmann erstmals aus *Psilocybe mexicana* extrahiert und identifiziert und in der Folge auch synthetisch hergestellt. 1961-65 wurde Psilocybin von Sandoz für die Substanz-assistierte Psychotherapie vertrieben. Im Vergleich zu LSD gibt es insgesamt viel weniger frühere Untersuchungen vor 1980 zur Wirkung von Psilocybin, vermutlich da die Substanz erst später (60er vs. 50er Jahre) für die psychiatrische Forschung und Anwendung entdeckt und verfügbar gemacht wurde (Leuner, 1971; Passie *et al.*, 2002). In den 1990er Jahren wurde aber die Psychedelika-Forschung mit Psilocybin früher wiederaufgenommen (ab ca. 1993) und zwar in Deutschland und der Schweiz (Hasler *et al.*, 1997; Vollenweider *et al.*, 1997; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 1998; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 1999b; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 1999a), während Humanstudien mit LSD erst ab 2008 wieder begannen und dies weltweit erstmals wieder in der Schweiz (Gasser *et al.*, 2014). Ab Ende der 1990er Jahre nahm die akademische Erforschung von Psilocybin weltweit zu. Zurzeit gibt es zahlreiche Untersuchungen in gesunden Versuchspersonen und Patienten mit Psilocybin und auch kommerzielle Studien mit dem Ziel einer Marktzulassung dieser Substanz als Medikament (z.B. www.compasspathways.com). Psilocybin wird in der Form von Pilzen verbreitet konsumiert, z.T. legal z.B. als Pilze in Mexiko oder als Sklerotien von Pilzen (Psilocybin-Trüffel) in Holland (Nutt, 2016; Berger, 2019).

DMT

DMT ist die psychoaktive Substanz im psychedelisch wirkenden Pflanzensud Ayahuasca. In Ayahuasca ist zudem u. A. Harmin enthalten, welches den Abbau von DMT durch die Monoamin-Oxidase (MAO) hemmt. DMT wird bei oraler Gabe durch die MAO abgebaut und

hat keine systemische Wirkung. Bei intravenöser Gabe von DMT ohne Harmin ist die Wirkung nur kurz, ebenfalls wegen des raschen Abbaus durch die MAO.

Ayahuasca wird primär in Südamerika rituell verwendet. Der rituelle/religiöse Gebrauch ist in vielen Ländern legal. Die akute Wirkung von reinem DMT intravenös verabreicht wurde von Strassman in den 1990er Jahren an der University of New Mexico bei gesunden Versuchspersonen untersucht (Strassman & Qualls, 1994; Strassman *et al.*, 1994; Strassman *et al.*, 1996). Die medizinische Anwendung von Ayahuasca wird zurzeit primär in Brasilien und Spanien wissenschaftlich und mit modernen Methoden erforscht (Riba *et al.*, 2002; Riba *et al.*, 2006; Dos Santos *et al.*, 2011; de Araujo *et al.*, 2012; Dos Santos *et al.*, 2012). Es sind einige Studien zur akuten Wirkung auf die Hirnfunktion durchgeführt worden. Auch einzelne Studien bei Patienten zur Wirkung von Ayahuasca bei Depression wurden abgeschlossen (Osorio *et al.*, 2015; Dos Santos *et al.*, 2016b; Sanches *et al.*, 2016). Aktuell läuft ein Projekt zur Untersuchung der Wirkung von reinem intravenösem DMT auf die Hirnfunktion in London (Timmermann *et al.*, 2018) und Studien zur Wirkung von DMT/Harmin bei gesunden Personen laufen in Zürich.

Beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD in der Schweiz (1988-1993)

In der Schweiz ermöglicht das BAG die legale Anwendung von ansonsten verbotenen Stoffen mit einer Ausnahmegewilligung für die beschränkte medizinische Anwendung gemäss Artikel 8, Absatz 5 des Betäubungsmittelgesetzes (BetmG) der Schweiz, wenn die Krankheit mit einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden ist, Patienten auf Therapien mit zugelassenen Präparaten nicht oder nicht genügend angesprochen haben und bestehende Erfahrungsberichte darauf hinweisen, dass die Substanz eine begünstigende Wirkung für den Therapieverlauf bewirken kann. Die Schweiz ist aktuell weltweit das einzige Land, wo eine solche Behandlung für MDMA und LSD etabliert ist (Gasser, 1996). Es ist aber davon auszugehen, dass bald resp. über die nächsten Jahre ähnliche Behandlungen mit MDMA und Psilocybin parallel zu den anlaufenden Phase III Studien auch in anderen Ländern etabliert werden.

1988-1993 wurden MDMA und LSD im Rahmen der begrenzten medizinischen Anwendung mit Bewilligung des BAG durch einige Mitglieder der Schweizerischen Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SAEPT) verwendet (Gasser, 1994; Gasser, 1996). Diese Gesellschaft wurde 1985 gegründet, um die Anwendung der Substanz-assistierten Psychotherapie zu unterstützen und Therapeuten auszubilden (Gasser, 1994).

Katamnese

Gasser führte bei 170 Patienten, welche von 1988-1993 behandelt wurden, eine rückblickende Fragebogenstudie durch, (Gasser, 1994; Gasser, 1996). Bei 121 Patienten (71%) konnten komplette Fragebogen ausgewertet werden. 53% waren Frauen, 47% Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 41 Jahren. 45% der Patienten waren vorgängig in psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung. Nur 7% waren vorgängig schon in stationärer Behandlung. Nach der psycholytischen Therapie waren 13% weiter in einer psychotherapeutischen Behandlung. Die psycholytische Therapie verwendete ein Gruppensetting, Musik abwechselnd mit Stille. MDMA wurde in einer Einzeldosis von 125 mg verwendet. LSD wurde in Dosen von 0.1-0.4 mg verwendet, z.T. erst nach 3-4 Sitzungen mit

MDMA. Die mittlere Behandlungsdauer war 3 Jahre. Der Follow-up erfolgte nach 2 Jahren. Die Behandlung umfasste im Mittel 70 Visiten ohne Substanzgabe resp. eine Visite alle 14 Tage. In den drei Behandlungsjahren erfolgten 1-16 Behandlungen mit Substanz. Im Mittel wurde alle 5 Monate eine Behandlung mit MDMA oder LSD durchgeführt und nach 10 Visiten ohne Substanzgabe (Gasser, 1994). Die häufigsten Diagnosen waren Persönlichkeitsstörungen (38%), Anpassungsstörungen (26%) und affektive Störungen (25%). Gemäss den Patienten waren die Behandlungsgründe soziale und interpersonelle Probleme (67%), psychologische Symptome (67%), Selbstexploration (57%) und somatische Symptome (29%). Sucht wurde von 22% als Therapiegrund genannt. Während der Behandlung berichteten 46% von einer klaren Besserung der Symptome, 39% von einer leichten Besserung, 6% von keiner Änderung und 4% von einer leichten Verschlechterung. 5% berichteten sowohl über Verbesserungen und Verschlechterungen. Nach Abschluss der Behandlung berichteten 65% über klare Verbesserungen, 26% über leichte Besserung, 4% über keine Änderung und 2.5% über leichte Verschlechterung und 2.5% über Verschlechterungen und Verbesserungen. Insgesamt gaben also 91% eine klare oder leichte Verbesserung am Ende der Behandlung an. 65% sagten zudem, die Behandlung sei emotional sehr wichtig gewesen und 56% vermerkten, die Behandlung sei für ihre interpersonellen Beziehungen sehr wichtig gewesen. Für weitere Details und zu vergleichbaren anderen Studien siehe: (Gasser, 1994; Gasser, 1996).

Beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD in der Schweiz (2014-2019)

Im Anschluss an die ersten klinischen Studien mit MDMA und LSD mit Patienten in der Schweiz (Gasser, 2012; Oehen *et al.*, 2013), wurde ab ca. 2014 die beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD wieder aufgenommen. Per Mai 2019 führten ca. 6 verschiedene Ärzte regelmässig Behandlungen durch (Anzahl Bewilligungen: 2015: 12; 2016: 14; 2017: 22; 2018: 30; bis und mit Mai 2019: 15; wobei mehrere Bewilligungen den gleichen Patienten betreffen können [verschiedene Substanzen, Verlängerungen]). Basierend auf der Anzahl Anträgen und der Substanzlieferungen (und unter Berücksichtigung laufender Studien bei Angstpatienten) zeigte sich im Verlauf der letzten Jahre ein Anstieg der Behandlungen.

Katamnese

In der Schweiz wurden LSD und MDMA mittels Ausnahmegewilligungen des BAG in den letzten Jahren primär durch die Psychiater Dr. med. Peter Gasser und Dr. med. Peter Oehen in einzelnen Patienten eingesetzt. Beide Psychiater hatten jeweils zuvor klinische Studien in Patienten mit LSD resp. MDMA abgeschlossen (Gasser, 2012; Oehen *et al.*, 2013). Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung (2014-2018) wurden diese Behandlungen hinsichtlich der akuten Wirkung von MDMA und LSD ausgewertet (Studie EKNZ 2018-00091, Universitätsspital Basel) mit dem Ziel, die Behandlung zu beschreiben. Dazu sollten die Indikationen und die akute subjektive Wirkung von LSD und MDMA im Rahmen einer retrospektiven Befragung und mittels primär qualitativer Auswertung von Beschreibungen der Patienten charakterisiert werden. Die retrospektive Studie ermöglichte jedoch keine valide Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung, da keine standardisierten Verlaufsdaten vor und längere Zeit nach der Behandlung erfasst wurden. Erfasst wurden lediglich die

Patientencharakteristika, die Indikation für die Behandlung und die akute subjektive Substanzwirkung mittels Fragebogen am Tag nach der Substanzgabe.

Es wurden Daten von 18 Patienten ausgewertet. 11 Patienten erhielten MDMA, 11 Patienten erhielten LSD. Das heisst, 4 Patienten wurden zuerst mit MDMA und dann mit LSD behandelt. MDMA wurde in Dosierungen von 100-175 mg verabreicht. LSD wurde in Dosierungen von 0.1-0.2 mg verabreicht. In der Regel wurden die Patienten mehrere Male behandelt, meist mit 2-6 Behandlungen pro Substanz. 67% waren Frauen (73% der MDMA-Gruppe und 55% der LSD-Gruppe). Das mediane Alter lag bei 49 Jahren (Range 29-77 Jahre). Die häufigste Behandlungsindikation war bei 11 der 18 Patienten eine PTSD (primär behandlungsresistente und komplexe Fälle), wobei in 9 Fällen mit MDMA und in 4 Fällen mit LSD behandelt wurde. Weitere Diagnosen (mehrere Diagnosen/Fall möglich) waren Depression (2 LSD, 2 MDMA), Ängstliche Persönlichkeitsstörung (1 LSD), Narzisstische Persönlichkeitsstörung (1 LSD, 2 MDMA), Zwangsstörung (1 LSD), Dissoziative Störung (2 LSD), Bulimie (1 LSD, 1 MDMA), Autismus (1 LSD und MDMA), Soziale Angststörung (1 LSD und MDMA), psychogene Aphonie (1 LSD), Cluster-Kopfschmerzen (1 LSD) und lebensbedrohliche Erkrankung (1 LSD). Patienten mit PTSD waren hier überrepräsentiert, da solche Patienten zuvor in einer Studie behandelt wurden und damit Wirksamkeitsdaten vorlagen und eine der Praxen für diese Behandlung bekannt war. Zu beachten ist ferner, dass im gleichen Zeitraum der Katamnese eine Studie zur Behandlung von Angststörungen mit/ohne lebensbedrohliche Erkrankungen in den genannten Praxen lief, respektive noch läuft, womit Patienten mit Angst mit hoher Wahrscheinlichkeit in dieser Katamnese unterrepräsentiert waren, da sie in dieser Studie behandelt wurden (ca. 30 Fälle im gleichen Zeitraum). Für diese Patienten wurden auch keine Ausnahmegewilligungen eingeholt, da eine Bewilligung für die gesamte Studie vorlag. Bei der Auswertung der ausgestellten Bewilligungen ist dies also zu berücksichtigen. Hauptsächlich zeigten sich bei den Patienten in der begrenzten medizinischen Anwendung vergleichbare akute subjektive Substanzeffekte wie in Studien bei Patienten mit Angst aufgrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung (Gasser *et al.*, 2015) oder gesunden Versuchspersonen (Hysek *et al.*, 2011; Liechti *et al.*, 2017) mit den jeweils gleichen Substanzen und Dosen und durchgeführt in der Schweiz (Schmid *et al.* 2019 in Vorbereitung).

Bei den Patienten in der beschränkten medizinischen Anwendung zeigte sich eine vergleichbar starke Wirkung nach der erstmaligen Verabreichung und den Verabreichungen in einer folgenden Sitzung (keine Toleranz). Es zeigte sich ein Trend für eine etwas unangenehmere Wirkung bei der ersten Anwendung (mehr Angst) und eine etwas angenehmere Wirkung bei der zweiten Gabe (mehr Glücksgefühle). Eine Dosis LSD von 0.2 mg hatte in dieser Analyse keine klar stärkere Wirkung als eine Dosis von 0.1 mg, was basierend auf Daten von Gesunden zu erwarten wäre (Dolder *et al.*, 2016; Liechti *et al.*, 2017). Allerdings sind diese Schlussfolgerungen in Anbetracht der kleinen Fallzahlen mit Vorsicht zu behandeln. Zu bemerken ist ferner, dass die Patienten jeweils in Gruppen behandelt wurden und, gegenüber den Behandlungen in den Studien, nicht alleine mit dem Therapeuten waren. Im Vergleich zu Studienpatienten, welche im Einzelsetting behandelt wurden, zeigten sich als Trend bei den Patienten, welche in einem Gruppensetting behandelt wurden, leicht stärkere subjektive Effekte (Liechti *et al.*, 2017). Alle diese Unterschiede waren allerdings klein.

MDMA und PTSD

Oehen und Gasser haben ihre Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit schweren PTSD mit MDMA kürzlich zusammengefasst (Oehen & Gasser, 2019). In der Regel seien bei Patienten mit komplexer behandlungsresistenter PTSD gegenüber PTSD nach einem einzigen Trauma 10-20 Sitzungen und lange Behandlungen nötig (5-10 Jahre). Effekte von MDMA wie Angstreduktion, gehobene Stimmung, Spannungsabbau, verstärkte Erinnerung und Verarbeitung von traumatischen Erinnerungen würden die therapeutische Beziehung verbessern und den psychotherapeutischen Prozess begünstigen. Akute Effekte von LSD seien viel konfrontativer und würden den therapeutischen Prozess vertiefen und mehr Veränderungspotential bringen. Die akuten Substanzeffekte seien nur teilweise mit dem Fortschritt und dem Erfolg der Psychotherapie korreliert. Eine begleitende Depression spreche besser auf LSD an. Insgesamt führe eine Langzeit-Behandlung mit MDMA und LSD zu einer klinischen Verbesserung der PTSD Symptome, der sozialen Funktion und des Wohlbefindens bei diesen Patienten mit sonstiger Behandlungsresistenz. Diese Behandlungserfahrungen decken sich mit den Daten aus kontrollierten Studien (siehe unten), respektive ergänzen diese.

Klinische Forschung: Aktueller Stand und geplante Forschung zum therapeutischen Potential von MDMA und Halluzinogenen inkl. potentieller Zulassungsstudien mit MDMA und Halluzinogenen

MDMA-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I)

Ab 1995 wurden in der Schweiz wissenschaftliche Untersuchungen zur Beschreibung der Wirkung von MDMA beim Menschen aufgenommen. Diese Phase I Studien führten ab 1998 bis heute zu zahlreichen Publikationen zum Wirkmechanismus von MDMA und zu Interaktionen mit Medikamenten (Vollenweider *et al.*, 1998a; Liechti *et al.*, 2000; Liechti & Vollenweider, 2000; Liechti *et al.*, 2001a; Hysek *et al.*, 2010; Simmler *et al.*, 2011; Hysek *et al.*, 2012c; Hysek *et al.*, 2012b; Hysek *et al.*, 2013), zur Pharmakokinetik (Schmid *et al.*, 2016), Pharmakogenetik (Schmid *et al.*, 2016; Vizeli *et al.*, 2017; Vizeli & Liechti, 2018; Vizeli *et al.*, 2018) und zur klinischen Sicherheit (Vizeli & Liechti, 2017). Hinzu kamen in den letzten 20 Jahren zahlreiche Untersuchungen weiterer Universitäten zur Wirkung von MDMA bei Gesunden aus den USA (Tancer & Johanson, 2007; Kirkpatrick *et al.*, 2012; Kirkpatrick *et al.*, 2014c; Kirkpatrick *et al.*, 2014a), England (Sessa & Nutt, 2007; Carhart-Harris *et al.*, 2014b; Carhart-Harris *et al.*, 2015), Spanien (Mas *et al.*, 1999; de la Torre *et al.*, 2004; de la Torre *et al.*, 2012; Peiro *et al.*, 2013; Farre *et al.*, 2015) und den Niederlanden (Dumont & Verkes, 2006; Ramaekers *et al.*, 2006; Dumont *et al.*, 2008; Dumont *et al.*, 2009a; Dumont *et al.*, 2009b; Kuypers *et al.*, 2017).

In der Schweiz wurde 2019 eine Studie zur Wirkung von MDMA im Vergleich zu LSD abgeschlossen (NCT03019822). Per 2019-2020 läuft in der Schweiz eine Untersuchung mit MDMA zur Wirkung auf Angstausschöpfung (NCT03527316), ein möglicher Wirkmechanismus von MDMA bei der Behandlung bei PTSD. Zudem werden pharmakogenetische Daten ausgewertet und Qualitätssicherungsdaten zur Pharmakokinetik von MDMA für die Entwicklung von MDMA als Medikament für PTSD erstellt.

MDMA-Studien bei Patienten (Phase II-III)

Während die Wirkung von MDMA bei Gesunden gut untersucht ist, gibt es erst wenige publizierte Studien bei Patienten (Mithoefer *et al.*, 2010; Mithoefer *et al.*, 2013; Oehen *et al.*, 2013; Mithoefer *et al.*, 2018; Mithoefer *et al.*, 2019). Alle Studien wurden von der Non-profit Organisation (NPO) Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) gesponsert.

Mithoefer *et al.* beschrieben die Wirksamkeit von MDMA bei 20 Patienten mit Behandlungs-resistenter PTSD in einer ersten Pilotstudie (ClinicalTrials.gov ID: NCT00090064) (Mithoefer *et al.*, 2010). Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind MDMA (n=12) oder Placebo (n=8) in jeweils zwei Sitzungen und 11 weitere Visiten ohne Substanz. Eine klinische Verbesserung (>30% Reduktion im Clinician Administered PTSD Scale Fragebogen, CAPS) fand sich gemessen nach 2 Monaten bei 10/12 (80%) der Patienten nach MDMA und bei 2/8 (25%) nach Placebo. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten nach der ersten Studienphase ebenfalls eine MDMA Therapie (open-label). MDMA führte zu keinen schweren unerwünschten Wirkungen (SAE). Die MDMA Dosis betrug, ausser in einem Fall, 125 mg mit einer zweiten Dosis von 62.5 mg, welche 2-2.5h nach der ersten Dosis verabreicht wurde. Eine Follow-up Untersuchung 17-74 Monate (Mittel 45 Monate) später zeigte im Mittel eine anhaltende, statistisch signifikante und klinisch relevante Besserung der Symptomatik (Mithoefer *et al.*, 2013). Bei zwei Patienten kam es zu einem Rückfall.

Oehen führte in der Schweiz ab 2006 eine Pilotstudie mit MDMA bei Patienten mit PTSD durch (Oehen *et al.*, 2013). Die Studie verwendete ein doppelblindes, randomisiertes Design. 12 Patienten erhielten MDMA (125 mg plus 62.5 mg, n=9) oder aktives Placebo (MDMA, 25 mg plus 12.5 mg, n=5). Die Placebogruppe erhielt nach der ersten Studienphase ebenfalls die hohe Dosis MDMA. Es fanden drei Behandlungssitzungen statt und zusätzliche Visiten ohne Substanzgabe. Der CAPS PTSD Symptomscore wurde durch MDMA nicht-signifikant reduziert (p=0.07). Es fanden sich jedoch signifikante klinische Symptomverbesserungen und eine Verbesserung in der Posttraumatic Diagnostic Scale (self-reported). Es zeigten sich weitere Verbesserungen im CAPS nach einem Jahr. Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Mithoefer *et al.* publizierten kürzlich die Resultate einer weiteren Studie mit MDMA bei Patienten mit PTSD (Mithoefer *et al.*, 2018). Primär handelte es sich bei den Patienten um Kriegsveteranen (22/26), sowie um Feuerwehrleute (3/26) und Polizisten (1/26). Es wurde eine doppelblinde Studie mit drei Dosisgruppen (randomisiert 1:1:2 zu 30 mg (n=7), 75 mg (n=7) und 125 mg (n=12) MDMA) durchgeführt, wobei die 30 mg-Gruppe als aktive Placebo-Kontrolle verwendet wurde. Es erfolgten zwei Behandlungstage. Die Patienten in den 30 und 75 mg Dosisgruppen wurden zudem nach der ersten Studienphase open-label mit 100-125 mg MDMA dreimalig behandelt und 12 Monate nach der letzten Sitzung wurden alle Patienten nachkontrolliert. Der primäre Endpunkt war das CAPS-Symptomrating nach 1 Monat im Vergleich zur Baseline. Sowohl in der 75 mg als auch der 125 mg Dosisgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der PTSD Symptome (75 mg: -58 Punkte; 125 mg: -44 Punkte im CAPS PTSD Symptomscore) im Vergleich zur Kontrolle (30 mg: -11) (p<0.001). Zudem fand sich ein sehr starker Therapieeffekt (Cohen's d = 2.8 für die 75 mg Dosis; >0.5 gilt als starker Effekt). Die open-label Behandlung führte ebenfalls zu einer signifikanten Besserung in der Kontrollgruppe mir vorgängig 30 mg MDMA, während bei der Treatment-Gruppe (75 mg MDMA) keine weitere Änderung eintrat. Die PTSD Symptomatik war beim 12 Monate Follow-up nach Gabe der vollen Dosis MDMA. signifikant reduziert gegenüber der Baseline. Es kam zu vier (5%) schweren unerwünschten Ereignissen (SAE), wovon drei nicht in Bezug zu MDMA standen (Suizidgedanken und Depression in einem Patienten in der Kontrollgruppe und eine Appendizitis in einem anderen Patienten) und in einem Fall (vorzeitige ventrikuläre

Kontraktionen während der MDMA Sitzung) ein möglicher Bezug bestand (Mithoefer *et al.*, 2018). Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Ot'abora *et al.* (Ot'abora *et al.*, 2018) publizierte die Resultate einer Phase 2 Studie bei 28 Patienten mit PTSD. Einen Monat nach zwei Behandlungssitzungen wurden zwei aktive Dosen MDMA (100 und 125 mg) mit 40 mg verglichen. Nach der ersten Studienphase erfolgte eine dritte Behandlung in den hohen Dosisgruppen und drei weitere Behandlungen in der 40 mg Gruppe (open-label) mit einem Follow-up nach 12 Monaten. Es fanden sich mittlere PTSD scale score Reduktionen von -26 (125 mg, n=12), -24 (100 mg, n=9) und -12 (40 mg, n=6). Die hohen Dosen waren signifikant wirksamer als die 40 mg Kontrolle bei Per-Protokoll-Analyse (nicht bei Intention-to-Treat Analyse). Die PTSD Symptomatik blieb bis zum Follow-up nach 12 Monaten gegenüber der Baseline gebessert ($p < 0.001$). 76% (n=25) der Patienten erreichten die Diagnosekriterien für PTSD nicht mehr. Es gab keine SAE, welche in Bezug zu MDMA standen (Ot'abora *et al.*, 2018). Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Mithoefer *et al.* publizierten eine Zusammenfassung der vier obgenannten und von zwei weiteren Studien, also von insgesamt sechs randomisierten Placebo-kontrollierten Studien (Mithoefer *et al.*, 2019). Dabei wurden total 103 Patienten mit Therapie-resistenter PTSD mit zwei Dosen MDMA (75-125 mg, n=72) im Abstand von 3-5 Wochen oder mit zweimal Placebo (MDMA 0-40 mg, n=31) behandelt. Nach zwei Behandlungen mit MDMA erfolgte zudem bei 51 Patienten noch eine dritte MDMA Behandlung (ohne Verblindung in 42 Patienten und mit Verblindung in 9 Patienten). MDMA senkte die PTSD Symptomatik (CAPS Reduktion) 1-2 Monate nach der Behandlung signifikant gegenüber Placebo. Die Effektstärke lag bei (Cohens d) 0.8 im Vergleich mit Placebo. Die Effektstärke nach drei MDMA Behandlungen war 1.9 und grösser als nach zwei Behandlungen (d = 1.4, gegenüber der Baseline). In der MDMA-Gruppe erfüllten 54% die Kriterien für PTSD nicht mehr, gegenüber 23% in der Placebo-Gruppe. MDMA führte nicht zu unerwarteten schweren unerwünschten Ereignissen. Häufige akute Nebenwirkungen von MDMA waren Angst, Schwindel, Kopfschmerzen, Kieferspannen, Appetitverlust und Übelkeit. Basierend auf diesen Daten wurde die Dosierung für die Phase 3 Studien festgelegt: Es werden drei Dosen MDMA mit Placebo verglichen, wobei die erste MDMA-Dosis auf 80 mg mit einer optionalen Zusatzdosis von 40 mg festgelegt wurde. Die zweite und dritte Dosis MDMA kann dann erneut 80 mg betragen oder optional 120 mg plus eine mögliche Zusatzdosis (Mithoefer *et al.*, 2019).

Die Studien zur Wirksamkeit von MDMA bei Patienten mit PTSD wurden von der MAPS gesponsert. MAPS agierte als rechtlicher Sponsor. Das Ziel der MAPS ist die Marktzulassung von MDMA zur Behandlung von PTSD. Die Food and Drug Administration (FDA) hat MAPS im Jahr 2017 eine „Breakthrough Therapy Designation für die Behandlung von PTSD“ garantiert. Das heisst, die FDA geht davon aus, dass die vorhandene Datenlage (Phase II) für MDMA bei PTSD eine mögliche substantielle Verbesserung gegenüber bereits vorhandenen Therapien für PTSD darstellt. Die FDA unterstützt die MAPS bei der Studienplanung. Es sind Phase III Multizenter-Studien geplant. Die erste dieser Studien hat bereits begonnen. Per April 2019 sind mehrere Studienorte in den USA aktiv. In Israel ist ein Studienort eingeplant und zudem wurden 2019 gemäss MAPS Compassionate Use Behandlungen mit MDMA für PTSD bewilligt. In Europa ist ebenfalls eine Phase III Studie geplant und entsprechende Treffen von MAPS mit der European Medicines Agency (EMA) sind 2018 erfolgt (www.maps.org). Die Aktivität der MAPS und die zunehmend laufenden Phase III Studien mit MDMA werden diese Behandlung in vielen Ländern zugänglich machen und neben der Behandlung von Patienten innerhalb von klinischen Studien besteht parallel die Möglichkeit der Compassionate Use Behandlung. Zurzeit wird MDMA primär für die Indikation PTSD untersucht. Allerdings gibt es

auch kleinere Studienpläne für andere Anwendungen wie z. B. soziale Angst (Danforth, 2016; Danforth *et al.*, 2016) (siehe andere Indikationen unten).

LSD-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I)

Bei gesunden Versuchspersonen wurden mehrere Studien mit LSD in Basel, Zürich und London durchgeführt (Liechti, 2017). Hinzu kommen Studien mit sehr geringen Dosen von LSD (microdosing/minidosing) in London (Yanakieva *et al.*, 2018), Maastricht (K. Kuypers, nicht in clinicaltrials.gov registriert) und Chicago (H. de Wit; NCT03790358). Der Fokus der Forschung liegt auf der Beschreibung der akuten Wirkung und Verträglichkeit von LSD (Schmid *et al.*, 2015), der Dosisfindung (Dolder *et al.*, 2016), der Beschreibung der Pharmakokinetik (Dolder *et al.*, 2015; Holze *et al.*, 2019) und auf Untersuchungen zur Wirkung im Gehirn (Hirnbildgebung z.B. mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) (Carhart-Harris *et al.*, 2016b; Mueller *et al.*, 2017b; Mueller *et al.*, 2017a; Preller *et al.*, 2018; Preller *et al.*, 2019)). Dabei wurden auch bereits verschiedene Aspekte der akuten LSD Wirkung untersucht, welche therapeutisch im Rahmen einer LSD-assistierten Psychotherapie potentiell nützlich sein könnten (erhöhtes Vertrauen, Abbau sozialer Angst, Offenheit etc. (Schmid *et al.*, 2015; Dolder *et al.*, 2016) oder welche potentiell therapeutische Effekte vermitteln könnten (verminderte Aktivität der Amygdala (Mueller *et al.*, 2017b). Das heisst, es fand sich eine anxiolytische Wirkung, welche im Therapiesetting erwünscht ist (Mueller *et al.*, 2017b). Zudem fanden sich Veränderungen, welche bei der Behandlung der Depression relevant sein könnten, so zeigten sich beispielsweise bei Patienten mit Depression eine verstärkte thalamo-temporale funktionelle Konnektivität im fMRI sowie eine vermehrte „Aktivität“ im Default Mode Network (DMN) (Sheline *et al.*, 2009). Auch die Verabreichung von LSD bei Gesunden zeigte eine Reduktion der Aktivität in diesen Netzwerken (Carhart-Harris *et al.*, 2016b; Preller *et al.*, 2019) als mögliche Korrelate für eine antidepressive Wirkung. Auch Langzeiteffekte, welche therapeutisch nützlich sein könnten, wurden beschrieben (Schmid & Liechti, 2018). Da die akuten Effekte (von Psychedelika) mit den langfristigen Effekten (antidepressive Wirkung) assoziiert scheinen (Griffiths *et al.*, 2016; Roseman *et al.*, 2017), lassen sich die vermutlich therapeutisch relevanten akuten Effekte in gesunden Versuchspersonen untersuchen, resp. es kann zumindest angenommen werden, dass die Untersuchungen der akuten Wirkung in Gesunden für die Behandlung von Patienten wichtige weiterführende Informationen bringen kann (Dosisfindung, ideale Dosis mit angenehmer Wirkung aber möglichst wenig unerwünschten Effekten, etc.).

Im Gegensatz zu Psilocybin wird LSD aktuell primär von akademischen Einrichtungen untersucht. Zudem gibt es verschiedene, noch nicht konkretisierte Studienpläne in verschiedenen Ländern basierend auf Informationen, welche an Kongressen oder unter den Forschungsgruppen ausgetauscht werden. Es ist von einer zunehmenden Forschungstätigkeit auszugehen. Schliesslich sei auf die Praxis des Microdosings verwiesen, also der intermittierenden Einnahme von geringen LSD Dosen zwecks Steigerung von Kreativität/Leistung. Hier handelt es sich um eine Konsumform bei gesunden Personen, welche im vorliegenden Bericht nicht weiter besprochen wird. Aktuell gibt es keine wissenschaftlichen Daten, welche eine positive Wirkung geringer Mengen LSD bei Gesunden nachweisen (Passie, 2019). Verschiedene Studien dazu laufen. Zudem erforscht die Firma Eleusis Therapeutics Ltd (www.eleusisltd.com) in London die Wirkung sehr geringer „Microdosen“ von LSD (0.005-0.020 mg) (Yanakieva *et al.*, 2018). Phase I Studien sind abgeschlossen und Studien mit Patienten sind geplant in Hinblick auf eine mögliche Wirkung

bei neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer) und bei immunologischen Krankheiten (Nichols *et al.*, 2017); konkrete Pläne sind aber noch nicht bekannt.

LSD-Studien bei Patienten (Phase II-III)

Studien aus den 1950-70er Jahren zeigen, dass LSD antidepressive und Angst-verniedrigende Eigenschaften haben könnte (Passie *et al.*, 2008; Dos Santos *et al.*, 2016b; Rucker *et al.*, 2016; Dos Santos *et al.*, 2018). Die LSD-assistierte Psychotherapie wurde oft in Patienten mit Angst und Krebs (Pahnke *et al.*, 1969; Sheehan, 1972), sowie auch in Patienten mit Depression durchgeführt (Rucker *et al.*, 2016). Zur Wirkung von LSD (z.T. auch Mescaline und Psilocybin) bei affektiven Störungen werden in systematischen Reviews 19 Studien für den Zeitraum 1949-1973 zusammengefasst. Meist fehlen Placebo-Kontrollgruppen. Die Studien sind klein und methodologisch problematisch. Eine klinische Besserung wurde bei 79% der total 423 Patienten mit affektiver Störung beschrieben (Rucker *et al.*, 2016). Zur Behandlung von Patienten mit Krebs gibt es ältere open-label Studien (Dos Santos *et al.*, 2018). Die frühe Anwendungspraxis wurde dokumentiert, aber nicht analog moderner Arzneimittelstudien untersucht. Das heisst, die Studien sind methodologisch nach heutigen Kriterien ungenügend, um eine Wirksamkeit nachzuweisen. Allerdings wäre das auch für andere Medikamente, welche schon lange auf dem Markt sind, der Fall. Für Clusterkopfschmerzen gibt es Berichte, wonach einzelne oder wenige Dosen LSD eine deutliche und anhaltende Besserung brachten (Sewell *et al.*, 2006; Schindler *et al.*, 2015). Kontrollierte Studien fehlen jedoch. Zur Behandlung der Alkoholkonsumstörung gibt es mehrere relative gute Untersuchungen und eine Metaanalyse zeigte eine signifikante Wirksamkeit der LSD Behandlung (Krebs & Johansen, 2012). Die Analyse schloss sechs randomisierte Studien mit insgesamt 536 Patienten ein. Wichtig ist dabei zu bemerken, dass LSD und andere Halluzinogene keine Abhängigkeit auslösen (Nichols, 2004; Fantegrossi *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2018).

Zurzeit gibt es nur relativ wenige moderne Studien mit LSD bei Patienten. Die erste neue Studie von Gasser untersuchte die Wirksamkeit von LSD (0.2 mg) vs. aktivem Placebo (0.02 mg LSD) in einer kleinen Pilotstudie bei Patienten mit Angst und einer schweren körperlichen Erkrankung (in der Regel Krebs) ab 2008. Die Studie war doppelblind und randomisiert. Allerdings umfasste die Behandlungsgruppe nur acht und die Kontrollgruppe nur drei Patienten, welche im Anschluss an die erste Studienphase ebenfalls mit LSD behandelt wurden. Zwei Monate nach der zweiten Behandlung mit LSD fand sich eine signifikante Reduktion der Angst gegenüber der Zeit vor der Behandlung. Die Wirkung von LSD war gegenüber Placebo besser, aber nicht statistisch signifikant, wahrscheinlich aufgrund der kleinen Studiengruppen. Auch in der Placebo-Gruppe, welche nachträglich open-label mit LSD behandelt wurde, fand sich eine Reduktion der Angst. Die Reduktion der Angst war im Follow-up nach zwölf Monaten noch weiterhin vorhanden (Gasser *et al.*, 2014; Gasser *et al.*, 2015). Die Studie fand zudem nicht-signifikante Reduktionen von Depression und ein Anstieg der Lebensqualität nach der LSD Therapie (Gasser *et al.*, 2014). Es zeigten sich keine andauernden negative Effekte und es wurden keine schweren unerwünschte Medikamentenreaktionen beschrieben (Gasser *et al.*, 2015). Das heisst, es kam nicht zu Panikreaktionen oder anderen medizinischen oder psychiatrischen Komplikationen. Andauernde psychotische Reaktionen wurden auch bei der früheren Anwendung von LSD in der Psychotherapie als selten beschrieben (Passie *et al.*, 2008).

Insgesamt sind diese klinischen Daten zur Wirksamkeit von LSD als vielversprechend, aber noch ungesichert zu werten. Daher wurde eine grössere Studie bei insgesamt 40 Patienten mit Angst und einer zusätzlichen schweren somatischen Krankheit bei mindestens

20 Patienten initiiert. Die Studie wird in der Schweiz, in Basel (Universitätsspital Basel) und Solothurn (Praxis P. Gasser) durchgeführt (NCT03153579). Die Studie ist doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert (LSD 0.2 mg vs. inaktives Placebo). Die Studie erfasst die Wirkung von LSD und Placebo auf die Angst bis 6 Monate nach zwei Behandlungen (LSD oder Placebo). Nach 6 Monaten erhalten die Patienten, welche vorgängig Placebo erhalten haben, LSD und umgekehrt (cross-over), womit alle Patienten über insgesamt 12 Monate in der Studie sind. Der Studienabschluss wird ca. per 2022 erwartet. Das heisst, erst dann werden Daten zur Wirksamkeit verfügbar. Wie als mögliche unerwünschte Wirkung erwartet, kam es in bisher einem Fall zu einer akuten starken Angstreaktion unter der LSD Behandlung welche mit der einmaligen Gabe von beruhigenden Medikamenten (Lorazepam 4 mg p.o. und Olanzapin 5 mg p.o.) behandelt wurde und ohne anhaltende negative Nachwirkungen war. Zurzeit sind >50% der Patienten rekrutiert. Die Studie wird von der SAEPT, dem Universitätsspital Basel, dem Usona Institute und weiteren privaten Sponsoren finanziert.

Ferner ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Wirkung von LSD bei 30 Patienten mit Clusterkopfschmerzen angelaufen (NCT03781128). Es werden dreimal LSD 0.1 mg oder Placebo in Abständen von ca. einer Woche verabreicht. Der primäre Endpunkt ist die Häufigkeit und Intensität von Kopfschmerzattacken in den 8 Wochen nach der letzten Behandlung im Vergleich zu den 8 Wochen vor der Behandlung. Es erfolgt ein Crossover nach der ersten Behandlungsphase, womit alle Patienten am Ende mit LSD und Placebo behandelt werden. Die Studie wird erst in mehreren Jahren Resultate zeigen. Der finanzielle Support kommt z.T. von der Universität Basel und dem Universitätsspital Basel

Schliesslich ist eine Studie mit LSD bei Patienten mit Depression mit Start per Mitte 2019 geplant (NCT03866252). Die Studie vergleicht LSD (0.1-0.2 mg) und aktives Placebo (0.025 mg LSD) doppelblind, randomisiert in zwei Behandlungsarmen (Paralleldesign) bei 60 Patienten mit einer Depression. Der primäre Outcome ist die depressive Symptomatik gemessen mit Fragebogen 2 Wochen nach der zweiten Behandlung. Sekundäre Outcomes sind die Messung der Depression und der Angst 6 und 12 Wochen nach der zweiten Behandlung mit LSD/Placebo. Die Studie wird erst in mehreren Jahren Resultate zeigen. Die Studie ist primär durch eine Psychiatriestiftung finanziert.

Es sind, soweit uns bekannt, derzeit keine weiteren Studien mit LSD in Patienten in anderen Ländern begonnen worden; es gibt jedoch entsprechende Pläne.

Psilocybin-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I)

Psilocybin wird im Körper rasch zu Psilocin umgewandelt, welches die eigentliche aktive Substanz darstellt, wobei die halluzinogene Wirkung wie für alle serotonergen Halluzinogene (LSD, Psilocybin, DMT, Mescaline etc.) primär über eine Aktivierung des Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptors im Gehirn vermittelt wird (Vollenweider *et al.*, 1998b; Rickli *et al.*, 2016; Preller *et al.*, 2017; Madsen *et al.*, 2019b; Madsen *et al.*, 2019a). Im Vergleich zu LSD ist die akute Wirkung von Psilocybin kürzer (ca. 6h versus 12h) (Passie *et al.*, 2002; Passie *et al.*, 2008). Ob Unterschiede in der Qualität der Wirkung bestehen ist unklar und wird zurzeit genauer untersucht (Clinicaltrials.gov Datenbank-Identifikations-Nummer: NCT03604744).

Forschungsprogramme mit Psilocybin laufen resp. laufen vor allem an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich unter Prof. F. Vollenweider (Vollenweider *et al.*, 1998b; Hasler *et al.*, 2004; Vollenweider & Komater, 2010; Pokorny *et al.*, 2017; Grimm *et al.*, 2018). Der Fokus lag in Zürich auf der Charakterisierung der akuten psychischen und somatischen Effekte von Psilocybin und zur Verträglichkeit (Hasler *et al.*, 2004; Studerus *et al.*, 2011), akuten Veränderungen der Hirnfunktion (Vollenweider *et al.*, 2007), Modellspsychose

(Vollenweider *et al.*, 1997) und Einflüssen auf die emotionalen Prozesse (Kometer *et al.*, 2012; Kraehenmann *et al.*, 2015; Pokorny *et al.*, 2017), also auf der Untersuchung der Neurobiologie bei gesunden Versuchspersonen. Mehrere Effekte von Psilocybin bei Gesunden könnten bei Patienten mit Depression eine Rolle spielen. So findet sich z.B. bei Patienten mit Depression eine erhöhte Konnektivität im DMN, welche durch Psilocybin reduziert wird (Carhart-Harris *et al.*, 2014a). Auch wurde untersucht, wie Persönlichkeitsmerkmale und andere «Prädiktoren» die akute Wirkung von Psilocybin beeinflussen (Studerus *et al.*, 2012). Die Studien werden u.a. durch den Schweizerischen Nationalfonds und das Heffter Research Institute finanziert.

Durch den Psychiater R. Griffiths wurden in den USA an der Johns Hopkins Universität mehrere Studien zu andauernden Wirkungen von Psilocybin auf die Persönlichkeit und das Wohlbefinden bei gesunden Personen durchgeführt (Griffiths *et al.*, 2008; Griffiths *et al.*, 2011; MacLean *et al.*, 2011). Diese Studien wiesen auf positive Wirkungen nach der Einnahme von wenigen Dosen Psilocybin auf das Wohlbefinden hin, und diese Effekte konnten auch nach mehr als einem Jahr noch gezeigt werden (Griffiths *et al.*, 2008; Griffiths *et al.*, 2011; MacLean *et al.*, 2011). Im Anschluss an diese Studien wurde Psilocybin auch in verschiedenen Patientengruppen untersucht.

In London führten der Psychiater und Psychopharmakologe D. Nutt und der Psychologe R. Carhart-Harris mehrere Untersuchungen zu der akuten Wirkung von Psilocybin auf die Hirnfunktion bei gesunden Personen durch (Carhart-Harris *et al.*, 2011; Carhart-Harris *et al.*, 2012b; Carhart-Harris *et al.*, 2012a; Carhart-Harris *et al.*, 2013; Roseman *et al.*, 2014). Im Anschluss wurde Psilocybin auch bei Patienten mit Depression untersucht (Carhart-Harris *et al.*, 2016a).

Weitere noch nicht publizierte Untersuchungen zur Wirkung von Psilocybin bei gesunden Personen laufen (Stand Juni 2019) am King's College in London, unterstützt durch Compass Pathways Ltd. Dabei werden in 90 gesunden Versuchspersonen unter Prof. A. Young Daten zur akuten Wirkung auf Kognition und Emotionen erhoben. Die Studie bildet zudem eine Basis für Studien bei Patienten mit Depression.

Die Pharmakokinetik von Psilocybin wurde in der Schweiz und an der University of Wisconsin (NCT02163707) untersucht (Hasler *et al.*, 1997; Brown *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2018). Dabei wurden auch hohe Einzeldosen bis 60 mg Psilocybin getestet (Brown *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2018). Aktuell ist am Universitätsspital Basel eine Studie angelaufen, welche in 30 gesunden Versuchspersonen die akute Wirkung und Pharmakokinetik von LSD und Psilocybin in verschiedenen Dosierungen (0.1 mg und 0.2 mg LSD, resp. 15 mg und 30 mg Psilocybin) in einem Crossover, Placebo-kontrollierten Design direkt vergleicht (NCT03604744).

Es laufen zudem Studien mit Psilocybin an der Universität Maastricht (noch nicht publiziert; nicht registriert in clinicaltrials.gov) und in Kopenhagen (G. Knudsen, NCT03289949). Die Studie in Kopenhagen zeigte, dass Psilocybin Dosis-abhängig zu einer erhöhten Belegung des 5-HT_{2A} Rezeptors (erfasst mittels Positronen-Emissions-Tomographie, PET) führte. Die Psilocin Plasmakonzentration und die Belegung des Rezeptors korrelierten zudem eng mit der subjektiven Wirkung (Madsen *et al.*, 2019b; Madsen *et al.*, 2019a). Für eine Psilocybin Dosis von 25 mg, welche zu Spitzenplasmakonzentration von im Mittel 15 ng/mL führt (Brown *et al.*, 2017), konnte eine 5-HT_{2A} Rezeptorbelegung von 70% berechnet werden (Madsen *et al.*, 2019a). Die PET-Daten waren gut vereinbar mit einer Bindung des Moleküls an den 5-HT_{2A} Rezeptor entsprechend einer einfachen Bindung an einer Stelle am Rezeptor. Die Psilocybin Plasmakonzentration, bei welcher 50% des Rezeptors belegt sind (EC₅₀), lag bei ca. 2 ng/mL und damit in einem ähnlichen Bereich (Madsen *et al.*, 2019a) wie die Bindungsaffinität (K_i Wert) für Psilocybin am 5-HT_{2A} Rezeptor in vitro (Rickli *et al.*, 2016). Insgesamt stützen diese Daten

die Sicht, dass serotonerge Halluzinogene dosisabhängig den 5-HT_{2A} Rezeptor im Gehirn belegen und damit ihre psychotrope Wirkung auslösen. Zudem kann die Plasmakonzentration eines Psychedelikums wie Psilocybin oder LSD die psychische Effektintensität gut vorhersagen (Dolder *et al.*, 2017; Holze *et al.*, 2019; Madsen *et al.*, 2019a). In der Tschechei werden ebenfalls Versuche mit Psilocybin bei gesunden Personen durchgeführt (Bravermanova *et al.*, 2018). In Deutschland gibt es ebenfalls Pläne für Studien mit Psilocybin (H. Jungaberle).

Psilocybin-Studien bei Patienten (Phase II-III)

Im Gegensatz zu LSD gibt es keine älteren Studien mit Psilocybin bei Patienten (Rucker *et al.*, 2016; Dos Santos *et al.*, 2018). Es wurden jedoch mehrere moderne Studien mit Psilocybin bei Patienten durchgeführt und veröffentlicht. Zudem laufen aktuell viele klinische Studien oder sind konkret geplant. Die Forschungsprogramme sind finanziell breit abgestützt und sowohl akademisch wie auch kommerziell ausgerichtet. Insgesamt sind erst wenige Daten publiziert.

- In einer Pilotstudie an der University of California Los Angeles (C. Grob, NCT00302744) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Psilocybin (ca. 15 mg) zur Behandlung von Angst in 12 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht. Es gab keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. Es fanden sich signifikante Reduktionen der Angst (trait scale des State Trait Angstinventar Fragebogens, STAI) 1 und 3 Monate nach der Behandlung. Zudem fanden sich eine signifikante Reduktion im Beck Depressions-Score nach 1-6 Monaten (Grob *et al.*, 2011). In der Studie gab es aber für diese anhaltenden Effekte keine (Placebo)-Kontrollkondition. Die Studie wurde vom Heffter Research Institute und dem National Institute of Health (NIH) mitfinanziert.
- Die Sicherheit und Machbarkeit der Verwendung von Psilocybin als Tabak-Rauchstopp Medikament wurde in 15 ansonsten psychiatrisch gesunden Rauchern untersucht (M. Johnson, John Hopkins Universität). In der Open-label Studie wurde 20-30 mg Psilocybin verabreicht, eingebettet in ein Rauchstopp-Programm mit strukturierten Beratungen. 12 der 15 Personen (80%) waren nach 6 Monaten abstinent, was weit über den sonst erwarteten Therapieraten liegt (<35%) (Johnson *et al.*, 2014). Allerdings enthielt die Studie keine Kontrollgruppe. Die Verträglichkeit von Psilocybin war gut.
- In einer Proof-of-concept Studie an der University of New Mexiko wurde die Wirkung von Psilocybin bei alkoholabhängigen Patienten untersucht (NCT01534494). Psilocybin (0.3 und 0.4 mg/kgKG) wurde 10 Patienten ohne Kontrollgruppe während einer Motivationsverstärkungs-Therapie ein- oder zweimalig verabreicht (Bogenschutz, 2013; Bogenschutz *et al.*, 2015). Die Abstinenz stieg nicht unter der Motivationstherapie alleine (4 Wochen), aber stieg signifikant über 4 Wochen nach der Psilocybin-Gabe unter fortgesetzter Motivationstherapie. Die Intensität der akuten Wirkung von Psilocybin korrelierte stark mit der Reduktion des Alkoholkonsums und einem reduzierten Verlangen nach Alkohol (Bogenschutz *et al.*, 2015). Die Verträglichkeit von Psilocybin war gut. Die Studie wurde vom Heffter Research Institute und dem NIH finanziert.
- An der University of Arizona, Tucson, wurden 9 Patienten mit Zwangsstörung mit bis zu vier einzelnen Dosen Psilocybin (bis ca. 25 mg) behandelt um die Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen. Über die Zeit konnte eine signifikante Reduktion der Zwangssymptomatik nachgewiesen werden (-23-100% Reduktion in der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, YBOCS). Die Verträglichkeit von Psilocybin war gut

(Moreno *et al.*, 2006). Die Studie wurde u.a. durch die MAPS und das Heffter Research Institut finanziert.

- Eine Machbarkeitsstudie zur Wirkung von Psilocybin bei behandlungsresistenter Depression wurde am Imperial College in London abgeschlossen. Zwölf Patienten mit unipolarer Depression wurden eingeschlossen und mit 10 und 25 mg Psilocybin im Abstand von 7 Tagen behandelt. Es gab keine Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt war die Verträglichkeit der Akutwirkung von Psilocybin. Effekte auf die Depression wurden nach einer Woche und 3 Monaten primär mit dem Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) erfasst. Psilocybin wurde gut vertragen und es kam nicht zu schweren oder unerwarteten Ereignissen. Beschrieben wurden transiente Angst beim Wirkbeginn (n=12), transiente Verwirrung (n=9), transiente Übelkeit (n=4) und vorübergehende Kopfschmerzen (n=4). Nach einer Woche und 3 Monaten zeigte sich gegenüber der Baseline eine starke Reduktion der depressiven Symptomatik sowie eine anhaltende Besserung der Angst (Carhart-Harris *et al.*, 2016a). Der antidepressive Effekt von zwei Dosen Psilocybin konnte nach 3 und 6 Monaten noch nachgewiesen werden und bis 5 Wochen nach der Behandlung nahmen die Patienten keine konventionellen Antidepressiva mehr ein (Carhart-Harris *et al.*, 2017). Es konnte gezeigt werden, dass ein stärkeres und angenehmeres akutes Erlebnis unter Psilocybin mit einer stärkeren antidepressiven Wirkung 5 Wochen nach Therapie assoziiert war (Roseman *et al.*, 2017). 1 Monat nach der Gabe hatte Psilocybin auch eine positive Wirkung auf die Erkennung von Gefühlen (Stroud *et al.*, 2017). Die Studie wurde durch die Beckley Foundation mitfinanziert.
- Eine doppelblinde Crossover-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Psilocybin (eine Dosis von 0.3 mg/kg) im Vergleich zu aktivem Placebo (Niacin) bei 29 Krebs-Patienten mit Angst und Depression an der New York University (NCT00957359). Dies ist eine von zwei wichtigen neuen Studien, welche erstmals mit einer Placebo-Kontrollgruppe und gemäss modernen methodischen Standards durchgeführt wurde (Ross *et al.*, 2016). Diese Studie wurde mit der ähnlichen Studie von Griffiths *et al.* 2016 (Griffiths *et al.*, 2016) zeitgleich publiziert, zusammen mit zahlreichen insgesamt sehr positiven Kommentaren verschiedener führender Psychiater und Experten (Blinderman, 2016; Breckenridge & Grobbee, 2016; Goodwin, 2016; Kelmendi *et al.*, 2016; Kleber, 2016; Lieberman & Shalev, 2016; McCorvy *et al.*, 2016; Nutt, 2016; Shelton & Hendricks, 2016; Spiegel, 2016; Summergrad, 2016). Insbesondere wurde betont, dass die Psychedelika-assistierte Therapie ernst genommen und weiter untersucht werden sollte (Nutt, 2016). Der primäre Endpunkt waren Angst und Depressionsmessungen im Gruppenvergleich nach 7 Wochen und vor dem Crossover. Psilocybin bewirkte statistisch signifikante, rasche, starke und anhaltende Verbesserungen von Angst, Depressivität und Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Nach Psilocybin zeigten 83% und 14% nach Placebo eine antidepressive Antwort und 58% zeigten nach Psilocybin gegenüber 14% nach Placebo eine Angstreduktion. Der antidepressive Effekt war auch nach 6 Monaten noch erhalten (ca. 75% der Patienten zeigten eine anhaltende Besserung) (Ross *et al.*, 2016). Die anhaltenden und positiven Effekte auf Angst und Depression standen in einem klaren Bezug zur akuten Wirkung von Psilocybin gemessen mit dem Mystical Experience Questionnaire (MEQ) (Ross *et al.*, 2016). Ein analoger Bezug wurde auch für positive Effekte von Psilocybin oder LSD auf die Langzeit-Befindlichkeit in anderen Studie bei Gesunden gezeigt (Griffiths *et al.*, 2018; Schmid & Liechti, 2018). Es kam zu keinen schweren Nebenwirkungen. Nebenwirkungen waren: leicht erhöhter Blutdruck und Puls (76%), Kopfschmerzen

(28%), Übelkeit (14%), transiente Angst (17%) und transiente Psychose-artige Symptome (7%). Diese wegweisende Studie wurde von zahlreichen Sponsoren, u. a. dem Heffter Research Institute, William Linton (Usona), G. Goldsmith/E. Malievskaia (Compass Pathways) und dem NIH mitfinanziert.

- Zeitgleich mit obiger Studie wurden die Resultate einer weiteren wichtigen Studie zur Wirksamkeit von Psilocybin bei 51 Patienten mit Krebs, Angst und Depression publiziert (NCT00465595; R. Griffiths, John Hopkins University) (Griffiths *et al.*, 2016). Die Studie war ebenfalls randomisiert, doppelblind und verwendete ein Crossover Design. Die Wirkung von 22 oder 30 mg/70 kg Psilocybin (Verum Dosis) wurde verglichen mit 1 oder 3 mg/70 kg Psilocybin (Placebo-Dosis). Zwischen den Sitzungen lagen 5 Wochen und es erfolgte ein Follow-up nach 6 Monaten. Die hohen Dosen Psilocybin reduzierten die Depressions- und Angst-Scores und erhöhten die Lebensqualität im Vergleich zu den tiefen Psilocybin-Dosen. Die Verbesserungen waren nach 6 Monaten weiterhin erhalten und bei etwa 80% der Patienten zeigte sich eine anhaltende Besserung der Angst und Depression. Psilocybin erhöhte akut den Blutdruck und die Herzfrequenz. Der akute Effekt dauerte 6h. Wieder zeigte sich eine Korrelation zwischen der akuten psychischen Wirkung und den anhaltenden therapeutischen Effekten (Griffiths *et al.*, 2016). Auch diese zweite wegweisende Studie wurde von zahlreichen Sponsoren u. a. dem Heffter Research Institute, William Linton (Usona), G. Goldsmith/E. Malievskaia (Compass Pathways) und dem NIH mitfinanziert.

Weitere Studienresultate sind noch nicht publiziert. Auf der Datenbank für klinische Studien Clinicaltrials.gov finden sich jedoch zahlreiche Projekteinträge zu Psilocybin mit mehreren Studien, welche gemäss der Datenbank bereits Patienten rekrutieren, resp. kurz davor stehen (siehe auch oben). Die Liste an Projekten ist nicht abschliessend. Es ist aber davon auszugehen, dass die meisten oder fast alle konkret geplanten, finanzierten und machbaren Projekte in der Datenbank enthalten sind, obwohl klinische Studien im Prinzip auch anderweitig und weniger gut zugänglich registriert werden könnten (z.B. EudraCT).

- Compass Pathways Ltd. strebt die Marktzulassung von Psilocybin für die Behandlung der Behandlungs-resistenten Depression an. Eine internationale Phase IIb Multizenterstudie in 216 Patienten ist in der Startphase. Die Studie wird von der FDA und EMA unterstützte (Breakthrough Treatment Status). Aktive Studienorte sind aktuell in Dublin, London, Manchester, Newcastle, Groningen, Utrecht, Baltimore, New Orleans, Mississauga (Ontario, Kanada) und New York (www.compasspathways.com; NCT03775200). Im Anschluss ist eine Phase III Studie geplant.
- An der John Hopkins Universität (R. Griffiths, NCT03181529) wird Psilocybin bei 24 Patienten mit Depression untersucht, indem der Effekt verschiedener Dosierungen miteinander verglichen wird. Endpunkt: Hamilton – Depressionsscore (HAMD) 1 Woche nach der zweiten Dosis. Sponsor: John Hopkins University.
- An der John Hopkins Universität (A. Garcia-Romeu, NCT01943994) läuft ebenfalls eine weiterführende grössere randomisierte und kontrollierte Studie bei geplant 95 Rauchern, welche am Rauchstopp-Tag mit 30 mg/70 kg Psilocybin behandelt werden. Als Vergleichsarm wird ein Nikotin-Pflaster als Standardtherapie verabreicht. Der primäre Outcome ist die Abstinenz (Urin Cotinintest) nach 3, 6 und 12 Monaten. Die Studie wird von der Beckley Foundation und dem Heffter Research Institute mitfinanziert.

- An der University of New Mexico (M. Bogenschutz, NCT02061293) läuft eine weiterführende grössere randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei geplanten 180 Patienten. Psilocybin (25-40 mg/70 kg) wird mit dem Placebo Diphenhydramin verglichen. Der primäre Outcome sind die Prozent schwere Trinktage in den Wochen 5-36 nach Gabe. Die Studie wird u.A. vom Heffter Research Institute finanziert.
- An der Yale Universität (D. D'Souza, NCT03554174) werden Effekte von Psilocybin im Vergleich zu Placebo auf die Neuroplastizität (EEG-Marker) bei 18 Patienten mit Depression in einer Crossover Studie untersucht. Die Studie wird durch das Heffter Research Institut finanziert.
- Am Imperial College London (D. Nutt, NCT03429075) wird die Wirksamkeit von Psilocybin im Vergleich zu Escitalopram bei 50 Patienten mit Depression untersucht. Die Studie ist randomisiert und verwendet ein Parallelgruppen-Design. Psilocybin wird mehrmals verabreicht. Der primäre Outcome sind fMRI Messungen, sekundär werden Depressions-Scores 6 Wochen nach der ersten Gabe erfasst.
- An der Yale Universität (D. D'Souza, NCT03341689) wird die Wirkung von Psilocybin bei Migräneschmerz untersucht. Crossover Studie mit Psilocybin vs. Placebo mit 24 Patienten. Primärer Endpunkt: Schmerzintensität bis 24h nach Medikation. Sponsor: Yale.
- Ebenfalls an der Yale Universität (D. D'Souza, NCT03806985) wird der Effekt von Psilocybin auf posttraumatische Kopfschmerzen geprüft, analog obiger Studie bei Migräne.
- Ebenfalls an der Yale Universität (D. D'Souza, NCT02981173) wird der Effekt von Psilocybin (0.0143 oder 0.143 mg/kg oder Placebo) auf Cluster-Kopfschmerzen im Crossover Design geprüft.
- An der Universität Arizona (F. Moreno, NCT03300947) ist gemäss Clinicaltrials.gov eine neue Studie mit verschiedenen Psilocybin Dosierungen bei 15 Patienten mit Zwangsstörungen laufend (Psilocybin for Treatment of Obsessive Compulsive Disorder, PSILOCD).
- Eine weitere Studie zur Wirksamkeit von Psilocybin bei Zwangsstörung ist an der Yale University (B. Kelmendi, NCT03356483) laufend. Geplantes Sample = 30. Randomisiert, aktiv-Placebo-kontrolliert (Niacin). Primärer Endpunkt: YBOCS score 48 h nach Medikation. Sponsor: Heffter Research Institute.
- An der Universität Alabama in Birmingham (P. Hendricks, NCT02037126) wird die Wirksamkeit von Psilocybin zur Behandlung der Kokain-Abhängigkeit untersucht. Die Studie soll 40 Patienten einschliessen. Parallelgruppen-Design. Kontrolle: Diphenhydramin (Placebo). Primärer Outcome: Abstinenz (Urin Screen) nach 16 und 28 Wochen nach Psilocybin/Placebo. Sponsor: Universität Alabama.
- NCT03866174: Phase 2 Studie zur Wirkung von Psilocybin (25 mg) im Vergleich zu einem aktiven Placebo (Niacin 100 mg) bei 80 Patienten mit Depression. Randomisiert, Paralleldesign, verblindet; Primärer Endpunkt: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) - Score am Tag 8 nach Behandlung. Sponsor: Usona Institute.
- Wirkung von Psilocybin bei Behandlungsresistenter Depression, King's College, London (J. Rucker), finanzielle Unterstützung durch das National Institute for Health Research (NIHR) (www.kcl.ac.uk/ioppn/depts/pm/research/cfad/psilocybin-trials)

- NCT02950467: Psilocybin-Therapie bei AIDS Patienten, 36 Teilnehmer. Primärer Studienendpunkt: Verträglichkeit (AEs) University of California (J. Woolley), San Francisco. Sponsor: Heffter Research Institute, Usona Institute, u.a.
- NCT03380442: Psilocybin und Depression, Helsinki University (T. Rantamäki), Phase II, einmalig Psilocybin (25 mg) oder Ketamin (125 mg intranasal) oder keine Behandlung (je n=20), randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen-Design, primärer Outcome: QIDS Score nach 3 und 6 Monaten nach Medikation. Sponsor: Helsinki University.
- NCT03715127: An der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (F. Vollenweider) soll eine Phase II Studie zur Wirksamkeit von Psilocybin bei 60 Patienten mit Depression anlaufen mit Finanzierung des Schweizerischen Nationalfonds (SNF). Die Studie ist Placebo-kontrolliert und der primäre Endpunkt sind MDRAS und Beck Depressionsintenter Scores nach 1 Monat. Zudem werden vor und nach Gabe fMRI Messungen gemacht. Die Studie ist vergleichbar mit der geplanten Untersuchung mit LSD bei Patienten mit Depression in Basel (NCT03866252).
- In Australien wurde eine Studie mit Psilocybin zur Behandlung von Angst bei terminaler Krankheit (PRISM) in 30 Patienten bewilligt.

DMT/Ayahuasca-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase I)

Erste Untersuchungen zu DMT wurden in den 1950er Jahren durchgeführt. Methodologisch gute Arbeiten wurden jedoch erst später erstellt (Gallimore & Strassman, 2016). Strassman untersuchte die Wirkung von DMT intravenös verabreicht (0.05-0.4 mg/kg) bei 12 gesunden Versuchspersonen in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie an der University of New Mexico Albuquerque, USA (Strassman & Qualls, 1994; Strassman *et al.*, 1994). Die Effekte zeigten sich innert 1-2 Minuten, kulminierten nach ca. 3 Minuten und dauerten maximal 15-30 Minuten (Gallimore & Strassman, 2016). Der Effekt kann dabei dosisabhängig sehr stark bis überwältigend sein (Gallimore & Strassman, 2016), vermutlich auch wegen des raschen Anstiegs durch die parenterale Gabe. Auch somatische und endokrine Effekte waren meist nur bis 60 Minuten vorhanden. Relevante psychische Effekte konnten nur mit mindestens 0.2 mg/kg DMT ausgelöst werden. Es zeigte sich ein enger Bezug von Plasmakonzentration von DMT und der psychischen Wirkung. Die kurze Wirkung ist bedingt durch den raschen Abbau von DMT, wenn nicht wie bei der Einnahme von Ayahuasca ein MAO Inhibitor zusätzlich eingenommen wird. Allerdings ist es möglich, DMT als Infusion zu verabreichen (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005) und damit eine kontrollierte und auch längere Wirkung auszulösen, welche zudem noch über die Infusionsgeschwindigkeit gut steuerbar wäre. Diese «zielgesteuerte» Verabreichung wurde als Pharmakinetik-Model bereits wissenschaftlich beschrieben (Gallimore & Strassman, 2016), aber klinisch noch nicht genügend untersucht. Für eine therapeutische Anwendung wäre dies sehr interessant, da die Wirkstärke und Dauer nach Wunsch eingestellt werden könnten, während dem die orale Gabe von Psilocybin (6h), LSD (12h), DMT mit Harmin in Ayahuasca (6h) oder Mescaline (>12h) zu einer Dosis-abhängig deutlich längeren Wirkung führt und nur schwieriger zu stoppen ist. Theoretisch könnte die Wirkung von einem serotonergen Halluzinogen mit der Gabe eines Medikamentes, welches den 5-HT_{2A} Rezeptor blockiert (Ketanserin oder atypische Antipsychotika) blockiert oder «abgestellt» werden (Vollenweider *et al.*, 1998b; Preller *et al.*, 2017; Preller *et al.*, 2018). In der klinischen Praxis ist das aber noch ungenügend untersucht. DMT kann als freie Base auch nach Vaporisierung inhaliert werden, mit ebenfalls kurz dauernder Wirkung (Gallimore & Strassman, 2016). Zu bemerken ist, dass bei repetitiver Gabe keine Toleranz beschrieben

wurde (Strassman *et al.*, 1996), wobei dies für andere Halluzinogene noch nicht geklärt ist, resp. auch für LSD keine akute/rasche (<24h) Toleranz gezeigt werden konnte (Dolder *et al.*, 2015; Dolder *et al.*, 2017; Holze *et al.*, 2019). Die Gabe von DMT als intravenöse Infusion wurde in Deutschland bei 15 gesunden Personen untersucht und mit Ketamin verglichen (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005). DMT wurde als Bolus von 0.15-0.3 mg/kg über 5 Min verabreicht, gefolgt von einer Pause von 1 Min und einer kontinuierlichen Infusion von 0.01-0.02 mg/kg*min über 84 Minuten. Die Effekte wurden bei diesen Dosen als stark beschrieben. Die Dosierungen wurden vorgängig in Pilotversuchen ermittelt und fix belassen, eine Anpassung während der Gabe erfolgte nicht. Eine verbale Interaktion war unter dem Einfluss von DMT spontan gut möglich, nicht oder kaum jedoch unter Ketamin (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005). Eine pharmakokinetische Modellierung der Dosierung von Gouzoulis-Mayfrank *et al.* durch Gallimore und Strassman zeigte einen Anstieg der Plasmakonzentration von DMT über die gesamte Behandlungsdauer von 90 min unter diesem Verabreichungsschema, mit einer Verdoppelung der Konzentration am Ende der Behandlung gegenüber der Konzentration 10 min nach dem Bolus. Um stabile Plasma- resp. Effektsite (Hirn)-Konzentration zu erhalten, wurde ein Infusionsschema mit einem initialen 25 mg Bolus über 30 sec, gefolgt von einer Infusion mit 4.2 mg/min über 2 min und anschliessender sukzessiver Reduktion bis auf eine Steady-State Infusionsrate von 0.93 mg/min, vorgeschlagen (Gallimore & Strassman, 2016). Damit könnte theoretisch eine konstante Konzentration von 100 ng/mL am Wirkort und eine stabile Wirkung über 60 min erreicht werden. Dies muss allerdings noch klinisch geprüft werden. Es existiert noch eine weitere neue, aber ebenfalls kleine Untersuchung zur Wirkung von intravenösem DMT aus London. Bei 13 gesunden Personen wurde DMT als Bolus in einer Dosis von 7-20 mg über 30 sec verabreicht (Timmermann *et al.*, 2018). Die Wirkung trat nach 30 sec ein, gipfelte nach 2-3 Minuten und dauerte maximal 20 min. Neben diesen Studien zur Wirkung von reinem DMT gibt es mehrere Studien zur akuten Wirkung von Ayahuasca bei gesunden Personen (Riba *et al.*, 2002; Riba *et al.*, 2006; Dos Santos *et al.*, 2011; de Araujo *et al.*, 2012; Dos Santos *et al.*, 2012). Hier ist die Wirkung länger und dauert über ca. 6h. Die Untersuchungen wurden vor allem in Südamerika, Spanien und neuerdings auch den Niederlanden durchgeführt (Uthaug *et al.*, 2018). Bei 57 Personen, welche Ayahuasca Zeremonien besuchten, konnte eine Reduktion von Stress und Depressivität 4 Wochen nach Behandlung gegenüber vorher gezeigt werden (Uthaug *et al.*, 2018). Ayahuasca reduzierte bei gesunden Personen auch die Aktivität im DMN (Palhano-Fontes *et al.*, 2015), wie auch für LSD und Psilocybin gezeigt und mögliches Korrelat für eine antidepressive Wirkung. Ayahuasca führte in den Studien bei gesunden Personen oder Patienten nicht zu schweren unerwünschten Ereignissen. Studien mit Reinsubstanz DMT oder Kombinationen von DMT und Harmin sind bisher nicht durchgeführt worden, sind aber in der Schweiz geplant.

DMT/Ayahuasca-Studien bei Patienten (Phase II-III)

Beobachtungsstudien zeigen eine Besserung von Angststörungen, Depression und Substanzabhängigkeit nach rituellem Ayahuasca-Konsum (Dos Santos *et al.*, 2016a). Antidepressive und anxiolytische Effekte zeigten sich nach einmaliger Einnahme von Ayahuasca bei 17 Patienten mit Depression in einer kleinen Open-label Studie (Osorio *et al.*, 2015; Sanches *et al.*, 2016). In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten brasilianischen Studie bei 29 Patienten mit behandlungsresistenter Depression führte eine Einzeldosis Ayahuasca gegenüber Placebo eine Woche nach Gabe zu einer signifikanten Reduktion der HAMD/MADRS Depressions-Scores. 64% der Patienten zeigten ein

signifikantes Ansprechen auf Ayahuasca gegenüber 27% unter Placebo. Die Remissionsrate (definiert als ein HAMD Score ≤ 7 oder MADRS Score ≤ 10) war 36% unter Ayahuasca vs. 7% unter Placebo (knapp signifikant) (NCT02914769) (Palhano-Fontes *et al.*, 2019). Typische akute Nebenwirkungen von Ayahuasca waren Übelkeit und Erbrechen (57%). Transiente Angst war gegenüber Placebo nicht erhöht. Die akuten Effekte (MEQ30 Fragebogen) korrelierten mit dem therapeutischen Ansprechen. Das Ansprechen auf Ayahuasca war vergleichbar mit jenem in den Studien mit Psilocybin oder Ketamin. Es scheint jedoch, dass der Effekt von Einzeldosen Ayahuasca/Psilocybin gegenüber Ketamin anhaltender ist (Carhart-Harris *et al.*, 2017; Palhano-Fontes *et al.*, 2019).

Zusammenfassung zum Stand der Forschung

MDMA

Der Stand der Forschung mit Halluzinogenen und MDMA ist oben detailliert beschrieben und wird hier zusammengefasst und bewertet. Zu MDMA gibt es zunehmend Studiendaten zu einer wahrscheinlichen Wirksamkeit bei PTSD. Andere Indikationen sind kaum erforscht. Möglich ist jedoch eine Wirkung bei sozialer Angst und Depression. Es gibt langjährige und gute moderne Forschung bei gesunden Personen mit MDMA. Diese Untersuchungen zeigen eine hohe Sicherheit der Anwendung in kontrolliertem Rahmen. Zudem ist MDMA in Bezug auf Interaktionen mit anderen Medikamenten und pharmakogenetischen Faktoren gut untersucht und insbesondere im Vergleich zu LSD und Psilocybin pharmakologisch deutlich besser charakterisiert. MDMA aktiviert den Kreislauf und kann gefährliche körperliche unerwünschte Wirkungen wie Hyperthermie, Hyponatriämie, Leberschäden etc. zeigen. Diese gefährlichen Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Versuchen jedoch nicht beobachtet. Die körperlichen Effekte von MDMA sind jedoch klar grösser als bei LSD oder Psilocybin und z.B. bei älteren Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu beachten (Vizeli & Liechti, 2017). Die für hohe Dosen MDMA beschriebene Neurotoxizität ist bei der therapeutischen Anwendung in moderaten Dosen mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Problem. Allerdings sind grössere Studien nötig um insbesondere den Nutzen und die Risiken von MDMA bei Patienten mit einer begleitenden Depression besser abschätzen zu können (Besserung einer Depression bei PTSD Behandlung, transiente Verschlechterungen wegen transienter Serotoninreduktion). Die NPO MAPS strebt die Marktzulassung von MDMA für PTSD an und entsprechende Phase III Studien laufen zurzeit an. Die Anwendungsdaten aus der Schweiz zeigen ein gutes Nutzen-Risikoprofil bei PTSD, wo MDMA hauptsächlich angewendet wurde (2014-2019). Zusätzliche Anwendungen waren: Depression, Persönlichkeitsstörung, Autismus, soziale Angst etc. Es ist davon auszugehen, dass parallel zu den Phase III Studien mit MDMA bei PTSD, welche weltweit in zahlreichen Ländern anlaufen, auch die begrenzte medizinische Anwendung zunimmt. So werden voraussichtlich in vielen Ländern parallel zu den Studien Compassionate Use Anwendungen möglich sein, z.B. für Patienten welche nicht in die Studien aufgenommen werden konnten oder für die Weiterbehandlung von Studienpatienten. Damit wird wahrscheinlich schon in Kürze die medizinische Anwendung von MDMA nicht mehr nur auf die Schweiz begrenzt sein. Eine Indikationsausweitung auf andere Störungen wie soziale Angst, Autismus, Depression, Persönlichkeitsstörungen ist möglich. Zulassungen sind wohl frühestens in 5 Jahren zu erwarten.

LSD

Zu LSD gibt es insgesamt deutlich mehr Humanforschung wie zu Psilocybin und DMT. Studien aus den 1960-70er Jahren weisen vor allem auf eine mögliche Wirksamkeit bei Depression, Angst (mit/ohne Krebs) und Suchterkrankungen wie Alkoholabhängigkeit, sowie Persönlichkeitsstörungen hin. Zudem liegen sehr positive Anwendungsbeobachtungsdaten zu Cluster Headache vor (Sewell *et al.*, 2006). Eine neue Pilotstudie zeigt ebenfalls eine Wirkung bei Angst in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung (Gasser *et al.*, 2014; Gasser *et al.*, 2015). Es laufen zudem neue Studien oder sind in Zulassung begriffen bei Patienten mit Angst (mit/ohne Krebs) (NCT03153579), Depression (NCT03866252) und Kopfschmerzen (NCT03781128). Zudem gibt es eine Reihe moderner Studien zur Wirkung von LSD bei gesunden Versuchspersonen, welche Effekte beschreiben, die während der Substanz-assistierten Behandlung potentiell therapeutisch nützlich sind (mehr Offenheit, Vertrauen, Anxiolyse, veränderte Gefühlsverarbeitung mit verminderter Wahrnehmung negativer Gefühle, verminderte Amygdala-Aktivierung etc.) oder/und auch potentiell anhaltenden Effekten (reduzierte Aktivität im DMN als Korrelat für eine antidepressive Wirkung, mystische Erlebnisse als Prädiktor für eine anhaltende Wirkung, z.T. positive Langzeiteffekte bei Gesunden) (Liechti, 2017). Insbesondere zeigen die modernen Untersuchungen, dass LSD in einem sicheren Rahmen und mit entsprechender Betreuung körperlich sicher und psychologisch wahrscheinlich relativ sicher eingesetzt werden kann. Die Studien geben dabei auch Hinweise auf die korrekte Dosierung und mögliche Gefahren. Die Auswertungen von Patientendaten der begrenzten medizinischen Anwendung in der Schweiz (1988-2003 sowie 2014-2019) zeigten, dass der Einsatz sicher ist. Es wurden vor allem Patienten mit Depression, Angst und Persönlichkeitsstörungen behandelt, aber auch Einzelfälle mit Zwangsstörung, dissoziativer Störung, Kopfschmerzen und PTSD. Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich einer Wirksamkeit bei einzelnen Krankheiten als vielversprechend, aber noch ungenügend zu bewerten. Die Sicherheit kann mit der aktuellen Datenlage schon gut abgeschätzt werden und ist gegeben. Zurzeit gibt es keine Pläne für Studien mit LSD, welche eine Marktzulassung anstreben. Eher handelt es sich um akademische Studien mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Substanz bei Depression, Angst und Kopfschmerzen zu zeigen - unabhängig von Bestrebungen einer Marktzulassung, wobei es denkbar ist, dass die Daten einst für eine Zulassung mit verwendet werden könnten. Alle aktuell laufenden modernen Studien sind methodologisch gut, Placebo-kontrolliert, doppelblind und randomisiert, z.T. mit aktiven Placebogruppen. Keine Studien, respektive negative Expertenempfehlungen gibt es zur Verwendung von LSD bei Patienten mit psychotischen Störungen und bei Borderline Störung. Hier sollte LSD nicht verwendet werden.

Psilocybin

Zu Psilocybin liegen die meisten modernen Studiendaten (mehr als zu LSD, aber weniger alte Daten als für LSD) zur Anwendung bei Angststörungen (v.a. mit Krebs) und bei Depression vor. Erste Daten und laufende Studien gibt es für die Anwendung bei Alkoholkonsumstörung und Tabak-Rauchern, auch gibt es Studien zur Behandlung weiterer Abhängigkeitserkrankungen. In gesunden Versuchspersonen gibt es viele Studien, welche die Sicherheit von Psilocybin dokumentieren. Allerdings sind nur einzelne Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie vorhanden und Studien zum Metabolismus, Interaktionen mit Medikamenten und zur Pharmakogenetik fehlen gänzlich, hier besteht noch Forschungsbedarf. Entsprechende Studien sind jedoch teilweise bereits in Planung und

werden anzunehmend in den nächsten Jahren durchgeführt, z.B. in der Schweiz und parallel zu den geplanten Marktzulassungsstudien. Für Psilocybin ist die Zulassung zur Behandlung der behandlungsresistenten Depression geplant und aktuell laufen die nötigen Phase II Studien an (Compass Pathways). Weitere Studien zur Behandlung von Depression (auch nicht behandlungsresistente Form), ebenfalls mit dem Ziel der Zulassung, sind geplant (Usona Institute). Grössere Studien laufen auch zur Behandlung von Angststörungen. Als rechtliche Sponsoren resp. Geldgeber agieren vor allem die Firma Compass Pathways und die NGO Usona Institute. Die Entwicklungsprogramme werden von der EMA und der FDA unterstützt. Insgesamt sind die Erforschung von Psilocybin und insbesondere die Zulassungsstudien aktuell damit primär kommerziell ausgerichtet, während dem LSD eher akademisch untersucht wird. Zurzeit gibt es keine begrenzte medizinische Anwendung in der Schweiz mit Psilocybin. In der Schweiz laufen aber klinische Studien bei Patienten mit Depression und bei gesunden Personen, weitere sind in Patienten mit Alkoholkonsumstörung geplant. Die Datenlage unterstützt eine begrenzte medizinische Anwendung von Psilocybin analog zu LSD. Konklusive Daten zur Wirksamkeit gibt es noch nicht und eine Zulassung ist wohl frühestens in 5 Jahren zu erwarten.

DMT

Ayahuasca wird verbreitet eingenommen, jedoch gibt es noch relativ wenig Forschungsdaten dazu, insbesondere kaum Daten zur Anwendung bei Patienten. Erste Studien weisen auf eine Wirksamkeit bei Depression hin. Die Anwendungen dürften grundsätzlich ähnlich sein wie für LSD oder Psilocybin. Forschung ist mit DMT in der Schweiz geplant. Bisher gibt es aber keine beschränkte medizinische Anwendung von DMT oder Ayahuasca in der Schweiz.

Allen Studien mit psychoaktiven Substanzen ist gemein, dass es zu offensichtlichen subjektiven Effekten kommt, welche die Behandlungsverblindung gegenüber einem inaktiven Placebo erschweren. Damit ist es im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapien schwieriger, eine valide Verblindung durchzuführen. Dieser Aspekt wurde in der Fachliteratur ausgiebig diskutiert (Shelton & Hendricks, 2016; Liechti, 2017). Für Zulassungsstudien wird ein inertes Placebo als Kontrolle empfohlen. Die Wirksamkeit wird auch durch eine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt. Für gewisse Studien kann es aber interessant sein, ein aktives Placebo zu verwenden (eine andere Substanz ohne erwartete therapeutische Wirkung oder auch eine tiefe Dosis der aktiven Substanz). Damit lässt sich potentiell eine besser Verblindung erzielen, was aber noch besser gezeigt werden muss (Shelton & Hendricks, 2016).

Beschränkte medizinische Anwendung (LSD und MDMA)

Beschreibung der aktuellen Behandlungen mit Halluzinogenen und MDMA inkl. potentieller Probleme unter Berücksichtigung der gängigen Praxis und Rechtslage in der Schweiz

Die beschränkte medizinische Verwendung von Halluzinogenen (speziell LSD) und MDMA 1988-1993 und 2014-2019 ist oben detailliert beschrieben inklusive der Indikationen und des

Umfangs dieser Behandlungen. Hier werden ausgewählte rechtliche Aspekte dieser Behandlung vertieft diskutiert. Zurzeit werden MDMA und LSD verwendet. Die Anwendung von Psilocybin ist geplant.

In der Schweiz ist es möglich, in begründeten Einzelfällen verbotene Stoffe mittels Ausnahmegewilligung des BAG in der wissenschaftlichen Forschung oder auch beschränkt medizinisch anzuwenden (Artikel 8, Absatz 5 des Bundesgesetzes über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe, BetmG; SR 812.121 vom 3. Oktober 1951). Auch die Herstellung/der Import und das Inverkehrbringen verbotener Stoffe sind mit entsprechenden Ausnahmegewilligungen und zum genannten Zweck in der Schweiz möglich. Voraussetzung für eine Bewilligung durch das BAG ist eine ärztliche Begründung im Rahmen eines Gesuchs für einen konkreten Patienten. Eine Ausnahmegewilligung für die beschränkte medizinische Anwendung kann erteilt werden, wenn folgende Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind: die Patientin oder der Patient leidet an einer meist unheilbaren Krankheit, das Leiden kann durch die Einnahme des verbotenen Betäubungsmittels gemildert werden, die bestehenden Therapiemöglichkeiten sind ausgeschöpft, bzw. es gibt keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten und die Abgabe des verbotenen Betäubungsmittels ermöglicht der Patientin bzw. dem Patienten eine unabhängigere Lebensweise, bspw. weil eine stationäre Behandlung vermieden werden kann. Eine schriftliche Einwilligung des Patienten ist erforderlich¹.

Der behandelnde Arzt hat zudem im Gesuch detaillierte Angaben zum Patienten zu machen und ist verpflichtet, Zwischen- und Schlussberichte einzureichen. Kontrollen am Behandlungsort sind möglich. Anforderungen an das Gesuch für Ausnahmegewilligungen für die medizinische Anwendung von verbotenen Betäubungsmitteln findet man auf der Internetseite des BAG².

Dem Autor sind, ausserhalb der Forschung, keine analogen Behandlungspraxen für die Anwendung von verbotenen Substanzen in Patienten aus anderen Ländern bekannt. Das heisst nicht unbedingt, dass eine medizinische Anwendung von kontrollierten Substanzen nicht möglich wäre (eine systematische Analyse erfolgte nicht). Denkbar ist im Prinzip, dass die gesetzlichen Möglichkeiten nicht wahrgenommen werden. So ist die Gesetzeslage in der Schweiz z.B. schon seit Jahrzehnten wie oben beschrieben, die Anwendung kontrollierter Substanzen wurde aber dennoch nicht nachgefragt oder von den zuständigen Stellen nicht bewilligt. Es übersteigt den Umfang dieser Analyse und auch die Kompetenz des Autors, hier auf die genauen Gründe und auf konkrete Anträge und ihre Beurteilung in der Schweiz oder gar im Ausland einzugehen. Zu beachten ist hier auch, dass z.B. lange Zeit in der Schweiz kaum wissenschaftliche Studien durchgeführt wurden und entsprechende Anträge bereits durch frühere Instanzen wie die Ethikkommission oder die Swissmedic abgelehnt werden können und auch wurden, bevor eine Bewilligung beim BAG überhaupt möglich wäre. Das heisst, dass in der Schweiz und anderweitig formal vermutlich auch, oder sogar primär, ethische oder regulatorische Bedenken hier hineinspielen. Bezüglich der medizinischen Anwendung ausserhalb der Forschung muss zudem auch die Substanz in pharmazeutischer Reinheit verfügbar sein (siehe unten). Wichtig ist zu bemerken, dass die Verwendung kontrollierter Substanzen im Menschen nicht nur den nationalen und internationalen

¹ https://www.admin.ch/ch/d/gg/pc/documents/3066/Cannabisarzneimittel_Erl.-Bericht_de.pdf

² <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/ausnahmegewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmegewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>

Vereinbarungen betreffend Betäubungsmitteln unterliegt, sondern je nach dem auch der Gesetze betreffend Arzneimittel/Heilmittel. Die medizinische Anwendung von Substanzen wie LSD und MDMA ist damit zusätzlich, und wohl in vielen Ländern primär, durch die entsprechende Arzneimittelgesetzgebung eingeschränkt. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass diese Substanzen als Heilmittel betrachtet werden und ein Einsatz allenfalls ausserhalb von Studien möglich ist, wenn Versuche in kontrollierten Studien parallel dazu laufen (primär Compassionate Use). Solche begrenzten medizinischen Anwendungen von MDMA und Psilocybin sind nun parallel zu den laufenden Phase II-III Studien in verschiedenen Ländern zu erwarten und z.B. in Israel bereits bewilligt. In der Schweiz wurden bisher, und werden aktuell, LSD und MDMA als nicht zulassungspflichtige Arzneimittel abgegeben (Art. 9 Abs. 2 Bst. a Heilmittelgesetz, HMG, SR 812.21). Diese Arzneimittel wurden und werden rechtlich als Magistralrezepturen hergestellt und patientenspezifisch abgegeben (Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG; Art. 37 Verordnung über die Arzneimittel, VAM, SR 812.212.21). Eine zusätzliche Bewilligung der Swissmedic ist nötig, wenn man die Behandlung in der Schweiz als „Compassionate Use“ im Sinne des Heilmittelrechts handhabt (Art. 52 Arzneimittelbewilligungsverordnung, AMBV, SR 812.212.1 i.V.m. Art. 9b Abs. 1 HMG). Ein Sponsor eines klinischen Versuches (z.B. Universitätsspital Basel für LSD oder Psychiatrische Universitätsklinik Zürich für Psilocybin) könnten so Patienten behandeln, wobei dann die Indikation wohl nahe an der geprüften Anwendung innerhalb der Studie liegt. Aktuell wird LSD z.B. basierend auf früheren Studiendaten bei Depression oder Persönlichkeitsstörungen in der Schweiz beschränkt medizinisch angewendet, obwohl mit dieser Substanz zurzeit für keine dieser Indikationen Studien in der Schweiz laufen. Basierend auf internationalen Studien und einer Studie in der Schweiz, wird MDMA bei PTSD und anderen Indikationen eingesetzt. Wie hier angedeutet, werden MDMA und LSD also für die beschränkte medizinische Anwendung aktuell als nicht zulassungspflichtige Medikamente rechtlich entsprechend formula magistralis hergestellt. Allerdings ist die Herstellung aktuell praktisch ähnlich resp. analog jener der Studienmedikamente für die klinischen Studien mit diesen Substanzen in der Schweiz und entspricht herstellungstechnisch damit hohen Anforderungen inkl. des Nachweises von Identität, Gehaltuniformität und Stabilität der Formulierung. Zudem sind umfassende pharmakologische Daten (pharmakokinetische Parameter, Wirkstärke etc.) zu den Formulierungen verfügbar (Vizeli & Liechti, 2017; Holze *et al.*, 2019). Aktuell kann mit diesem Vorgehen die Qualität und auch die Versorgungssicherheit in der Schweiz garantiert werden.

Nachfrage bei Patienten

Die Anbieter von Behandlungen im Rahmen klinischer Studien (Liechti/Borgwardt, Vollenweider und Gasser) wie auch die aktuellen Anbieter der begrenzten medizinischen Anwendung Substanz-assistierter Psychotherapie (v.a. P. Gasser und P. Oehen) erhalten viele Patienten Anfragen (P. Gasser: ca. 50-100/Jahr, meist aus dem Ausland, etwa 25% aus der Schweiz), insbesondere für die Behandlungen von Depression und Angst. Die Nachfrage kann zurzeit nicht bedient werden. Gründe dafür sind aktuell vor allem nachfolgende Punkte, welche das Angebot begrenzen oder erschweren:

1. die ungenügende Anzahl ausgebildeter Anbieter,
2. die Auslastung von ausgebildeten und bereits aktiven Anbietern durch Behandlungen und laufende klinische Studien
3. dass das Angebot zurzeit räumlich primär auf Basel, Solothurn, Zürich und Winterthur konzentriert ist und beispielsweise Anfragen aus der französischen oder italienischen Schweiz schlechter bedient werden können.

4. die regulatorischen Auflagen (Bewilligungspflicht)
5. die Verfügbarkeit von Substanzen
6. die hohen Anforderungen an die Herstellung der Substanzen
7. die fehlende Kassenabrechenbarkeit.

Bezüglich Steigerung des Angebotes sind bereits einige Möglichkeiten eröffnet, welche nachfolgend aufgeführt werden:

1. Während zu Beginn (2014) nur zwei Psychiater Therapien mit psychoaktiven Substanzen (MDMA und LSD) anboten, sind aktuell 5-10 Ärzte mit diesen Substanzen (MDMA und LSD) therapeutisch tätig. Hinzu kommen mehrere Psychologen/Psychotherapeuten und weitere Ärzte, welche beispielsweise im Rahmen von Studien, welche durch die Studienverantwortlichen geleitet werden Patienten mitbehandeln resp. bei medizinischen Anwendungen als zusätzliche Betreuer/Therapeuten mitarbeiten. Die SAEPT hat zudem im Herbst 2018 eine Weiterbildung zur Begleitung von Patienten in der Substanz-assistierten Therapie gestartet. Diese Weiterbildung richtet sich primär an Fachärzte für Psychiatrie, Ärzte in Ausbildung zum Facharzt Psychiatrie, Ärzte mit psychotherapeutischer Erfahrung, Forschungsassistenten in psychedelischer Forschung und nichtärztliche Psychotherapeuten. Diese Weiterbildung der SAEPT ist berufsbegleitend und dauert aktuell 3 Jahre. Es ist zu erwarten, dass Ärzte nach dieser Ausbildung resp. bereits in dieser Ausbildung Anträge für Patientenbehandlungen stellen.
2. Die bereits langjährig in der Substanz-assistierten Therapie tätigen Anbieter (primär P. Gasser und P. Oehen) haben deutlich mehr Anfragen, als sie bedienen können. Denkbar ist, dass sie das Angebot erhöhen können, wenn aktuell noch laufende Studien (aktuell LSD-assist, siehe oben) auslaufen. Zudem ist denkbar, dass Behandlungen auch an Therapeuten, welche in dieser Studie mitgearbeitet haben, delegiert werden, resp. in Ko-Betreuung erfolgen können (Arzt plus Psychotherapeut). Ärzte mit psychotherapeutischer Erfahrung oder in Psychotherapeuten könnten mit entsprechenden Kenntnissen Substanz-assistierte Therapien anbieten. Z.B. gibt es zurzeit ärztliche Anbieter (Fachärzte Psychiatrie und auch andere Fachärzte), welche durch Interventionen und Rücksprachen mit den erfahrenen Behandlern die nötigen Kenntnisse erwerben und Behandlungen anbieten (siehe auch die folgende Diskussion der Voraussetzungen für Anbieter).
3. Ein Angebot in der französischen und italienischen Schweiz, resp. generell eine Diversifizierung wäre in Anbetracht der Patientenanfragen erwünscht.
4. Das Einholen einer Einzel-Bewilligung für die Behandlung beim BAG hat allenfalls die Behandlungen erschwert. Hier sollte eine gute Information der potentiellen Antragsteller durch die SAEPT und das BAG allerdings allfällige Hürden abbauen. Im Prinzip scheint das Verfahren relativ einfach und die Anträge werden vom BAG zeitnah behandelt.
5. Aktuell wird MDMA und LSD von M. Liechti, Universitätsspital Basel, an die behandelnden Ärzte abgegeben. Die Abgabe von Psilocybin ist geplant. Dieses Angebot setzt voraus, dass die Substanzen in der Schweiz mit den entsprechenden Bewilligungen synthetisiert oder allenfalls aus dem Ausland importiert werden können. Zudem muss eine zu bewilligende und zertifizierte Herstellung und Qualitätsprüfung der Formulierung (des eigentlichen Medikamentes) garantiert werden können. Diese verschiedenen Schritte sind regulatorisch und finanziell aufwändig und schränken mitunter die Verfügbarkeit einer Substanz ein und

könnten, unter Beachtung der Qualitäts- und Sicherheitskriterien, vereinfacht werden.

6. Die Substanz-assistierte Therapie ist nicht kassenpflichtig. Nur die Basis-Psychotherapie wird von der Krankenkasse übernommen, nicht die Kosten der Betreuung der langen Therapiesitzungen mit der Substanz. Eine Behandlung mit LSD dauert etwa 12h. Eine Behandlung mit Psilocybin oder MDMA dauert etwa 6h. Denkbar wären kürzere Behandlungen mit anderen Substanzen. Dabei ist aber noch nicht untersucht, ob eine längere Therapiedauer allenfalls einen grösseren Therapieeffekt haben könnte. Wegen des hohen Personalbedarfs während der Therapiesitzungen werden die beschränkten medizinischen Behandlungen aktuell z.T. in Gruppen mit mehreren Patienten durchgeführt. Dabei spielen Kostenüberlegungen, aber auch therapeutische Aspekte bei der Auswahl Gruppen- vs. Einzeltherapie eine Rolle. Die Behandlung in Studien erfolgt zurzeit primär als Einzeltherapie und die Kosten sind durch die klinischen Studienbudgets abgedeckt. Zu erwägen ist die Übernahme der Kosten der Substanzgabe und der nachfolgenden Betreuung durch die Krankenkasse.

Position der Schweiz im internationalen Vergleich

Die rechtliche Situation resp. die Umsetzung in der Schweiz bezüglich Verwendung von kontrollierten Substanzen bei Patienten ist besonders und kann als pragmatisch bezeichnet werden. Wie oben angedeutet, ist in den meisten Ländern eine Behandlung aus Betäubungsmittel-rechtlichen oder Arzneimittel-rechtlichen Gründen nur schwierig umsetzbar und aus Sicht des Arztes und des Patienten kann von einer Überregulierung gesprochen werden. In den nächsten Jahren ist international mit einer starken Zunahme der Compassionate Use Behandlungen zu rechnen, parallel zu Studien mit Psilocybin bei Depression und mit MDMA bei PTSD. Das heisst, dass insbesondere bei diesen beiden Indikationen die genannten Substanzen in anderen Ländern zunehmend auch ausserhalb von Studien eingesetzt werden. Wieweit eine noch breitere, aber immer noch stark beschränkte und regulierte Anwendung analog dem Schweizer Modell auch in anderen Ländern praktiziert werden wird, ist aktuell noch unklar und nicht genau abschätzbar. Patienten und Forscher würden dies bestimmt begrüessen, regulatorisch sind die Hürden aber hoch.

Die Schweiz hat bei der Erforschung und Anwendung von Halluzinogenen und MDMA international klar eine führende Stellung inne und gilt hier als Innovationstreiber und zentraler Mitinitiator der erneuten Erforschung und Verwendung dieser Substanzen in der Psychiatrie. Es gibt eine Reihe von Erklärungen, warum die Schweiz hier führend ist. 1. LSD und Psilocybin wurden erstmals in der Schweiz entdeckt resp. extrahiert. Die ersten medizinischen Untersuchungen erfolgten ebenfalls in der Schweiz. 2. Schweizer Psychiater waren und sind führend in der Erforschung von Modellpsychosen, aussergewöhnlicher Bewusstseinszustände und generell in der Psychedelikaforschung, sowohl historisch wie aktuell. 3. In der Schweiz gibt es führende pharmazeutische Firmen und viele kleinere Unternehmen mit hoher medizinalchemischer Kompetenz, womit Substanzen in hoher Qualität zur Verfügung stehen. So wurde der grösste Teil der Forschung historisch und auch noch aktuell weitgehend mit Substanzen aus der Schweiz versorgt. In letzter Zeit kamen Anbieter aus den USA und Grossbritannien hinzu. 4. In der Schweiz haben Mitglieder der SAEPT in den 1960/70er, 1988-1993 und ab 2014 kompetent Substanz-assistierte Behandlungen durchgeführt. Damit gibt es in der Schweiz eine lange Tradition und Erfahrung mit dieser Behandlungsform, welche im Gegensatz zu andern Ländern weniger unterbrochen wurde und mit hoher personeller

Konstanz erhalten blieb. Parallel dazu gab es eine relative erhaltene Forschungsaktivität. Insgesamt besteht damit sowohl in der Forschung wie auch in der medizinischen Anwendung in der Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern relativ mehr Kompetenz und praktische Erfahrung in diesem Gebiet. Zudem wurde die Forschung und Anwendung später und auch für kürzere Zeit unterbrochen und früher als in den meisten anderen Ländern wiederaufgenommen. Schliesslich wurde die Anwendung und Forschung mit Halluzinogenen in der Schweiz weniger gesellschaftlich und professionell marginalisiert. Die aktuelle medizinische Anwendung von Halluzinogenen erfolgt durch Psychiater mit profunden und anerkannten Ausbildungen, eingebunden in ihre reguläre Tätigkeit als Ärzte. Die Forschung wird an konventionellen akademischen Einrichtungen und mit objektiver Distanz betrieben und war lange auf die Erforschung neuronaler Mechanismen und weniger auf eine früher noch umstrittene therapeutische Anwendung ausgerichtet. Es gibt mehrere Forschungsgruppen, welche international anerkannt und Halluzinogene eher „konservativ“ mit einem pharmakologischen oder hirnwissenschaftlichen Fokus erforschen. 5. In der Schweiz wurde die Erforschung psychedelischer Substanzen in den letzten 10-20 Jahren relativ gut mit öffentlichen und privaten Mitteln finanziell unterstützt und professionell an etablierten Einrichtungen betreiben. 6. Vor allem die klinische Forschung mit LSD hat sich durch engere Zusammenarbeiten von Praktikern (Gasser) und Forschern (Liechti) in den letzten Jahren weiter professionalisiert. Insgesamt ist damit eine relativ unaufgeregte und hohe Forschungstätigkeit entstanden, welche die Anwendung dieser Substanzen bereits jetzt mit Evidenz stützen kann. Vor allem liegen Phase I Studien Daten vor. So sind die akuten Effekte und die Verträglichkeit der Substanzen, welche als gleiche Formulierung sowohl in Forschung als auch in der Praxis angewandt werden, für verschiedene Dosierungen relativ gut untersucht. Medikamenteninteraktionen können bewertet werden.

Nachfrage von Psychiatern und anderen Ärzten nach Therapien mit Halluzinogenen sowie Informationsbedarf seitens Ärzteschaft

Primär werden Studienkoordinatoren und -Leiter direkt von Patienten und seltener von anderen Ärzten angefragt. Es gibt jedoch gelegentlich auch Anfragen von Ärzten, beispielsweise betreffend Teilnahme onkologischer Patienten an Studien zur Behandlung von Angst bei Krebs oder zur Behandlung von Cluster Headache. Die Behandlung mit psychoaktiven Substanzen wurde in den letzten Jahren in der Fachpresse zunehmend diskutiert. Die Erforschung des therapeutischen Potentials von Psychedelika und MDMA gilt innerhalb der Psychiatrie nun zunehmend als seriöses Forschungsgebiet und wird von führenden Psychiatern ernst genommen, unterstützt oder sogar selber voran getrieben (Blinderman, 2016; Breckenridge & Grobbee, 2016; Goodwin, 2016; Kelmendi *et al.*, 2016; Kleber, 2016; Lieberman & Shalev, 2016; McCorvy *et al.*, 2016; Nutt, 2016; Shelton & Hendricks, 2016; Spiegel, 2016; Summergrad, 2016). Entscheidend waren hier auch die Publikationen wichtiger Studien (vor allem im Jahr 2016) (Carhart-Harris *et al.*, 2016a; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016), was dem Gebiet in der Fachwelt zusätzlich Akzeptanz verschaffte. Die Behandlungsoption ist mittlerweile aus den Medien und durch Öffentlichkeitsveranstaltungen und Beiträge in Fachzeitschriften relativ gut bekannt. Prof. F. Vollenweider hält regelmässig Vorträge über Halluzinogene für Psychiater und Dr. P. Gasser ist ebenfalls, unter anderem durch zahlreiche Medienbeiträge, bekannt. Soeben wurde eine Ausgabe der Weiterbildungs-Zeitschrift Psychoscope der Föderation der Schweizer Psychologinnen und Psychologen umfassend dem Thema gewidmet (Faesch-Despont, 2019). Insgesamt ist den Psychiatern die Behandlungsoption mit Psychedelika damit bekannt.

Allerdings gestalten sich Überweisungen schwierig, da das Angebot zurzeit noch sehr begrenzt ist. Für Überweiser und Patienten fehlt z.B. Information, wer die Therapie wo anbietet. Denkbar ist, dass dies nun parallel zur Weiterbildung durch die SAEPT und den Anstieg an Therapeuten verbessert werden kann. Es wäre wünschenswert, die Behandlungsoption z.B. in einem Weiterbildungs- und Fortbildungsorgan für alle Schweizer Ärzte besser vorzustellen sobald das Angebot und die Substanzverfügbarkeit besser gesichert sind. Denkbar wäre, dass die SAEPT eine Liste anerkannter oder zumindest tätiger Therapeuten verfügbar machen könnte. Diese könnte beispielsweise online veröffentlicht werden, damit eine Zuweisungsmöglichkeit für interessierte Kollegen besteht. Auch könnte es sinnvoll sein, sich bei dieser Ausschreibung auf einige Indikationen zu fokussieren, wofür diese Methoden primär und mit bester Evidenz angeboten werden könnten. Dabei ist Werbung verboten. Wie nachfolgend noch detailliert beschrieben wird, kämen hier primär MDMA für PTSD und LSD/Psilocybin für Depression und ev. Angsterkrankungen in Betracht. Die Information von Patienten und Ärzten sollte dabei durch die Fachgesellschaft erfolgen, das heisst durch die SAEPT. Weitere durch die Fachgesellschaft zu regelnde Punkte sind die Weiter- und Fortbildung, die Qualifikation der Anbieter, sowie die Erstellung von Guidelines zur Behandlung (siehe unten).

Allgemeine Beurteilung der Therapie mit Halluzinogenen

Der Diskurs bezüglich des Potentials von Psychedelika in der Medizin ist potentiell moralisch aufgeladen oder zumindest oft verzerrt (Jungaberle *et al.*, 2008). Warum man Krebs erforscht, muss man nicht erklären. Will man aber LSD untersuchen um die Todesangst bei Krebspatienten zu lindern, so kommen viele Fragen, da der Laie durch die historische Fehlinformation annimmt, dass LSD Horrortrips auslöse. Die generelle Anwendung von Psychelika sowie auch die wieder neue Anwendung als Medikament stösst aktuell, nicht nur in der Fachwelt, sondern auch generell in der Öffentlichkeit und bei den Medien, auf breites Interesse. Das Interesse der Fachwelt ist zudem sehr interdisziplinär und betrifft die Neurowissenschaften, Religionswissenschaften, Psychologie, Psychiatrie, Rechtsmedizin, Suchtmedizin, Toxikologie, bis hin zu Soziologie und Kunst (Jungaberle *et al.*, 2008). Die Therapie mit Halluzinogenen wurde in den letzten Jahren auch oft in den öffentlichen Medien vorgestellt und zahlreiche Artikel und Bücher dazu veröffentlicht (Pollan, 2018; Stallmach, 2018). Dabei zeigte sich eine sehr positive Berichterstattung in dem Sinne, dass zurzeit objektiv über Nutzen und Risiken berichtet und der neuartige Ansatz gegenüber der oft ungenügend wirksamen und täglichen Einnahme von Antidepressiva dargestellt wird. Das Behandlungspotential psychischer Krankheiten ist enorm. In der Schweiz leidet innerhalb etwa jede sechste Person während der gesamten Lebenszeit einmal an einer Depression. Gemäss der WHO ist die Depression bezogen auf Invalidität und Erwerbsausfall die aktuell häufigste Krankheit. Viele Patienten sind gegenüber der chronischen Einnahme von Psychopharmaka negativ eingestellt und es gibt einen substantiellen Anteil an Patienten mit psychischen Erkrankungen, welche sich alternative Therapieansätze wie die Substanz-assistierte Psychotherapie wünschen. Dabei ist das Verfahren nicht neu, sondern es existieren dazu historische Daten. Die Substanz-assistierte Therapie kann als nun wieder auferstandener Therapieansatz (back to the future) und als „alternativ“ bezeichnet werden. Dabei ist die Nachfrage zurzeit grösser als das Angebot.

Indikationen, Häufigkeit der Anwendung und Verlauf

Indikationen

Positive klinische Studienevidenz inklusive positiven Placebo-kontrollierten Studien gibt es zur Behandlung von Angststörung bei lebensbedrohlichen Erkrankungen und zur behandlungsresistenten Depression (LSD/Psilocybin) (Grob *et al.*, 2011; Gasser, 2012; Gasser *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2016a; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016; Carhart-Harris *et al.*, 2017), PTSD (MDMA) (Mithoefer *et al.*, 2010; Mithoefer *et al.*, 2013; Oehen *et al.*, 2013; Mithoefer *et al.*, 2018; Mithoefer *et al.*, 2019) und zur Alkoholkonsumstörung (LSD/Psilocybin) (Krebs & Johansen, 2012; Bogenschutz *et al.*, 2015). Open-label Studien und positive Berichte gibt es zu Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörung, und Kopfschmerzen (LSD/Psilocybin) (Brandrup & Vanggaard, 1977; Leonard & Rapoport, 1987; Moreno & Delgado, 1997; Sewell *et al.*, 2006; Schindler *et al.*, 2015; Davenport, 2016; Andersson *et al.*, 2017). Klinische Berichte oder Daten aus Studien bei Gesunden, welche auf einen möglichen Nutzen hinweisen, gibt es ferner für eine mögliche Anwendung von MDMA bei Alkoholkonsumstörung (Sessa *et al.*, 2019), Autismus, sozialer Angst und Depression (Danforth, 2016; Danforth *et al.*, 2016; Danforth *et al.*, 2018). Die Therapieeffekte in den Studien waren oft stark, können aber dennoch nur bedingt objektiviert werden, da meist valide Kontrollgruppen fehlten. In einigen Studien wurden sehr starke Therapieeffekte gezeigt, wenn indirekt verglichen mit etablierten Therapien (Johnson *et al.*, 2014; Carhart-Harris *et al.*, 2017; Stroud *et al.*, 2017), welche zurzeit als vielversprechend gewertet werden. Zu beachten ist, dass die Substanzen konzeptuell zusätzlich zu einer Psychotherapie eingesetzt werden und damit wahrscheinlich eine Verstärkung und Optimierung der Psychotherapie möglich ist, ein Nutzen also nicht unbedingt Indikations-spezifisch, sondern generell bei allen effektiven Anwendungen der Psychotherapie denkbar wäre. Die nachfolgende Liste basiert auf den Indikationen, für welche bereits Daten vorhanden sind und schliesst andere sinnvolle Anwendungen nicht aus. Es wurde z.B. gezeigt, dass Psychedelika und/oder MDMA akut verschiedene Effekte haben, welche für eine Nutzung in der Psychotherapie generell bedeutend sein könnten wie beispielsweise verbesserte Empathie, Gefühle von Nähe, Vertrauen und Glück und erhöhter Flexibilität im Denken (Hysek *et al.*, 2014b; Schmid *et al.*, 2014; Schmid *et al.*, 2015; Dolder *et al.*, 2016), Verschiebung der emotionalen Wahrnehmung hin zu positiven Gefühlen (Hysek *et al.*, 2012a; Hysek *et al.*, 2014b; Kraehenmann *et al.*, 2015), Deaktivierung der Amygdala (Kraehenmann *et al.*, 2015; Mueller *et al.*, 2017b), positive Effekte auf bei psychischen Krankheiten affektierte Netzwerke im Hirn (Roseman *et al.*, 2014; Carhart-Harris *et al.*, 2016b; Mueller *et al.*, 2017a; Mueller *et al.*, 2018; Preller *et al.*, 2019), postulierte positive Effekte auf Selbstfokus/Egozentrität und Gedankenkreisen bei Depression und anderen Störungen. Schliesslich gibt es Hinweise auf positive Effekte hinsichtlich Neuroplastizität und Regeneration aus präklinischen Studien (Ly *et al.*, 2018). So wird postuliert, dass Psychedelika temporär die Neuroplastizität erhöhen könnten und damit ein „Fenster“ für die Anwendung von Therapien, wie beispielsweise kognitive Neubewertung, Umlernen, Angstausslöschung und Dekonditionierung, eröffnen (F. Vollenweider). Hier läge also ein Potential für kombinierte Anwendungen (Substanz und spezifische Verhaltenstherapie). Dabei wäre noch zu erforschen, wann nach Substanzgabe (unmittelbar, Tage danach, nach vorherigem Training?) allfällige Verhaltenstherapien anzusetzen hätten.

Nachfolgend findet sich eine Übersicht sowie Evidenzgrade von Indikationen einer Behandlung mit Psychedelika und MDMA. Die Studiengrösse und -qualität ist allerdings für die Anwendungen eher kleiner als für moderne Therapieevaluationen sonst üblich (Mithoefer *et al.*, 2016; Liechti, 2017), womit die Beurteilung eher zu positiv ist und noch nicht als etablierte Evidenz für gesicherte Wirksamkeit verwendet werden sollte.

Indikation für eine Behandlung mit Psychedelika (Psilocybin/LSD)

1. Depression mit lebensbedrohlicher Krankheit (Ib)*
2. Depression ohne lebensbedrohliche Krankheit (IIa)
3. Angst mit lebensbedrohlicher Krankheit (IIa)
4. Angst ohne lebensbedrohliche Krankheit (III)
5. Persönlichkeitsstörung (III)
6. Nikotinabhängigkeit (IIa-b)
7. Alkoholkonsumstörung (IIa-b)
8. Clusterkopfschmerzen/Migräne (IV)
9. Andere Abhängigkeitserkrankungen (Opioide) (IIb)
10. PTSD, Zwangsstörungen, Essstörungen, u. A. (IV)

Indikationen für eine Behandlung mit MDMA

1. PTSD (Ib)
2. Soziale Angst/Autismus (IV)
3. Alkoholkonsumstörung (IV)
4. Depression (IV)
5. Essstörungen, Paartherapie, u. A., (IV)

Evidenzgrade

- Stufe Ia: Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien
- Stufe Ib: wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
- Stufe IIa: wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
- Stufe IIb: wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimenteller Studie
- Stufe III: mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
- Stufe IV: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien
- Stufe V: Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Anzahl der Anwendungen und Therapiedauer

In den klinischen Studien wurden in der Regel 1-3 Anwendungen im Abstand von einigen Wochen untersucht. Ein- bis zweimalige Gaben zeigten dabei einen anhaltenden Effekt über mehrere Wochen bis Monate. Zwei Anwendungen von Psilocybin (10 und 25 mg) bei Patienten mit Depression reduzierten die depressive Symptomatik und Angst signifikant, mit einem maximalen Effekt nach 1-5 Wochen nach der zweiten Gabe und einer Wirkdauer bis zu 6 Monaten (Carhart-Harris *et al.*, 2016a). Die Responserate war 75% nach einer Woche und die Behandlung mit Antidepressiva konnte sistiert werden (Carhart-Harris *et al.*, 2016a; Carhart-Harris *et al.*, 2017). In einer Studie bei Krebspatienten führte eine Einzeldosis Psilocybin zu

einer Reduktion der Angst und der Depression nach 7 Wochen. Der Therapieeffekt zeigte sich bereits am Tag nach der Behandlung und nahm über 7 Wochen leicht ab. Bei 60-80% der Patienten konnten nach 6.5 Monaten anhaltende Effekte gezeigt werden (Ross *et al.*, 2016). In einer weiteren Studie bei Krebspatienten führten zwei Dosen Psilocybin (22 und 30 mg/70 kg) zu einem signifikant antidepressiven und Angst-reduzierenden Effekt nach 5 Wochen, welcher auch noch nach 6 Monaten nachgewiesen werden konnte (Griffiths *et al.*, 2016). Insgesamt ist also ein Therapieeffekt bei Depression bereits nach 1-2 Behandlungen und innert eines Tages nachweisbar und dieser Effekt scheint über Wochen und ev. weniger stark bis Monate anzuhalten. Analoge rasche und anhaltende antidepressive Effekte durch nur 1-2 Dosen eines Medikamentes sind auch für andere psychoaktive Substanzen wie v. a. Ketamin beschrieben (Daly *et al.*, 2018). Für MDMA bei PTSD wurde der Effekt im Vergleich zu Placebo nach einem Monat dokumentiert, mit einer ebenfalls anhaltenden Wirkung nach 12 Monaten (Mithoefer *et al.*, 2018). Die PTSD Symptomatik war bereits nach der ersten Dosis reduziert. Ein zusätzlicher Effekt zeigte sich nach einer zweiten Dosis MDMA nach 3-5 Tagen mit einer bis zu zwei Monaten anhaltenden Wirkung (Mithoefer *et al.*, 2010). In vielen Fällen konnte diese bis zu mehreren Jahren nachgewiesen werden (späteste Messung 74 Monate nach der letzten MDMA Session) (Mithoefer *et al.*, 2013). Bei PTSD hat MDMA scheint nach wenigen Dosen einen raschen und anhaltenden Effekt zu haben. Zu bemerken ist, dass bei allen genannten Studien die Studiengrösse klein war, der Therapieeffekt nur in den ersten Wochen vergleichend mit einer Kontrollgruppe untersucht wurde und eine ungenügende Verblindung diskutiert werden muss. Die Wirksamkeit ist mit den aktuellen Studien also nicht bewiesen, es gibt aber klare Hinweise auf eine rasche und anhaltende Wirkung (Mithoefer *et al.*, 2016; Liechti, 2017). Zudem ist die Vorbereitung vor MDMA Gabe und die integrative Nachbehandlung wichtig. Man geht davon aus, dass die Substanzgabe alleine ohne diese psychologische Einbettung eine geringere Wirkung hätte (Mithoefer *et al.*, 2018; Sessa *et al.*, 2019). Das weist auch darauf hin, dass die Behandlung diese Elemente imperativ zusätzlich zur Substanzgabe enthalten muss und bei einer Behandlungsausweitung und einem Angebot ausserhalb formalisierter Studien wäre dies vorzugeben, resp. standardisiert zu „manualisieren“ (Sessa *et al.*, 2019).

In der medizinischen Anwendung ausserhalb von Studienprotokollen und eingebettet in eine Psychotherapie, werden die Patienten in der Schweiz, wie oben ausführlicher dargestellt, mit mehreren Dosen (1-16) psychoaktiver Substanzen und meist über mehrere Jahre (im Mittel 3 Jahre) behandelt (Gasser, 1994). Eine Kurzbehandlung, wie z.B. in vielen Studien beschrieben, würde nur 1-2 Dosen eines Halluzinogens oder MDMA und ca. 10 Visiten zur Vorbereitung und Nachbesprechung und Integration des Erlebnisses umfassen. Die Visiten bilden hier den Rahmen für die Behandlung und sind keine eigentlichen umfangreicheren Psychotherapien wie in der Praxis ausserhalb von Studien die Regel. Diese kurze Form der Behandlung innerhalb von klinischen Studien ist jedoch stark den studienökonomischen Gegebenheiten geschuldet. In der Praxis besteht eher der Wunsch nach einer umfangreicheren Behandlung mit auch individualisierter Nachbehandlung und zusätzlicher Psychotherapie. In der Praxis in der Schweiz hiesse dies, dass z.B. erstmalig 1-2 Behandlungen mit einer tieferen Dosis eines Halluzinogens (10-15 mg Psilocybin, 0.05-0.1 mg LSD) oder mit MDMA (125 mg) erfolgen sollten, um erste Erfahrungen zu machen, bevor eine volle Dosis eines Halluzinogens (Psilocybin 20-30 mg oder LSD 0.1-0.2 mg) verwendet wird. Eine umfangreichere Behandlung, wie in der Praxis in der Schweiz die Regel, umfasst damit eher ca. 5-12 Behandlungen über 2-4 Jahre mit deutlich mehr Visiten (50-150), welche zusätzlich einer üblichen Psychotherapie verschiedenster Richtungen entsprechen. Eine Substanz-assistierte Therapie bettet sich hier damit in eine reguläre Psychotherapie ein. Zu

bemerken ist, dass vermutlich auch Patienten in den publizierten Substanz-assistierten Studien zudem in einer psychotherapeutischen Behandlung waren, welche aber nicht Teil der Studie war. Schliesslich soll erwähnt werden, dass der Therapeut während der Substanzwirkung primär psychologischen Support bietet und keine Gesprächstherapie erfolgt. Aus diesen Daten könnte man das Spektrum der Behandlungen etwa folgendermassen zusammenfassen:

Kurze Substanz-assistierte Therapie:

- 1-2 Dosen, 10-20 Visiten
- Dauer: 1-12 Monate
- minimale Form einer Therapie mit Psychedelika/MDMA
- Visiten zur Vor-/Nachbesprechung und Integration
- keine eigentliche Psychotherapie

Längere Substanz-assistierte Therapie mit zusätzlicher Psychotherapie

- 4-10 Dosen, 30-150 Visiten
- Dauer: 1-4 Jahre
- umfangreichere Therapie mit zusätzlicher Psychotherapie

Wirkmechanismen von Substanzen bezüglich Psychotherapie

Unabhängig der Indikation können Substanzen auch erwünschte Wirkungen haben, welche in der Behandlung spezifischer Krankheiten einen möglichen therapeutischen Effekt haben oder aber als für die Psychotherapie generell als positiv oder verstärkend gewertet werden können (Jungaberle *et al.*, 2008). Zu diesen wissenschaftlich dokumentierten, potentiell erwünschten Effekten zählen z.B.

- Angstreduktion, reduzierte Aktivierung der Amygdala (Mueller *et al.*, 2017b)
- Steigerung der Empathie (Hysek *et al.*, 2014b; Dolder *et al.*, 2016)
- Steigerung von Vertrauen und Offenheit (Hysek *et al.*, 2014b; Schmid *et al.*, 2015)
- Auslösung positiver Emotionen und Glücksgefühle (Hysek *et al.*, 2014b; Schmid *et al.*, 2015)
- Reduzierte Wahrnehmung negativer Emotionen (Hysek *et al.*, 2012a; Hysek *et al.*, 2014b; Hysek *et al.*, 2014a; Dolder *et al.*, 2016)
- Angstausschöpfung (Young *et al.*, 2015; Feduccia & Mithoefer, 2018)
- Entspannung, Reduzierte Abwehr (Mithoefer *et al.*, 2016)
- Oxytocinfreisetzung (assoziiert mit Bindung, Vertrauen, Offenheit, Prosozialität) (Dumont *et al.*, 2009c; Hysek *et al.*, 2014b; Kirkpatrick *et al.*, 2014b; Schmid *et al.*, 2015; Bershad *et al.*, 2016)
- MDMA ermöglicht vermittelt durch Oxytocin soziales Belohnungslernen, welches den raschen und anhaltenden Effekten in der Therapie der PTSD zugrunde liegen könnte (Nardou *et al.*, 2019)
- Neuroregeneration/-Plastizität (Ly *et al.*, 2018)
- Toleranz gegenüber unangenehmen Erinnerungen (Carhart-Harris *et al.*, 2014b)

- Spirituelles/mystisches Erlebnis (Garcia-Romeu *et al.*, 2015; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016 ; Carhart-Harris *et al.*, 2017)
- Reduzierte DMN-Aktivität, resp. reduzierte Aktivität in Netzwerken, welche bei Depression überaktiv sind (Carhart-Harris *et al.*, 2014a; Palhano-Fontes *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2016b; Mueller *et al.*, 2018; Preller *et al.*, 2019)

Setting und Voraussetzungen für eine Behandlung mit Psychedelika oder MDMA

Das Setting wird als sehr wichtig für die Qualität eines psychedelischen Erlebnisses und einen Therapieerfolg beschrieben und ist auch entscheidend für die Sicherheit (Johnson *et al.*, 2008). Verschiedene beeinflussende Faktoren wurden wissenschaftlich gut untersucht (Johnson *et al.*, 2008; Jungaberle *et al.*, 2008; Studerus *et al.*, 2012). Hier wird nur relativ kurz auf diesen Aspekt eingegangen und es wird auf die „Safety guidelines for hallucinogen research“ (Johnson *et al.*, 2008) sowie auf das Buch „Therapie mit psychoaktiven Substanzen“ (Jungaberle *et al.*, 2008) verwiesen. Grundsätzlich wird in diesem Bericht davon ausgegangen, dass alle Behandlungen legal und durch ausgebildete Fachpersonen und in einem „kontrollierten medizinischen Setting“ erfolgen. Das heisst, die Patienten willigen in die Behandlung ein, verstehen diese, sind auf das Erlebnis vorbereitet, für die Anwendung der Substanzen geeignet und über deren Wirkung informiert. Es besteht Vertrauen und damit auch eine gewisse Führbarkeit durch den Therapeuten resp. Behandlungsleiter. So können gewisse Patienten (z.B. Borderline Störung) ev. keine für diese Behandlung genügende Verbindung mit dem Betreuer eingehen, damit eine Substanzenanwendung sinnvoll und ambulant sicher erfolgen kann. Es dürfen keine psychischen oder somatischen Kontraindikationen für eine Behandlung bestehen. Psychotische Störungen sind eine Kontraindikation. Auch relevante Herzkreislaufkrankheiten können wegen der sympathomimetischen Aktivierung, insbesondere durch MDMA, eine Gegenanzeige sein (Vizeli & Liechti, 2017). Vor der Behandlung sollten sich die Patienten wohl fühlen und sich wenn möglich nicht in einer akuten Belastungssituation befinden (Jungaberle *et al.*, 2008; Studerus *et al.*, 2012). Die Patienten oder Versuchspersonen sind während der gesamten Substanzwirkung nie alleine und können den Behandlungsort auch nicht verlassen. Die Behandler wissen, wie unerwünschte Wirkungen wie z.B. Panik nicht-medikamentös und allenfalls auch medikamentös behandelt werden können. Das Erlebnis wird nachträglich besprochen. Neben diesen Aspekten zur Sicherheit, welche absolute Voraussetzungen darstellen, gibt es Faktoren, welche variieren können. So können Therapien einzeln oder in Gruppen erfolgen und die Umgebung (Wohnzimmeratmosphäre vs. Spitalzimmer) kann variieren. Dies könnte einen Einfluss auf die Behandlung haben, wird aber nicht als kritisch erachtet. Eine Behandlung, resp. das Erleben, kann durch Augenbinden und Kopfhörer mit Musik zeitweise nach innen gerichtet werden oder kann in der Gruppe resp. durch ein Gespräch mit dem Therapeuten auch interaktiver sein. Das Substanzerlebnis ist wichtig und man geht aktuell davon aus, dass in der Regel das Substanz-induzierte Erlebnis und nicht alleine der pharmakologische Effekt der Substanz therapeutisch wirksam ist (Garcia-Romeu *et al.*, 2015; Mithoefer *et al.*, 2016). In einer Sitzung mit MDMA wechseln sich der Fokus nach innen und Sprechen mit dem Therapeuten typischerweise ab, währendem bei einer Psilocybin- oder LSD-Sitzung primär vor und nach dem Substanz-Effekt gesprochen wird (Mithoefer *et al.*, 2016). Diese Aspekte das Setting betreffend sind insgesamt jedoch zu umfangreich, um sie hier im Detail auszuführen und sind Teil der Ausbildungen durch die Forschungsinstitute und die SAEPT. Für klinische Studien, wie auch die

psychotherapeutischen Behandlungen, sind diese Behandlungsaspekte reguliert und teilweise manualisiert und standardisiert worden. Auch für die Therapien, welche in der Schweiz erfolgen (inner- und ausserhalb von Studien) sind Manuale resp. Anleitungen in Anwendung (P. Gasser) (Jungaberle *et al.*, 2008).

Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit LSD/Psilocybin:

- Alter < 25 Jahren
- Psychotische Erkrankung (akut oder in der Anamnese oder bei erstgradigen Verwandten)
- Bipolare Störung
- Borderline-Persönlichkeitsstörung (im ambulanten Setting)
- Akutes Suizidrisiko
- Unmöglichkeit der Pausierung von Medikamenten, welche mit LSD/Psilocybin (vermutlich) interagieren
- Epilepsie
- Schwangerschaft

Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit MDMA

- Alter < 18 Jahren
- Hohes kardiovaskuläres Risiko
- Schwere Hypertonie
- Unmöglichkeit der Pausierung von Medikamenten, welche mit MDMA interagieren
- Schwangerschaft und Stillzeit

Dosierungen der Substanzen

MDMA wird üblicherweise in einer Dosis von 125 mg verwendet. Diese Dosis ist gut verträglich und sicher. Bei Frauen mit geringem Körpergewicht (<50-60 kg) wäre eine Dosis von 100 mg ausreichend, da höhere Dosen relativ zum Einsatz bei Männern vermehrt zu unerwünschten Wirkungen führen (Liechti *et al.*, 2001a; Vizeli & Liechti, 2017). Die Praxis einer zusätzlichen Boosterdosis von 62.5 mg ist in den Studien gut dokumentiert (Mithoefer *et al.*, 2010; Oehen *et al.*, 2013; Mithoefer *et al.*, 2018). Aus pharmakologischer Sicht erscheint dieses Vorgehen jedoch als nicht sinnvoll, da die Serotoniausschüttung nicht verlängert werden kann und die Konzentrationen von MDMA im Blut eigentlich bereits nach einer Dosis anhaltend hoch sind und dadurch die Wirkdauer vermutlich kaum verlängert werden kann (Hysek *et al.*, 2011; Hysek *et al.*, 2012d). Aus Sicherheitsgründen ist vom Nachdosieren eher abzuraten (Vizeli & Liechti, 2017). Aus pharmakologischer Sicht wären Dosen von MDMA von 125 mg bei Männern und 100 mg bei Frauen als Standard zu verwenden (Vizeli & Liechti, 2017). Dosen von 125 mg sind akut stärker wirksam als Dosen von 75 mg und in der tieferen Dosis zeigen sich weniger MDMA-typische empathogene Effekte. In gesunden Versuchspersonen führte 125 mg MDMA zu mehr Offenheit, Vertrauen, Nähe und Glücksgefühlen als 75 mg MDMA (Schmid *et al.*, 2014). MDMA in der Dosis von 125 mg führt auch zu einer robusteren Wirkung auf die Emotionsverarbeitung mit klar reduzierter Wahrnehmung von negativen Emotionen, einer Verstärkung der Empathie und der Prosozialität- Effekte, welche mit geringerer

Dosierung nicht entsprechend gut ausgelöst werden konnten (Hysek *et al.*, 2012a; Hysek *et al.*, 2014b; Hysek *et al.*, 2014a; Schmid *et al.*, 2014). Auch in Therapiestudien mit Patienten waren geringere Dosen (30 mg) vermehrt mit negativen Wirkungen assoziiert, während Dosen von 125 mg gut toleriert wurden (Mithoefer *et al.*, 2010; Mithoefer *et al.*, 2018). In der Phase 3 Studie werden drei Dosen MDMA verabreicht. Gestartet wird die erste Sitzung mit 80 mg und einer Boosterdosis von 40 mg. Dann kann für die zweite und dritte Sitzung auf 120 mg gesteigert werden oder 80 mg beibehalten werden, je nach Verträglichkeit (Mithoefer *et al.*, 2019).

LSD führt ab Dosen von 0.01-0.02 mg zu psychischen Effekten (leichte psychische Wirkung, Schwindel, Kopfschmerzen (Yanakieva *et al.*, 2018; Passie, 2019)). Eine Dosis von 0.025 mg führt bereits zu eindeutigen psychischen Effekten. Eine mittlere therapeutische Dosis beträgt 0.1 mg, 0.2 mg ist eine hohe Dosis. In der beschränkten medizinischen Anwendung empfiehlt es sich, mit einer Dosis von 0.1 mg oder sogar 0.05 mg zu beginnen. Erst bei guter Verträglichkeit und Wunsch eines stärkeren Effektes kann auf 0.15-0.20 mg gesteigert werden. Es ist jedoch möglich, Dosen von 0.2 mg auch als Erstdosen zu verabreichen, wie aktuell in einer Studie bei Patienten der Fall (NCT03153579). Der Effekt ist aber dann in der Regel stark und negative Effekte wie Angst treten hierunter vermutlich häufiger als unter einer tieferen Dosis auf (Dolder *et al.*, 2016; Holze *et al.*, 2019). Äquivalenzdosen von Psilocybin und LSD sind noch nicht gesichert bekannt. Aktuell gehen wir davon aus, dass eine Dosis von 20 mg Psilocybin etwa 0.1 mg LSD, und 30 mg Psilocybin etwa 0.15-0.2 mg LSD entspricht. Studien zur Untersuchung der Äquivalenzdosen laufen (NCT03604744).

Psilocybin wurde oft nach Körpergewicht dosiert, zunehmend werden aber auch fixe Dosen verabreicht. Ab 3 mg Psilocybin lässt sich eine akute psychologische Wirkung feststellen (Madsen *et al.*, 2019a). 10-15 mg gelten als moderate, und 20-30 mg Psilocybin als hohe Dosen, wobei in gesunden Personen auch Dosen bis 60 mg geprüft wurden (Brown *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2018). Die nun in grösseren Studien eingesetzten Dosen von Psilocybin sind 10 und 25 mg in fixer, nicht an das Körpergewicht angepasster Dosierung. Das heisst, dass für die beschränkte medizinische Anwendung z.B. zu Beginn eine Dosis von 10 oder 15 mg empfohlen werden kann, gefolgt entsprechend der Verträglichkeit von einer Dosis von 25 mg (20-30 mg) als volle und hohe Dosierung. Ab einer Dosis von 25 mg ist von vermehrt unerwünschten Effekten auszugehen, während die angenehme Wirkung bereits stark vorhanden ist (F. Vollenweider). Eine Kapsel, wie sie in der Schweiz aktuell für die Forschung und im Prinzip auch für die medizinische Anwendung verfügbar ist, enthält 5 mg Psilocybin als kleinste Dosiereinheit.

Schliesslich gibt es die Praxis, eine Therapie mit einem Halluzinogen wie LSD erst nach einigen Erfahrungen mit MDMA zu beginnen (Gasser, 1996). MDMA gilt im Vergleich zu LSD in der Wirkung als weniger überwältigend, mit kürzerer Wirkung und geringerer Gefahr von Angst (Sessa *et al.*, 2019). In einem Direktvergleich der Wirkung von MDMA (125 mg) und LSD (0.1 mg) konnte bei gesunden Versuchspersonen die kürzere Wirkdauer und die insgesamt deutlich schwächere Wirkungsintensität von MDMA als LSD mit geringerer Angst und geringerer „angstvoller Ich-Auflösung“ gezeigt werden (Holze *et al.* 2019, unpublished). MDMA ist also psychologisch etwas verträglicher als LSD, aber es führt auch zu einer signifikant geringeren Veränderung des Bewusstseins und damit zu einem gegenüber dem Alltagsbewusstsein weniger „ausserordentlichen“ Zustand als LSD.

Für die therapeutische Verwendung von DMT gibt es zurzeit noch keine Vorgaben.

Akzeptanz der psycholytischen Therapie unter Ärzten und bei Patienten/Angehörigen

Gemäss den Therapieanbietern und Forschern in diesem Gebiet ist die Akzeptanz bei Patienten hoch. Es handelt sich hier aber wahrscheinlich um eine Selektion, da sich vor allem Patienten für die Forschung und Therapie melden, welche eine positive Meinung haben. Die Substanz-assistierte Psychotherapie kann als ein alternatives oder komplementäres Verfahren zur täglichen psychopharmakologischen Therapie z.B. mit einem Antidepressivum verstanden werden. Ein substantieller Teil der Patienten von ca. 20% wünscht generell alternative Therapieansätze und viele Patienten stehen der konventionellen Psychopharmakotherapie kritisch gegenüber. So bevorzugen Patienten gegenüber einer klassischen Pharmakotherapie dreimal häufiger eine Psychotherapie (McHugh *et al.*, 2013). Dabei wird für schwierig zu therapierende Krankheiten wie PTSD, die Psychotherapie tatsächlich auch als wirksamer als die medikamentöse Therapie erachtet (Watts *et al.*, 2013), wobei mit der Substanz-assistierten Psychotherapie eine noch verbesserte Wirksamkeit postuliert wird (Mithoefer *et al.*, 2016; Mithoefer *et al.*, 2018). Die Substanz-assistierte Psychotherapie dürfte vor allem für Patienten, welche eine Psychotherapie möchten, eine interessante Ergänzung darstellen. In Bezug auf die Akzeptanz ist die Substanz-assistierte Therapie als „unkonventionell“ zu werten. Es besteht eine gewisse Nähe zu Themen wie Meditation, Spiritualität, Achtsamkeit und ähnlichem, was für gewisse Patienten klar erwünscht ist. Tatsächlich werden die Substanzerfahrungen meist als bedeutend und persönlich spirituell bereichernd erlebt. Natürlich suchen Patienten mit Interesse und wohl einer zumindest minimalen Offenheit für diese Therapieform den Kontakt mit den Anbietern. Es ist jedoch von einem relevanten Anteil Patienten auszugehen, welcher an einer Substanz-assistierten Behandlung interessiert ist. Behandlungsanfragen haben klar zugenommen, insbesondere auch nach Publikationen von Studienergebnissen und Reportagen zu dieser Behandlungsform, welche in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben. Wie oben bereits erläutert, übersteigt die Nachfrage aktuell das Therapieangebot. Praktisch täglich kommt es zu Anfragen. Auch Anfragen von Angehörigen gehen regelmässig ein. Psychiater sind durch die Fachliteratur zunehmend über diese neuen Therapieformen informiert und akademische Meinungsbildner (Klinikdirektoren/Chefärzte) sind insgesamt zunehmend offen oder explizit positiv bezüglich der Erforschung des Therapiepotentials von Psychedelika und MDMA eingestellt. So unterstützen verschiedene Direktoren psychiatrischer Kliniken in der Schweiz die Erforschung des therapeutischen Potentials von Psychedelika in psychiatrischen Patienten (u.A. E. Seifritz, Zürich; U. Lang, Basel). In der Schweiz wird die Anwendung dieser Substanzen in der Forschung und Therapie auch relativ unaufgeregt betrieben und von Forschern und Anwendern relativ neutral beschrieben und polarisiert somit vermutlich weniger als in anderen Ländern. Auch bezüglich des gesellschaftlichen/soziologischen Umfeldes ist diese Therapieform in der Schweiz in der neurowissenschaftlichen Forschung und Psychotherapie eher verankert und allenfalls weniger stark als bspw. in den USA, ideologisch geprägt oder gar vereinnahmt. Zu bemerken ist hier am Rande auch, dass in den USA und in Europa sowie der Schweiz auch nicht bewilligte „Therapien“ und Selbstoptimierungen mit psychoaktiven Substanzen angeboten, resp. praktiziert werden (Pollan, 2018).

Ärzte sind generell vermutlich noch ungenügend über die Behandlungsform und Nutzen und Risiken informiert, wobei dies mit Veröffentlichung weiterer Studien in der Fachpresse verbessert werden dürfte. Es gibt auch historisch bedingt einige typische Fehlinformationen, auf welche folgend kurz eingegangen wird.

Sucht

Substanzen wie LSD und Psilocybin sind regulatorisch als Suchtmittel, resp. Betäubungsmittel klassifiziert. Psychedelika „betäuben“ aber nicht, sondern führen eher zu einer verstärkten Vigilanz und erhöhten Hirnaktivität mit einer den Narkotika entgegengesetzten Wirkung (Mueller *et al.*, 2017a; Preller *et al.*, 2019). Psychedelika inklusive LSD und Psilocybin führen nicht zu Abhängigkeit (van Amsterdam *et al.*, 2011; Johnson *et al.*, 2018). Es gibt zwar Missbrauch, aber keine Abhängigkeit. Psychedelika zeigen sogar eher gegenteilige Effekte wie z.B. einen durch LSD reduzierten Alkohol-Missbrauch (Krebs & Johansen, 2012; Bogenschutz *et al.*, 2015) oder Abnahme der Nikotinabhängigkeit durch Psilocybin (Johnson *et al.*, 2016).

Psychosen

Halluzinogene verursachen keine psychischen Krankheiten wie Psychosen, welche über die akute Wirkung hinausgehen. Ältere Analysen und neue epidemiologische Arbeiten zeigen klar, dass der Konsum von Halluzinogenen insgesamt nicht zu psychischen Problemen führt (Krebs & Johansen, 2013a; Johansen & Krebs, 2015). Daten vom National Survey on Drug Use and Health aus den USA zu über 20'000 Personen mit Halluzinogen-Konsum zeigten keine Zunahme von psychiatrischen Störungen oder Suizid (Krebs & Johansen, 2013a; Johansen & Krebs, 2015). Es zeigten sich im Gegenteil Hinweise für erhöhtes psychisches Wohlbefinden und eine geringere Suizidalität bei Personen mit Psychedelika-Einnahme in ihrer Vergangenheit (Hendricks *et al.*, 2015). Es wird vermutet (ist aber nicht gezeigt), dass Halluzinogene bei prädisponierten Personen die Auslösung einer Schizophrenie begünstigen können. Personen mit einem Risiko für eine Schizophrenie sollten daher vorsichtshalber nicht in die Studien eingeschlossen und nicht mit halluzinogenen Substanzen behandelt werden.

Flashbacks

Es kann zu sogenannten „flashbacks“ kommen. Diese Risiken sind allerdings sehr gering (siehe auch unten) (Cohen, 1960).

Befähigung von Ärzten/Therapeuten, eine Substanz-assistierte Therapie durchzuführen

Es gibt verschiedene Wegleitungen zur Substanz-assistierten Therapie. In der Schweiz resp. weltweit hat die SAEPT hier eine führende Stellung inne (Johnson *et al.*, 2008; Jungaberle *et al.*, 2008). Wichtige Regeln sind publiziert (Jungaberle *et al.*, 2008). Letztlich sollte die SAEPT die Regeln und Standards und deren Sicherung definieren (Jungaberle *et al.*, 2008).

Die Substanz-assistierte Therapie umfasst die korrekte Indikationsstellung, die korrekte Anwendung und Behandlung mit der entsprechenden Substanz (Medikament), die adäquate Betreuung unter der Substanzwirkung, allenfalls die Behandlung von unerwünschten Wirkungen und die Psychotherapie.

Indikationsstellung

Die Indikation muss durch einen Arzt, typischerweise einen Psychiater, gestellt werden. Da psychische Krankheiten sehr oft durch Nicht-Psychiater (Allgemeinpraktiker, Internisten) behandelt werden, ist die Indikationsstellung auch durch einen Nicht-Psychiater möglich, allenfalls/idealerweise in Absprache mit einem Psychiater oder Psychologen (z.B.

Zweitbeurteilung). Kenntnisse in der Substanz-assistierten Therapie sind eine weitere Voraussetzung für die Indikationsstellung. Der Umfang dieser Kenntnisse (Weiter- und Fortbildung) wären durch die Fachgesellschaft (SAEPT) zu definieren. Wegen der speziellen Behandlungsform ist die SAEPT hier als Fachgesellschaft definiert und nicht die Facharztgesellschaft der jeweiligen Facharzttrichtung (z.B. Psychiatrie). Zur korrekten Indikationsstellung gehören auch der Ausschluss von psychiatrischen und somatischen Kontraindikationen und der Ausschluss von Substanz-Interaktionen mit der bestehenden psychiatrischen und/oder somatischen Medikation des Patienten. Dies ist wieder eine ärztliche (psychiatrische/internistische) Handlung, welche primäre Kenntnisse der Daten zur Substanz-assistierten Psychotherapie (psychiatrische Kontraindikationen) und der Pharmakologie der Substanzen verlangt.

Behandlung mit der Substanz

Damit ist die eigentliche Behandlung mit der Substanz gemeint, die z.B. mit MDMA und Psilocybin 6 h und mit LSD 12 h andauert. Die Behandlung mit einer Substanz muss durch eine Person mit Erfahrung in dieser Behandlungsform erfolgen. Ein Arzt muss die Substanz abgeben, resp. die Abgabe delegieren, die Behandlung supervidieren, die Gesamtverantwortung tragen und erreichbar sein, um z.B. eine medikamentöse Therapie einer unerwünschten Reaktion (z.B. Beruhigungsmittel-Gabe bei Angst) einleiten zu können. Die Behandlung selbst kann durch einen Psychologen, einen Arzt, oder eine andere geschulte und erfahrene Betreuungsperson erfolgen (unter Gesamtverantwortung des autorisierten Arztes). Eine umfassende psychotherapeutische Ausbildung ist dazu nicht nötig. Das ist analog der laufenden klinischen Studien, in welchen die Sitzungsleiter entsprechend qualifiziert sind. In Studien zeigte sich kein therapeutischer Vorteil, wenn die Sitzungsleiter (Betreuer auch vor/nach den Sitzungen) über eine Psychotherapie-Ausbildung verfügten (Griffiths *et al.*, 2016; Kleber, 2016; Ross *et al.*, 2016). Die Ausbildung zum Sitzungsleiter wäre durch die Fachgesellschaft zu definieren, resp. ist letztlich in der Verantwortung des supervidierenden Arztes. In vielen Fällen wird der behandelnde Psychotherapeut auch die Sitzung mit der Substanz durchführen. Es ist aber auch denkbar, dass Patienten in einer Psychotherapie die Substanz-Sitzung mit einer anderen Betreuungsperson absolvieren, welche sie vor der Sitzung genügend kennengelernt haben (Johnson *et al.*, 2008).

Psychotherapie

Die Behandlung mit den Substanzen ist eingebettet in eine Psychotherapie. Die Psychotherapie sollte durch einen Psychotherapeuten mit einer entsprechend in der Schweiz anerkannten Psychotherapieausbildung erfolgen (in der Regel Psychiater oder Psychologe mit psychotherapeutischer Ausbildung). Im Gegensatz zur Betreuung der Substanz-Sitzung ist hier also eine anerkannte umfassende Psychotherapie-Ausbildung nötig. Die Behandlung kann, analog einer üblichen Psychotherapie, zwecks Kassenpflichtigkeit durch den Arzt delegiert werden. Der Psychotherapeut garantiert auch die langfristige Einbettung der Substanztherapie und Nachbetreuung des Patienten.

Zusammenfassend kann also eine komplette Substanz-assistierte Psychotherapie durch folgende Personen angeboten werden (Substanz-spezifische Kenntnisse immer vorausgesetzt):

- Psychiater alleine
- Arzt mit Psychotherapie-Ausbildung/äquivalenten Kenntnissen

- Arzt und Psychotherapeuten

Die obgenannte Darstellung entspricht dem Status Quo in der Schweiz und der Situation in klinischen Studien. In jedem Fall ist primär ein Arzt verantwortlich für die Behandlung. Idealerweise wird die SAEPT folgende Punkte in den nächsten Jahren genauer festlegen:

- Liste der Anbieter von Substanz-assistierter Therapie in der Schweiz
- Information für Patienten
- Information für Zuweiser (Indikationen, Kontakte)
- Weiterbildung in Substanz-assistierter Therapie
- Fortbildung in Substanz-assistierter Therapie
- Voraussetzungen für Anbieter (spezifische Weiterbildung des verantwortlichen Arztes, Sitzungsleitung, Zusammenarbeit mit Psychotherapeuten)
- Guidelines für die Substanz-assistierte Therapie (Indikation, Ablauf etc.)
- allenfalls Manual für die Behandlung, resp. die begleitende Psychotherapie und/oder für Elemente, welche für die Substanz-assistierte Psychotherapie spezifisch sind
- weiterführende Informationen über die Substanz (z.B. ähnlich der Arzneimittelinformation, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen etc.).

Die Bewilligung zur beschränkten Anwendung einer Substanz erfolgt durch das BAG, wobei hier die Möglichkeit zur Prüfung von erfüllten Voraussetzungen besteht. Zu prüfen ist hier primär, dass die Abgabe durch einen Arzt erfolgt und verantwortet wird. Zudem bewilligt das BAG die Herstellung bzw. den Bezugsort der Substanz und die Einwilligung des Patienten.

Therapeutisches Potential und Risiken (medizinisch):

Evaluierung des therapeutischen Potentials von Halluzinogenen (Nutzen-Risiko Abwägung)

Die Nutzen-Risiko-Wahrnehmung hat sich wiederholt verschoben und wurde auch politisch stark beeinflusst. In den 1950-70er Jahr sah man vor allem den Nutzen und die therapeutischen Möglichkeiten, und es wurde z.T. wild experimentiert. Ab ca. 1968 wurde LSD dämonisiert und zum Staatsfeind, was dann auch zu einem Verbot der Forschung in den meisten Ländern führte. Seit den 70er Jahren ist LSD in den meisten Ländern formal als medizinisch nicht nützliches und nicht akzeptiertes Betäubungsmittel mit hohem Suchtpotential gelistet, was nicht der wissenschaftlichen Datenlage entspricht. Die Fehlklassifizierung führt auch zu einer falschen Wahrnehmung von Nutzen und Risiken und zu einer Verhinderung einer sinnvollen Erforschung (Nutt, 2016). Seit einigen Jahren verbessern sich die Rahmenbedingungen für die Psychedelika Forschung in zahlreichen Ländern. Allerdings mangelt es noch z.T. an überwindbaren rechtlichen und regulatorischen Hürden, Geld und Teams mit Humanforschungserfahrung. Viele Forscher wären interessiert, Forschung mit Psychedelika durchzuführen, meist fehlt es aber an einer oder mehreren Voraussetzungen.

Nutzen

Es gibt sehr viele Patienten mit psychischen Krankheiten, welche nicht oder nicht adäquat mit den etablierten Psychopharmaka behandelt werden können. Basierend auf der Datenlage, gibt es ein theoretisch grosses medizinisches Potential in der Anwendung von Psychedelika. Wenn einige Einzelgaben von Psilocybin oder LSD tatsächlich eine Depression lindern könnten, so wäre das insgesamt nebenwirkungsärmer als die tägliche Einnahme von Antidepressiva. Ein relevanter Teil der Patienten würde eine solche Behandlung, in Kombination mit einer Psychotherapie, einer täglichen medikamentösen Therapie klar vorziehen. Die Wirksamkeit der Substanz-assistierten Therapie muss aber zuerst noch deutlich besser und wahrscheinlich auch spezifisch für jede Indikation durch klinische Studien gezeigt werden. Primär gilt es also, die weitere Erforschung des Potentials dieser Substanzen zu ermöglichen, resp. nicht zu verhindern. Ob eine Wirksamkeit tatsächlich valide in mehreren Placebo-Kontrollierten Studien gezeigt werden kann, ist aktuell noch offen und wird sich vermutlich erst über die nächsten 5-15 Jahre stetig klären. Wichtig ist auch, dass Studien an mehreren Zentren durchgeführt werden können. Zudem gibt es eine Reihe offener oder erst zum Teil geklärter Forschungsfragen: Z.B. Was sind die idealen therapeutischen Dosisbereiche? Gibt es Indikationen, für welche allenfalls geringere Dosen ausreichen (z.B. Kopfschmerzen)? Gibt es bessere Prädiktoren (Persönlichkeit, Vorbereitung, Erwartungen, Setting) für positive akute Effekte (Studerus *et al.*, 2012; Hartogsohn, 2016) und ein besseres Ansprechen? Dosis-Wirkungs-Effekte sind noch kaum untersucht und es fehlen auch noch viele Daten zur Pharmakokinetik, Metabolismus und Arzneimittelinteraktionen. Zudem ist unklar, ob das durch die Substanz ausgelöste Erlebnis einen therapeutischen Effekt hat, was plausibel wäre, ob die Substanz unabhängig davon wirken kann oder beides (Goodwin, 2016; Lieberman & Shalev, 2016; Spiegel, 2016). Denkbar ist, dass das akute Erlebnis ein Surrogatmarker für eine anhaltende Arzneimittelwirkung ist (Kelmendi *et al.*, 2016). Der Wirkmechanismus ist noch unklar (was jedoch auch für andere Therapien gilt). Die Rolle der Psychotherapie ist ebenfalls weiter zu klären. Wie gross ist der Anteil der Psychotherapie am gesamten Therapieerfolg (Spiegel, 2016)? Studien werden also die Substanz-assistierte Therapie mit Psychotherapie ohne Substanz und auch mit Standard-Verfahren (Antidepressiva) vergleichen müssen (Breckenridge & Grobbee, 2016). Letztlich ist das sogenannte Microdosing von Psychedelika ein Thema bei Konsumenten (Berger, 2019; Passie, 2019), aber noch nicht wissenschaftlich bezüglich möglicher therapeutischer Effekte untersucht.

Die Möglichkeit, Patienten auch für weitere Indikation zu behandeln als nur jene die untersucht sind, scheint aktuell in der Schweiz noch eine Besonderheit darzustellen und ist parallel zur Durchführung der klinischen Studien aus Sicht der Forschung, der Anwender und vor allem auch der Patienten sehr erwünscht. Damit kann Behandlungserfahrung ergänzend zur z.T. artifiziellen klinischen Studiensituation gesammelt werden. Zudem könnten viele Patienten nicht innerhalb von Studien behandelt werden. Wichtig ist aber, dass diese besondere, erst begrenzt evidenzbasierte Behandlungsform bezüglich Nutzen, Risiken und Qualität in Anwendungsbeobachtungen positiv bewertet werden kann. Basierend auf der vorliegenden Datenlage ist ein Nutzen für die meisten aktuell behandelten Patienten wahrscheinlich vorhanden. In einzelnen Fällen scheint es keinen Nutzen zu geben, was aber für praktisch jede Therapie der Fall ist. Das medizinische Risiko der Substanzen ist im kontrollierten Rahmen insgesamt gering und in Anbetracht des wahrscheinlichen Nutzens klar vertretbar. Die Qualität der Behandlung ist aktuell durch die Erfahrung der Anwender und

zusätzliche Qualitätssicherungen (Intervisionssitzungen, Ausbildungsgruppe der SAEPT) relativ hoch.

Medizinische Risiken

Akute unerwünschte Wirkungen

Bei der Beurteilung der Sicherheit von MDMA, LSD und Psilocybin muss klar zwischen der unkontrollierten Anwendung als illegale psychoaktive Substanz und der Anwendung in klinischen Studien als Medikament unterschieden werden. Im Prinzip können Daten zum illegalen Missbrauch nicht wirklich wissenschaftlich verwertet werden. Beim Konsum als illegale Substanz ist die Identität, Reinheit und Dosis der Substanz unklar. Verschiedene Substanzen werden oft kombiniert konsumiert. Das Setting ist nicht kontrolliert. Oftmals handelt es sich auch um sehr junge Konsumenten mit noch nicht abgeschlossener Persönlichkeitsbildung. Das heisst, es fehlt oft eine Vorbereitung auf das Erlebnis, eine Betreuung während der Wirkung und eine therapeutische und persönliche Integration des Erlebten. Die Konsumenten haben allenfalls psychische Krankheiten, welche eine Kontraindikation für eine Substanzeinnahme darstellen. Aber selbst der Freizeitkonsum von MDMA, LSD und Psilocybin kann als relativ sicher bewertet werden. In Anbetracht der vielen Millionen Personen, welche diese Substanzen konsumieren oder konsumiert haben, ist die Mortalität und Morbidität sehr tief (Schifano *et al.*, 2003; van Amsterdam *et al.*, 2011; Krebs & Johansen, 2013b). MDMA- Konsum als Droge kann selten zu Hyperthermie, Hyponatriämie oder Leberschädigung führen (Liechti, 2003; Liechti, 2014). In klinischen Studien wurden diese Komplikationen bisher nicht beschrieben (Mithoefer *et al.*, 2016; Vizeli & Liechti, 2017). Akute Nebenwirkungen umfassen Zeichen der sympathomimetischen Stimulation, Muskelspannen im Gesicht, trockener Mund, Herzklopfen, Zittern, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und transiente Angst (Liechti & Vollenweider, 2000; Liechti *et al.*, 2001a; Vizeli & Liechti, 2017; Mithoefer *et al.*, 2019). Bis drei Tage nach der Gabe von MDMA kann es in ca. 10% der Personen zu vermehrter Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche und Stimmungsschwankungen mit leicht depressiver Stimmung kommen (Liechti & Vollenweider, 2000). Die Verträglichkeit und Sicherheit von MDMA im kontrollierten Setting ist insgesamt hoch (Vizeli & Liechti, 2017; Mithoefer *et al.*, 2019). Allerdings ist die Kreislaufstimulation zu beachten und kann für Patienten mit Herzkrankheit oder Bluthochdruck gefährlich sein. Das heisst, dass MDMA bei diesen Patienten allenfalls nicht gegeben werden kann oder allenfalls Notfallmedikamente eingesetzt werden müssten, um einen hohen Blutdruck zu senken. Daraus folgt, dass ein Arzt anwesend oder erreichbar sein muss und die Behandlung übersieht. Halluzinogene wie LSD oder Psilocybin führen nicht zu körperlichen Schäden. Die Risiken bei der Gabe von Halluzinogenen wie LSD oder Psilocybin liegen im psychologischen Bereich und zwar im möglichen unangenehmen akuten Effekt. So können LSD und Psilocybin akut starke Angstzustände auslösen, welche behandelt werden müssen. Hier ist eine gute Überwachung und Führung der Behandlung zentral. Es kann zudem nötig werden, dass ein Patient mit Angst akut auch medikamentös behandelt werden muss (Gabe eines Beruhigungsmittels, Benzodiazepin/Antipsychotikum). Daher ist es auch notwendig, dass ein Arzt gegenwärtig ist oder rasch erreichbar wäre. Zudem sind während und nach der Behandlung Übelkeit und Kopfschmerzen beschrieben worden (Carhart-Harris *et al.*, 2016a). Insgesamt zeigte die umfangreiche Forschung und Anwendung von psychedelischen Substanzen in den 1950-70er Jahren, dass diese sehr selten zu unerwünschten Effekten führen (Cohen, 1960; Strassman, 1984; Mithoefer *et al.*, 2016).

Sucht

MDMA hat eine Belohnungswirkung im Tier und im Menschen (Tancer & Johanson, 2003), welche jedoch gegenüber Amphetamin oder Methylphenidat (beide als Medikament für ADHS eingesetzt) geringer ist. Es kann also bei prädisponierten Personen bei regelmässigem Konsum zu Abhängigkeit von MDMA kommen, das Risiko gilt aber bei gesunden Personen ohne bereits bekannte Substanzabhängigkeit als tief (Nutt *et al.*, 2007). In den klinischen Studien oder der beschränkten medizinischen Anwendung zeigten die Versuchspersonen / Patienten jedoch kein Interesse MDMA ausserhalb der Forschung oder Behandlung einzunehmen und es kam nicht zu einem Verlangen nach MDMA (Liechti & Vollenweider, 2000; Liechti *et al.*, 2001a; Jungaberle *et al.*, 2008; Mithoefer *et al.*, 2013; Mithoefer *et al.*, 2019; Sessa *et al.*, 2019).

Halluzinogene werden vom Tier, gegensätzlich zu allen Suchtmitteln, welche abhängig machen, nicht selber eingenommen. Ein Abhängigkeitssyndrom ist beim Menschen für LSD und Psilocybin nicht bekannt (Passie *et al.*, 2008). Patienten in Studien zeigen kein Interesse, die Substanz zu missbrauchen und werden nicht abhängig (Ross *et al.*, 2016).

Neurotoxizität

MDMA führt im Tierversuch in höheren Mengen wiederholt verabreicht zu Neurotoxizität. Im Menschen führen Einzelgaben MDMA in moderaten Dosen aber nicht zu Neurotoxizität oder kognitiven Defiziten (Halpern *et al.*, 2004). Bei Personen mit häufigem Konsum von hohen Dosen konnte eine reversible mögliche Neurotoxizität (Hinunterregulation des Serotonin-Transporters) in Hirnbildstudien gezeigt werden (McCann *et al.*, 1998; Reneman *et al.*, 2001; Buchert *et al.*, 2007). Moderater Konsum führte jedoch nicht zu bildgebenden oder funktionellen kognitiven Veränderungen (Reneman *et al.*, 2001; Halpern *et al.*, 2004; de Win *et al.*, 2006; de Win *et al.*, 2007; Mueller *et al.*, 2016). Die akute Gabe von reinem MDMA in einem kontrollierten Setting zeigt keine anhaltenden Effekte auf die Kognition (Liechti *et al.*, 2001b; Ludewig *et al.*, 2003; Sessa & Nutt, 2007) oder Serotonin-Transporter-Dichte in Hirn-PET Studien (Vollenweider *et al.*, 2000; Vollenweider *et al.*, 2001). LSD und Psilocybin sind nicht neurotoxisch (Passie *et al.*, 2008; Passie & Halpern, 2014; Nichols, 2016), eher konnten neuroregenerative Effekte für Halluzinogene gezeigt werden (Ly *et al.*, 2018).

Flashbacks und LSD

Flashbacks nach LSD können als episodische, kurze (Sekunden bis Minuten) dauernde Replikationen von Elementen eines früheren Substanz-assoziierten Erlebnisses definiert werden (Holland & Passie, 2011; Passie & Halpern, 2014). Diese Erfahrungen können angenehm oder unangenehm sein. Grundsätzlich werden ähnliche Flashbacks nach dem Konsum verschiedener Substanzen inkl. MDMA (Orsolini *et al.*, 2017), aber auch unabhängig von Substanzkonsum (Holland & Passie, 2011) berichtet (Orsolini *et al.*, 2017). Klinisch relevante Flashbacks wurden auch als Halluzinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) bezeichnet. Diese Störung ist allerdings sehr selten (Cohen, 1960), scheint fast nur bei Patienten mit Angststörung vorzukommen und der Verlauf ist limitiert auf Monate bis zu einem Jahr (Halpern & Pope, 1999; Holland & Passie, 2011; Passie & Halpern, 2014; Halpern *et al.*, 2016). In den modernen klinischen Studien wurden keine Flashbacks beschrieben (Liechti, 2017).

Gesellschaftliche und politische Risiken

Gesellschaftlich

Hier wird kurz auf weitere Aspekte eingegangen, welche je nach Sichtweise als Risiken oder auch Chancen gesehen werden können. Gesellschaftlich besteht das Risiko, dass sich die Risikobewertung gewisser Substanzen durch die Verwendung als Therapeutika verändert. Denkbar wäre, dass z.B. LSD oder MDMA aufgrund Berichten eines therapeutischen Potentials selbstständig illegal konsumiert würden. Es könnte also vermehrt zu Versuchen der Selbsttherapie oder genereller zu einer Verschiebung der Nutzen-Risiko-Bewertung gewisser Substanzen mit potentiell zunehmendem oder bedenkenloserem Konsum kommen. Dieses Risiko wäre aber aufgrund des international verbreiteten Konsums und der zunehmenden Erforschung dieser Substanzen inkl. eher positiver, wenn teilweise nicht sogar beschönigender Berichterstattung klar auch gegeben, wenn die Schweiz keine beschränkte Verwendung dieser Substanzen zulassen würde. Zu bemerken ist hier, dass die genannten Substanzen auch im Vergleich zu anderen Drogen, selbst wenn sie nicht kontrolliert konsumiert werden, als relativ harmlos angesehen werden (Morgan *et al.*, 2010; Nutt *et al.*, 2010).

Politisch

Eine zunehmende medizinische Verwendung von Substanzen wie LSD mittels Ausnahmegewilligung könnte z.B. bei einem Zwischenfall zu Problemen und einem Imageschaden der Behandlung führen. Dies muss antizipiert und ggf. entsprechende Lösungsansätze / Kommunikation (insbesondere hinsichtlich öffentlicher Wahrnehmung) diskutiert werden. Denkbar, resp. mittelfristig wahrscheinlich ist, dass es zu einem Suizid bei einem Patienten kommt, welcher in einer Studie mit LSD zur Behandlung einer Depression teilnimmt oder für eine Depression ausserhalb einer Studie behandelt wird. Eine solche Komplikation ist möglich und wäre nicht unerwartet, da sie Krankheits-assoziiert wäre. Selbstmord ist häufig bei Patienten mit Depression und gehört im Prinzip zum Alltag der psychiatrischen Behandlung dieser Krankheit. Im Falle eines Suizids unter Einnahme von Psychopharmaka schlägt dies keine medialen Wellen, ein Todesfall unmittelbar nach einer LSD-Behandlung könnte aber in den Medien ein für diese Therapie belastendes Echo finden. Hier muss klar sein, dass die Behandlung psychiatrischer Patienten mit jeder Therapie krankheitsbedingt zu schweren unerwünschten Komplikationen führen kann. Entsprechend wäre auch zu kommunizieren, dass schwere Zwischenfälle wie Suizid in psychiatrischen Patienten in Studien oder in der Behandlung auch mit den üblichen Antidepressiva erwartet werden und damit auch nach Substanzgabe (nicht unter der akuten Wirkung) auftreten können. Problematisch wäre erst, wenn z.B. unter einer Substanz mehr als unter Placebo Zwischenfälle auftreten oder wenn es bei gesunden Personen zu schweren Reaktionen käme. Davon ist aufgrund der aktuellen Datenlage aber nicht auszugehen.

Aktuelle und potentielle Qualitätssicherungsmaßnahmen

Siehe dazu auch den ausführlicheren Abschnitt zur Befähigung der Therapeuten weiter oben. Die Qualitätssicherung der Behandlung resp. die Erstellung der Kriterien erfolgt sinnvollerweise durch die SAEPT resp. die beteiligten Ärzte. Seit 2014 wird die Substanz-

assistierte Psychotherapie in der Schweiz primär von zwei Psychiatern mit langjähriger Erfahrung in diesem Gebiet und einer ausgewiesenen, international anerkannten Kompetenz angeboten (Dr. med. P. Gasser und Dr. med. P. Oehen). In den letzten Jahren haben im Rahmen der Studien weitere mit der SAEPT affillierte Therapeuten unter der Supervision von Dr. med. Gasser LSD angewendet. Zudem haben weitere Ärzte nun die Behandlung aufgenommen. Eine Weiterbildung in Substanz-assistierter Therapie wird von der SAEPT seit 2018 angeboten. In der Regel sind die aktuell in der Behandlung tätigen Ärzte in dieser Ausbildungsgruppe und/oder in Super- und Interventionsgruppen zwecks Qualitätssicherung aktiv. Es existieren internationale Leitlinien zur Substanz-assistierten Therapie und insbesondere zur Indikation, Sicherheit, Leitung und Vor-/Nachbereitung der Sitzungen (Johnson *et al.*, 2008; Jungaberle *et al.*, 2008), welche von den Behandlern berücksichtigt werden sollten. Die Behandlungen (Indikation, Einwilligung, Verlauf etc.) werden gemäss den Regeln der ärztlichen Tätigkeit resp. der Psychotherapie schriftlich dokumentiert. Die Patienten werden zudem angehalten, selber einen Bericht zur Substanzerfahrung zu verfassen, welcher den Behandlern eine zusätzliche Beurteilung der akuten Wirkung ermöglicht. Zudem wird die subjektive Wirkqualität der Substanzen (MDMA und LSD) seit einigen Jahren im Anschluss an die Sitzungen auch mittels psychometrischer Instrumente (5D-APZ und MEQ30 Fragebogen), welche auch in klinischen Studien in gesunden Versuchspersonen verwendet werden, erfasst und im Sinne einer Qualitätssicherung ausgewertet. Dies ermöglicht eine Beurteilung der akuten Wirkung (bspw. angenehm vs. Angst) und den Vergleich mit klinischen Studiendaten von anderen Patienten oder gesunden Personen. Da die akute Wirkung mit dem therapeutischen Langzeiteffekt korreliert, ermöglicht die Erfassung der akuten Wirkung auch gewisse Aussagen über das Potential einer positiven Langzeitwirkung. Diese wird jedoch ausserhalb von Studien aktuell nicht mittels Fragebogen, sondern nur klinisch durch den behandelnden Arzt erfasst. In Zukunft wären bei einer Angebotsausweitung diese Qualitätssicherungsmassnahmen z.B. durch die SAEPT zu formalisieren. Das heisst, es wären spezifischere Guidelines/Manuale zur Behandlung erwünscht, wie auch oben im Abschnitt „Indikationen“, „Anzahl der Anwendungen“, und „Setting und Voraussetzungen für eine Behandlung“ geschildert. Die Qualitätssicherung der Substanzherstellung richtet sich nach den Auflagen der Medikamentenherstellung. Der Hersteller muss Reinheit und Identität der aktiven Substanz (non-GMP oder GMP) und die Dosis, Gehaltuniformität und Stabilität der finalen Arzneimittelformulierung (für Studien nach GMP) garantieren und über die entsprechenden Bewilligungen zur Herstellung verfügen (GMP, Swissmedic; BtM BAG).

Ausblick: Medizinische Behandlung mit Halluzinogenen und MDMA in naher Zukunft inkl. Empfehlung, in welche Richtung sich die therapeutischen und regulatorischen Rahmenbedingungen in der Schweiz bewegen könnten/sollten

International: Die Erforschung von Psychedelika und MDMA resp. verwandter Substanzen wird weltweit über die nächsten 10 Jahre stark zunehmen.

MDMA wird potentiell in 5-10 Jahren zu einem zugelassenen Medikament für die Behandlung von PTSD. Psilocybin wird potentiell in 5-10 Jahren zu einem zugelassenen

Medikament für die Behandlung von Depression. Ob die Zulassung auch in der Schweiz erfolgen wird, ist aber nicht sicher. Zudem wird die Nachfrage für Behandlungen von Krankheiten, für welche keine Marktzulassung besteht, anzunehmend zunehmen.

Therapeutische Anwendungen von MDMA, Psilocybin und LSD werden international in den nächsten 5 Jahren praktisch ausschliesslich innerhalb klinischer Studien erfolgen. In 5-10 Jahren ist zu erwarten, dass Patienten, parallel zu Studien, auch zunehmend in Compassionate Use Programmen mit Psilocybin und MDMA behandelt werden; das heisst mit Studienmedikation der Sponsoren und ähnlichen Indikationen wie in den Studien.

Die Anwendung von Psychedelika und MDMA wird in 10 Jahren resp. nach einer allfälligen Zulassung vermutlich stark reguliert sein. Denkbar wäre eine Klassifizierung ähnlich der potenten Opiode. Allerdings wäre ein Bezug dieser Substanzen nicht mittels Rezept in der Apotheke möglich, sondern sollte nur durch einen Arzt mit speziellem Training und unter Supervision verabreicht werden. Das heisst, die Anwendung wäre ähnlich jener eines intravenösen Onkologikums, welches nur durch den Spezialisten in der Praxis und unter spezieller Überwachung verabreicht wird. Die Substanzen werden also, wie auch aktuell gehandhabt wird, nur an Ärzte ausgeliefert und durch diese direkt zur Einnahme dem Patienten verabreicht. Eine Mitgabe hoher Dosen psychoaktiver Substanzen wie LSD, MDMA oder Psilocybin wäre also nicht möglich oder sinnvoll. Zu prüfen wären Abgaben von kleinen Dosen (Microdosen), sollte sich eine solche Therapie als klinisch effektiv erweisen und zugelassen werden. Dies ist aber in den nächsten 10 Jahren nicht wahrscheinlich.

Psilocybin wird vermutlich in den nächsten 5 Jahren am intensivsten erforscht werden, auch da hier die grössten kommerziellen Interessen bestehen und kommerziell ausgerichtete Sponsoren hier bereits tätig sind. Daher wird Psilocybin vermutlich kommerziell verfügbar sein, aber in einem stark regulierten Rahmen, primär auch, da der Hersteller sein Businessmodell schützen müsste (Sicherheit, aber auch kombinierte Vermarktung von Substanz und Betreuung/Behandlung). Die Verwendung von Psilocybin in einer kommerziell zugelassenen Form wird also vermutlich durch die Herstellerfirma und den Behörden (EMA/FDA) stark reguliert und eingeschränkt sein, beispielsweise mit Auflagen betreffend der genauen Anbieter in einzelnen Ländern (z.B. Ausbildung durch die Firma oder nach konkreten Vorgaben etc.). Diese kommerzielle Entwicklung könnte akademische und non-profit Programme oder Anwendungen ausserhalb der zugelassenen Indikation in den nächsten Jahren potentiell erschweren. Eine gewisse kommerzielle Vereinnahmung der Psilocybinforschung zeichnet sich bereits ab.

Anders als MDMA und Psilocybin wird LSD in den nächsten 5-10 Jahren eher nicht kommerziell zur Behandlung von psychischen Krankheiten zugelassen. Primär ist dies auf die Schwierigkeiten einer Patentierbarkeit zurückzuführen. De facto gibt es aktuell keine Firma oder keine NPO, welche explizit eine Zulassung für psychische Krankheiten anstrebt. Eine Firma untersucht die mögliche Anwendung bei anderen Indikationen, hier auch vor allem von geringen Dosierungen (Microdosing). Es ist davon auszugehen, dass im Vergleich zu Psilocybin etwas weniger Studien mit LSD durchgeführt werden und die Studien primär akademisch, das heisst nicht kommerziell ausgerichtet konzipiert sein werden. Auch therapeutische Anwendungen mit LSD werden primär innerhalb der Studien erfolgen.

Schweiz: In der Schweiz ist die wissenschaftliche experimentelle und therapeutische Erforschung von Halluzinogenen und MDMA-artigen Substanzen am Menschen bereits heute möglich und dies sollte in Zukunft weiter gesichert werden. Es gibt keine fachlichen Argumente gegen eine solide Erforschung dieser Substanzen inklusive Studien zu einer möglichen therapeutischen Wirkung. In der Schweiz werden in den nächsten 5-10 Jahren mehrere

Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit von LSD und Psilocybin bei Patienten durchgeführt werden. Mehrere dieser Studien sind bereits bewilligt oder in Zulassung begriffen. Auch zu DMT und weiteren Substanzen wird in den nächsten Jahren in der Schweiz geforscht. Phase I Studien werden voraussichtlich auch mit neuen bisher noch weniger untersuchten Substanzen geplant und durchgeführt werden. Primär werden diese Studien an den Universitäten Basel und Zürich durchgeführt. Die Finanzierung erfolgt aktuell vor allem durch den Schweizerischen Nationalfonds und Stiftungen. Denkbar sind Indikationen, für welche ein hohes Wirkungspotential oder/und ein hoher Bedarf bestehen, alternative Therapien wenig wirksam sind (Cluster Headache/Migräne, Depression u. a.) oder für welche diese Substanzen trotz noch klar ungenügender Studienevidenz bereits angewendet werden (Cluster Headache, Migräne). Denkbar wäre auch, dass Massnahmen zur Qualitätsprüfung, die Erstellung von Behandlungsguidelines oder Substanzmonographien („Arzneimittelinformation“) umgesetzt werden. Grundsätzlich sollte die Qualitätssicherung der Ärzteschaft resp. der entsprechend qualifizierten Fachgesellschaft (SAEPT) übertragen werden.

In der Schweiz wird die Forschung mit Halluzinogenen und MDMA eine zunehmende wissenschaftliche Basis für die parallele beschränkte medizinische Anwendung in Patienten bieten. Die Behandlung wird im Verlauf an die hierdurch neu einstellende Evidenzlage angepasst werden müssen. In den nächsten 5 Jahren werden weitere Resultat aus Phase III Studien zur Wirksamkeit von Psilocybin bei Depression und bei Angst assoziiert mit Krebs verfügbar sein. Ebenso werden weitere moderne Daten aus Phase II Studien mit Psilocybin zu Alkohol und Tabakabhängigkeit und potentiell zu weiteren Krankheiten verfügbar. Es werden Phase III Studiendaten zur Wirksamkeit von MDMA bei PTSD erwartet. Zudem werden Phase II Daten zur Wirksamkeit von LSD bei Angst und Krebs, Angststörung alleine und zu Depression sowie möglicherweise zu weiteren Krankheiten verfügbar. Diese Daten werden auch die beschränkte medizinische Anwendung von MDMA, LSD und Psilocybin in der Schweiz je nach Outcome beeinflussen.

Aufgrund der aktuellen vielversprechenden Forschungstätigkeit, Anwendungshäufigkeit und der hohen geschätzten Nachfrage bei Patienten, speziell mit psychischen Erkrankungen, ist davon auszugehen, dass die medizinische Behandlung mit MDMA, LSD und Psilocybin in den nächsten 5-10 Jahren zunehmen wird. Da das Angebot aktuell kleiner ist als die Nachfrage, ist die erwartete Zunahme primär durch eine Vergrösserung und Verbesserung des Zugangs zum Angebot limitiert resp. gesteuert. Die SAEPT führt eine Weiterbildung in Substanz-assistierter Psychotherapie durch, welche mehr Personen befähigen wird, diese Therapie anzubieten. Zu erwarten wäre bis in 5 Jahren eine Zunahme von aktuell ca. 10-20 Patienten mit mehreren Behandlungen pro Jahr auf 100-200 Patienten pro Jahr was einer sehr geringen Anzahl entsprechen würde, im Vergleich zur Anzahl Patienten in konventioneller Behandlung. In absoluten Zahlen wäre das mittelfristig eine immer noch eher geringe Anzahl bei allerdings möglicher weiterer Zunahme über 10 Jahre. Dies lässt sich aktuell noch nicht abschätzen. Sollten die laufenden Studien eine Wirksamkeit für gewisse Indikationen zeigen, wäre eine Behandlung von mehr Patienten wünschenswert. Es ist davon auszugehen, dass Ärzte schon während dieser Weiterbildung vermehrt Gesuche für Behandlungen beim BAG einreichen werden, Bei neuen Anträgen wäre von Seiten der Behörden gewünscht, dass die Antragsteller sich um eine spezifische Weiterbildung und Fortbildung (z.B. Supervision/Intervision, SAEPT Weiterbildung oder Mitarbeit bei klinischen Studien) bemühen, mit der Fachgesellschaft diesbezüglich in Kontakt sind, und die Behandlung Guideline-konform erfolgt. Wie oben beschrieben wäre bei einer Angebotsausweitung auch das Vorliegen spezifischer Guidelines und Zuweiser-/Patienten-Informationen nötig.

Interessenskonflikte

Der Autor Prof. Dr. med. M. E. Liechti ist akademisch in der Forschung mit LSD, MDMA und Psilocybin tätig und leitet Studien mit LSD in Patienten.

Danksagung

Der Autor bedankt sich für inhaltliche Beiträge in Form von Interviews, Textbeiträgen oder Korrekturen bei folgenden Fachpersonen: Prof. Dr. med. F. X. Vollenweider, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich; Dr. med. P. Gasser, Solothurn; Dr. med. P. Oehen, Solothurn; Dr. med. Y. Schmid, Universitätsspital Basel; Dr. Phil. Nat. C. M. Hysek, Biel.

Literaturverzeichnis

Andersson M, Persson M, Kjellgren A (2017). Psychoactive substances as a last resort-a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm Reduct J* 14: 60.

Berger M (2019). *Microdosing: Niedrig dosierte Psychoaktive im Alltag*. edn. Nachtschatten Verlag: Solothurn.

Bershad AK, Miller MA, Baggott MJ, de Wit H (2016). The effects of MDMA on socio-emotional processing: does MDMA differ from other stimulants? *J Psychopharmacol* 30: 1248-1258.

Blinderman CD (2016). Psycho-existential distress in cancer patients: A return to "entheogens". *J Psychopharmacol* 30: 1205-1206.

Bogenschutz MP (2013). Studying the effects of classic hallucinogens in the treatment of alcoholism: rationale, methodology, and current research with psilocybin. *Curr Drug Abuse Rev* 6: 17-29.

Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 29: 289-299.

Brandrup E, Vanggaard T (1977). LSD treatment in a severe case of compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 55: 127-141.

Bravermanova A, Viktorinova M, Tyls F, Novak T, Androvicova R, Korcak J, *et al.* (2018). Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing-study on P300 and mismatch negativity in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 491-503.

Breckenridge A, Grobbee DE (2016). Psilocybin: promising results in double-blind trials require confirmation by real-world evidence. *J Psychopharmacol* 30: 1218-1219.

Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, *et al.* (2017). Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 56: 1543-1554.

Buchert R, Thiele F, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Brenner W, *et al.* (2007). Ecstasy-induced reduction of the availability of the brain serotonin transporter as revealed by [¹¹C](+)-McN5652-PET and the multi-linear reference tissue model: loss of transporters or artifact of tracer kinetic modelling? *J Psychopharmacol* 21: 628-634.

Carhart-Harris RL, Williams TM, Sessa B, Tyacke RJ, Rich AS, Feilding A, *et al.* (2011). The administration of psilocybin to healthy, hallucinogen-experienced volunteers in a mock-functional magnetic resonance imaging environment: a preliminary investigation of tolerability. *J Psychopharmacol* 25: 1562-1567.

Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, *et al.* (2014a). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci* 8: 20.

Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, *et al.* (2013). Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull* 39: 1343-1351.

Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, *et al.* (2012a). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry* 200: 238-244.

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, *et al.* (2016a). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 3: 619-627.

Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, *et al.* (2012b). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 2138-2143.

Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, De Meer I, *et al.* (2014b). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 527-540.

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, *et al.* (2017). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*.

Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, *et al.* (2015). The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry* 78: 554-562.

Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, *et al.* (2016b). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 4853-4858.

Cohen S (1960). Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis* 130: 30-40.

Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, *et al.* (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 75: 139-148.

(2016). Exploring MDMA-assisted therapy as a new pathway to social adaptability for autistic adults. *Interdisciplinary Conference on Psychedelics Research*; Amsterdam, 3-5 June 2016.

Danforth AL, Struble CM, Yazar-Klosinski B, Grob CS (2016). MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 64: 237-249.

Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, *et al.* (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 3137-3148.

Davenport WJ (2016). Psychedelic and nonpsychedelic LSD and psilocybin for cluster headache. *CMAJ* 188: 217.

de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP, *et al.* (2012). Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp* 33: 2550-2560.

de la Torre R, Yubero-Lahoz S, Pardo-Lozano R, Farre M (2012). MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant? *Front Genet* 3: 235.

de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, *et al.* (2004). Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 26: 137-144.

de Win MM, Schilt T, Reneman L, Vervaeke H, Jager G, Dijkink S, *et al.* (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking: a prospective cohort study. *J Psychopharmacol* 20: 226-235.

de Win MM, Reneman L, Jager G, Vlieger EJ, Olabariaga SD, Lavini C, *et al.* (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology* 32: 458-470.

Dolder PC, Schmid Y, Haschke M, Rentsch KM, Liechti ME (2015). Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of oral LSD in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 19: pii: pyv072.

Dolder PC, Schmid Y, Mueller F, Borgwardt S, Liechti ME (2016). LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology* 41: 2638-2646.

Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, Kraemer T, Rentsch KM, Hammann F, *et al.* (2017). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Clin Pharmacokinetics* 56: 1219-1230.

Dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak JE (2016a). The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol* 30: 1230-1247.

Dos Santos RG, Bouso JC, Alcazar-Corcoles MA, Hallak JEC (2018). Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11: 889-902.

Dos Santos RG, Osorio FL, Crippa JA, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE (2016b). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* 6: 193-213.

Dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Nomdedeu JF, Rodriguez-Espinosa J, McIlhenny EH, et al. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol* 31: 717-726.

Dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, Nomdedeu JF, et al. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 1039-1053.

Dumont G, Schoemaker R, Touw D, Sweep F, Buitelaar J, van Gerven J, et al. (2009a). Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*.

Dumont GJ, Verkes RJ (2006). A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 20: 176-187.

Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Willemsen J, Touw D, Schoemaker R, et al. (2008). Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on human physiology. *J Psychopharmacol* 24: 165-174.

Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Touw DJ, van Hasselt JG, de Kam M, et al. (2009b). Cannabis coadministration potentiates the effects of "ecstasy" on heart rate and temperature in humans. *Clin Pharmacol Ther* 86: 160-166.

Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermsen R, Donders AR, Touw DJ, et al. (2009c). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci* 4: 359-366.

Faesch-Despont A (2019). Psychedelika als Heilmittel: Potenzial für neue Therapien. In: *Psychoscope* Vol. 3/2019. Bern Föderation der Schweizer Psychologinnen und Psychologen FSP.

Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* 75: 17-33.

Farre M, Tomillero A, Perez-Mana C, Yubero S, Papaseit E, Roset PN, et al. (2015). Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4h apart. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 1637-1649.

Feduccia AA, Mithoefer MC (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 84: 221-228.

Feduccia AA, Holland J, Mithoefer MC (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 561-571.

Gallimore AR, Strassman RJ (2016). A model for the application of target-controlled intravenous infusion for prolonged immersive DMT psychedelic experience. *Front Pharmacol* doi: 10.3389/fphar.2016.00211.

Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW (2015). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 7: 157-164.

Gasser P (1994). Psycholytic Therapy with MDMA and LSD in Switzerland. *MAPS Newsletter* 5: 3-7.

Gasser P (1996). Die psycholytische Therapie in der Schweiz von 1988-1993. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 147: 59-65.

Gasser P (2012). LSD-assisted psychotherapy in persons suffering from anxiety associated with advanced-stage life threatening diseases. A phase-II, double-blind, placebo-controlled dose-response pilot study (study protocol) Vol. 2012. www.maps.org/research/lsd/swisslsd/LDA1010707.pdf.

Gasser P, Kirchner K, Passie T (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol* 29: 57-68.

Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 202: 513-520.

Goodwin GM (2016). Psilocybin: Psychotherapy or drug? *J Psychopharmacol* 30: 1201-1202.

Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, et al. (1998). Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behav Pharmacol* 9: 561-566.

Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, et al. (2005). Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 38: 301-311.

Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E, Kunert HJ, Kovar KA, Lindenblatt H, et al. (1999a). Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers: results of an experimental double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology* 142: 41-50.

Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, et al. (1999b). Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled PET study with [¹⁸F]FDG. *Neuropsychopharmacology* 20: 565-581.

Greer G, Tolbert R (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 18: 319-327.

Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol* 22: 621-632.

Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)* 218: 649-665.

Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, *et al.* (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 30: 1181-1197.

Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, *et al.* (2018). Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol* 32: 49-69.

Grimm O, Kraehenmann R, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX (2018). Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *Eur Neuropsychopharmacol* 28: 691-700.

Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T (1996). Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 73: 103-107.

Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, *et al.* (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 68: 71-78.

Halpern JH, Pope HG, Jr. (1999). Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? *Drug Alcohol Depend* 53: 247-256.

Halpern JH, Lerner AG, Passie T (2016). A review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci* in press, doi: 10.1007/7854_2016_457.

Halpern JH, Pope HG, Jr., Sherwood AR, Barry S, Hudson JI, Yurgelun-Todd D (2004). Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug Alcohol Depend* 75: 135-147.

Hartogsohn I (2016). Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30: 1259-1267.

Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bar T, Vollenweider FX (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv* 72: 175-184.

Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology* 172: 145-156.

Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol* 29: 280-288.

Holland D, Passie T (2011). *Flaschback-Phänomene*. edn. Verlag für Wissenschaft und Bildung: Berlin, Germany.

Holze F, Duthaler U, Vizeli P, Muller F, Borgwardt S, Liechti ME (2019). Pharmacokinetics and subjective effects of a novel oral LSD formulation in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*.

Hysek CM, Domes G, Liechti ME (2012a). MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology (Berl)* 222: 293-302.

Hysek CM, Ineichen M, Nicola VG, Simmler LD, Liechti ME (2010). Role of the norepinephrine uptake transporter in the mechanism of action of MDMA (Ecstasy). *Eur Neuropsychopharmacol* 20: S240.

Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME (2013). Alpha-adrenergic receptors contribute to the acute effects of MDMA in humans. *J Clin Psychopharmacol* 33: 658-666.

Hysek CM, Schmid Y, Rickli A, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, et al. (2012b). Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans. *Br J Pharmacol* 166: 2277-2288.

Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, et al. (2011). The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clin Pharmacol Ther* 90: 246-255.

Hysek CM, Brugger R, Simmler LD, Bruggisser M, Donzelli M, Grouzmann E, et al. (2012c). Effects of the alpha₂-adrenergic agonist clonidine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 340: 286-294.

Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, et al. (2014a). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone and in combination. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 371-381.

Hysek CM, Simmler LD, Nicola V, Vischer N, Donzelli M, Krähenbühl S, et al. (2012d). Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study. *PLoS One* 7: e36476.

Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, et al. (2014b). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9: 1645-1652.

Johansen PO, Krebs TS (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *J Psychopharmacol* 29: 270-279.

Johnson M, Richards W, Griffiths R (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 22: 603-620.

Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR (2016). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 43: 55-60.

Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 28: 983-992.

Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology* 142: 143-166.

Jungaberle H, Gasser P, Weinhold J, Verres R (2008). *Therapie mit psychoaktiven Substanzen: Praxis und Kritik der Psychotherapie mit LSD, Psilocybin und MDMA*. edn. Verlag Hans Huber: Bern, Schweiz.

Kelmendi B, Corlett P, Ranganathan M, D'Souza C, Krystal JH (2016). The role of psychedelics in palliative care reconsidered: A case for psilocybin. *J Psychopharmacol* 30: 1212-1214.

Kirkpatrick MG, Lee R, Wardle MC, Jacob S, de Wit H (2014a). Effects of MDMA and intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology* 39: 1654-1663.

Kirkpatrick MG, Francis SM, Lee R, de Wit H, Jacob S (2014b). Plasma oxytocin concentrations following MDMA or intranasal oxytocin in humans. *Psychoneuroendocrinology* 46: 23-31.

Kirkpatrick MG, Gunderson EW, Perez AY, Haney M, Foltin RW, Hart CL (2012). A direct comparison of the behavioral and physiological effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 109-122.

Kirkpatrick MG, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, *et al.* (2014c). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3899-3905.

Kleber HD (2016). The successful return of psychedelics to psychiatry. *J Psychopharmacol* 30: 1211.

Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX (2012). Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 72: 898-906.

Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, *et al.* (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 78: 572-581.

Krebs TS, Johansen PO (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 26: 994-1002.

Krebs TS, Johansen PO (2013a). Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 8: e63972.

Krebs TS, Johansen PO (2013b). Over 30 million psychedelic users in the United States. *F1000 Res* 2: 98.

Kuypers KPC, Dolder PC, Ramaekers JG, Liechti ME (2017). Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: a pooled sample of placebo-controlled studies. *J Psychopharmacol* 31: 589-598.

Leonard HL, Rapoport JL (1987). Relief of obsessive-compulsive symptoms by LSD and psilocin. *Am J Psychiatry* 144: 1239-1240.

Leuner H (1971). [Hallucinogens in psychotherapy]. *Pharmakopsychiat.* 4: 333-351.

- Lieberman JA, Shalev D (2016). Back to the future: Research renewed on the clinical utility of psychedelic drugs. *J Psychopharmacol* 30: 1198-1200.
- Liechti ME (2003). "Ecstasy" (MDMA): pharmacology, toxicology, and treatment of acute intoxication. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1361-1366.
- Liechti ME (2014). Effects of MDMA on body temperature in humans. *Temperature* 1: 179-187.
- Liechti ME (2017). Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology* 42: 2114-2127.
- Liechti ME, Vollenweider FX (2000). The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 14: 269-274.
- Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX (2001a). Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 154: 161-168.
- Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX (2001b). No lasting psycho-physiological effects of a single dose of MDMA ("Ecstasy") in controlled conditions in healthy human volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 11.
- Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y (2017). Alterations in consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 234: 1499-1510.
- Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX (2000). Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 22: 513-521.
- Ludewig S, Ludewig K, Hasler F, Vollenweider FX (2003). No lasting effects of moderate doses of MDMA (Ecstasy) on memory performance and mood states in healthy humans. *Biological Psychiatry* 53.
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, *et al.* (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23: 3170-3182.
- MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 25: 1453-1461.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, *et al.* (2019a). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, *et al.* (2019b). Correction: Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*.
- Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, *et al.* (1999). Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 136-145.

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352: 1433-1437.

McCorvy JD, Olsen RH, Roth BL (2016). Psilocybin for depression and anxiety associated with life-threatening illnesses. *J Psychopharmacol* 30: 1209-1210.

McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW (2013). Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry* 74: 595-602.

Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry* 3: 481-488.

Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome I, Doblin R (2010). The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 25: 439-452.

Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, *et al.* (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 27: 28-39.

Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, *et al.* (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*.

Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, *et al.* (2018). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 5: 486-497.

Moreno FA, Delgado PL (1997). Hallucinogen-induced relief of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 154: 1037-1038.

Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 67: 1735-1740.

Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Muetzelfeldt M, Nutt DJ, Curran HV (2010). Harms associated with psychoactive substances: findings of the UK National Drug Survey. *J Psychopharmacol* 24: 147-153.

Mueller F, Dolder PC, Schmidt A, Liechti ME, Borgwardt S (2018). Altered network hub connectivity after acute LSD administration. *Neuroimage Clin* 18: 694-701.

Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Lang UE, Schmidt A, Liechti ME, *et al.* (2017a). Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatr Scand* 136: 648-657.

Mueller F, Lenz C, Steiner M, Dolder PC, Walter M, Lang UE, *et al.* (2016). Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 62: 21-34.

- Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Harder S, Schmid Y, Lang UE, *et al.* (2017b). Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry* 7: e1084.
- Nardou R, Lewis EM, Rothhaas R, Xu R, Yang A, Boyden E, *et al.* (2019). Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature*.
- Nicholas CR, Henriquez KM, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, Hetzel S, *et al.* (2018). High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 32: 770-778.
- Nichols DE (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101: 131-181.
- Nichols DE (2016). Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68: 264-355.
- Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD (2017). Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 101: 209-219.
- Nutt D (2016). Psilocybin for anxiety and depression in cancer care? Lessons from the past and prospects for the future. *J Psychopharmacol* 30: 1163-1164.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369: 1047-1053.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376: 1558-1565.
- (2019). Clinically used standardized psychometric assessment of pharmacologically induced altered states of consciousness (ASCs): state of the art and quo vadis? *International College of Psychosomatic Medicine* Sept 11-13, 2019; Florence.
- Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 27: 40-52.
- Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirguis A, Corkery JM, Schifano F (2017). The "Endless Trip" among the NPS Users: Psychopathology and Psychopharmacology in the Hallucinogen-Persisting Perception Disorder. A Systematic Review. *Front Psychiatry* 8: 240.
- Osorio FL, Sanches RF, Macedo LR, dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, *et al.* (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr* 37: 13-20.
- Ot'alora GM, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer JW, 3rd, Giron SG, Jerome L, *et al.* (2018). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol* 32: 1295-1307.
- Pahnke WN, Kurland AA, Goodman LE, Richards WA (1969). LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Curr Psychiatr Ther* 9: 144-152.
- Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, *et al.* (2015). The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One* 10: e0118143.

Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, *et al.* (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 49: 655-663.

Passie T (2019). *The science of microdosing psychedelics*. edn. Psychedelic Press, London, UK.

Passie T, Halpern JH (2014). The pharmacology of hallucinogens. In: Ries R, K. (ed). *The ASAM principles of addiction medicine*, edn. Alphen aan de Rijn, The Netherlands: Wolters Kluwer. pp 235-255.

Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 7: 357-364.

Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 14: 295-314.

Peiro AM, Farre M, Roset PN, Carbo M, Pujadas M, Torrens M, *et al.* (2013). Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology (Berl)* 225: 883-893.

Pokorny T, Preller KH, Kometer M, Dziobek I, Vollenweider FX (2017). Effect of psilocybin on empathy and moral decision-making. *Int J Neuropsychopharmacol* 20: 747-757.

Pollan M (2018). *How to change your mind: what the new science of psychedelics teaches us about consciousness, dying, addiction, depression, and transcendence*. . edn. Penguin Press: New York, New York.

Preller KH, Razi A, Zeidman P, Stampfli P, Friston KJ, Vollenweider FX (2019). Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 2743-2748.

Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, *et al.* (2017). The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 27: 451-457.

Preller KH, Burt JB, Ji JL, Schleifer CH, Adkinson BD, Stampfli P, *et al.* (2018). Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *Elife* 7.

Ramaekers JG, Kuypers KP, Samyn N (2006). Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal. *Addiction* 101: 1614-1621.

Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, *et al.* (2001). Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 358: 1864-1869.

Riba J, Rodriguez-Fornells A, Barbanoj MJ (2002). Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology* 165: 18-28.

Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrio I, Barbanoj MJ (2006). Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl)* 186: 93-98.

- Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME (2016). Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol* 26: 1327-1337.
- Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL (2017). Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* 8: 974.
- Roseman L, Leech R, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci* 8: 204.
- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, *et al.* (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 30: 1165-1180.
- Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol* 30: 1220-1229.
- Sanches RF, de Lima Osorio F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, *et al.* (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol* 36: 77-81.
- Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Pollard M, Corkery J, Ghodse AH (2003). Review of deaths related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000. *BMJ* 326: 80-81.
- Schindler EA, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA (2015). Indoleamine hallucinogens in cluster headache: results of the clusterbusters medication use survey. *J Psychoactive Drugs* 47: 372-381.
- Schmid Y, Liechti ME (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 535-545.
- Schmid Y, Hysek CM, Simmler LD, Crockett MJ, Quednow BB, Liechti ME (2014). Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *J Psychopharmacol* 28: 847-856.
- Schmid Y, Vizeli P, Hysek CM, Prestin K, Meyer zu Schwabedissen HE, Liechti ME (2016). CYP2D6 function moderates the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MDMA in a controlled study in healthy subjects. *Pharmacogenet Genom* 26: 397-401.
- Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, *et al.* (2015). Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 78: 544-553.
- Sessa B, Nutt DJ (2007). MDMA, politics and medical research: have we thrown the baby out with the bathwater? *J Psychopharmacol* 21: 787-791.
- Sessa B, Higbed L, Nutt D (2019). A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry* 10: 138.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope HG, Jr. (2006). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* 66: 1920-1922.

Sheehan DV (1972). Review of the Use of LSD for the Patient Near Death. *The Psychiatric Forum*: 21- 23.

Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, *et al.* (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 1942-1947.

Shelton RC, Hendricks PS (2016). Psilocybin and palliative end-of-life care. *J Psychopharmacol* 30: 1207-1208.

Shulgin AT, Nichols DE (1978). *Characterization of three new psychotomimetics*. edn. Pergamon Press New York.

Simmler LD, Hysek CM, Huwyler J, Liechti ME (2011). Duloxetine prevents 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin release in vitro and psychostimulant effects in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: S3, S262.

Spiegel D (2016). Psilocybin-assisted psychotherapy for dying cancer patients: aiding the final trip. *J Psychopharmacol* 30: 1215-1217.

Stallmach L (2018). LSD schüttelt das Gehirn einmal durch. In: *NZZ*. Zürich.

Strassman RJ (1984). Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature *J Nerv Ment Dis* 172: 577-595.

Strassman RJ, Qualls CR (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry* 51: 85-97.

Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM (1996). Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry* 39: 784-795.

Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 51: 98-108.

Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, *et al.* (2017). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*.

Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 25: 1434-1452.

Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX (2012). Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One* 7: e30800.

Summergrad P (2016). Psilocybin in end of life care: Implications for further research. *J Psychopharmacol* 30: 1203-1204.

Tancer M, Johanson CE (2003). Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP. *Drug Alcohol Depend* 72: 33-44.

- Tancer M, Johanson CE (2007). The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology* 189: 565-573.
- Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, *et al.* (2018). DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol* 9: 1424.
- Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, van Boxtel M, Broers NJ, Mason NL, *et al.* (2018). Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 2979-2989.
- van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W (2011). Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 59: 423-429.
- Vizeli P, Liechti ME (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 31: 576-588.
- Vizeli P, Liechti ME (2018). Oxytocin receptor gene variations and socio-emotional effects of MDMA: A pooled analysis of controlled studies in healthy subjects. *PLoS One* 13: e0199384.
- Vizeli P, Meyer Zu Schwabedissen HE, Liechti ME (2018). No major role of norepinephrine transporter gene variations in the cardiostimulant effects of MDMA. *Eur J Clin Pharmacol* 74: 275-283.
- Vizeli P, Schmid Y, Prestin K, Meyer zu Schwabedissen HE, Liechti ME (2017). Pharmacogenetics of ecstasy: CYP1A2, CYP2C19, and CYP2B6 polymorphisms moderate pharmacokinetics of MDMA in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 27: 232-238.
- Vollenweider FX, Kometer M (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 11: 642-651.
- Vollenweider FX, Jones RT, Baggott MJ (2001). Caveat emptor: editors beware. *Neuropsychopharmacology* 24: 461-463.
- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti ME, Huber T (1998a). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 19: 241-251.
- Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D (1998b). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9: 3897-3902.
- Vollenweider FX, Csomor PA, Knappe B, Geyer MA, Quednow BB (2007). The effects of the preferential 5-HT_{2A} agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacology* 32: 1876-1887.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 16: 357-372.
- Vollenweider FX, Gucker P, Schönbacher R, Kamber E, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Schubiger G, *et al.* (2000). Effects of MDMA on 5-HT uptake sites using PET and [¹¹C]-McN5652 in humans. *Nervenarzt* 71.

Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ (2013). Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 74: e541-550.

Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, Terhune DB (2018). The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*.

Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL (2015). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl Psychiatry* 5: e634.