

Experten-Bericht: Beschränkte Medizinische Behandlungen mit Psychedelika und MDMA in der Schweiz

2. aktualisierte Auflage 2025

1. Auflage 2018

Erstellt für das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und interessierte Fachgesellschaften/Fachpersonen

Basel, den 25.2.2025. Stand der Daten: 31.12.2024.

Prof. Dr. med. Matthias Liechti
Chefarzt Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel

E-Mail Matthias.Liechti@usb.ch

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

Basel, 25. Februar 2025



Matthias E. Liechti

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung	6
Historische Übersicht zu Erforschung und Anwendung von Psychedelika und MDMA	7
MDMA	7
LSD	8
Psilocybin	8
DMT	9
Psychedelika-assistierte Therapie (PAT) in der Schweiz	10
LSD- und MDMA-assistierte Therapie 1988–1993	10
LSD- und MDMA-assistierte Therapie in der Schweiz 2014–2019	11
LSD-, Psilocybin- und MDMA-assistierte Therapie in der Schweiz 2020–2024	12
Klinische Forschung: Aktueller Stand	15
MDMA-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)	16
LSD-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)	19
LSD-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)	22
Psilocybin-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)	25
Psilocybin-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)	26
DMT/Ayahuasca-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)	35
DMT/Ayahuasca-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2)	37
Zusammenfassung zum Stand der Forschung	38
MDMA	38
LSD	39
Psilocybin	39
DMT	40
Forschungsfragen	40
Empfehlungen der FDA und European Medicines Agency (EMA) für Studien mit Psychedelika	40
Bedeutung der akuten subjektiven psychedelischen Wirkung	41
Relevanz der funktionellen Entblindung	42
Beschränkte medizinische Anwendung (LSD, MDMA und Psilocybin)	42
Beschreibung der PAT in der Schweiz & rechtliche Grundlage	42
Nachfrage bei Patientinnen und Patienten	44
Dauer bis zum Erhalt einer Bewilligung	44
Behandlungsdauer & Gültigkeitsdauer einer Ausnahmegewilligung	44
Kassenpflichtigkeit	45
Position der Schweiz im internationalen Vergleich	45
Nachfrage von psychiatrischen und anderen ärztlichen Fachpersonen nach Therapien mit Psychedelika sowie Informationsbedarf seitens Ärzteschaft	47
Allgemeine Beurteilung der Therapie mit Psychedelika	47
Indikationen, Häufigkeit der Anwendung und Verlauf	48
Indikationen	48
Indikation für eine Behandlung mit Psychedelika (Psilocybin oder LSD)	49
Indikationen für eine Behandlung mit MDMA	50
Wirkmechanismen von Substanzen bezüglich Psychotherapie	50
Setting und Voraussetzungen für eine Behandlung mit Psychedelika oder MDMA	51
Alter der Patientinnen und Patienten	52
Übliche (relative) Kontraindikationen für eine Behandlung mit LSD/Psilocybin:	53

Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit MDMA	53
Dosierungen der Substanzen.....	53
MDMA	53
LSD	54
Psilocybin	55
DMT	55
Auswahl der Patientinnen und Patienten für PAT	56
Anzahl Therapiesitzungen.....	56
Dauer der Wirkung und Therapiedauer	57
Minimale PAT (analog Studien).....	58
Kurze PAT	58
Längere PAT-Behandlung mit mehreren PAT-Sitzungen und zusätzlicher Psychotherapie ...	58
Akzeptanz der PAT unter ärztlichen Fachpersonen und bei Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen	59
Befähigung von ärztlichen und psychotherapeutischen Fachpersonen PAT durchzuführen.....	61
Indikationsstellung	61
Behandlung mit der Substanz	62
Psychotherapie	63
Therapeutisches Potential und Risiken (medizinisch)	63
Evaluierung des therapeutischen Potentials von Psychedelika (Nutzen-Risiko Abwägung).....	63
Nutzen.....	64
Medizinische Risiken	65
Erfassung unerwünschter Effekte von Psychedelika	65
Akute unerwünschte Wirkungen.....	65
Sucht	67
Neurotoxizität.....	67
Flashbacks und persistierende Wahrnehmungsstörungen	67
Psychosen und Manie.....	68
Gesellschaftliche und politische Risiken	69
Gesellschaftlich.....	69
Politisch	69
Aktuelle und potentielle Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	69
Ausblick	71
Interessenskonflikte	72
Danksagung.....	72
Literaturverzeichnis.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AMBV	Arzneimittelbewilligungsverordnung
Art.	Artikel
ASPT	Association Professionnelle Suisse-Psychédéliques on Thérapie
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BDI	Beck Depression Inventory (dt.: Beck-Depressions-Inventar)
BetmG	Betäubungsmittelgesetz
Bst.	Buchstabe
CAPS	Clinician-Administered PTSD Scale (dt.: Klinisch-administrierte PTBS-Skala)
CAPS-5	Clinician-Administered PTSD Scale corresponding to the DSM-5 (dt.: Klinisch-administrierte PTBS-Skala nach DSM-5)
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
DMN	Default Mode Network (dt.: Ruhezustandsnetzwerk)
DMT	Dimethyltryptamin
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 th version (dt.: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen 5. Version)
dt.	Deutsch
EC ₅₀	Plasmakonzentration im Blut, bei welcher 50% der Rezeptoren belegt sind
ELGK	Eidgenössische Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen
EMA	European Medicines Agency (dt.: Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	US Food and Drug Administration (dt.: Lebens- und Arzneimittelbehörde)
fMRI	funktioneller Magnetresonanztomographie
GMP	Good Manufacturing Practice
GRID-HAMD	GRID-Hamilton Depression Rating Scale (modifizierte Version der HAMD)
h	Stunden
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale (dt.: Hamilton-Angst-Bewertungsskala)
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale (dt.: Hamilton-Depressions-Bewertungsskala)
HMG	Heilmittelgesetz
HPPD	Hallucinogen Persisting Perception Disorder (dt.: fortbestehende Wahrnehmungsstörung nach Halluzinogengebrauch)
i.V.m.	in Verbindung mit
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology (dt.: Depressionssymptom-Inventar)
IG-PAT	Interessengemeinschaft für Psychedelika-assistierte Therapie
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
kPTBS	Komplexe posttraumatische Belastungsstörung
LSAS	Leibowitz Social Anxiety Scale (dt.: Leibowitz-Skala für soziale Ängste)
LSD	Lysergsäurediethylamid
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (dt.: Montgomery-Asberg-Depressions-Bewertungsskala)
MAO	Monoamin-Oxidase
MAPS	Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (dt.: Multidisziplinäre Vereinigung für psychedelische Studien)
MDD	Major Depressive Disorder (dt.: schwere depressive Episode)

MDMA	3,4-Methylendioxyamphetamin (ugs.: Ecstasy)
MEQ30	Mystical Experience Questionnaire 30 item version (dt.: Mystische-Erfahrungs-Fragebogen, 30 Fragen Version)
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
NPO	Non-profit Organisation
OKP	obligatorische Krankenpflegeversicherung
OR	Odds Ratio (dt.: relative Chance)
PAT	Psychedelika-assistierte Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology (dt.: Schnellinventar depressiver Symptome)
QUIDS-SR-16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report 16 items (dt.: Schnellinventar depressiver Symptome Selbstbericht mit 16 Fragen)
SAEs	serious adverse events (dt.: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAP	Health Canada Special Access Programm (dt.: Sonderprogramm der kanadischen Gesundheitsbehörde)
SÄPT	Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie
sec	Sekunden
SGPP	Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SR	Sammlung der Rechtsprechung
SSMP	Société Suisse de Médecine Psychédélifique (dt.: Schweizerische Gesellschaft für psychedelische Medizin)
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (dt.: Zustands-Eigenschafts-Angst-Inventar)
TRD	Treatment resistant depression (dt.: behandlungsresistente depressive Störung)
ugs.	umgangssprachlich
US DEA	Drug Enforcement Administration of the United States (dt.: Drogenbekämpfungsbehörde der USA)
US/USA	United States of America
VAM	Verordnung über Arzneimittel
YBOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (dt.: Yale-Brown Zwangsstörungsskala)
µg	Mikrogramm
5-HT	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
5D-ASC	5-Dimensional Altered States of Consciousness Scale (dt.: 5-Dimensionaler Fragebogen zu veränderten Bewusstseinszuständen)

Einleitung

Seit 2014 bewilligt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) im Einzelfall die beschränkte medizinische Anwendung von psychoaktiven Substanzen wie Lysergsäurediethylamid (LSD) oder 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA). Dies meist für Patientinnen und Patienten mit Angststörungen, Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) oder depressiven Störungen, welche bereits mit verschiedenen Therapien vorgängig behandelt wurden. Ab 2021 werden auch Behandlungen mit Psilocybin bewilligt und diese nahmen in den letzten 4 Jahren stark zu.

Die beschränkte medizinische Anwendung von LSD, MDMA und Psilocybin gewinnt in der Schweiz und ebenso über die Landesgrenzen hinaus an Interesse. Ebenso sind die Fachleute auf diesem Gebiet in der Schweiz aktiv und treiben das Thema voran. Das BAG erhält zunehmend Gesuche um Bewilligungen für neue Indikationen und muss diese beurteilen. Daraus ergibt sich ein Bedarf für eine Standortbestimmung und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zur Anwendung dieser Substanzen.

Im Jahr 2019 wurde ein Expertenbericht erstellt zum therapeutischen Gebrauch, der Situation in der Schweiz und zu Entwicklungsszenarien in Bezug auf die medizinische Behandlung und die klinische Forschung mit Psychedelika in der Schweiz. Während den letzten 5 Jahre hat sich auf dem Gebiet der Psychedelika und MDMA, insbesondere in der Forschung, einiges getan. Daher ist es für das BAG sowie für die Fachleute auf dem Gebiet wichtig, über den aktuellen Stand der Forschung sowie deren Erkenntnisse für die beschränkte medizinische Anwendung informiert zu sein. Daher soll der Bericht aus dem Jahr 2019 aktualisiert und ergänzt werden.

Im aktuellen Bericht werden die Substanzen LSD, Psilocybin, Dimethyltryptamin (DMT) und MDMA besprochen. Dies sind die aktuell am besten untersuchten Substanzen. Daneben gibt es zahlreiche weitere Psychedelika und verwandte Substanzen, welche z.T. bereits klinisch beforscht werden aber in der medizinischen Anwendung noch keine grosse Rolle spielen. Der Bericht verwendet für die serotonergen klassischen Halluzinogene oder Psychedelika wie LSD, Psilocybin, DMT und Meskalin den Begriff Psychedelika. MDMA (Ecstasy) ist ein Amphetamin-Derivat, welches in der Regel als Empathogen oder Entaktogen bezeichnet wird und pharmakologische Eigenschaften besitzt, welche es von den Psychedelika klar unterscheiden. MDMA und Ketamin werden wegen zum Teil vergleichbarer therapeutischer Anwendung auch z.T. als atypische Psychedelika bezeichnet. Pharmakologisch und unter anderem bezüglich unerwünschter Wirkungen ist der Begriff jedoch nicht korrekt und wird daher im Bericht nicht verwendet. Ebenfalls wird in diesem Bericht nicht gesondert auf Ketamin eingegangen. Als Überbegriff für die Anwendung der Psychedelika hat sich der Begriff Psychedelika-assistierte Therapie (PAT) zunehmend etabliert und wird auch im Folgenden verwendet. Die Anwendung von MDMA wird meist als MDMA-assistierte Therapie bezeichnet, z.T. aber, wie auch im vorliegenden Bericht, in der PAT subsummiert.

Psychiatrische Erkrankungen wie depressive Störungen, Angststörungen und PTBS sind häufig und können mit den aktuell verfügbaren Medikamenten und nicht-medikamentösen Behandlungen in vielen Fällen nur ungenügend behandelt werden. So wirken Antidepressiva bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten mit einer depressiven Störung nicht oder nur ungenügend. Die tägliche Einnahme ist zudem mit relevanten unerwünschten Wirkungen verbunden wie unter anderem Übelkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel und Störungen der Sexualfunktion. Alternative therapeutische Ansätze zur Behandlung dieser Störungen sind daher nötig. Etablierte Alternativen sind die Psychotherapie und bei Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ansprechen übriger Therapien die Elektrokrampftherapie. Als mögliche weitere Alternativen scheinen psychoaktive Substanzen wie Ketamin, Psilocybin oder LSD bereits nach der Gabe einzelner Dosen

eine positive Wirkung zu haben. In den letzten 10 Jahren wurden daher Psychedelika zunehmend als mögliche Medikamente erforscht. In der Schweiz können Psilocybin, LSD und MDMA bereits bei gewissen Patientinnen und Patienten und mit entsprechenden Ausnahmegewilligungen beschränkt medizinisch angewendet werden.

Historische Übersicht zu Erforschung und Anwendung von Psychedelika und MDMA

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

MDMA

MDMA wurde 1912 von E. Merck synthetisiert. Erst Mitte der 60er Jahre wurde MDMA wieder hergestellt und die psychoaktive Eigenschaft beschrieben (Greer & Tolbert, 1986; Shulgin & Nichols, 1978). 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 et al., 2019; Sessa & Nutt, 2007). 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 führte die Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) Studien mit MDMA durch (Feduccia et al., 2018; Mithoefer et al., 2019; Mithoefer et al., 2016; Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2010). Von 2004–2017 wurden sechs klinische Phase 2 Studien zur Wirkung von MDMA bei PTBS abgeschlossen (Mithoefer et al., 2019). Bis 2023 wurden zwei klinische Zulassungsstudien mit MDMA abgeschlossen. Zwecks Marktzulassung wurde die Entwicklung von MDMA an die Firma Lycos Therapeutics übertragen. August 2017 erhielt die Firma von der US Food and Drug Administration (FDA) die „Breakthrough“ Therapie-Designation, was Unterstützung durch die Behörde und ein beschleunigtes Verfahren umfasst (EMA, 2024). 2024 wurde die Zulassung bei der FDA für die USA beantragt. Die Marktzulassung wurde 2024 von der FDA nicht bewilligt. Eine weitere Phase 3 Studie ist vermutlich nun notwendig um MDMA als Medikament in den USA zuzulassen. Eine eventuelle Zulassung dürfte daher in den USA erst per ca. 2028 erfolgen und in Europa noch später. In der Schweiz wird MDMA seit 2014 primär bei PTBS ohne Marktzulassung beschränkt medizinisch eingesetzt. Im Jahr 2023 wurden ca. 130 Patientinnen und Patienten mit MDMA durch ca. 20 Ärztinnen und Ärzte einmal oder mehrmals behandelt (Aicher et al., 2024b). In Australien wurde 2023 die Verwendung von MDMA bei Patientinnen und Patienten mit PTBS legal ermöglicht. Per April 2024 gab es 9 Verschreibende und erste Patientinnen und Patienten wurden behandelt (EMA, 2024). Per Ende 2024 erhielten mehr als 80 Patientinnen und Patienten eine PAT in Australien ([Mind Medicine Australia](#)). In Kanada wurde MDMA 2022 in das Health Canada Special Access Programm (SAP) aufgenommen. Das Programm ermöglicht Ärztinnen und Ärzten den Zugang zu Medikamenten, welche in Kanada keine Marktzulassung haben. Von Januar 2022 bis April 2024 wurden ca. 40 Patientinnen und Patienten mit MDMA im Rahmen dieses Programms behandelt (EMA, 2024). Im Juni 2024 unterstützte das Holländische Parlament eine Empfehlung des State Commissioners, die Behandlung mit MDMA für PTBS im Rahmen naturalistischer Studien rasch zu etablieren. Das wäre am ehesten eine Anwendung begleitet von einer Beobachtungsstudie. Diese Empfehlung basierte auf einer umfassenden Beurteilung der vorhandenen Wirksamkeits-Evidenz durch eine Gruppe von Expertinnen und Experten (Bericht: [mdma beyond ecstasy](#)).

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 für die psychiatrische Forschung 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 Alkoholkonsumstörungen, Opioidkonsumstörungen, Angstsymptomatik bei Krebserkrankungen, Schmerzen und bei depressiven Störungen untersucht und verwendet (Liechti, 2017; Passie et al., 2008). LSD wurde in Hunderten von Studien bei Tausenden von Patientinnen und Patienten untersucht (Nutt, 2016). LSD ist damit eine relativ gut untersuchte Substanz mit über 1000 Publikationen (Nichols, 2016). Die klinischen Studien entsprachen jedoch nicht dem heutigen Standard. Die klinische Forschung stoppte in den frühen 1970er Jahren aufgrund 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 Bürgerinnen und Bürger mindestens einmalig im Leben LSD konsumiert haben (Krebs & Johansen, 2013a). In den 1990er Jahren begann die Erforschung von serotonergen Psychedelika langsam erneut in den USA und in Deutschland mit experimentellen Studien mit Psilocybin und DMT (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005; Strassman & Qualls, 1994; Strassman et al., 1994). LSD wurde erst ab 2008 weltweit erstmalig wieder in Humanstudien in der Schweiz untersucht (Gasser et al., 2014; Gasser et al., 2015). In den letzten 10 Jahren hat die Erforschung von LSD im Menschen wieder stark zugenommen. Die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit Angststörungen wurde in zwei akademischen Phase 2 Studien bei Personen mit oder ohne eine schwere, lebensbedrohliche körperliche Erkrankung gezeigt (Gasser et al., 2014; Holze et al., 2023b; Holze et al., 2024b). Die Marktzulassung von LSD für die Behandlung von generalisierter Angststörung wie auch von depressiven Störungen in den USA wird durch die Firma Mind Medicine angestrebt. Per 2024 zeigte eine durch die Firma Mind Medicine durchgeführte Phase 2 Studie Wirksamkeit von LSD bei generalisierter Angststörung ([mindmed](#); [MMD GAD](#)). Im März 2024 erhielt die Firma von der FDA die „Breakthrough“ Therapie-Designation für LSD in der Behandlung von generalisierter Angststörung (EMA, 2024). Im Dezember 2024 hat eine Phase 3 Studie in den USA begonnen. Eine Zulassung für eine erste Indikation ist per ca. 2028 zu erwarten.

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 (Indocybin®). Zur Wirkung von Psilocybin gibt es im Vergleich zu LSD insgesamt deutlich weniger Untersuchungen vor 1980, 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 im Gegensatz zu LSD früher wieder aufgenommen (ab ca. 1993). Ab Ende der 1990er Jahre nahm die akademische Erforschung von Psilocybin weltweit zu. Zurzeit gibt es zahlreiche abgeschlossene und laufende Untersuchungen in Patientinnen und Patienten mit Psilocybin (Bogenschutz et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Schindler et al., 2024; Schipper et al., 2024; von Rotz et al., 2023). Die Firma Compass Pathways strebt die Zulassung für Psilocybin für behandlungsresistente depressive Störungen an. Oktober 2018 erhielt die Firma von der FDA die „Breakthrough“ Therapie-Designation (EMA, 2024). Eine Phase 2 Studie zeigte Wirksamkeit (Goodwin et al., 2022). Eine globale Phase 3

Studie wurde Ende 2023 begonnen ([compasspathways](#)). Das Usona Institute strebt die Zulassung für depressive Störungen (Major Depressive Disorder, MDD) an. Eine „Breakthrough“ Designation hierfür wurde im November 2019 erteilt. Eine Phase 2 Studie zeigte Wirksamkeit (Raison et al., 2023). Eine weitere Phase 3 Studie wurde im März 2024 gestartet ([usonainstitute](#)). Die Firma Cybin strebt ebenfalls die Zulassung für depressive Störungen an. Eine „Breakthrough“ Designation wurde im März 2024 erteilt. Eine Phase 3 Studie wurde Ende 2024 gestartet. Eine Marktzulassung für die Behandlung von depressiven Störungen ist per 2028 möglich.

In Australien wurde 2023 die Verwendung von Psilocybin bei Personen mit depressiver Störung legal ermöglicht. Per April 2024 gab es neun Verschreibende (MDMA oder/und Psilocybin) und 2024 wurden erste Patientinnen und Patienten behandelt (EMA, 2024). Bis November 2024 sind bereits über 70 Patientinnen und Patienten behandelt worden ([mindmedicineaustralia](#)).

In Kanada wurde Psilocybin 2022 in das Health Canada Special Access Programm (SAP) aufgenommen. Von Januar 2022 bis April 2024 wurden ca. 200 Patientinnen und Patienten mit Psilocybin im Rahmen dieses Programms behandelt (EMA, 2024).

In den USA gibt es einige wenige Staaten mit gesetzlicher Lockerung der Psilocybin-Anwendung. Oregon hat 2020 den Besitz von gewissen Psychedelika entkriminalisiert und die Psilocybin-assistierte Therapie legalisiert ([oregon](#)). Colorado hat 2022 gewisse pflanzliche Psychedelika legalisiert und Behandlungszentren reguliert ([colorado](#)). In Massachusetts wurde 2024 eine Lockerung der Regulierung jedoch abgelehnt ([massachusetts](#)). In den USA gibt es ausserdem die Möglichkeit Psilocybin im Rahmen religiöser Praktiken legal einzunehmen und diese Ausnahmen wurden in den letzten Jahren vermehrt angewendet ([religious exemptions petition process for psilocybin](#)).

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. Allerdings konnte mit einer Bolusgabe und vor allem mittels kontinuierlicher Infusion von DMT eine akute und therapeutische Wirkung erzeugt werden (D'Souza et al., 2022; Luan et al., 2024; Routledge & Erritzoe, 2023; Vogt et al., 2023).

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 R. Strassman bereits in den 1990er Jahren an der Universität New Mexico bei gesunden Versuchspersonen untersucht (Strassman & Qualls, 1994; Strassman et al., 1996; Strassman et al., 1994) und wird nun erneut beforscht (Routledge & Erritzoe, 2023; Vogt et al., 2023). Die medizinische Anwendung von Ayahuasca wird zurzeit primär in Brasilien und Spanien wissenschaftlich und mit modernen Methoden erforscht (de Araujo et al., 2012; Dos Santos et al., 2012; Dos Santos et al., 2011; Riba et al., 2002b; Riba et al., 2006). Es sind einige Studien zur akuten Wirkung auf die Hirnfunktion durchgeführt worden (Palhano-Fontes et al., 2015; Riba et al., 2002a; Riba et al., 2002b; Riba et al., 2006). Auch einzelne Studien zur therapeutischen Wirkung von Ayahuasca bei Personen mit depressiver Störung wurden abgeschlossen (Dos Santos et al., 2016b; Osorio et al., 2015; Sanches et al., 2016). Die intravenöse Anwendung von DMT ist insbesondere für die medizinische Verwendung interessant, da mittels intravenöser Infusion im Gegensatz zu Psilocybin oder LSD eine kurze Behandlungsdauer und Anpassung der Effektstärke während der Gabe möglich ist. Dieses Verfahren wird und wurde auch in der Schweiz in Phase 1 Studien optimiert (Erne et al., 2024; Vogt et al., 2023). Alternativ kann DMT oral oder nasal appliziert werden in Kombination mit einem oralen MAO Hemmer. Auch dieses Verfahren wird in der Schweiz

untersucht (Aicher et al., 2023). DMT reduzierte depressive Symptomatik in einer kleinen unverblindeten (open-label) Studie (D'Souza et al., 2022). Die Firma Small Pharma zeigte ebenfalls eine Wirkung von DMT bei depressiver Störung in zwei kleinen Phase 2a Studien (Routledge, 2024; Routledge & Erritzoe, 2023). Es wurde noch keine Placebo-kontrollierte Phase 2b Studie mit DMT bei Patientinnen und Patienten abgeschlossen.

Psychedelika-assistierte Therapie (PAT) in der Schweiz

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. 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. Die Schweiz war bis vor kurzem das einzige Land, in welchem solche Behandlungen mit Psychedelika und MDMA durchgeführt werden konnten (Gasser, 1996). Nun ist dies auch in Kanada und Australien der Fall (EMA, 2024). Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren Behandlungen mit vor allem MDMA und Psilocybin parallel zu den laufenden Phase 3 Studien auch in anderen Ländern etabliert werden.

LSD- und MDMA-assistierte Therapie 1988–1993

1988–1993 wurden MDMA und LSD im Rahmen der beschränkten medizinischen Anwendung mit Bewilligung des BAG durch einige Mitglieder der Schweizerischen Ärztengesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT) verwendet (Gasser, 1994; Gasser, 1996). Diese Gesellschaft wurde 1985 gegründet, um die Anwendung der PAT zu unterstützen und Therapeutinnen und Therapeuten auszubilden (Gasser, 1994). Gasser führte bei 170 Patientinnen und Patienten, welche von 1988–1993 behandelt wurden, eine rückblickende Fragebogenstudie durch (Gasser, 1994; Gasser, 1996). Von 121 Befragten (71%) konnten komplette Fragebogen ausgewertet werden, 53% davon waren Frauen, 47% Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 41 Jahren. 45% der Befragten waren vorgängig in psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung. Nur 7% waren vorgängig schon in stationärer Behandlung. Nach der PAT waren 13% der Befragten weiter in einer psychotherapeutischen Behandlung. Die PAT verwendete ein Gruppensetting mit 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. Die Folgebefragung erfolgte nach 2 Jahren. Die Behandlung umfasste im Mittel 70 Visiten pro Person ohne Substanzgabe resp. eine Visite alle 14 Tage. Während den 3 Behandlungsjahren erfolgten 1–16 Behandlungen mit Substanz. Im Mittel wurde alle 5 Monate und nach 10 Visiten ohne Substanzgabe eine Behandlung mit MDMA oder LSD durchgeführt (Gasser, 1994). Die häufigsten Diagnosen waren Persönlichkeitsstörungen (38%), Anpassungsstörungen (26%) und affektive Störungen (25%). Gemäss den Patientinnen und Patienten waren die Behandlungsgründe soziale und interpersonelle Probleme (67%), psychologische Symptome (67%), Selbstexploration (57%), somatische Symptome (29%) und Abhängigkeit (22%). 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 von Verbesserungen und Verschlechterungen. Nach Abschluss der Behandlung berichteten 65% von klaren Verbesserungen, 26% von leichten Besserungen, 4% von keinen Änderungen und 2.5% von leichten Verschlechterungen und 2.5% von 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)).

LSD- und MDMA-assistierte Therapie in der Schweiz 2014–2019

Im Anschluss an die ersten klinischen Studien mit MDMA und LSD mit Patientinnen und Patienten in der Schweiz (Gasser et al., 2014; Oehen et al., 2013), wurde ab 2014 die beschränkte medizinische Anwendung von MDMA und LSD langsam wieder aufgenommen. In den Jahren von 2014–2019 hatten weniger als 10 Ärztinnen und Ärzte Ausnahmegewilligungen für mehrere Patientinnen und Patienten. Die Anzahl Ausnahmegewilligungen war anfangs noch tief und nahm in den letzten Jahren deutlich zu (2015: 12; 2016: 14; 2017: 22; 2018: 30; 2019: ca. 50; zum weiteren Verlauf siehe nachfolgendes Kapitel). Zu beachten ist, dass parallel zu den Behandlungen auch klinische Studien liefen, z.B. bei Personen mit Angsterkrankungen, welche damit vor allem in den Studien und noch nicht in der PAT behandelt wurden. Zudem arbeiteten Bewilligungsinhabende zum Teil mit einem Team von weiteren ärztlichen und psychologischen Fachpersonen, womit es immer mehr zu Behandelnde gab als Bewilligungsinhabende. Anfangs wurden nur LSD und MDMA verwendet, dies vor allem durch die Psychiater P. Gasser und P. Oehen. Beide Psychiater hatten jeweils zuvor klinische Studien in Patientinnen und Patienten mit LSD resp. MDMA abgeschlossen (Gasser et al., 2014; Oehen et al., 2013). Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung (2014–2018) wurden die Behandlungen im Rahmen dieser erneuten beschränkten medizinischen Anwendung hinsichtlich der akuten Wirkung von MDMA und LSD ausgewertet (Schmid et al., 2021). Es wurden die Indikationen und die akute subjektive Wirkung von LSD und MDMA durch retrospektive Befragung charakterisiert. 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, resp. auch keine therapeutischen Effekte systematisch erhoben wurden. Erfasst wurden lediglich demographische Daten, die Indikation für die Behandlung und die akute subjektive Substanzwirkung mittels Fragebogen am Tag nach der Substanzgabe.

Es wurden Daten von 18 Patientinnen und Patienten ausgewertet (Schmid et al., 2021). 11 Personen erhielten MDMA, 11 Personen erhielten LSD. 4 Personen 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 Personen 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 (29–77 Jahre). Die häufigste Behandlungsindikation war eine PTBS (11 von 18 Personen; primär behandlungsresistente und komplexe Fälle), wobei diese 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). Patientinnen und Patienten mit PTBS waren hier überrepräsentiert, da solche Personen 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 eine Studie zur Behandlung von Angststörungen

mit/ohne lebensbedrohliche Erkrankungen z.T. auch in den genannten Praxen lief (Holze et al., 2023b) womit Personen mit Angststörungen mit hoher Wahrscheinlichkeit in dieser Katamnese unterrepräsentiert waren, da sie in dieser Studie behandelt wurden (ca. 30 Fälle im gleichen Zeitraum). Für diese Patientinnen und 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 Personen mit Angststörungen in der beschränkten medizinischen Anwendung (Schmid et al., 2021) vergleichbare akute subjektive Substanzeffekte wie in Studien bei Personen mit Angststörungen aufgrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung (Gasser et al., 2015) oder gesunden Versuchspersonen (Hysek et al., 2011; Liechti et al., 2017). Bei den Patientinnen und 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 sofern mehrere Tage bis Wochen zwischen den Behandlungen liegen). 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). Zu bemerken ist ferner, dass diese Personen im Gegensatz zu den Behandlungen in den Studien jeweils in Gruppen behandelt wurden. Im Vergleich zu den Studienteilnehmenden, welche im Einzelsetting behandelt wurden, zeigten sich als Trend bei den Patientinnen und Patienten im Gruppensetting leicht stärkere subjektive Effekte (Liechti et al., 2017). Alle diese Unterschiede waren allerdings klein.

P. Oehen und P. Gasser haben ihre Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer PTBS mit MDMA aus dieser Zeit zusammengefasst (Oehen & Gasser, 2019). In der Regel seien bei Patientinnen und Patienten mit komplexer behandlungsresistenter PTBS (kPTBS) gegenüber PTBS 10–20 Sitzungen und lange Behandlungen nötig (5–10 Jahre). Effekte von MDMA wie Angstreduktion, gehobene Stimmung, Spannungsabbau, verstärktes Erinnerungsvermögen 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. PTBS mit komorbider depressiver Störung spreche besser auf LSD an, als auf MDMA. Insgesamt führe eine Langzeitbehandlung mit MDMA und LSD zu einer klinischen Verbesserung der PTBS-Symptome, der sozialen Funktion und des Wohlbefindens bei diesen Patientinnen und Patienten mit sonstiger Behandlungsresistenz. Diese Behandlungserfahrungen decken sich mit den Daten aus kontrollierten Studien (siehe unten), resp. ergänzen diese.

LSD-, Psilocybin- und MDMA-assistierte Therapie in der Schweiz 2020–2024

Ab 2019 kam es zu einem deutlichen Anstieg der Behandlungen mit LSD und MDMA. Ab 2021 kamen Behandlungen mit Psilocybin hinzu (Aicher et al., 2024b). Die Anzahl der Praktizierenden und Behandlungen nahm von 2020 bis 2024 deutlich zu. Ende 2024 waren knapp 100 Ärztinnen und Ärzte als Bewilligungsinhabende gelistet ([PAT-TherapeutInnen](#)). Gemäss Angaben des BAG wurden im Jahr 2021 51 Bewilligungen für LSD, 53 Bewilligungen für MDMA und 43 Bewilligungen für Psilocybin vom BAG ausgestellt. Im Jahr 2022 wurden 68 Ausnahmegewilligungen für LSD, 89 Bewilligungen für MDMA und 104 Bewilligungen für Psilocybin ausgestellt. Im Jahr 2023 waren es 118 Bewilligungen für LSD, 146 für MDMA und 244 Bewilligungen für Psilocybin. Im Jahr 2024 waren es gemäss BAG 128 Bewilligungen für LSD, 236 für MDMA und 322 Bewilligungen für Psilocybin. Die angegebenen Zahlen umfassen Ausnahmegewilligungen für Erstbehandlungen sowie für Fortsetzungen einer Therapie. Eine Bewilligung ist in der Regel 12 Monate gültig und ermöglicht

mehrere Behandlungen mit einer Substanz. 2024 wurden in der Schweiz etwa 1660 PAT-Behandlungen mit einer Substanz durchgeführt, davon ca. 360 mit LSD, ca. 580 mit MDMA und ca. 720 mit Psilocybin. Die am häufigsten behandelten Indikationen (gemäss Hauptdiagnosen im Bewilligungsantrag) sind depressive Störungen (60%, 436 Bewilligungen) und PTBS (16%, 113 Bewilligungen). Weitere Indikationen für eine Behandlung im Jahr 2024 waren Angststörungen (8%, 58 Bewilligungen), Substanzkonsumstörungen (vor allem Alkohol) (5%, 35 Bewilligungen), Kopfschmerzen (16 Bewilligungen), Zwangsstörungen (11 Bewilligungen), bipolare Störungen (10 Bewilligungen) und Essstörungen (9 Bewilligungen). Seltener Anwendungen betreffen: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivität Syndrom (ADHS), Unterstützung der Psychotherapie bei terminalen/schweren körperlichen Erkrankungen (z.B. Malignome, postvirales Fatigue-Syndrom). LSD und Psilocybin wurden am häufigsten für die Behandlung von depressiven Störungen verwendet (77 Bewilligungen für LSD und 233 Bewilligungen für Psilocybin), gefolgt von Angststörungen (17 Bewilligungen für LSD und 22 für Psilocybin). MDMA wurde am häufigsten für die Behandlung depressiver Störungen verwendet (126 Bewilligungen) gefolgt von PTBS (72 Bewilligungen) und Angststörungen (19 Bewilligungen). Insgesamt wurden depressive Störungen meist mit Psilocybin behandelt und PTBS wurden meist mit MDMA behandelt. Im Jahr 2024 wurden 54% der Bewilligungen für die Behandlung von Frauen ausgestellt. Anhand dieser Zahlen zeigt sich ausserdem, dass die Anwendung nicht nur bei bereits gut untersuchten Indikationen erfolgt, sondern z.T. auch abhängig von Ereignissen oder besonderen Umständen ist. Die Rechtslage in der Schweiz ermöglichte auch Anwendungen bei Indikationen, welche in vergleichbaren Programmen nicht möglich wären. So ist in Australien Psilocybin nur für die Behandlung einer depressiven Störung und MDMA nur für die Behandlung von PTBS dereguliert (legalisiert) worden. Auch das Kanadische SAP beschränkt die Indikationen für Psilocybin und MDMA. In der Schweiz werden depressive Störungen im Rahmen der PAT meist mit Psilocybin, aber auch mit LSD und MDMA behandelt. Analog können PTBS mit allen Substanzen behandelt werden. Dabei gibt es für dieses Vorgehen in der Regel wissenschaftliche Evidenz. So ist z.B. LSD bezüglich akuter und therapeutischer Wirkung praktisch identisch mit Psilocybin (Holze et al., 2023b; Holze et al., 2024b; Ley et al., 2023) und es wurde bei depressiver Störung ([NCT03866252](#), [Spiegel](#)), resp. komorbider depressiver Symptomatik eine vergleichbare Wirksamkeit wie für Psilocybin gezeigt.

Das Behandlungsangebot der PAT wurde in den letzten 5 Jahren deutlich ausgebaut. PAT wird in der Schweiz in allen Sprachregionen und den meisten Kantonen angeboten, allerdings nur in kleinem Umfang und mit Auflagen. Die meisten Behandlungen werden ambulant durchgeführt entweder in Praxen oder an Kliniken. Es gibt aber auch stationäre Angebote, welche dann z.B. einen fünfwöchigen stationären Klinikaufenthalt beinhalten mit z.B. zwei Substanzsitzungen mit Psilocybin oder MDMA und einem weiteren therapeutischen Angebot. Mehrere universitäre Kliniken bieten stationäre (z.B. [upk](#) oder [pukzh](#)) oder ambulante (z.B. [hug](#) oder [unifr](#)) Therapien mit LSD, Psilocybin und MDMA primär bei psychiatrischen Indikationen öffentlich an. Auch das Palliativzentrum Hildegard Basel bietet Gruppentherapien an ([Bethesta Spital](#)). Eine Auswahl Behandlerinnen und Behandler sind auf einer laufend aktualisierten Liste der IG-PAT aufgeführt ([PAT-TherapeutInnen](#)). Diese Liste umfasst Praktizierende aller Fachgesellschaften und Vereinigungen, von denen es in der Schweiz verschiedene gibt. Die Schweizerische Ärztesgesellschaft für psycholytische Therapie ([SÄPT](#)) vereint vor allem deutschsprachige Fachleute. Die Gesellschaft organisiert Weiter- und Fortbildungen, Intervisionen und Supervisionen und führt eine Ombudsstelle ([Ombudsstelle](#)). Die Société Suisse de Médecine Psychédélifique ([SSMP](#)) ist ein Fachverein in der französischsprachigen Schweiz mit einem Ausbildungsangebot inklusive Intervisionen und Supervisionen. Die Association Professionnelle Suisse-Psychédéliques on Thérapie ([ASPT](#)) mit Sitz in Genf ist weiterer Zusammenschluss von Fachpersonen, welche mit PAT arbeiten. Die Fondazione Alaya vereint die Fachleute der italienischsprachigen Schweiz ([Fondazione Alaya](#)) und bietet Weiterbildungen im Tessin an. Die Interessengemeinschaft für Psychedelika-assistierte Therapie ([IG-PAT](#)) vereint alle diese Fachgesellschaften und weitere Fachpersonen und organisiert übergreifende Anlässe und Behandlungsempfehlungen. Wegen der speziellen Behandlungsform und der interdisziplinär

etablierten Tätigkeiten werden diese Gesellschaften hier als ärztliche Fachgesellschaften genannt und nicht die Facharztgesellschaft der jeweiligen Facharzttrichtungen (z.B. Psychiatrie). Daneben gibt es weitere Vereinigungen. Die Association Psychédelos ist ein Verein von Patientinnen und Patienten, die von einer psychedelisch unterstützten Therapie profitiert haben ([Psychédelos](#)). Die ALPS Foundation organisiert Konferenzen für Fachleute und ein breiteres Publikum ([ALPS](#)). Daneben gibt es mehrere studentische Organisationen, welche sich mit Psychedelika befassen ([Eleusis](#)).

Die PAT wird aktuell nicht von der obligatorischen Krankenversicherung vergütet. Die PAT wird als Einzel- oder als Gruppentherapie angeboten. Eine Behandlung umfasst in aller Regel mindestens eine vorbereitende Besprechung (Präparation), eine Substanzsitzung und eine Nachbesprechung (Integration). In der Regel wird mit PAT dieses minimale Behandlungspaket beschrieben. Eine PAT ist zudem meistens in eine laufende Psychotherapie eingebettet, wobei diese dann die Integration und weitere Sitzungen nach einer Substanzsitzung resp. zwischen mehreren Substanzsitzungen umfassen und ergänzen kann. Bei nicht primär psychiatrischen Indikationen wie z.B. Clusterkopfschmerzen oder palliativen Anwendungen erfolgt analog eine Vor- und Nachbereitung der Substanzsitzung. Während der Substanzsitzung ist eine Betreuung resp. psychologische und medizinische Überwachung notwendig, um z.B. bei Angst zu beruhigen oder andere unerwünschte Wirkungen behandeln zu können.

Bei psychiatrischen Indikationen ist in der Regel die PAT in eine Psychotherapie eingebettet oder kann als Erweiterung zu einer solchen verstanden werden. Auch die PAT im engeren Sinne wird oft als Kombination einer Substanz- und Psychotherapie umschrieben. Die Rolle der Psychotherapie im Rahmen der Wirksamkeit der PAT ist jedoch noch unklar. Die Frage wie weit die Psychotherapie zur Substanzwirkung beiträgt oder für eine solche notwendig ist, wäre sowohl für eine Zulassung wie auch für die Regulierung der aktuellen Anwendung relevant und wird weiter unten daher noch vertieft diskutiert.

Die PAT in der Schweiz wurde in verschiedenen Publikationen beschrieben (Aicher et al., 2024b; Calder et al., 2024; Oehen & Gasser, 2022; Schmid et al., 2021). Schweizer Praktizierende haben Kasuistiken oder Fallserien publiziert (Calder et al., 2024; Müller et al., 2020; Seragnoli et al., 2024). Für eine umfassendere Beschreibung der praktischen Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit in der Praxis müssen noch die entsprechenden Daten generiert und gesammelt werden und dies ist daher erst in einigen Jahren möglich. Für die Schweiz wurden von Fachgesellschaften Positionspapiere ([Positionspapier der SGPP](#); Brühl et al., 2023) und Behandlungsempfehlungen für die PAT publiziert ([Behandlungsempfehlungen der IG-PAT](#); [Behandlungsempfehlungen der SGPP](#); (Aicher et al., 2024a). Neben der PAT im Rahmen der beschränkten medizinischen Anwendung wird in der Schweiz umfangreiche klinische Forschung mit Psychedelika und MDMA betrieben (Aicher et al., 2023; Calder & Hasler, 2024; Calder et al., 2024; Gasser et al., 2014; Gasser et al., 2015; Holze et al., 2022a; Holze et al., 2023b; Holze et al., 2024b; Kraehenmann et al., 2015; Oehen et al., 2013; Ponomarenko et al., 2023; Schipper et al., 2024; Schmid et al., 2021; Seragnoli et al., 2024; Stoliker et al., 2024; Straumann et al., 2024; Vizeli & Liechti, 2017; Vollenweider & Preller, 2020; von Rotz et al., 2023).

Klinische Forschung: Aktueller Stand

MDMA-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)

Ab 1995 wurden in der Schweiz wissenschaftliche Untersuchungen zur Beschreibung der Wirkung von MDMA beim Menschen aufgenommen. Diese Phase 1 Studien führten ab 1998 bis heute zu zahlreichen Publikationen zum Wirkmechanismus von MDMA und zu Interaktionen mit Medikamenten (Hysek et al., 2012a; Hysek et al., 2013; Hysek et al., 2010; Hysek et al., 2012c; Liechti et al., 2000; Liechti et al., 2001a; Liechti & Vollenweider, 2000; Simmler et al., 2011; Vollenweider et al., 1998a), zur Pharmakokinetik (Schmid et al., 2016), Pharmakogenetik (Schmid et al., 2016; Vizeli & Liechti, 2018; Vizeli et al., 2018; Vizeli et al., 2017) 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 (Kirkpatrick et al., 2014a; Kirkpatrick et al., 2012; Kirkpatrick et al., 2014c; Tancer & Johanson, 2007), England (Carhart-Harris et al., 2015b; Carhart-Harris et al., 2014b; Sessa & Nutt, 2007), Spanien (de la Torre et al., 2004; de la Torre et al., 2012; Farre et al., 2015; Mas et al., 1999; Peiro et al., 2013) und den Niederlanden (Dumont et al., 2009a; Dumont et al., 2009b; Dumont et al., 2008; Dumont & Verkes, 2006; Kuypers et al., 2017; Ramaekers et al., 2006).

In der Schweiz wurden in den letzten Jahren viele weitere für die MDMA-Anwendung relevante Phase 1 Studien durchgeführt, während dies in anderen Ländern weniger der Fall war. Es konnte gezeigt werden, dass MDMA das Lernen und Verlernen von konditionierter Angst beeinflusst, was einen Wirkmechanismus bei der therapeutischen Wirkung bei PTBS darstellen könnte (Vizeli et al., 2022). Bei einer grossen Gruppe von 194 gesunden Versuchspersonen wurde untersucht, welche Faktoren die akute MDMA-Wirkung beeinflussen. Dazu wurden Daten von 10 klinischen Studien gepoolt. Die Dosis resp. die Plasmakonzentration von MDMA hatte den grössten Einfluss auf die Wirkstärke. Dabei fand sich ein Einfluss des Körpergewichts. Das heisst, dass leichte Personen geringere Dosen (<60 kg: 100 mg) erhalten sollten als schwerere Personen (>60 kg: 125 mg). Da Frauen durchschnittlich leichter sind als Männer, kann alternativ bei Frauen grundsätzlich eine Dosis von 100 mg und bei Männern eine Dosis von 125 mg MDMA als Standard definiert werden ((Liechti & Holze, 2022; Studerus et al., 2021) und ([Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#))). Zudem zeigte sich, dass Personen, welche keine Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) aufweisen (Poor Metabolizer), höhere MDMA-Konzentrationen aufweisen als Personen mit normaler CYP2D6-Aktivität (Studerus et al., 2021; Vizeli et al., 2021). Bei Personen, welche CYP2D6 Poor Metabolizer sind, kann die MDMA-Dosis daher bis zu 25% geringer (100 statt 125 mg) gewählt werden. Zudem fanden sich psychologische Faktoren, welche einen eher positiven akuten Effekt von MDMA verstärkten. Dies waren die Persönlichkeitseigenschaft „Offenheit für neue Erlebnisse“, währenddem Personen mit höherem Neurotizismus oder erhöhter Ängstlichkeit eher ein weniger angenehmes Erlebnisse oder mehr akute Angst hatten (Studerus et al., 2021). Diese Informationen können auch bei der Auswahl von Patientinnen und Patienten für eine MDMA-Therapie und für die Dosisfindung hilfreich sein. Die akute Wirkung von MDMA wurde im Vergleich zu LSD charakterisiert (Avram et al., 2024; Holze et al., 2020). Dabei konnte ein klar unterschiedliches Wirkprofil gezeigt werden (Avram et al., 2024; Avram et al., 2022; Holze et al., 2020; Muller et al., 2021). Zudem zeigte eine Studie bei Personen mit Diabetes Insipidus (Vasopressin-Mangel), dass diese Krankheit auch mit einem Oxytocin-Mangel verbunden ist, welcher mit MDMA als Testsubstanz diagnostiziert werden kann. Die Studie zeigte zudem, dass die akute subjektive MDMA-Wirkung massgeblich durch eine Freisetzung von endogenem Oxytocin vermittelt wird (Atila et al., 2023). Eine Studie zeigte zudem, dass sich die MDMA-induzierte Hyponatriämie (eine häufige unerwünschte Wirkung) durch weniger Wasser Trinken während der Sitzung vermeiden lässt (Atila et al., 2024). Die Kombination von LSD und

MDMA wurde hinsichtlich einer kombinierten Anwendung in der PAT untersucht (Straumann et al., 2023). Dabei zeigte sich, dass eine zeitgleiche Gabe von MDMA und LSD, den Effekt von LSD nicht relevant veränderte. Die Kombination war in der Anwendung sicher (Straumann et al., 2023). Offen bleibt jedoch, ob eine Gabe von MDMA z.B. 2–4 h nach LSD den Effekt allenfalls positiv beeinflussen könnte. In einer Befragung von LSD und Psilocybin Konsumierenden führte die zusätzliche Einnahme einer tiefen MDMA-Dosis zu weniger belastenden Erlebnissen im Vergleich zur Einnahme von LSD oder Psilocybin alleine (Zeifman et al., 2023). Die kombinierte Gabe von MDMA mit Psilocybin wird ab 2025 untersucht. Zudem wird derzeit untersucht, ob die häufig angewandte Gabe einer zusätzlichen zweiten Dosis von MDMA (in der Regel die Hälfte der initialen Dosis, Booster) 2 h nach der Hauptdosis sicher ist oder ob eine einmalige Gabe nur der Hauptdosis sinnvoller wäre ([NCT05809271](#)). Generell sollte die Dosisfindung von MDMA noch erweitert werden. Phase 1 Studien mit verschiedenen MDMA-Dosen fehlen und könnten das akute Wirkprofil und die Verträglichkeit allenfalls noch besser definieren. Dazu gehört auch die Frage nach möglichen depressiven Verstimmungen in den Tagen nach der Behandlung aufgrund des vorübergehenden Serotoninmangels, was noch genauer untersucht werden sollte. Auch ist unklar, ab welchen Dosierungen die empathogenen Effekte von MDMA, welche möglicherweise mit dem Therapieeffekt assoziiert sind, zu beobachten sind (Schmid et al., 2014). Weitere offene Forschungsfragen betreffen die kardiale Sicherheit von MDMA speziell bei älteren Menschen. Insgesamt ist aber MDMA vor allem auch bezüglich Arzneimittelinteraktionen schon gut untersucht.

MDMA-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)

MDMA ist im Vergleich mit den Psychedelika in der klinischen Entwicklung zu einem Medikament etwas weiter. Es gibt einige Phase 2 Studien (Mithoefer et al., 2019; Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2010; Mithoefer et al., 2013; Oehen et al., 2013) und zwei Phase 3 Studien, welche veröffentlicht sind (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023). Alle Studien wurden von der Non-profit Organisation (NPO) MAPS gesponsert und die Firma Lycos Therapeutics hat nun diese klinische Entwicklung übernommen. Die Marktzulassung wurde im August 2024 von der FDA nicht gewährt. Als problematische Punkte gelten die funktionelle Entblindung, ein hoher Anteil an MDMA-vorerfahrener Patientinnen und Patienten, eine noch ungenügend dokumentierte kardiale Sicherheit sowie Fragen zum möglichen Missbrauch. Es dürfte eine weitere Phase 3 Studie notwendig sein. Damit wurde die Zulassung verzögert und dürfte nun erst 2027-2028 und damit zeitnah mit jener von Psilocybin und LSD erwartet werden. Im Vorfeld der FDA-Entscheidung nahm ein Gremium von Expertinnen und Experten (Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee) im Juni 2024 zum Zulassungsantrag Stellung. Das Gremium nahm eine strenge Haltung ein. MDMA führt akut zu einer Kreislaufbelastung, was könnte bei älteren und herzkranken Personen problematisch sein könnte. Dazu gibt es noch wenig Daten. Denkbar ist, dass da mehr Studien verlangt werden, vor allem um zu wissen, wen man nicht oder nur mit grosser Vorsicht behandeln sollte. Das Suchtpotenzial war ein weiterer Kritikpunkt des Panels. MDMA kann missbraucht werden und es hat ein gewisses Abhängigkeitspotenzial, was relativ gut bekannt ist. Hier scheinen Sicherheitspläne und Begleitforschung nach der Zulassung nötig. MDMA wird den Patientinnen und Patienten nicht nach Hause mitgegeben, sondern in einer Praxis unter Kontrolle einige wenige Male eingesetzt. Ein weiterer wenig untersuchter Sicherheitsaspekt, den das Panel thematisiert, war der Zusammenhang der Behandlung mit Leberentzündungen. Leberentzündungen sind allerdings sehr selten, weshalb wohl die tatsächliche Häufigkeit erst in Post-Marketing-Studien genauer abschätzbar sein wird, wie bei vielen anderen zugelassenen Medikamenten. Insgesamt sind noch einige Aspekte zu klären.

Nachfolgend sind Phase 2–3 Studien mit MDMA zusammengefasst. Mithoefer et al. (Mithoefer et al., 2010) beschrieben die Wirksamkeit von MDMA bei 20 Personen mit behandlungsresistenter PTBS in einer ersten Pilotstudie. Die Teilnehmenden erhielten randomisiert und doppelblind MDMA

(n=12) oder Placebo (n=8) in jeweils 2 Sitzungen und 11 weitere Visiten ohne Substanz. Eine klinische Verbesserung (>30% Reduktion im Clinician-Administered PTBS Scale Fragebogen, CAPS) fand sich gemessen nach 2 Monaten bei 10/12 (80%) der Teilnehmenden nach MDMA und bei 2/8 (25%) nach Placebo. Die Teilnehmenden im Placebo-Arm erhielten nach der ersten Studienphase ebenfalls eine MDMA-Therapie (open-label). MDMA führte zu keinen schweren unerwünschten Wirkungen (serious adverse events: SAEs). Die MDMA-Dosis betrug 125 mg mit einer zweiten Dosis von 62.5 mg, welche 2–2.5 h nach der ersten Dosis verabreicht wurde (ausser in einem Fall). Eine Folgeuntersuchung 17–74 Monate (Durchschnitt 45 Monate) später zeigte im Mittel eine anhaltende, statistisch signifikante und klinisch relevante Besserung der Symptomatik (Mithoefer et al., 2013). Bei zwei Teilnehmenden kam es zu einem Rückfall.

Oehen et al. (Oehen et al., 2013) führte in der Schweiz ab 2006 eine Pilotstudie mit MDMA bei Patientinnen und Patienten mit PTBS durch. Die Studie verwendete ein doppelblindes, randomisiertes Design. 12 Teilnehmende erhielten MDMA (125 mg und 2.5 h später 62.5 mg, n=9) oder aktives Placebo (MDMA, 25 mg und 2.5 h später 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 PTBS 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 (Selbstbeurteilung). Es zeigten sich weitere Verbesserungen im CAPS nach einem Jahr. Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Mithoefer et al. (Mithoefer et al., 2018) publizierten eine weitere Phase 2 Studie mit MDMA bei Patientinnen und Patienten mit PTBS. Bei den Teilnehmenden handelte es sich primär um Kriegsveteranen und -veteraninnen (22/26), sowie um Feuerwehrleute (3/26) und Polizeibeamte (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 2 Behandlungstage. Die Teilnehmenden in den 30 und 75 mg Dosisgruppen wurden zudem nach der ersten Studienphase open-label mit 100–125 mg MDMA dreimalig behandelt. 12 Monate nach der letzten Sitzung wurden alle Teilnehmenden nachkontrolliert. Der primäre Endpunkt war das CAPS-Symptomrating nach einem Monat im Vergleich zur Baseline. Sowohl in der 75 mg als auch der 125 mg Dosisgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der PTBS-Symptome (75 mg: -58 Punkte; 125 mg: -44 Punkte im CAPS PTBS 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). Die open-label Behandlung führte ebenfalls zu einer signifikanten Besserung in der Kontrollgruppe mit vorgängig 30 mg MDMA, während bei der Behandlungsgruppe (75 mg MDMA) keine weitere Änderung eintrat. Die PTBS-Symptomatik war bei der 12 Monate Folgebefragung nach Gabe der vollen Dosis MDMA signifikant reduziert gegenüber den Ausgangswerten (Baseline). Es kam zu vier (5%) schweren unerwünschten Ereignissen (SAEs), wovon drei nicht in Bezug zu MDMA standen (Suizidgedanken und Depressivität bei einer Person in der Kontrollgruppe und eine Appendizitis bei einer anderen Person) und in einem Fall ein möglicher Bezug bestand (Extrasystolen während der MDMA-Sitzung) (Mithoefer et al., 2018). Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Ot'alora et al. (Ot'alora et al., 2018) publizierte die Resultate einer Phase 2 Studie bei 28 Patientinnen und Patienten mit PTBS. Einen Monat nach zwei Behandlungssitzungen wurden zwei aktive Dosen MDMA (100 und 125 mg) mit 40 mg MDMA 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 einer Folgeuntersuchung nach 12 Monaten. Es zeigten sich mittlere Reduktionen im CAPS PTBS Symptomscore 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 PTBS-Symptomatik blieb bis zur Folgebefragung nach 12 Monaten gegenüber der Baseline verbessert (p<0.001). 76% (n=25) der Teilnehmenden

erreichten die Diagnosekriterien für PTBS nicht mehr. Es gab keine SAEs, welche in Bezug zu MDMA standen (Ot'abora et al., 2018). Die Studie wurde von der MAPS finanziert.

Mithoefer et al. (Mithoefer et al., 2019) publizierten eine Zusammenfassung der vier obgenannten und zwei weiteren Studien, also von insgesamt sechs randomisierten Placebo-kontrollierten Studien. Dabei wurden insgesamt 103 Teilnehmenden mit behandlungsresistenter PTBS 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 Teilnehmenden noch eine dritte MDMA-Behandlung (ohne Verblindung bei 42 Personen und mit Verblindung bei 9 Personen). MDMA senkte die PTBS-Symptomatik (CAPS) 1–2 Monate nach der Behandlung signifikant gegenüber Placebo. Die Effektstärke lag bei $d=0.8$ im Vergleich zu 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 PTBS 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, Kieferspannung, Appetitverlust und Übelkeit. Basierend auf diesen Daten wurde die Dosierung für die Phase 3 Studien festgelegt (Mithoefer et al., 2019).

Es wurden zwei Zulassungsstudien (Phase 3) mit MDMA durchgeführt (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023). Beides waren Placebo-kontrollierte randomisierte Multicenterstudien. In der ersten Studie wurden 46 Patientinnen und Patienten mit MDMA behandelt und 44 mit Placebo (Mitchell et al., 2021). Die MDMA-Dosis betrug 80 mg + 40 mg (nach 2 h) in der ersten Sitzung und 80 mg + 40 mg oder 120 mg + 60 mg in der zweiten und dritten Sitzung. Insgesamt wurde MDMA also dreimal verabreicht. Die Sitzungen fanden im Abstand von etwa einem Monat statt. Vor, zwischen und nach den MDMA-Sitzungen gab es weitere Psychotherapiesitzungen inklusive 9 Integrationssitzungen. Die zweite Studie war bezüglich des Designs identisch wie die erste und schloss 53 Patientinnen und Patienten mit PTBS in die MDMA-Gruppe und 51 in die Placebo-Gruppe ein (Mitchell et al., 2023). In beiden Studien reduzierte MDMA die PTBS-Symptomatik (CAPS-5 2 Monate nach der letzten Sitzung) stark (Hedges' $g=-0.75$ und -0.90). Die Verträglichkeit war gut. Es gab keine Hinweise auf Missbrauchspotential, Suizidalität oder QT-Verlängerung (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023).

Die obgenannten Studien zu MDMA und PTBS, resp. alle randomisierten kontrollierten Studien wurden in einer ersten Metaanalyse zusammengefasst (Yang et al., 2024). Diese Analyse bestätigte die Wirksamkeit von MDMA gegenüber Placebo oder aktiven Kontrollen bezüglich der Reduktion der PTBS-Symptomatik (CAPS). Auch die Anteile an Teilnehmenden, welche eine Remission erreichten, waren signifikant grösser in der MDMA- im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. MDMA führte akut jedoch auch zu mehr unerwünschten Wirkungen als Placebo. Diese umfassten Muskelanspannung, Übelkeit, Appetitmangel, Schwitzen, Kältegefühle, Unruhe, Verschwommensehen, Bruxismus, Nystagmus, und Mydriasis (Yang et al., 2024). Dies sind bekannte akute unerwünschte Wirkungen während der Gabe von MDMA (Vizeli & Liechti, 2017). Bei drei Studien, in welchen tiefe und hohe Dosen von MDMA verabreicht wurden, zeigten die hohen Dosen grössere Verbesserungen der PTBS-Symptomatik. Die Phase 3 Studien beinhalteten jeweils drei MDMA-Sitzungen und zeigten eine jeweils zusätzliche Wirkung jeder zusätzlichen Behandlung. Insgesamt ist die Evidenz der Wirksamkeit für MDMA für drei Sitzungen im Abstand von rund einem Monat und für eine eher hohe Dosis (120 mg + 60 mg) am besten gezeigt. Zudem wurde mit 9 Integrationssitzungen substantiell zusätzliche Psychotherapie angeboten, wobei dies natürlich auch in der Placebo-Gruppe der Fall war. Im Vergleich zu den mit Psychedelika konzipierten oder schon laufenden Phase 3 Studien wurde damit mit MDMA häufiger (3-mal vs. 1–2-mal) und mit mehr psychotherapeutischer Integration behandelt (9-mal vs. 0–2-mal) (Goodwin et al., 2022; Mitchell et al., 2023).

Zusammenfassend gibt es nunmehr zwei Zulassungsstudien mit MDMA für die Behandlung von PTBS und mehrere Phase 2 Studien, die ebenfalls MDMA bei Patientinnen und Patienten mit PTBS untersuchen. Die Zulassung wurde von der Firma Lycos 2024 beantragt, aber von der FDA

nicht gewährt. Das heisst nicht, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von MDMA bei PTBS nicht gegeben wären, aber die Datenlage für eine kommerzielle Zulassung noch als ungenügend erachtet wurde. Ein erneuter Antrag, resp. eine Zulassung dürfte erst per ca. 2028 erfolgen. Aktuell ist davon auszugehen, dass eine weitere Phase 3 Studie nötig ist. Alternativ ist aber auch eine Zulassung mit Post-Marketing-Auflagen mit den aktuellen Daten nicht ausgeschlossen. Ob dies möglich ist, ist noch unklar. Aspekte welche aktuell die Zulassung verhindert haben umfassen Fragen zur Verblindung („functional unblinding“), Unklarheiten hinsichtlich der Rolle der zusätzlichen Psychotherapie, den Umfang des Berichten unerwünschter Wirkungen resp. mögliches „Underreporting“ (speziell von kardialen Effekten und des Abhängigkeitsrisikos) und Verzerrungen aufgrund Vorerfahrung der mit MDMA der Teilnehmenden ([science](#)).

Neben PTBS, wird MDMA auch bei anderen Indikationen untersucht. MDMA wurde untersucht bei Personen mit **Angststörungen bei einer Krebserkrankung** (n=18) (Wolfson et al., 2020). MDMA reduzierte die Ängstlichkeit („trait anxiety“ im State-Trait Anxiety Inventory, STAI) gegenüber Placebo 8 Wochen nach der Gabe, der Effekt war jedoch knapp nicht signifikant (p=0.056). Ebenfalls konnte die depressive Symptomatik nicht-signifikant verbessert werden. Die Verträglichkeit von MDMA war gut (Wolfson et al., 2020). Die Evidenz für Wirksamkeit von MDMA bei Angst- und depressiven Störungen bei Personen mit lebensbedrohlichen Krankheiten ist basierend auf dieser Evidenz noch sehr unsicher (Schipper et al., 2024). MDMA (75–125 mg) wurde in einer kleinen Studie (n=12) bei Personen mit **Autismus-Spektrum-Störung und sozialer Angststörung** untersucht (Danforth et al., 2018). In der MDMA-Gruppe (n=8) konnten ein Monat nach der letzten Behandlung signifikante Verbesserungen der sozialen Angst in der Leibowitz Social Anxiety Scale (LSAS) gegenüber der Placebogruppe (n=4; p=0.04) gezeigt werden. Die Wirkung hielt über 6 Monate an. R-MDMA wird zurzeit mit der gleichen Indikation von der Firma Mind Medicine Inc. entwickelt. Es wurde eine kleine (n=14) open-label Studie mit MDMA bei Patientinnen und Patienten mit **Alkoholkonsumstörungen** publiziert. Es wurde zweimalig mit MDMA (187.5 mg) verabreicht nach der Entzugsbehandlung. Der Alkoholkonsum war nach der Behandlung deutlich reduziert gegenüber vor der Entzugsbehandlung (Sessa et al., 2021). Die Resultate waren besser als in einer historischen Vergleichsgruppe. Daten aus randomisierten, verblindeten, kontrollierten klinischen Studien fehlen jedoch noch. MDMA zeigte auch leichte Verbesserungen bezüglich Alkoholkonsumstörungen bei Patientinnen und Patienten mit komorbider PTBS (Nicholas et al., 2022).

Laufende und noch nicht publizierte Studien umfassen die Behandlung folgender Indikationen: Alkoholkonsumstörungen ([NCT04158778](#), [NCT05943665](#), [NCT05709353](#)), narzisstische Persönlichkeitsstörung ([NCT06565494](#)), Anpassungsstörung bei Krebs ([NCT05584826](#)) sowie Angstsymptome bei lebensbedrohlichen Krankheiten ([NCT02427568](#)).

Geplante Studien mit MDMA umfassen die Behandlung folgender Indikationen: Fibromyalgie ([NCT06066853](#)), soziale Angststörung ([NCT05138068](#)), Anorexia nervosa und andere Essstörungen ([NCT04454684](#)), sowie Zwangsstörungen ([NCT05783817](#)). Zudem soll die Verträglichkeit von MDMA bei Schizophrenie untersucht werden ([NCT05770375](#)). Diese Studien sind zwar registriert, es ist aber unklar, ob sie auch alle durchgeführt werden, resp. was der aktuelle Stand des studienspezifischen Fortschrittes ist.

LSD-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)

Bei gesunden Versuchspersonen wurden in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien mit LSD durchgeführt (Becker et al., 2023; Carhart-Harris et al., 2016b; Carhart-Harris et al., 2015a; Carhart-Harris et al., 2016c; Dolder et al., 2015; Dolder et al., 2016; Hirschfeld et al., 2023; Holze et al., 2021a; Holze et al., 2022a; Holze et al., 2019; Holze et al., 2024a; Holze et al., 2022b; Holze et

al., 2021c; Holze et al., 2020; Kraehenmann et al., 2017; Lebedev et al., 2016; Ley et al., 2023; Liechti, 2017; Liechti et al., 2017; Mueller et al., 2018; Mueller et al., 2017a; Mueller et al., 2017b; Müller et al., 2018; Preller et al., 2018; Preller et al., 2017; Preller et al., 2019; Roseman et al., 2016; Schmid et al., 2015a; Schmid & Liechti, 2018; Schmidt et al., 2017; Speth et al., 2016; Straumann et al., 2023; Tagliazucchi et al., 2016; Terhune et al., 2016; Timmermann et al., 2018b; Vizeli et al., 2021; Vizeli et al., 2024). Hinzu kommen Studien mit LSD Microdosing, also der regelmässigen Anwendung sehr kleiner Dosen von LSD (Bershad et al., 2020; de Wit et al., 2022; Family et al., 2020; Holze et al., 2021b; Hutten et al., 2020a; Hutten et al., 2020b; Murphy et al., 2024; Murphy et al., 2023; Ramaekers et al., 2020; Ramaekers et al., 2021; Yanakieva et al., 2019).

Der Fokus der Forschung lag auf der Beschreibung der akuten Wirkung und Verträglichkeit von LSD (Holze et al., 2022a; Schmid et al., 2015a), der Dosisfindung (Dolder et al., 2016; Holze et al., 2022b; Holze et al., 2021c; Liechti & Holze, 2022), der Beschreibung der Pharmakokinetik (Dolder et al., 2015; Holze et al., 2023a; Holze et al., 2019; Holze et al., 2024a; Holze et al., 2022b; Holze et al., 2021b; Holze et al., 2020; Ley et al., 2023), Interaktionsstudien (Becker et al., 2023; Straumann et al., 2023), Vergleich mit andern psychoaktiven Substanzen (Holze et al., 2022b; Holze et al., 2020; Ley et al., 2023; Straumann et al., 2023) und auf Untersuchungen zur Wirkung im Gehirn (Hirnbildgebung z.B. mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI)) (Atasoy et al., 2017; Avram et al., 2024; Avram et al., 2023; Bedford et al., 2023; Carhart-Harris et al., 2016c; Lebedev et al., 2016; Mueller et al., 2017a; Mueller et al., 2017b; Müller et al., 2018; 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 Ängstlichkeit, höhere Offenheit etc. (Dolder et al., 2016; Schmid et al., 2015a)) oder welche potentiell therapeutische Effekte vermitteln könnten (verminderte Aktivität der Amygdala (Mueller et al., 2017a)). Das heisst, es fand sich eine anxiolytische Wirkung, welche im Therapiesetting erwünscht ist (Mueller et al., 2017a). Zudem fanden sich Veränderungen, welche bei der Behandlung von depressiven Störungen relevant sein könnten. So zeigten sich beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung eine verstärkte thalamo-temporale funktionelle Konnektivität im fMRI sowie eine vermehrte „Aktivität“ im Default Mode Network (DMN) (Sheline et al., 2009). Interessanterweise konnte nach der Verabreichung von LSD bei Gesunden gegensätzlich eine Reduktion der Aktivität in diesen Netzwerken (Carhart-Harris et al., 2016c; Preller et al., 2019) als mögliches Korrelat für eine antidepressive Wirkung gezeigt werden. Auch Langzeiteffekte, welche therapeutisch nützlich sein könnten, wurden beschrieben (Schmid & Liechti, 2018). Da die akuten Effekte (von Psychedelika) mit den langfristigen Effekten (antidepressive und angstlösende Wirkung) assoziiert scheinen (Griffiths et al., 2016; Holze et al., 2023b; Roseman et al., 2017; Ross et al., 2016), 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 Patientinnen und Patienten wichtige weiterführende Informationen bringen kann (z.B. zur Dosisfindung, d.h. der idealen Dosis mit angenehmer Wirkung aber möglichst wenig unerwünschten Effekten). Die Phase 1 Studien haben entsprechend auch relevante Daten zur Dosierung und zu Interaktionen geliefert. Eine Dosisfindungsstudie bei Gesunden zeigte eine optimale Verträglichkeit bei moderatem bis starkem akuten Effekt für die 100 µg LSD-Dosis (Holze et al., 2021c). Bei 200 µg LSD kam es zwar zu mehr Auflösung des Ich-Gefühls (ego-dissolution), was ein typischer Effekt der Psychedelika ist, es kam aber auch zu deutlich mehr Angst. Damit wird als Startdosis meist 100 µg LSD und eine Dosiserhöhung auf 200 µg LSD erst bei guter Verträglichkeit von 100 µg empfohlen. Bereits eine 100 µg LSD-Dosis ist jedoch insgesamt klar stärker akut subjektiv wirksam als MDMA, welches akut deutlich weniger starke subjektive Effekte zeigt und damit akut psychologisch weniger belastend ist (Holze et al., 2020). Die Dosis von 100 µg LSD war bezüglich maximaler subjektiver Wirkung gleich stark wie 20 mg Psilocybin (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). Damit entsprechen 125 µg LSD-Base der in Studien häufig

verwendeten Psilocybin-Dosis von 25 mg. In aktuellen Phase 2 und Phase 3 Studien wird nun 100 µg LSD als Erstdosis verwendet ([NCT05407064](#)), z.T. gefolgt von 200 µg als zweite Dosis ([NCT03866252](#), [NCT05883540](#)). Die Dosis von 100 µg LSD wird nun auch in der Phase 3 in Patientinnen und Patienten mit generalisierter Angststörung verwendet und ist damit bezüglich Äquivalenz tiefer als die Psilocybin-Dosis von 25 mg, welche in der Phase 3 in Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung verwendet wird. Eine Interaktionsstudie bei gesunden Personen zeigte keine Wirkung des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) Paroxetin (6 Wochen Vorbehandlung) auf die akute LSD-Wirkung im Vergleich mit einer Vorbehandlung mit Placebo ([NCT05175430](#)). Allerdings fand sich eine Reduktion der Angst und Übelkeit unter LSD nach Paroxetin im Vergleich zu Placebo. Die Verträglichkeit von LSD war also unter SSRI-Therapie besser als nach Placebo ([NCT05175430](#)). Dies, trotz einer Erhöhung der LSD-Konzentration nach der Behandlung mit Paroxetin im Vergleich zu Placebo. Paroxetin ist ein CYP2D6 Inhibitor. CYP2D6 ist an der Verstoffwechselung von LSD beteiligt. Die Daten weisen darauf hin, dass SSRIs resp. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) vor eine Therapie mit LSD nicht gestoppt werden müssen. Sofern das SSRI ein CYP2D6 Inhibitor ist (Paroxetin, Fluoxetin, Duloxetin) kann die LSD-Dosis normal gewählt werden ([NCT05175430](#)). Sofern das SSRI CYP2D6 nicht relevant hemmt (Escitalopram, Citalopram, Sertralin, Fluvoxamin, Venlafaxin), kann die LSD-Dosis belassen oder um 25–50% erhöht werden bei dann vermutlich analogem Effekt wie mit einer üblichen Dosis ohne SSRI. Eine SSRI-Behandlung würde also den LSD-Effekt um ca. 20% abschwächen bei verbesserter Verträglichkeit. Die Kombination von einem SSRI ohne CYP2D6 Hemmung (Escitalopram) wurde bisher nur mit Psilocybin (Becker et al., 2022) und nicht mit LSD untersucht. Personen welche CYP2D6 Poor Metabolizer sind, zeigen eine erhöhte LSD-Konzentration und leicht erhöhte und verlängerte akute Wirkung im Vergleich zu CYP2D6 Extensive Metabolizern (Vizeli et al., 2021; Vizeli et al., 2024). Bei bekannten CYP2D6 Poor Metabolizern kann daher eine 20–30% tiefere LSD-Dosis gewählt werden. Psilocybin wird nicht relevant über CYP2D6 abgebaut und dieser Polymorphismus hat daher keinen Einfluss auf den Effekt und muss nicht beachtet werden (Thomann et al., 2024). Weitere Prädiktoren für die akute LSD-Wirkung wurden bei gesunden Personen untersucht (Vizeli et al., 2024). Den klar stärksten Einfluss auf die akute Wirkung hat die Dosis resp. die LSD-Konzentration im Blut. Sekundär wird diese Wirkung auch beeinflusst durch die CYP2D6 Aktivität. Die subjektive akute LSD-Wirkung ist ferner eher positiv, wenn die behandelten Personen vor der Wirkung sich wohl fühlen. Auch Persönlichkeitsmerkmale haben einen Einfluss auf die Qualität der akuten Wirkung. So ist die Wirkung angenehmer bei Personen, welche eine hohe Offenheit für neue Erfahrungen zeigen. Die akute Wirkung von LSD lässt sich blockieren (Holze et al., 2021c), resp. auch akut aufheben mittels Verabreichung des Serotonin (5-HT)₂-Rezeptor Antagonisten Ketanserin (Becker et al., 2023). Die LSD-Wirkung ist mittels oraler Verabreichung von Ketanserin 40 mg innerhalb von 2–3 Stunden praktisch komplett antagonisierbar. Damit kann Ketanserin als Notfallmedikament zur Beendigung eines LSD-Trips eingesetzt werden. Ketanserin wurde als Medikament zur Behandlung von arterieller Hypertonie vom Markt zurückgezogen. Es ist aber als Magistralrezeptur erhältlich (Apotheke Dr. Hysek, Biel). Alternative medikamentöse Behandlungen bei starker Angst unter LSD wären Benzodiazepine (Diazepam) oder Antipsychotika (Olanzapin oder Risperidon). Aktuell wird in einer klinischen Studie untersucht, wie verträglich und effektiv Benzodiazepine (Lorazepam) und Antipsychotika (Olanzapin) im Vergleich zu Ketanserin sind ([NCT05964647](#)). Schliesslich wurde die Kombinationsbehandlung mit LSD und MDMA bei gesunden Personen untersucht. Die Verträglichkeit der Kombination war gut. Die akute subjektive Wirkung von LSD (100 µg alleine) unterschied sich nicht von jener der MDMA-LSD Kombination (Straumann et al., 2023). In der Studie wurden LSD und MDMA zeitgleich verabreicht. Es ist noch nicht untersucht, ob z.B. die Gabe von MDMA nach LSD eine Verbesserung der akuten Wirkung von LSD ermöglichen könnte. Ebenfalls sind Kombinationen mit höheren LSD-Dosen noch nicht untersucht. Eine Untersuchung der Kombination MDMA-Psilocybin ist geplant.

LSD Microdosing

Einige Studien haben LSD Microdosing bei gesunden Personen untersucht. Primär wurden die akuten Effekte einer Dosis untersucht. Dabei zeigte sich, dass selbst kleine Dosen leicht akute subjektive Wirkungen zeigen, die sich qualitativ nicht relevant von der Wirkung höherer Dosen unterscheiden (Bershad et al., 2019b; de Wit et al., 2022; Holze et al., 2021b; Yanakieva et al., 2019). Die intermittierende Gabe von LSD-Microdosen (10 µg) zeigte bei gesunden Personen eine akute positive Wirkung auf die Befindlichkeit am Behandlungstag, aber nicht am Tag danach (Murphy et al., 2023). Zurzeit sind noch keine Daten zur Wirksamkeit von Microdosing bei Patientinnen und Patienten publiziert. Eine erste Studie in Personen mit ADHS untersuchte 20 µg LSD zweimal wöchentlich über 6 Wochen im Vergleich zu Placebo ([NCT05200936](#); Mueller et al., 2025). Es zeigte sich eine starke Verbesserung der ADHS-Symptomatik im zeitlichen Verlauf, jedoch fand sich kein Unterschied in der ADHS-Symptomatik in der LSD-Gruppe im Vergleich zu Placebo (Mueller et al., 2025). Eine Studie zur Wirkung von LSD Microdosing bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung läuft zurzeit noch (Donegan et al., 2023).

LSD-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)

Studien aus den 1950–70er Jahren zeigen, dass LSD antidepressive und angstmindernde Eigenschaften haben könnte (Dos Santos et al., 2018; Dos Santos et al., 2016b; Passie et al., 2008; Rucker et al., 2016). Die LSD-assistierte Psychotherapie wurde oft bei Personen mit Angstsymptomen und Krebs (Pahnke et al., 1969; Sheehan, 1972), sowie auch bei Personen mit depressiver Störung durchgeführt (Rucker et al., 2016). Zur Wirkung von LSD (z.T. auch Meskalin 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 insgesamt 423 Patientinnen und Patienten mit affektiver Störung beschrieben (Rucker et al., 2016). Zur Behandlung von psychischer Belastung bei Personen 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 von Betroffenen, wonach einzelne oder wenige, teilweise auch subhalluzinogene Dosen von LSD eine deutliche und anhaltende Besserung erbrachten (Schindler et al., 2015; Sewell et al., 2006). Zur Behandlung der Alkoholkonsumstörung gibt es mehrere relativ gute Untersuchungen und eine Metaanalyse, welche eine signifikante Wirksamkeit der LSD-Behandlung zeigten (Krebs & Johansen, 2012). Die Analyse schloss sechs randomisierte Studien mit insgesamt 536 Teilnehmenden ein. Wichtig ist dabei zu bemerken, dass LSD und andere Halluzinogene keine Abhängigkeit auslösen (Fantegrossi et al., 2008; Johnson et al., 2018; Nichols, 2004).

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien mit LSD bei Patientinnen und Patienten durchgeführt worden, insgesamt jedoch weniger als mit Psilocybin. Die erste neue Studie, durchgeführt in der Praxis von P. Gasser in Solothurn, untersuchte die Wirksamkeit von LSD (ca. 200 µg) im Vergleich zu aktivem Placebo (20 µg LSD) in einer kleinen Pilotstudie bei Patientinnen und Patienten mit Angstsymptomen und einer schweren körperlichen Erkrankung (in der Regel Krebs) ab 2008. Die Studie war doppelblind und randomisiert. Allerdings umfasste die Behandlungsgruppe nur 8 und die Kontrollgruppe nur 3 Teilnehmende, 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 Angstsymptome gegenüber der Zeit

vor der Behandlung. Die Wirkung von LSD war gegenüber aktivem Placebo besser, jedoch wohl aufgrund der kleinen Stichprobe nicht statistisch signifikant. Auch in der Placebo-Gruppe, welche nachträglich open-label mit LSD behandelt wurde, fand sich eine Reduktion der Angstsymptomatik. Diese Reduktion war in der Nachuntersuchung nach 12 Monaten weiterhin vorhanden (Gasser et al., 2014; Gasser et al., 2015). Die Studie fand zudem nicht-signifikante Reduktionen von Depressivität und einen Anstieg der Lebensqualität nach der LSD-Therapie (Gasser et al., 2014). Es zeigten sich keine andauernden negativen Effekte. Es wurden keine schweren unerwünschten 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 sehr selten beschrieben (Passie et al., 2008).

In der Folge wurde eine grössere Studie bei 42 Patientinnen und Patienten mit Angststörungen und einer zusätzlichen lebensbedrohlichen schweren Krankheit (n=20) oder einer Angststörung ohne zusätzliche lebensbedrohliche Krankheit (n=22) durchgeführt. Die Studie wurde in der Schweiz, in Basel (Universitätsspital Basel) und Solothurn (Praxis P. Gasser) durchgeführt, wobei fast alle Teilnehmenden in Solothurn behandelt wurden (Holze et al., 2023b). Die Studie war doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert. Die Studie erfasste die Wirkung von zwei Behandlungen mit LSD 200 µg und Placebo (inaktiv) auf ängstliche und depressive Symptomatik bis 6 Monate nach der zweiten Behandlung. Nach 6 Monaten erhielten die Teilnehmenden, welche vorgängig Placebo erhalten hatten, LSD und umgekehrt (cross-over), womit alle Teilnehmenden über insgesamt 12 Monate in der Studie waren. Die Angstsymptomatik (primärer Endpunkt 16 Wochen nach zwei Behandlungen) wurde mit dem STAI gemessen. Depressive Symptome wurden mit dem Beck Depression Inventory (BDI) und mit der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) gemessen. Zwei LSD-Behandlungen führten zu einer signifikanten Reduktion des STAI Global Scores bis 16 Wochen nach der letzten Behandlung im Vergleich zu Placebo (-16.2, 95% KI [Konfidenzintervall], -27.8 bis -4.5, $d=-1.2$, $p=0.007$). Eine ähnliche Wirkung konnte für die depressive Symptomatik gezeigt werden (HAM-D: -7.0, 95% KI, -10.8 bis -3.2, $d=-1.1$, $p=0.0004$ und BDI: -6.1, 95% KI, -11.4 bis -0.9, $d=-0.72$, $p=0.02$). Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den positiven akuten subjektiven Effekten von LSD („ozeanische Selbstentgrenzung“ oder mystischen Erfahrungen) und der Reduktion der Angstsymptomatik nach 16 Wochen. LSD führte bei ca. 20% der Teilnehmenden zu milden vorübergehenden unerwünschten Effekten. Bei einem Patienten kam es bei der ersten LSD-Gabe zu starker Angst/Paranoia, welche mit einem Benzodiazepin (Lorazepam) und einem Antipsychotikum (Olanzapin) akut gut behandelt werden konnte. Der Patient erhielt bei der zweiten Behandlung eine reduzierte Dosis LSD (100 µg), welche dann gut vertragen wurde. Diese Studie zeigte eine deutliche und anhaltende Wirkung von LSD auf die Angstsymptomatik. Die Wirkung konnte zudem gegenüber Placebo über eine lange Dauer von 16 Wochen nach der zweiten Behandlung dokumentiert werden. Ein Jahr nach dem Studienabschluss wurde eine *a priori* geplante Nachuntersuchung durchgeführt. Es wurden 39 Teilnehmende untersucht. Die Patientinnen und Patienten beschrieben anhaltende Reduktionen der STAI Global Scores 94 Wochen nach LSD gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe, welche zuerst mit LSD behandelt wurde (-21.6, 95% KI, -32.7 bis -10.4, $d=1.04$, $p<0.001$) und 68 Wochen nach LSD in der Gruppe, welche in der zweiten Periode mit LSD behandelt wurde (-16.5, 95% KI, -26.2 bis -6.8, $d=1.02$, $p<0.05$). Auch bei der depressiven Symptomatik konnten ähnliche signifikante Reduktionen über 94 resp. 68 Wochen dokumentiert werden. Zudem fanden sich Veränderungen bei Persönlichkeitsmessungen: Neurotizismus verminderte sich ($p<0.0001$) und Extraversion ($p<0.01$) nahm gegenüber dem Studienstart zu. Ausserdem schrieben die Teilnehmenden subjektiv der LSD-Erfahrung positive Effekte auf ihr Leben zu (Holze et al., 2024b).

Mind Medicine Inc. führte eine Phase 2 Dosisfindungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter Angststörung durch ([NCT05407064](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05407064)). Es handelte sich um eine multizentrische,

randomisierte, Parallelgruppen-Studie mit vier Dosen LSD (25, 50, 100 und 200 µg). Es fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Angstsymptomatik (Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A Werte) vier Wochen nach einer Dosis LSD. Die Reduktion lag bei durchschnittlich 21.3 Punkten ($p=0.0004$, $d=0.88$) nach der 100 µg LSD-Dosis. Die klinische Ansprechrate lag bei 78% nach 100 µg oder 200 µg LSD. Die Remissionsrate betrug 50% 4 Wochen nach der einmaligen 100 µg LSD-Dosis. Die Verträglichkeit war gut ([Mindmed](#)). Die Studienresultate sind noch nicht vollständig publiziert. Auch 12 Wochen nach Behandlung konnte eine anhaltende Wirkung gezeigt werden mit einer klinischen Ansprechrate von 65% und einer Remission in 48% der Teilnehmenden ([Mindmed](#)). Die Firma erhielt 2024 von der FDA die „Breakthrough“ Therapie-Designation und hat Ende 2024 die erste Phase 3 Studie begonnen. Geplant sind drei Phase 3 Studien, zwei bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter Angststörung und eine bei mit depressiver Störung.

An der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel wurde eine Studie abgeschlossen zur Wirksamkeit von LSD bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung ([NCT03866252](#)). Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie verabreichte LSD zweimalig, zuerst in einer moderaten Dosis von 100 µg und 4 Wochen danach in einer zweiten hohen Dosis von 200 µg. In der Kontrollgruppe wurde als aktives Placebo (eine tiefe Dosis LSD von 25 µg) zweimalig verabreicht. Dies ermöglichte eine sehr gute Verblindung der ersten Dosis und eine reichliche Verblindung der zweiten Dosis. Der primäre Endpunkt war die Reduktion im Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) Score, welcher durch den Betreuungspersonen und durch die Teilnehmenden zwei Wochen nach der zweiten Gabe erfasst wurde. Die Symptomatik wurde auch nach 6 und 12 Wochen als sekundäre Endpunkte erfasst. Die Studie wurde vom November 2019 bis Dezember 2022 durchgeführt. Es wurden 27 Teilnehmende mit der tiefen Dosis und 30 Teilnehmende mit der hohen Dosis behandelt. Die tiefe Dosis reduzierte die Depressionswerte um -3.6 und die hohe Dosis um -12.9 Punkte. Der Unterschied war -9.2 (95% KI, -17.1 bis -1.3, $d=0.6$, $p=0.023$) bei der Bewertung durch die Betreuungspersonen und -7.9 (95% KI, -16.1 bis 0.3, $d=0.5$, $p=0.059$) bei der Bewertung durch die Teilnehmenden. In beiden Gruppen waren unerwünschte Effekte vergleichbar häufig. Die Resultate der Studie sind noch nicht publiziert.

In Basel laufen zudem weitere Studien mit LSD bei Patientinnen und Patienten. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie läuft schon seit mehreren Jahren zur Wirkung von LSD bei 30 Personen mit Clusterkopfschmerzen ([NCT03781128](#)) am Universitätsspital Basel. Es werden dreimal LSD 100 µg oder Placebo in Abständen von jeweils ca. einer Woche verabreicht. Der primäre Endpunkt (bei chronischen Clusterkopfschmerz) 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 Teilnehmenden am Ende mit LSD und Placebo behandelt werden. Die Studie wird voraussichtlich Ende 2025 abgeschlossen werden und 2026 Resultate zeigen.

Eine weitere randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, welche vom Universitätsspital Basel geleitet wird, untersucht die Wirkung einer mittelstarken bis hohen Dosis LSD im Vergleich zu einer niedrigen Dosis LSD (aktives Placebo) auf Symptome, welche im Rahmen einer lebensbedrohlichen Erkrankung auftreten können (u.a. Angst, Depressivität, Demoralisation und Schmerzen). An dieser Studie werden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten teilnehmen. Zwei Drittel der Teilnehmenden werden zur Gruppe mit der hohen Dosis und ein Drittel der Gruppe mit der geringen Dosis zugeteilt. Die Gruppe mit der hohen Dosierung erhält in der ersten Substanzsitzung 100 µg LSD und in der zweiten Substanzsitzung 100 µg oder 200 µg LSD. Die Placebo-Gruppe erhält in der ersten Substanzsitzung 25 µg und in der zweiten Substanzsitzung ebenfalls 25 µg LSD ([NCT05883540](#)). Die Studie wurde 2024 begonnen und läuft bis 2027. Ferner wird ab 2025 eine randomisierte doppelblinde Studie an den Universitäten Basel und Bern die Wirksamkeit von LSD bei Alkoholabhängigkeit untersuchen ([NCT05474989](#)). Es sollen 128 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Teilnehmende in der Behandlungsgruppe erhalten zwei hohe Dosen LSD (150 und 250 µg) und Teilnehmende in der

Kontrollgruppe erhalten zwei niedrige Dosen (10 und 20 µg). Beide Gruppen werden ausserdem mit einer begleitenden, abhängigkeitspezifischen Psychotherapie behandelt.

Psilocybin-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)

Psilocybin ist selbst nicht psychoaktiv und wird im Körper rasch zu Psilocin umgewandelt, welches die eigentliche aktive Substanz darstellt (Thomann et al., 2024). Die psychedelische Wirkung wird wie für alle serotonergen Psychedelika (LSD, Psilocybin, DMT, Meskalin) primär über eine Aktivierung des 5-HT_{2A} Rezeptors im Gehirn vermittelt (Becker et al., 2023; Holze et al., 2021c; Klaiber et al., 2024; Madsen et al., 2019a; Madsen et al., 2019b; Preller et al., 2017; Rickli et al., 2016; Vollenweider et al., 1998b).

Eine Studie in Kopenhagen zeigte, dass Psilocybin dosisabhängig 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., 2019a; Madsen et al., 2019b). Für eine Psilocybin-Dosis von 25 mg, welche zu Spitzenplasmakonzentration von durchschnittlich 15 ng/mL führt (Brown et al., 2017), konnte eine 5-HT_{2A} Rezeptorbelegung von 70% berechnet werden (Madsen et al., 2019b). 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% der Rezeptoren belegt sind (EC₅₀) lag bei ca. 2 ng/mL und damit in einem ähnlichen Bereich (Madsen et al., 2019b) 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 Psychedelika 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., 2019b).

Der subjektive akute Effekt von Psilocybin gegenüber LSD oder Meskalin ist sehr ähnlich und nicht unterscheidbar (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). Eine Dosis von 20 mg Psilocybin entspricht einer Dosis von 100 µg LSD (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). Im Vergleich zu LSD ist die akute Wirkdauer von Psilocybin kürzer und beträgt bei Psilocybin (20 mg) etwa 5–6 h (Holze et al., 2023a; Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023) und bei LSD (100 µg) 8–9 h (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). Die Wirkstärke und Wirkdauer von Psilocybin oder LSD nehmen mit höheren Dosen zu und variieren individuell (Holze et al., 2023a; Holze et al., 2024a; Holze et al., 2022b). In der Schweiz wurden viele Studien zur akuten Wirkung und Verträglichkeit von Psilocybin bei gesunden Versuchspersonen durchgeführt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (Grimm et al., 2018; Hasler et al., 2004; Pokorny et al., 2017; Smigielski et al., 2019; Studerus et al., 2012; Studerus et al., 2011; Vollenweider et al., 1998b) und am Universitätsspital Basel (Becker et al., 2022; Holze et al., 2023a; Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023; Straumann et al., 2024; Thomann et al., 2024). Der Fokus der umfangreichen Forschung in Zürich lag auf der Charakterisierung der akuten psychischen und somatischen Effekte sowie der Verträglichkeit (Hasler et al., 2004; Studerus et al., 2011), akuten Veränderungen der Hirnfunktion (Grimm et al., 2018; Preller & Vollenweider, 2016; Stoliker et al., 2024; Vollenweider et al., 2007; Vollenweider & Preller, 2020), Modellpsychose (Vollenweider et al., 1997) und Einflüssen auf emotionale Prozesse (Komater et al., 2012; Kraehenmann et al., 2015; Pokorny et al., 2017), also auf der Untersuchung der Neurobiologie bei gesunden Versuchspersonen. Zudem wurde eine Studie bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung durchgeführt (von Rotz et al., 2023).

In Basel wurde vor allem die klinische Pharmakologie von Psilocybin bei gesunden Personen untersucht inklusive akuter Wirkung auf die Psyche und den Kreislauf (Holze et al., 2022b; Straumann et al., 2024), Verträglichkeit und Sicherheit (Straumann et al., 2024), Pharmakokinetik

(Holze et al., 2023a; Holze et al., 2022b), Vergleich mit LSD (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023) und Meskalin (Ley et al., 2023) und die Interaktion mit Antidepressiva (Becker et al., 2022).

Mehrere Effekte von Psilocybin bei Gesunden könnten bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten eine Rolle spielen. So findet sich z.B. bei Personen mit depressiver Störung eine erhöhte Konnektivität im DMN, welche durch Psilocybin in gesunden Versuchspersonen 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).

In den USA wurden an der Johns-Hopkins-Universität auch 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 dann Psilocybin auch in Patientinnen und Patienten hinsichtlich Wirksamkeit bei ängstlicher und depressiver Symptomatik im Rahmen von lebensbedrohlichen Erkrankungen untersucht (Davis et al., 2021; Griffiths et al., 2016; Gukasyan et al., 2022; Raison et al., 2023; Yaden & Griffiths, 2021).

In London wurden ebenfalls viele Untersuchungen zur akuten Wirkung von Psilocybin bei gesunden Personen, vor allem auf die Hirnfunktion, durchgeführt (Carhart-Harris et al., 2012a; Carhart-Harris et al., 2013; Carhart-Harris et al., 2012b; Carhart-Harris et al., 2011; Roseman et al., 2014; Siegel et al., 2024). Im Anschluss wurde in London Psilocybin auch bei Personen mit depressiver Störung untersucht (Carhart-Harris et al., 2021; Carhart-Harris et al., 2018; Carhart-Harris et al., 2016a; Erritzoe et al., 2024).

Hinzu kamen in den letzten Jahren die Resultate erster grösserer kommerzieller Phase 2 Studien zur Wirksamkeit von Psilocybin bei behandlungsresistenter depressiver Störung (Goodwin et al., 2022) und rezidivierender depressiver Störung (ohne Beschränkung auf Behandlungsresistenz (Raison et al., 2023). Psilocybin ist damit das serotonerge Psychedelikum, welches in den letzten Jahren am intensivsten untersucht wurde.

Die Pharmakokinetik von Psilocybin wurde in einigen Studien in Basel und an der Universität Wisconsin untersucht (Becker et al., 2022; Brown et al., 2017; Hasler et al., 1997; Holze et al., 2023a; Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023; Nicholas et al., 2018). Dabei wurden auch hohe Einzeldosen bis 60 mg Psilocybin getestet (Brown et al., 2017; Nicholas et al., 2018). Zudem ist in Basel eine Studie geplant zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit verschiedener höherer, fixer Dosen von Psilocybin (bis 40 mg) wie sie bereits in klinischen Studien bei Personen mit Alkoholkonsumstörungen eingesetzt wurden (Bogenschutz et al., 2022).

In der Tschechischen Republik werden ebenfalls Versuche mit Psilocybin bei gesunden Personen durchgeführt (Bravermanova et al., 2018). Zudem führen Firmen im Rahmen der Zulassungspläne von Psilocybin als Medikament auch Phase 1 Studien durch. Diese sind bisher aber noch nicht abgeschlossen oder nicht publiziert. In Deutschland und Australien gibt es abgeschlossene noch nicht publizierte Studien mit Psilocybin bei Personen mit depressiver Störung ([NCT04670081](#); [ACTRN12621001097831](#)), aber keine relevante Forschung bei gesunden Personen.

Psilocybin-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2–3)

Im Gegensatz zu LSD gibt es keine älteren Studien mit Psilocybin bei Patientinnen und Patienten (Dos Santos et al., 2018; Rucker et al., 2016). Es wurden jedoch mehrere moderne Studien mit Psilocybin bei Patientinnen und 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. Nachfolgend werden

Studien aufgelistet, welche abgeschlossen sind oder aktuell Teilnehmende rekrutieren. Am häufigsten wurde und wird Psilocybin bei verschiedenen depressiven Störungen untersucht.

Übersicht über abgeschlossene oder laufende Studien mit Psilocybin in Patientinnen und Patienten

Die folgende Übersicht basiert auf einer Suche in der ClinicalTrials.gov Datenbank (Stand 31.12.2024). Mehrere Phase 2 und Phase 3 Studien wurden abgeschlossen oder laufen zum Einsatz von Psilocybin bei Patientinnen und Patienten mit **behandlungsresistenter depressiver Störung** ([NCT06378229](#), [NCT06303739](#), [NCT05711940](#), [NCT05624268](#), [NCT05383313](#), [NCT05029466](#), [NCT04739865](#), [NCT03775200](#), [NCT03715127](#)) oder anderen **depressiven Störungen** ([NCT06308653](#), [NCT05733546](#), [NCT05581797](#), [NCT05385783](#), [NCT05227612](#), [NCT04630964](#), [NCT04620759](#), [NCT03866174](#), [NCT03181529](#)). Eine Studie vergleicht bei behandlungsresistenter depressiver Störung eine mit zwei Dosen Psilocybin ([NCT06341426](#)). Eine Studie kombiniert Psilocybin mit einem 5-HT₂ Antagonisten (Risperidon), um den Beitrag des psychischen akuten Effektes von Psilocybin in der Behandlung zu untersuchen ([NCT05710237](#)). Auch der Psilocybin Metabolit Psilocin wird bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung untersucht ([NCT05434156](#)). Studien untersuchen auch Psilocybin Therapie für **Depressivität bei Personen mit Parkinson-Krankheit** ([NCT06455293](#), [NCT04932434](#)). Viele Studien untersuchen Psilocybin bezüglich **Angstsymptomatik und Depressivität bei Personen mit Neoplasien** ([NCT06430541](#), [NCT06416085](#), [NCT06319378](#), [NCT06200155](#), [NCT05947383](#), [NCT05398484](#), [NCT04522804](#), [NCT00957359](#), [NCT00465595](#), [NCT00302744](#)). Eine Studie untersucht den Nutzen bei **Tumorschmerzen** ([NCT06001749](#)) und bei **Palliativpatientinnen und -patienten** ([NCT04754061](#)). Weitere aktuell untersuchte Indikationen sind **PTBS** ([NCT06407635](#), [NCT05554094](#), [NCT05312151](#)), **Fibromyalgie** ([NCT06368492](#), [NCT05128162](#)), **Rückenschmerzen** ([NCT06355414](#), [NCT05351541](#)), **Phantomschmerzen nach Amputation** ([NCT05224336](#)), **Migräne** ([NCT04218539](#), [NCT03341689](#)), **Cluster-Kopfschmerzen** ([NCT02981173](#)), **Zwangsstörungen** ([NCT06258031](#), [NCT05546658](#), [NCT05370911](#), [NCT03300947](#)), **Alkohol-Konsumstörungen** ([NCT06235411](#), [NCT06160232](#), [NCT05995769](#), [NCT05421065](#), [NCT05416229](#), [NCT04620759](#), [NCT04141501](#), [NCT02061293](#), [NCT01534494](#)), **Opioidkonsumstörungen** ([NCT06067737](#)), **Methamphetaminkonsumstörungen** ([NCT04982796](#), [NCT02037126](#)), **Kokainkonsumstörungen** ([NCT02037126](#)), **Nikotinkonsumstörungen** ([NCT05452772](#), [NCT01943994](#)), **Reizdarmsyndrom** ([NCT06206265](#)), **Prädemenz (mild cognitive impairment)** ([NCT06041152](#), [NCT04123314](#)), **Anorexia nervosa** ([NCT04661514](#), [NCT04505189](#), [NCT04052568](#)), **Körperdysmorphie Störung** ([NCT04656301](#)), **Autismus-Spektrum-Störung** ([NCT05651126](#)), **emotional instabile Persönlichkeitsstörung** ([NCT05399498](#)), **chronische Suizidgedanken bei behandlungsresistenter depressiver Störung** ([NCT05220410](#)) und **AIDS** ([NCT02950467](#)).

Kurzbeschreibungen einzelner abgeschlossener/publizierter Psilocybin-Studien in Patientinnen und Patienten

Depressive Störungen und Angststörungen

- In einer ersten Pilotstudie an der Universität California Los Angeles wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Psilocybin (ca. 15 mg) zur Behandlung von Angstsymptomen in 12 Teilnehmenden mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht. Es gab keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. Es fanden sich signifikante Reduktionen der Angstsymptomatik (trait scale des 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.
- Eine Machbarkeitsstudie zur Wirkung von Psilocybin bei behandlungsresistenter depressiver Störung wurde am Imperial College in London durchgeführt. Zwölf Teilnehmende 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 Depressivität 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 Angstsymptome (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 Teilnehmenden keine konventionellen Antidepressiva mehr ein (Carhart-Harris et al., 2018). 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). Einen Monat nach der Gabe hatte Psilocybin auch eine positive Wirkung auf die Erkennung von Gefühlen in Gesichtern (Stroud et al., 2017).
- Eine doppelblinde Crossover-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Psilocybin (eine Dosis von 0.3 mg/kg) im Vergleich zu aktivem Placebo (Niacin) bei 29 Patientinnen und Patienten mit Krebs und Angststörungen an der Universität New York ([NCT00957359](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00957359)). Dies ist eine von zwei neueren grösseren 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. (Griffiths et al., 2016) zeitgleich publiziert, zusammen mit zahlreichen insgesamt sehr positiven Kommentaren verschiedener führender psychiatrischen Fachpersonen, sowie Expertinnen 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 Ängstlichkeits- und Depressivitätsmessungen im Gruppenvergleich nach 7 Wochen und vor dem Crossover. Psilocybin bewirkte statistisch signifikante, rasche, starke und anhaltende Verbesserungen von Angstsymptomen, Depressivität und Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Nach Psilocybin zeigten 83% und 14% nach Placebo eine antidepressive Wirkung und 58% zeigten nach Psilocybin gegenüber 14% nach Placebo eine Angstreduktion. Der antidepressive Effekt war auch nach 6 Monaten noch erhalten (ca. 75% der Teilnehmenden zeigten eine anhaltende Besserung) (Ross et al., 2016). Die anhaltenden und positiven Effekte auf Angstsymptome und Depressivität 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 Langzeitbefindlichkeit in anderen Studien 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 psychoseartige Symptome (7%).

- Zeitgleich mit obiger Studie wurden die Resultate einer weiteren wichtigen Studie zur Wirksamkeit von Psilocybin bei 51 Krebserkrankten mit einer Angst- oder depressiven Störung publiziert ([NCT00465595](#)) (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 eine Folgeuntersuchung nach 6 Monaten. Die hohen Dosen Psilocybin reduzierten die Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte und erhöhten die Lebensqualität im Vergleich zu den tiefen Psilocybin-Dosen. Die Verbesserungen waren nach 6 Monaten weiterhin erhalten und bei etwa 80% der Teilnehmenden zeigte sich eine anhaltende Besserung der Depressivitäts- und Angstsymptome. Psilocybin erhöhte akut den Blutdruck und die Herzfrequenz. Der akute Effekt dauerte 6 h. Wieder zeigte sich eine Korrelation zwischen der akuten psychischen Wirkung und den anhaltenden therapeutischen Effekten (Griffiths et al., 2016).
- Eine Studie der Firma Compass Pathways untersuchte die Wirksamkeit einer einmaligen Gabe von Psilocybin bei behandlungsresistenter depressiver Störung. Es handelte sich um eine doppel-blinde Phase 2 Studie mit randomisierter Zuteilung in drei Behandlungsarme: Psilocybin 25 mg, Psilocybin 10 mg und Psilocybin 1 mg (Kontrollgruppe). Der primäre Endpunkt war die Reduktion auf der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) von Baseline bis 3 Wochen nach der Behandlung. Es wurden 79 Teilnehmende in der 25 mg Gruppe, 75 in der 10 mg Gruppe und 79 in der 1 mg Gruppe eingeschlossen. Die mittlere Verbesserung der Scores war -12 für 25 mg, -7.9 für 10 mg und -5.4 für 1 mg. Dabei war der Unterschied zwischen 25 mg und 1 mg signifikant (-6.6, 95% KI -10.2 bis 2.9, $p < 0.001$). Der Unterschied zwischen 10 mg und 1 mg war nicht signifikant. Eine Remission fand sich in 23%, 7% und 6% in der 25, 10 und 1 mg Gruppe nach 3 Wochen. Damit konnte eine Wirksamkeit für Psilocybin 25 mg nach 3 Wochen gezeigt werden. Unerwünschte Wirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Suizidgedanken traten in allen Gruppen gleichermassen auf (Goodwin et al., 2022).
- In einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase 2 Studie wurde die Wirksamkeit von zwei Gaben von Psilocybin (25 mg) im Abstand von 3 Wochen mit der täglichen Gabe des SSRIs Escitalopram über 6 Wochen in Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung verglichen (Carhart-Harris et al., 2021). Alle Teilnehmenden erhielten auch psychologische Unterstützung. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der depressiven Symptomatik (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report, QUIDS-SR-16; Wertebereich 0–27) in der 6. Woche gegenüber Ausgangswerten. Sekundär wurde das Ansprechen (Score-Reduktion $> 50\%$) und Remission (Score < 5) ermittelt. Es wurden 30 Teilnehmende in die Psilocybin-Gruppe und 29 in die Escitalopram-Gruppe eingeschlossen. Die mittlere Score-Reduktion betrug -8.0 in der Psilocybin- und -6.0 in der Escitalopram-Gruppe. Die Differenz zwischen den Gruppen war 2.0 (95% KI, -5.0 bis 0.9). Eine Response trat in 70% in der Psilocybin-Gruppe und in 48% in der Escitalopram-Gruppe auf (Unterschied 22, -3 bis 48%). Zu einer Remission kam es in 57% in der Psilocybin-Gruppe und 28% in der Escitalopram-Gruppe (Unterschied 28%, 2 bis 54%). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich. Zusammenfassend fand sich kein signifikanter Unterschied im antidepressiven Effekt zwischen Psilocybin und Escitalopram, wobei diese Analyse statistisch auch nicht entsprechend ausgelegt war. Die sekundären Endpunkte geben allerdings einen Hinweis auf eine bessere Wirksamkeit von Psilocybin als Escitalopram. Die Beobachtungsdauer war mit 3 Wochen nach

der zweiten Psilocybin-Gabe kurz. Die Daten weisen auf eine mindestens gleich gute Wirksamkeit von Psilocybin und klassischer Antidepressiva hin (Carhart-Harris et al., 2021).

- Eine kleine, randomisierte, mit einer Warteliste kontrollierten Studie an der Johns-Hopkins-Universität untersuchte die Wirkung von Psilocybin bei depressiver Störung (Davis et al., 2021). Es wurden nur Patientinnen und Patienten ohne aktuelle Therapie mit Antidepressiva eingeschlossen. Es wurden 27 Personen in die Studie eingeschlossen und zwar 15 in die sofortige Psilocybin Therapie-Gruppe und 12 in die Wartelisten-Gruppe mit späterer Therapie. Psilocybin wurde zweimalig verabreicht in einer Dosis von 20 mg/70 kg Körpergewicht in der ersten Sitzung und 30 mg/70 kg in der zweiten Sitzung. Die Psilocybin-Gabe erfolgte im Kontext einer begleitenden Psychotherapie von insgesamt etwa 11 Stunden. Der primäre Outcome war die GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) nach 5 und 8 Wochen (1 und 4 Wochen nach Psilocybin) gegenüber Basislinie. Insgesamt beendeten 24 Personen die Studie. Die mittleren Depressions-Scores betrugen 1 und 4 Wochen nach Psilocybin 8.0 resp. 8.5 Punkte in der Psilocybin-Gruppe und 23.8 resp. 23.5 in der Kontrollgruppe. Die Effektstärke war $d=2.2$ (95% KI, 1.4 bis 3.0) und 2.6 (1.9 bis 4.9) nach 5 und 8 Wochen (<0.001 an beiden Zeitpunkten). Es fand sich ein klinisches Ansprechen ($>50\%$ Score-Reduktion) bei 67% und 71% der Teilnehmenden 1 und 4 Wochen nach Psilocybin-Behandlung. Eine Remission fand sich bei 58% eine Woche nach Psilocybin und bei 54% der Teilnehmenden 4 Wochen nach Psilocybin-Gabe. Die Teilnehmenden wurden 12 Monate nach der Psilocybin-Behandlung nachkontrolliert (Gukasyan et al., 2022). Alle 24 Personen nahmen an dieser Follow-up Visite teil. Es fanden sich grosse Reduktionen der depressiven Symptomatik (GRID-HAMD) nach 1, 3, 6 und 12 Monaten mit Effektstärken von $d=2.3$, 2.0, 2.6 und 2.4. Ein klinisches Ansprechen fand sich bei 75% und eine Remission bei 58% der Teilnehmenden nach 12 Monaten (Gukasyan et al., 2022). Zusammenfassend war die Psilocybin-Therapie anhaltend wirksam. Allerdings war die Studie klein und verwendete kein Placebo als Kontrolle.
- Eine grössere randomisierte Phase 2 Studie untersuchte die Wirkung einer einzigen Dosis Psilocybin (25 mg) im Vergleich mit dem aktiven Placebo (Niacin) bei Personen mit depressiver Störung (Raison et al., 2023). Die antidepressive Medikation musste vor der Psilocybin-Gabe ausgeschlichen werden. Es wurde zudem psychologische Unterstützung angeboten. Der Hauptergebnis war die Reduktion der depressiven Symptomatik in der MADRS am Tag 43 im Vergleich zu Basislinie. Es wurden 104 Personen eingeschlossen (51 Psilocybin, 53 Niacin). Die Psilocybin Behandlung senkte den MADRS score im Vergleich zu Niacin um -12.3 (95% KI, -17.5 bis -7.2, $p<0.001$) bis zum Tag 43. Es kam auch zu signifikant mehr klinischem Ansprechen (41.7 vs. 11.4) aber nicht zu signifikant mehr Remissionen (25.0 vs. 9.1) in der Psilocybin- gegenüber der Niacin-Gruppe. Es kam nicht zu schweren unerwünschten behandlungsbezogenen Ereignissen. Psilocybin führte zu mehr unerwünschten Effekten als Niacin. Zusammenfassend war Psilocybin mit einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der depressiven Symptomatik assoziiert (Raison et al., 2023).
- Eine kleine explorative Studie verglich Psilocybin (21 mg/70 kg) mit Placebo in Personen mit depressiver Störung (zuerst Placebo, $n=19$, dann Psilocybin, $n=15$, nach 4 Wochen). Die Ansprechrate war grösser nach Psilocybin ($d=1.02-2.27$) als nach Placebo (0.65-0.99) (Sloshower et al., 2023).
- In der Schweiz wurde an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich eine Studie mit Psilocybin bei Personen mit depressiver Störung durchgeführt (von Rotz et al., 2023). In einem doppelblinden, randomisierten Design wurden 52 Teilnehmende mit einer einzigen moderaten Dosis Psilocybin (15 mg/70 kg) oder Placebo behandelt. Psilocybin reduzierte die depressive Symptomatik (MADRS) 14 Tage nach der Gabe gegenüber Placebo. Eine Ansprechrate fand sich in 58 vs. 15% nach Psilocybin vs. Placebo. Eine Remission fand sich in 54% vs. 12% nach Psilocybin vs. Placebo. Damit zeigte sich zusammenfassend eine Verbesserung der depressiven Symptomatik 14 Tage nach einer moderaten Psilocybin Dosis.

Es wurden verschiedene Metaanalysen zur Wirksamkeit von Psilocybin bei depressiver Symptomatik durchgeführt. Diese sind nachfolgend zusammengefasst:

- Eine Analyse schloss Studien mit Teilnehmenden mit depressiven Störungen ein (einschliesslich behandlungsresistenter depressiver Störung). Die Metaanalyse fand eine hohe Wirksamkeit für Psilocybin im Vergleich von vorher zu nachher oder gegenüber der Kontrollbedingung. Sowohl eine Behandlung mit zwei Dosen wie auch eine Behandlung mit nur einer Dosis Psilocybin waren effektiv, wobei die Behandlung mit zwei Dosen zum Teil stärkere oder länger anhaltende Effekte zeigte (Salvetti et al., 2024).
- Eine Analyse schloss Studien mit Teilnehmenden mit depressiver Symptomatik ein, also auch Studien mit Patientinnen und Patienten mit schweren körperlichen Erkrankungen und depressiven Symptomen. Es fanden sich 10 Studien mit insgesamt 515 Teilnehmende. Die Art der psychologischen Unterstützung wurde kategorisiert in: manualisierte direkte Psychotherapie (n=1), manualisierte nicht-direktive psychologische Unterstützung (n=3), nicht-manualisierte, nicht direktiver psychologische Unterstützung (n=5) und nicht-manualisierte begleitende Psychotherapie (n=1). Die Art der psychologischen Betreuung hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Psilocybin (Chen et al., 2024).
- Eine grosse Netzwerkanalyse schloss Studien ein zur Wirkung von Psilocybin und anderer Psychedelika gegenüber Placebo bei Personen mit depressiven Symptomen ein (Hsu et al., 2024). Zudem wurden Studien eingeschlossen zur Wirkung von Escitalopram vs. Placebo. Diese ermöglichte nicht nur den Wirksamkeitsvergleich von Psilocybin gegenüber Escitalopram innerhalb der Psilocybin-Studie, sondern auch den indirekten Vergleich mit Placebo innerhalb einer Studie mit einem weit eingesetzten Antidepressivum. Zusätzlich ermöglichte es, den Placebo-Effekt durch die Entblindung abzuschätzen und einzubeziehen. Psilocybin in hoher Dosis (≥ 20 mg) war signifikant wirksamer als das Psilocybin-Placebo mit einer Effektstärke $d=0.88$. Psilocybin in hoher Dosis (≥ 20 mg) war auch wirksamer als das Placebo in den Escitalopramstudien mit aber einer geringeren Effektstärke von 0.31. Auch der Vergleich von Psilocybin in hoher Dosis mit einer sehr kleinen Psilocybin-Dosis zeigte eine geringere Effektstärke von 0.51 im Vergleich zur Stärke gegenüber Psilocybin-Placebo. Diese Analysen zeigen, dass Psilocybin in hoher Dosis wirksam ist, die Wirksamkeit wird aber vermutlich durch die Entblindung durch den subjektiven akuten Effekt in den Studien überbewertet. Man muss also von einer geringeren Wirksamkeit der Behandlung ausgehen, wenn man die Placeboeffekte und die Erwartungshaltung miteinbezieht. Die Studie konnte für tiefere Dosen Psilocybin und für andere Psychedelika Effekte zeigen gegenüber dem jeweiligen Psychedelika-Placebo, aber nicht gegenüber Escitalopram. Im Vergleich zu Psilocybin gab es aber auch weniger eingeschlossene Studien (Hsu et al., 2024).
- Eine weitere grössere Studie mit Psilocybin bei depressiver Störung wurde durchgeführt und ist schon abgeschlossen ([NCT04670081](#)). Die Resultate wurden teilweise bereits an Fachkongressen präsentiert. Es liegen aber noch keine Publikationen aller relevanten Daten vor. Zudem haben zwei Phase 3 Studien mit Psilocybin bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung begonnen ([NCT05711940](#), [NCT06564818](#)).

Substanzkonsumstörungen

- Die Sicherheit und Machbarkeit der Verwendung von Psilocybin als Tabak-Rauchstopp Medikament wurde in 15 ansonsten psychiatrisch Gesunden untersucht. 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. Alle Teilnehmenden nahmen an einer Nachkontrolle nach 12 Monaten teil. 67% der Teilnehmenden waren nach 12 Monaten abstinent (Johnson et al., 2016).

- In einer Machbarkeitsstudie an der Universität New Mexiko wurde die Wirkung von Psilocybin bei alkoholabhängigen Patientinnen und Patienten untersucht. Psilocybin (0.3 und 0.4 mg/kg Körpergewicht) wurde 10 Teilnehmenden ohne Kontrollgruppe ein- oder zweimalig verabreicht (Bogenschutz, 2013; Bogenschutz et al., 2015). Begleitend fand eine Psychotherapie mittels motivierender Gesprächsführung (motivational interviewing) statt. 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 angenehmen 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.
- Es gibt bisher nur eine randomisierte und kontrollierte Studie in der die Wirksamkeit von Psilocybin bei Patientinnen und Patienten mit Alkoholkonsumstörungen untersucht wurde (Bogenschutz et al., 2022). Die Studie verabreichte Psilocybin in zwei Sitzungen, zuerst 25 mg/70 kg Körpergewicht und dann 25–40 mg/70 kg in der zweiten Sitzung. Als Placebo wurde Diphenhydramin (50–100 mg) verwendet. Es wurden 95 Personen eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit der Tage mit starkem Alkoholkonsum über einen Zeitraum von 32 Wochen. In der Psilocybin-Gruppe gab es 9.7% Tage mit starkem Konsum und in der Kontrollgruppe 23.6% Tage mit einem Unterschied von 13.9% (95% KI 3.0 bis 24.7, $p=0.01$). Auch der durchschnittliche Konsum war tiefer in der Psilocybin-Gruppe. Es gab keine schweren unerwünschten Ereignisse.
- Eine systematische Review zu Psilocybin und Substanzkonsumstörung fand vier Studien bei 151 Patientinnen und Patienten. Es wurde also noch eine kleine Studie mehr als oben beschrieben eingeschlossen. Drei Studien betrafen Alkoholkonsumstörungen und eine Studie betraf Tabakrauchen. Nur eine der Studien verwendete ein randomisiertes Placebo-kontrolliertes Design (van der Meer et al., 2023). Es sind also mehr moderne kontrollierte Studien zu Substanzkonsumstörung nötig. Verschiedene Studien dazu sind aktuell laufend (van der Meer et al., 2023).
- Eine systematische Review und Meta-Analyse fasste die Wirksamkeit von Psychedelika bei Patienten mit Alkoholkonsumstörungen zusammen. Es fanden sich drei randomisiert-kontrollierte Studien mit LSD und eine mit Psilocybin. Die Wahrscheinlichkeit einer Abstinenz oder signifikanten Reduktion des Alkoholkonsums war in der Psychedelika-Gruppe grösser als in der Placebo-Gruppe (Odds Ratio (OR) 2.16, 95% KI, 1.26 bis 3.69) (Sicignano et al., 2024).
- An der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich wurde eine Studie mit Psilocybin bei Alkoholkonsumstörungen abgeschlossen ([NCT04141501](#)). Die Daten sind aber noch nicht publiziert.
- An der Johns-Hopkins-Universität wurde die Wirksamkeit von Psilocybin (30 mg/70 kg Körpergewicht) mit Nikotinpflaster bei 82 Tabakraucherinnen und -rauchern verglichen. Die Allokation war randomisiert, die Behandlung open-label. In beiden Gruppen wurde eine 13-wöchige manualisierte kognitive Verhaltenstherapie für den Rauchstopp angeboten. Beim der 6-Monate Folgebefragung waren die Abstinenzraten 40.5% für Psilocybin und 10% für Nikotinpflaster (OR 6.1, 95% KI, 2.0 bis 23, $p=0.003$). Keine der Behandlungen führte zu schweren unerwünschten Ereignissen ([Mendeley Data](#), [NCT01943994](#)).
- Mehrere Studien zu Substanzkonsumstörungen sind aktuell in Durchführung, noch nicht abgeschlossen oder die Resultate sind noch nicht publiziert. Diese Studien betreffen Alkoholkonsumstörungen ([NCT06235411](#), [NCT06160232](#), [NCT05995769](#), [NCT05421065](#), [NCT05416229](#), [NCT04620759](#), [NCT04141501](#), [NCT02061293](#), [NCT01534494](#)),

Opioidkonsumstörungen ([NCT06067737](#)), Methamphetaminkonsumstörungen ([NCT04982796](#)), Kokainkonsumstörungen ([NCT02037126](#)) und Nikotinkonsumstörungen ([NCT05452772](#), [NCT01943994](#)).

Zwangsstörungen

- An der Universität Arizona Tucson, wurden 9 Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen 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 bis 100% Reduktion in der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, YBOCS). Die Verträglichkeit von Psilocybin war gut (Moreno et al., 2006) ([NCT03300947](#)).
- Die PsilOCD Studie des Imperial College London ([NCT06258031](#)) rekrutiert geplante 20 Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen für eine Behandlung mit Psilocybin (zweimalig 10 mg).
- Eine Studie an der Yale Universität rekrutiert geplante 30 Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen für eine Behandlung mit zwei Dosen Psilocybin (25 und 30 mg) ([NCT05370911](#)). Eine Warteliste wird als Kontrollgruppe verwendet.
- Eine Studie an der Johns-Hopkins-Universität rekrutiert geplante 30 Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen für eine Behandlung mit zwei Dosen Psilocybin (20 und 30 mg) ([NCT05546658](#)). Eine Warteliste wird als Kontrollgruppe verwendet.

Essstörungen

- An der Universität California San Diego wurde eine Machbarkeitsstudie zur Anwendung von Psilocybin bei Anorexia nervosa durchgeführt (Peck et al., 2023). Es handelte sich um eine open-label Studie bei 10 Patientinnen. Die Teilnehmerinnen wurden einmalig mit 25 mg Psilocybin behandelt mit zusätzlicher psychologischer Unterstützung. Das Hauptziel war die Beurteilung von Sicherheit und Machbarkeit. Bezüglich erster Wirksamkeitsdaten ging es primär um Effekte auf die Psychopathologie und nicht um das Körpergewicht. Es zeigten sich keine klinisch signifikanten unerwünschten Veränderungen der Vitalzeichen, des Elektrokardiogramms oder der Suizidalität. Zwei Patientinnen zeigten akute asymptomatische Hypoglykämien mit spontaner Erholung. Unerwünschte Effekte waren mild und vorübergehend. Bezüglich Wirksamkeit fanden sich nach Psilocybin verminderte Sorgen bezüglich des Körpergewichts und der Körperform, sowie ein Trend für weniger Sorgen bezüglich des Essens und Gewichts. Zudem fanden sich Verbesserungen der Psychopathologie bezüglich der Essstörung und auch eine Reduktion von Angstsymptomen (STAI). Die Behandlung führte nicht zu einer Veränderung des Body Mass Index. Die Patientinnen erachteten die Behandlung als sinnvoll. Sie stellen auch in 70% eine Verbesserung der Lebensqualität fest. Bei 90% der Teilnehmerinnen stieg der Optimismus bezüglich ihrer Lebenspläne (Peck et al., 2023); ([NCT04661514](#)).
- Eine Pilotstudie am Imperial College London zu Psilocybin als Behandlung der Anorexia nervosa wurde abgeschlossen ([NCT04505189](#)). Die Resultate sind noch nicht veröffentlicht.
- Eine Studie zur Wirkung von Psilocybin bei Anorexia nervosa wurde an der Johns-Hopkins-Universität durchgeführt ([NCT04052568](#)). Die Resultate sind noch nicht veröffentlicht.

Kopfschmerzen und chronische Schmerzen

- An der Yale Universität wurde die Wirkung von Psilocybin bei Migräne untersucht (Schindler et al., 2021) ([NCT03341689](#)). Die kleine Studie verwendete ein doppelblindes Placebo-

kontrolliertes cross-over Design. Zehn Migräne-Patientinnen und Patienten erhielten Placebo 10 mg Psilocybin/70 kg Körpergewicht im Abstand von 2 Wochen. In den 2 Wochen nach Psilocybin waren die wöchentlichen Migräne-Tage um -1.65 (95% KI, -2.53 bis -0.77) Tage/Woche gegenüber Baseline reduziert und signifikant häufiger als nach Placebo (-0.15, 95% KI, -1.13 bis 0.83, $p=0.003$). Psilocybin wurde gut vertragen und es kam nicht zu schweren unerwünschten Ereignissen (Schindler et al., 2021).

- Eine weitere randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an der Yale Universität untersuchte die Wirkung von repetitiven Gaben von Psilocybin (10 mg dreimalig) vs. Placebo (Diphenhydramin 25 mg) bei Patientinnen und Patienten mit Migräne in einem Parallel-Design bis 2 Monate nach der zweiten Behandlung ([NCT04218539](#)). Dazu sind noch keine Daten publiziert.
- Eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirkung von Psilocybin bei Cluster-Kopfschmerz ([NCT02981173](#), (Schindler et al., 2022)). Psilocybin wurde in einem einmaligen Pulse-Regime (bestimmte Zeitabstände) in einer Dosis von 10 mg/70 kg Körpergewicht dreimalig alle 5 Tage verabreicht. Daten von 14 Patientinnen und Patienten konnten analysiert werden. Es fand sich eine nicht-signifikante Reduktion der Attacken-Häufigkeit im Vergleich zu inaktivem Placebo. In den 3 Wochen nach dem Start des Puls-Regimes fand sich eine Reduktion der Häufigkeit der Attacken von 0.03 (95% KI, -2.6 bis 2.6) Attacken pro Woche unter Placebo (Baseline: 8.9, 95% KI, 3.8 bis 14) und -3.2 (95% KI, -8.3 bis 1.9) Attacken pro Woche unter Psilocybin (Baseline 9.6, 95% KI, 5.6 bis 13.6, $p=0.251$). Die Effektstärke gegenüber der Baseline war moderat ($d=0.69$). Die Effektstärke war klein bei episodischen Schmerzen ($d=0.35$) und gross bei chronischen Schmerzen ($d=1.25$). Bei chronischen Schmerzen blieb die Effektstärke hoch ($d=0.81$) über die 8-wöchige Messperiode. Nach frühestens 6 Monaten konnte eine weitere Pulse-Behandlung erfolgen. Zehn Teilnehmende schlossen diese Studien-Verlängerung ab. In den 3 Wochen nach Start der erneuten Pulse-Behandlung mit dreimalig Psilocybin fand sich eine Reduktion der Attacken-Häufigkeit gegenüber Baseline (18.4, 95% KI, 8.4 bis 28.4) auf 9.8 (4.3 bis 15.2) Attacken pro Woche ($p=0.013$, $d=0.97$) (Schindler et al., 2024).
- An der Yale Universität wird zudem der Effekt von Psilocybin auf posttraumatische Kopfschmerzen geprüft ([NCT03806985](#)).
- Eine Studie untersucht den Nutzen von Psilocybin bei Tumorschmerzen ([NCT06001749](#)) und bei Palliativpatientinnen und -patienten ([NCT04754061](#)). Weitere aktuell untersuchte Indikationen sind Fibromyalgie ([NCT06368492](#), [NCT05128162](#)), Rückenschmerzen ([NCT06355414](#), [NCT05351541](#)), Phantomschmerzen nach Amputation ([NCT05224336](#)) und Reizdarmsyndrom ([NCT06206265](#)).

PTBS

- Zur Wirksamkeit von Psilocybin bei PTBS laufen verschiedene Studien. An der Ohio State Universität wird Machbarkeit und Sicherheit von zwei Dosen Psilocybin untersucht bei Militärveteraninnen und -veteranen mit PTBS ([NCT05554094](#)).
- An der Johns-Hopkins-Universität wird ebenfalls die Machbarkeit und Sicherheit von Psilocybin untersucht bei Patientinnen und Patienten mit PTBS, welche bereits mit einem SSRI behandelt werden ([NCT06407635](#)).
- Eine Phase 2 open-label Studie primär zur Sicherheit und sekundär zur Wirksamkeit von Psilocybin (25 mg) bei 22 Patientinnen und Patienten mit schwerer PTBS wurde von der Firma Compass Pathways abgeschlossen ([NCT05312151](#)). Teilnehmende mit komplexer PTBS oder weiteren schweren psychiatrischen Störungen wurden nicht eingeschlossen. Die Behandlung war sicher bis 12 Wochen nach Psilocybin-Gabe. Unerwünschte Wirkungen von Psilocybin waren Kopfschmerzen (50%), Übelkeit (36%), Weinen (27%) und Müdigkeit (27%). Bei zwei Teilnehmenden mit vorbekannter früherer Suizidalität kam es zu vorübergehenden

Suizidgedanken. Es fand sich eine relevante und anhaltende Reduktion der PTBS-Symptomatik (CAPS-5 Score Reduktion von 10 Punkten nach 4 Wochen und von 30 Punkten nach 12 Wochen). Eine klinische Ansprechrate fand sich bei 77% und eine Remission bei 54% der Teilnehmenden nach 12 Wochen ([compasspathways](#)). Damit gibt es neben MDMA auch für Psilocybin nun erste Studienevidenz für eine Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit PTBS. Die Daten sind noch nicht vollständig veröffentlicht. Zudem fehlen randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien zur Anwendung von Psilocybin bei PTBS.

Prädemenz (mild cognitive impairment)

- Am Centre for Addiction and Mental Health in Toronto, Kanada untersucht eine Placebo-kontrollierte Phase 2 Studie die Wirkung von zwei Dosen Psilocybin (25 mg im Abstand von 1 Woche) bei geplant 60 Patientinnen und Patienten mit Prädemenz. Als primärer Endpunkt wird die synaptische vesikuläre Dichte mittels PET gemessen. Zudem werden Kognition, Gedächtnis und Exekutivfunktion über 3 Jahre geprüft ([NCT06041152](#)).
- Eine weitere open-label Pilotstudie an der Johns-Hopkins-Universität untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Psilocybin (15 mg/70 kg und 25 mg/70 kg 2 Wochen später) bei geplant 20 Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder früher Alzheimer-Erkrankung mit komorbider depressiver Störung. Bezüglich der Wirksamkeit wird primär die Verbesserung der depressiven Symptomatik über 6 Monate geprüft ([NCT04123314](#)).

Autismus-Spektrum-Störung

- Eine experimentelle Studie am King's College London untersucht die Wirkung von Psilocybin in Erwachsenen mit und ohne Autismus-Spektrum-Störung. Die Studie plant den Einschluss von 70 Personen. Primär wird untersucht, ob die Behandlung mit Psilocybin (2 und 5 mg und Placebo) die Hirnfunktion (fMRI, Magnetresonanztomographie, Elektroenzephalogramm und sensorische Tests) bei Personen mit und ohne Autismus-Spektrum-Störung unterschiedlich beeinflusst ([NCT05651126](#)). Ein therapeutischer Nutzen wird primär noch nicht geprüft.

Persönlichkeitsstörungen

- An der Universität Chicago untersucht eine kleine Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von Psilocybin (25 mg) bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung und emotional instabiler Persönlichkeitsstörung ([NCT05399498](#)). Zur Behandlung von Persönlichkeitsstörungen gibt es noch keine neuen kontrollierten Studien.

DMT/Ayahuasca-Studien bei gesunden Versuchspersonen (Phase 1)

Erste Untersuchungen zu **DMT** wurden in den 1950er Jahren durchgeführt. Methodologisch gute Arbeiten wurden jedoch erst später erstellt (Gallimore & Strassman, 2016). R. Strassman untersuchte die Wirkung von intravenös verabreichtem DMT (0.05–0.4 mg/kg Körpergewicht) bei 12 gesunden Versuchspersonen in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie an der Universität New Mexico, Albuquerque (Strassman & Qualls, 1994; Strassman et al., 1994). Die Effekte zeigten sich innert 1–2 min, kulminierten nach ca. 3 min und dauerten maximal 15–30 min (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 min vorhanden. Relevante psychische Effekte konnten nur mit mindestens 0.2 mg/kg Körpergewicht 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 „ziel-gesteuerte“ Verabreichung wurde als Pharmakinetik-Model bereits wissenschaftlich beschrieben (Gallimore & Strassman, 2016), aber klinisch erst vor kurzem untersucht (Vogt et al., 2023). Für eine therapeutische Anwendung ist dies sehr interessant, da die Wirkstärke und Dauer nach Wunsch eingestellt werden könnten, während dem die orale Gabe von Psilocybin (6 h), LSD (12 h), DMT mit Harmin in Ayahuasca (6 h) oder Meskalin (12 h) zu einer dosisabhängig deutlich längeren Wirkung führt und schwieriger zu stoppen ist. Theoretisch kann die Wirkung von einem serotonergen Halluzinogen mit der Gabe eines Medikamentes, welches den 5-HT_{2A} Rezeptor blockiert (Ketanserin oder atypische Antipsychotika) blockiert oder aufgehoben werden (Preller et al., 2018; Preller et al., 2017; Vollenweider et al., 1998b). Dies wurde mittlerweile auch in einer klinischen Studie gezeigt (Becker et al., 2023). DMT kann als freie Base auch nach Vaporisierung inhaliert werden, mit ebenfalls kurz dauernder Wirkung (Gallimore & Strassman, 2016). 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 min. 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). In einer kleinen Studie in London wurde bei 13 gesunden Personen DMT als Bolus in einer Dosis von 7–20 mg über 30 sec verabreicht (Timmermann et al., 2018a). Die Wirkung trat nach 30 sec ein, erreichte ihren Höhepunkt nach 2–3 min und dauerte maximal 20 min. In den letzten Jahren wurden mehrere Untersuchungen mit DMT zwecks Dosisfindung durchgeführt (D'Souza et al., 2022; Luan et al., 2024; Routledge & Erritzoe, 2023; Vogt et al., 2023). Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 1 Studie in Basel untersuchte den Effekt von Infusionen (0.6 und 1.2 mg/min über 90 min) mit und ohne einen anfänglichen Bolus (15 oder 25 mg über 1 min) bei 27 gesunden Versuchspersonen (Vogt et al., 2023). Dabei konnte mit der Infusion von DMT ein angenehmer subjektiver Effekt erzeugt und über 90 min stabil gehalten werden bei leichtem Anstieg der DMT-Plasmakonzentrationen über diese Zeit. Nach Stoppen der Infusionspumpe normalisierte sich der Zustand der Versuchspersonen innert weniger Minuten. Die Verträglichkeit und Sicherheit dieser DMT-Anwendung war sehr gut. Die akute Wirkung der DMT-Boli wurden im Gegensatz zur jener der Infusion als sehr intensiv beschrieben mit insgesamt schlechter Verträglichkeit (Vogt et al., 2023). In der Folge wurde daher die Infusion bei 22 Personen in einer randomisierten kontrollierten Studie in Basel weiter untersucht inklusive eines weiteren Dosisbereichs (0, 0.6, 1.2, 1.8, und 2.4 mg/min) ([NCT05384678](#)). Zudem konnten die Versuchspersonen nach der randomisierten Phase selbst mit DMT eindosieren und die Dosis zweimalig erhöhen oder senken während einer 3-stündigen Verabreichung. Die DMT-Infusion war gut verträglich bis 1.8 mg/min, wo sich auch ein Deckeneffekt für die angenehme Wirkung zeigte. Die 2.4 mg/min Dosis wurde als sehr stark beschrieben und löste mehr Angst aus. Bei der Selbstdosierung wurde im Mittel auch die 1.8 mg/min Dosis gewählt und die Verträglichkeit war dabei sehr gut. Die Daten der Studien sind noch nicht publiziert. Die Bolus-DMT Administration (5–25 mg) wird zurzeit in Basel auch weiter untersucht ([NCT05695495](#)). Zudem wird die akute analgetische Wirkung von DMT im Vergleich mit Ketamin in einem Schmerzmodel bei gesunden Personen untersucht ([NCT06180759](#)).

Neben den Studien zur Wirkung von reinem intravenösem DMT gibt es mehrere Studien zur akuten Wirkung von **Ayahuasca** bei gesunden Personen (de Araujo et al., 2012; Dos Santos et al.,

2012; Dos Santos et al., 2011; Riba et al., 2002b; Riba et al., 2006). Hier ist die Wirkung länger und dauert über ca. 6 h an. 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), ein mögliches Korrelat für eine antidepressive Wirkung, wie auch für LSD und Psilocybin gezeigt wurde. Ayahuasca führte in den Studien bei Gesunden oder Patientinnen und Patienten nicht zu schweren unerwünschten Ereignissen.

Studien mit Reinsubstanz **DMT in Kombination mit Harmin** sind an der Universität Zürich durchgeführt worden (Aicher et al., 2023). Dabei wurde DMT oral oder nasal verabreicht nach Gabe von Harmin um die Bioverfügbarkeit von oralem DMT zu erhöhen und den Abbau zu vermindern. In einer nicht-randomisierten open-label Studie bei 10 Versuchspersonen wurden vier Dosierungen und zwei Administrationen (oral, nasal) untersucht. DMT wurde in einer oralen Dosis von 30 mg und 50 mg als orodispersible Tablette geprüft. Nasal wurde DMT in Einzeldosen von 5-10 mg mit einer totalen Dosis bis 90 mg als Spray verabreicht. Mit diesen Anwendungen konnten subjektive psychedelische Effekte über 6 h ausgelöst werden (Dornbierer et al., 2023). In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde DMT nasal (bis 100 mg) nach Harmin-Gabe mit Harmin alleine und Placebo bei 31 gesunden Männern verglichen. Die DMT-Harmin-Kombination war psychoaktiv und gut verträglich mit positiven anhaltenden Effekten (Aicher et al., 2023). Die Kombination DMT-Harmin wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie bei 40 gesunden Personen während Meditation im naturalistischen Gruppen-Setting (Retreat) untersucht. DMT-Harmin verstärkte mystische Erlebnisse und psychologische Einsichten im Vergleich mit Placebo (Meling et al., 2024). Die DMT-Harmin Kombination scheint eine ähnliche akute Wirkung zu haben wie Ayahuasca oder orales Psilocybin. Im Gegensatz zu intravenösem DMT ist der Effekt bei oraler Gabe unter Harmin akut länger andauernd und kann nicht sistiert werden. Zudem müssten in der klinischen Anwendung SSRIs wegen der Gabe des MAO-Hemmers Harmin mindestens zwei Wochen vor Anwendung der DMT-Harmin Kombination gestoppt werden. Bei einer intravenösen DMT-Therapie oder bei oraler Gabe von Psilocybin oder LSD wäre das nicht notwendig. Der Nutzen der oralen/nasalen DMT-Verabreichung ist aktuell noch offen.

DMT/Ayahuasca-Studien bei Patientinnen und Patienten (Phase 2)

Beobachtungsstudien zeigen eine Besserung von Angst-, Depressivitäts- und Abhängigkeitssymptomen nach rituellem Ayahuasakonsum (Dos Santos et al., 2016a). Antidepressive und anxiolytische Effekte zeigten sich nach einmaliger Einnahme von Ayahuasca bei 17 Personen mit depressiver Störung in einer kleinen open-label Studie (Osorio et al., 2015; Sanches et al., 2016). In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten brasilianischen Studie bei 29 Teilnehmenden mit behandlungsresistenter depressiver Störung führte eine Einzeldosis Ayahuasca gegenüber Placebo eine Woche nach Gabe zu einer signifikanten Reduktion der HAMD/MADRS Depressions-Scores. 64% der Teilnehmenden 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) (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., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019).

Eine intravenöse DMT-Bolusgabe wurde an der Yale Universität bei sieben Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung untersucht (D'Souza et al., 2022). Die kleine Pilot-Studie verwendete ein open-label Design mit einer Gabe von 0.1 mg/kg und 0.3 mg/kg DMT als Bolus. Die Verträglichkeit war gut. Bei den Teilnehmenden zeigte sich eine Reduktion der depressiven Symptomatik (HAMD-17 Score Reduktion um -4.5 Punkte, 95% KI -7.8 bis 1.2, $g=0.75$) am Tag nach der Gabe von 0.3 mg/kg DMT (D'Souza et al., 2022). Die Firma Small Pharma zeigte ebenfalls eine Wirkung von DMT bei depressiver Störung in zwei kleinen Phase 2a Studien (Routledge, 2024; Routledge & Erritzoe, 2023). Es wurden noch keine Placebo-kontrollierten Phase 2b Studie mit DMT bei Patientinnen und Patienten abgeschlossen. In Basel ist eine weitere Studie mit DMT bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung geplant.

Zusammenfassung zum Stand der Forschung

MDMA

Der Stand der Forschung mit Psychedelika und MDMA ist oben detailliert beschrieben und wird hier zusammengefasst und bewertet. Zu MDMA gibt es Studiendaten von Phase 2 und Phase 3 Studien zur Wirksamkeit bei PTBS. Eine Zulassung liegt aber noch nicht vor. Andere Indikationen sind für MDMA kaum erforscht. Möglich ist jedoch eine Wirkung bei Alkoholkonsumstörungen, Autismus-Spektrum-Störung, sozialer Angststörung und depressiver Störung. Es gibt langjährige und gute moderne Forschung bei gesunden Personen mit MDMA. Diese Untersuchungen zeigen eine hohe Sicherheit der Anwendung im kontrollierten Rahmen. Zudem ist MDMA in Bezug auf Interaktionen mit anderen Medikamenten und pharmakogenetischen Faktoren gut untersucht. MDMA aktiviert den Kreislauf und kann gefährliche körperliche unerwünschte Wirkungen wie insbesondere Hyperthermie, schwere Hyponatriämie oder Leberschäden zeigen. Diese gefährlichen Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Versuchen jedoch nicht beobachtet (Vizeli & Liechti, 2017). Die kardiovaskuläre Belastung bei Personen mit einer Herz-Kreislaufkrankung ist aber noch ungenügend untersucht. Die körperlichen Effekte von MDMA sind klar stärker als bei LSD oder Psilocybin und z.B. bei älteren Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu beachten (Vizeli & Liechti, 2017). Die für hohe Dosen MDMA beschriebene Neurotoxizität ist bei der therapeutischen Anwendung in moderaten Dosen und oftmals längeren Behandlungsintervallen mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Problem. Allerdings sind grössere Studien resp. Studien nach Markzulassung nötig, um insbesondere seltene unerwünschte Wirkungen von MDMA noch besser zu beschreiben. Der Wirksamkeitsnachweis für PTBS ist mit zwei Phase 3 Studien gut. Die Wirksamkeit bei depressiver Störung und weiteren Indikationen muss aber noch gezeigt werden. Unklar ist auch das Zusammenspiel von MDMA und Psychotherapie. Es ist nicht klar, ob MDMA primär die Wirksamkeit einer Psychotherapie verstärkt resp. wieviel zusätzliche Psychotherapie für die Wirksamkeit von MDMA nötig ist. Dieser Punkt ist bei der MDMA-Zulassung speziell relevant, da gegenüber den Studien mit Psychedelika wie Psilocybin und LSD in den bisherigen Zulassungsstudien mehr psychologische Unterstützung angeboten wurde. Die Rolle der Psychotherapie könnte also bei MDMA während der akuten Wirkung wichtiger sein als bei den Psychedelika, welche zum Teil mit nur minimaler oder keiner Psychotherapie in Studien untersucht wurden. Diese Punkte sind zurzeit noch offen. Die Anwendungsdaten zu MDMA aus der Schweiz zeigen ein gutes Nutzen-Risikoprofil bei PTBS, bei der MDMA hauptsächlich angewendet wurde (2014–2019). Zusätzliche Anwendungen waren: depressive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Autismus-Spektrum-Störung, soziale Angststörungen etc. Es ist davon auszugehen, dass die

beschränkte medizinische Anwendung von MDMA international zunehmen wird. Aktuell sind Behandlungen mit MDMA ausserhalb von Studien in der Schweiz, in Kanada und in Australien möglich, wobei in Australien die Anwendung auf die Indikation PTBS beschränkt ist. Eine Indikationsausweitung auf andere Störungen analog zu den Anwendungen in der Schweiz (wie soziale Angststörung, Autismus-Spektrum-Störung, depressive Störung, Substanzkonsumstörung u.a.) ist möglich. Die Zulassung von MDMA als Medikament ist in den USA per 2028 und in Europa wohl nicht vor 2030 zu erwarten.

LSD

Zu LSD gibt es insgesamt deutlich mehr Humanforschung als zu Psilocybin und DMT. Studien aus den 1960–70er Jahren weisen vor allem auf eine mögliche Wirksamkeit bei depressiven Störungen, Angststörungen (mit/ohne Krebs) und Substanzkonsumstörungen wie Alkoholabhängigkeit, sowie Persönlichkeitsstörungen hin. In den letzten Jahren wurden moderne Phase 2 Studien mit LSD bei Personen mit Angststörungen, depressiven Störungen und Cluster-Kopfschmerzen durchgeführt. Zudem gibt es zahlreiche moderne Studien zur Wirkung von LSD bei gesunden Versuchspersonen, welche Effekte beschreiben, die während der PAT potentiell therapeutisch nützlich sind (mehr Offenheit, Vertrauen, Angstreduktion, 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). Insbesondere zeigen die modernen Untersuchungen, dass LSD in einem sicheren Rahmen und mit entsprechender Betreuung körperlich sicher und psychologisch relativ sicher eingesetzt werden kann. Die Studien geben dabei auch Hinweise auf die korrekte Dosierung und mögliche Gefahren. Die Auswertungen von Daten der beschränkten medizinischen Anwendung in der Schweiz (1988–1993 sowie 2014–2019) zeigten, dass der Einsatz sicher ist. Es wurden vor allem Patientinnen und Patienten mit Angststörungen und depressiven Störungen behandelt, aber auch Einzelfälle mit Zwangsstörungen, dissoziativen Störungen, Kopfschmerzen und PTBS. 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. Es gibt keine relevanten bekannten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen LSD und Psilocybin in der Behandlung der üblichen Indikationen (Angststörungen, depressive Störungen, Cluster-Kopfschmerzen). Bezüglich der beschränkten Anwendung der Substanzen in der Schweiz sind diese beiden Psychedelika als gleichwertig zu sehen und beide sind für diese Anwendung verfügbar. Die Firma Mind Medicine Inc. strebt die Marktzulassung von LSD für die Behandlung von Angststörungen und depressiven Störungen an. Die Zulassung von LSD als Medikament ist in den USA per 2028 und in Europa wohl nicht vor 2030 zu erwarten.

Psilocybin

Zu Psilocybin liegen etwas mehr moderne Studiendaten vor als zu LSD. Mehrere Phase 2 Studien wurden abgeschlossen zur Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung. Phase 3 Studien laufen. Zudem gibt es erste Phase 2 Studiendaten zur Anwendung bei Alkohol- und Nikotinkonsumstörung. In gesunden Versuchspersonen gibt es viele eher akademische, experimentelle Studien, welche die Sicherheit von Psilocybin dokumentieren. Allerdings sind nur wenige Studien zur klinischen Pharmakologie (Metabolismus, Interaktionen) vorhanden. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Mehrere Firmen streben die Marktzulassung von

Psilocybin für depressive Störungen an (Compass Pathways, Usona, Cybin) und die ersten Phase 3 Studien sind angelaufen. Die Zulassung von Psilocybin als Medikament ist in den USA per 2028 und in Europa wohl nicht vor 2030 zu erwarten.

DMT

Ayahwasca wird verbreitet eingenommen, jedoch gibt es noch relativ wenig Forschungsdaten dazu, insbesondere kaum Daten zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten. In den letzten Jahren wurde zunehmend synthetisches DMT untersucht. Es gibt erste Daten zur Wirksamkeit von intravenösen kurzen DMT-Infusionen bei Personen mit depressiver Störung. Dazu gibt es akademische Forschung und erste Studien der Industrie (Small Pharma). Die intravenöse Anwendung von DMT ist wegen der kurzen Behandlungsdauer und guten Steuerbarkeit interessant. Es bräuchte jedoch noch einen Wirksamkeitsnachweis in Placebo-kontrollierten Studien. Es ist noch unklar, ob DMT mit einer nur kurzen Wirkung (z.B. 1 h) vergleichbar wirksam ist wie eine Anwendung von Psilocybin oder LSD mit deutlich längerer akuter Wirkung und längerem Bedarf an Überwachung. Sollten weitere Studien eine Wirksamkeit von DMT bei Personen mit depressiver Störung zeigen, könnte eine beschränkte medizinische Anwendung in der Schweiz thematisiert werden. Dies wäre in den nächsten 2–3 Jahren denkbar. Die Anwendungen dürften grundsätzlich ähnlich sein wie für LSD oder Psilocybin.

Forschungsfragen

Nachdem die Zulassung von MDMA trotz zweier Phase 3 Studien nicht gesprochen wurde, wird die Studienqualität und die Anforderungen an die Evidenz zur Wirksamkeit vermehrt diskutiert. Die Zulassungsbehörden haben Empfehlungen zu verschiedenen Aspekten der Planung von Studien verfasst (Butlen-Ducuing et al., 2023; EMA, 2024; FDA, 2024; Lemarchand et al., 2024). Nachfolgend werden einige Punkte zusammengefasst, da sie für die Bewertung der Evidenz zur Wirksamkeit und auch für die weitere Forschung wichtig sind.

Empfehlungen der FDA und European Medicines Agency (EMA) für Studien mit Psychedelika

Die nachfolgenden Empfehlungen sind primär für die Planung der Dossiers für die Marktzulassung konzipiert (Butlen-Ducuing et al., 2023; EMA, 2024; FDA, 2024; Lemarchand et al., 2024), sind jedoch auch für die aktuelle beschränkte Anwendung meist von Interesse.

Charakterisierung der klinischen Pharmakologie

- Medikament-Interaktionsstudien
- Erfassung der interindividuellen Variabilität im Metabolismus wegen Alter, Geschlecht, Essen etc.
- Zusammenhang von Dosis und Wirkung
- Zusammenhang von akutem Erlebnis und Langzeitwirkung

Studiendesign

- Berücksichtigung der funktionellen Entblindung mittels unabhängiger, verblindeter Messung der klinischen Resultate (unabhängige Rater)
- Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne Psychedelika Vorerfahrung
- Regelmässige Beurteilung der Erwartung der Patientinnen und Patienten
- Verwendung aktiver Placebos

- Verbindung der Evidenz von Dosis-Wirkungs-Daten und Daten von Studien mit inaktivem Placebo (Triangulation)
- Evaluation der Effekte über mindestens 12 Wochen und Monitoring der Symptome bezüglich Rückfälle über ein Jahr

Sicherheit

- Identifizierung und Management von unerwünschten Wirkungen
- Festlegung der Voraussetzungen für das Monitoring vor, während und nach Studien
- Ausschluss von vorbestehenden Krankheiten (Herzklappen oder pulmonale Hypertonie) und Abschätzung bezüglich 5-HT_{2B} rezeptorvermittelter unerwünschter Wirkungen (Echokardiographie)
- Evaluation des Missbrauchspotenzials
- Verhinderung von Überdosierungen

Etablierung, dass die Studienwirkung nicht von psychotherapeutischen Komponenten abhängt

- Um Entblindung zu vermeiden, sollte eine klare Trennung vorgenommen werden zwischen Betreuungspersonen der psychedelischen Sitzung und jenen Therapeutinnen und Therapeuten, welche die Nachbetreuung (Psychotherapie) übernehmen
- Hohe Erwartungen sollten durch die Psychotherapie nicht weiter erhöht werden
- Vergleich der Wirkung von Psychedelika mit Psychotherapie/psychologischem Support ohne Psychedelika (faktorielle Designs: PAT vs. Psychotherapie vs. PAT + Psychotherapie vs. Placebo etc.)
- Exploration der anhaltenden Wirkung und des Bedarfs für weitere Behandlungen/weitere Psychotherapie mit/ohne zusätzlicher antidepressiver/pharmakologischer Therapie

Bedeutung der akuten subjektiven psychedelischen Wirkung

Die klassischen serotonergen Psychedelika und MDMA sind nicht die ersten psychoaktiven Substanzen welche medizinisch angewendet werden könnten. Ketamin, welches auch als atypisches Psychedelikum bezeichnet wird, wird bereits eingesetzt und hat als Nasenspray die Marktzulassung für die Anwendung für behandlungsresistente depressive Störungen. Ketamin hat hier also eine gewisse Vorreiterrolle. Ketamin wird mit Intervallen intravenös off-label verwendet und führt ähnlich der Psychedelika zu akuten subjektiven Substanzeffekten und zeigt auch einen raschen Wirkungseintritt. Interessant ist hier die Frage der akuten subjektiven Wirkung, deren Bewertung (therapeutisch erwünscht vs. als Nebenwirkung unerwünscht) und die mögliche Assoziation mit der therapeutischen erwünschten antidepressiven Wirkung. Die akute subjektive Wirkung von Ketamin ist dabei ähnlich jener der Psychedelika, wenn auch eher weniger angenehm (mehr dissoziativ, mehr angstinduzierend). Auch für Ketamin gibt es, wie bei den klassischen Psychedelika, Hinweise auf eine Assoziation der akuten Wirkung mit dem längerfristigen Ansprechen (Reissmann et al., 2023; Stocker et al., 2022; Stocker et al., 2021). Beim Ketamin-Nasenspray kommt es nur zu geringen subjektiven dissoziativen Effekten und diese werden von der Herstellerfirma eher als unerwünschte Wirkung betrachtet und eine Assoziation mit der Wirksamkeit sei nicht festgestellt worden. Allerdings hat man bei der Entwicklung von Ketamin die akute subjektive Wirkung nicht als erwünscht erachtet. Die Akuteffekte wurden auch nicht mit den psychometrischen Instrumenten erfasst, welche in der Psychedelika-Forschung Standard sind (5-Dimensional Altered States of Consciousness Scale [5D-ASC], MEQ). Es ist wahrscheinlich, dass bei verbesserter Erfassung der angenehmen psychischen Akuteffekte von Ketamin diese mit der therapeutischen Wirkung durchaus korrelieren. Es ist weitere Forschung nötig, um den Zusammenhang der akuten Substanzwirkung mit der therapeutisch primär erwünschten Langzeitwirkung besser zu verstehen. Ist eine akute subjektiv erfahrene Substanzwirkung notwendig für die Wirksamkeit? Könnte man Anwendungen entwickeln, welche ohne subjektive Wirkung Wirksamkeit entfalten (z.B. Blockade der subjektiven Wirkung mit

Ketanserin, Microdosing, nicht psychedelisch wirkende Psychedelika etc.)? Sollte die akute Wirkung primär angenehm sein und Angst vermieden werden? Können unangenehme, psychologisch schwierige akute Effekte therapeutisch nützlich sein oder sollte man sie eher vermeiden? Braucht es überhaupt ein subjektives Erlebnis? Aktuell geht man meist davon aus, dass das subjektive Erlebnis zumindest teilweise für die therapeutische Wirkung notwendig ist. Zudem wird eher eine angenehme akute Wirkung angestrebt und Angst eher vermieden. Derzeit gibt es noch keine Substanzen oder Produkte, für welche eine Wirksamkeit ohne akute subjektive Wirkung gezeigt wurde. Allerdings gibt es Berichte von Behandlungen mit Psychedelika, in denen trotz fehlender subjektiver Wirkung eine therapeutische Wirkung beschrieben wurde (Müller et al., 2020).

Relevanz der funktionellen Entblindung

Allen Studien mit psychoaktiven Substanzen ist gemein, dass es zu offensichtlichen subjektiven Effekten kommt, welche die Verblindung gegenüber einem inaktiven Placebo erschweren („functional unblinding“). Damit ist es im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapien schwieriger, eine valide Verblindung durchzuführen. Dieser Aspekt wird in der Fachliteratur ausgiebig diskutiert (Calderon et al., 2018; EMA, 2024; Hsu et al., 2024; Liechti, 2017; Muthukumaraswamy et al., 2021; Rosenbaum, 2024; Shelton & Hendricks, 2016). Für Zulassungsstudien wird regulär ein inertes Placebo als eine Kontrolle empfohlen. Dies dürfte auch bei Studien mit Psychedelika der Fall sein. Hinzu käme aber eine Studie, welche die Wirksamkeit auch bei adäquater Verblindung gegenüber einem aktiven Placebo zeigt. Als aktives Placebo eignet sich praktisch nur eine kleine Dosis des zu prüfenden Produktes. Die Wirksamkeit wird zusätzlich also durch eine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt. Zusätzliche Massnahmen umfassen z.B. die Erfassung der Verblindung/Entblindung und die Erwartungen an die Behandlung und die Endpunkt-Erfassung durch verblindete unabhängige zentrale Rater. Dieser Ansatz kann eine gute Verblindung der Messungen gewährleisten ([central rater](#)). Die funktionelle Entblindung durch die Wirkung oder Nebenwirkungen eines Medikamentes in einer Studie kommt nicht nur bei Psychedelikastudien vor. Auch bei Studien mit Antidepressiva oder Ketamin entblindet sich die Zuteilung aufgrund unerwünschter Wirkungen der Medikation. Die Güte der Verblindung wurde aber in den meisten Studien auch für Zulassungen von Psychopharmaka gar nicht erfasst. Hier werden aktuell hohe Standards für die Marktzulassung für neue Psychedelika eingefordert. Bei der Zulassung des Ketamin-Nasensprays wurde die Güte der Verblindung nicht erfasst. Bei einer der MDMA-Zulassungsstudien konnten 94% der Patienten in der MDMA-Gruppe MDMA korrekt identifizieren und 20% der Placebo-Gruppe dachten, sie hätten MDMA erhalten (Mitchell et al., 2023).

Beschränkte medizinische Anwendung (LSD, MDMA und Psilocybin)

Beschreibung der PAT in der Schweiz & rechtliche Grundlage

Die beschränkte medizinische Verwendung von Psychedelika (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. In der Schweiz wurde ab 2014 zuerst MDMA und LSD in der PAT verwendet, 2021 kam Psilocybin dazu. Es kam in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme der ausgestellten Bewilligungen und auch Behandlungen. Etwa 100 Ärztinnen und Ärzte waren Ende 2024 im Besitz von Bewilligungen ([PAT-TherapeutInnen](#)). Mehrere Kliniken bieten diese Behandlungsform an ([Arbeitsgemeinschaft PAT in den Institutionen](#)).

In der Schweiz ist es möglich, in begründeten Einzelfällen verbotene Substanzen 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 Substanzen 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 eine Patientin oder einen Patienten ([BAG](#)). 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 der Patientin resp. des Patienten ist erforderlich ([BetmSV, Art 28](#)). Die behandelnde ärztliche Fachperson hat zudem im Gesuch detaillierte Angaben zur Patientin resp. 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 BAG ([BAG](#)). Diese Anwendung ist eine beschränkte medizinische Anwendung von verbotenen Betäubungsmitteln. Davon abzugrenzen ist die regulatorisch als „compassionate use“ bezeichnete Anwendung ausserhalb von medizinischen Studien, wenn solche parallel dazu laufen. Patientinnen und Patienten, die mit einem Produkt behandelt werden sollen, welches bisher in der Schweiz in klinischen Studien erfolgreich getestet wurde und noch keine Zulassung hat, können ausserhalb eines klinischen Versuchs behandelt werden (Art. 52 Arzneimittelbewilligungsverordnung, AMBV, SR 812.212.1 i.V.m. Art. 9b Abs. 1 Heilmittelgesetz, HMG). Dazu muss der Sponsor der klinischen Studie eine befristete Bewilligung zur Anwendung von Arzneimitteln beantragen ([swissmedic](#)). Die Bewilligung wird von der Swissmedic erteilt und erlaubt dem Sponsor, dieses Arzneimittel zur Anwendung in der Schweiz zur Verfügung zu stellen. Aktuell gibt es diese Form der „compassionate use“-Anwendung von Psychedelika in der Schweiz nicht.

In der Schweiz werden aktuell MDMA, LSD und Psilocybin als nicht zugelassene und nicht von der Krankenkasse vergütete Arzneimittel abgegeben (Art. 9 Abs. 2 Bst. a, HMG, SR 812.21). Diese Arzneimittel werden rechtlich als Magistralrezepturen hergestellt und patientinnen- resp. patientenspezifisch abgegeben (Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG i.V.m. Art. 37 Verordnung über die Arzneimittel, VAM, SR 812.212.21). Aktuell werden MDMA, LSD und Psilocybin basierend auf früheren Studiendaten beschränkt medizinisch angewendet, obwohl nicht für jede Indikation Studien in der Schweiz laufen. Wie hier angedeutet, werden die Substanzen also für die beschränkte medizinische Anwendung aktuell als nicht zulassungspflichtige Medikamente rechtlich entsprechend formula magistralis hergestellt. Allerdings ist die Herstellung 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 Formulierungen. Zudem sind umfassende pharmakologische Daten (pharmakokinetische Parameter, Interaktionsdaten, Verträglichkeit, Dosis-Wirkungs-Beziehung) zu den Formulierungen verfügbar. Aktuell kann mit diesem Vorgehen die Qualität und auch die Versorgungssicherheit für die PAT in der Schweiz garantiert werden.

Nachfrage bei Patientinnen und Patienten

Die Studienleitung klinischer Studien wie auch die Ärzte und Ärztinnen die PAT anbieten ([PAT-TherapeutInnen](#)) erhalten viele Anfragen, insbesondere für die Behandlungen von Angst- und depressiven Störungen. In den letzten Jahren wurde das Angebot stark ausgebaut und auf die französischsprachige und italienischsprachige Schweiz ausgedehnt.

Die Nachfrage kann zurzeit dennoch nur teilweise bedient werden. Gründe dafür sind aktuell vor allem nachfolgende Punkte:

1. die ungenügende Anzahl ausgebildeter/interessierter Ärztinnen und Ärzte
2. die Auslastung von ausgebildeten und bereits aktiven Ärztinnen und Ärzte
3. die regulatorischen Auflagen (Bewilligungspflicht)
4. die fehlende Kassenabrechenbarkeit

Ad 1. Die Zahl der Ärztinnen und Ärzte mit Erfahrung in der PAT nimmt stetig zu. Es gibt bei der Ausbildung einen Engpass. Es ist aber auch möglich, parallel zur Ausbildung oder ohne formalisierte Ausbildung mit Praxisobservation, Inter-/Supervision oder Mitgliedschaft in einer spezialisierten Vereinigung PAT anzubieten. Die SÄPT bietet eine Weiterbildung zur Begleitung von Patientinnen und Patienten in der PAT. Diese Weiterbildung richtet sich primär an ausgebildete und auszubildende Fachärztinnen und -ärzte für Psychiatrie, andere Ärztinnen und Ärzte mit psychotherapeutischer Erfahrung, Ärztinnen und Ärzte aus dem Bereich der Palliativmedizin und der psychosomatischen Medizin, Forschungsassistenten in psychedelischer Forschung und nichtärztliche Psychotherapeutinnen und -therapeuten. Diese Weiterbildung der SÄPT ist berufsbegleitend und dauert aktuell 3 Jahre. Es ist zu erwarten, dass Ärztinnen und Ärzte nach dieser Ausbildung resp. bereits während dieser Ausbildung Anträge für die PAT stellen.

Ad 2. Es gibt generell ein ungenügendes Angebot an psychiatrischer und psychologischen Behandlungsmöglichkeiten und meist (lange) Wartezeiten. Dies ist also nicht PAT-spezifisch, aber bei der PAT noch akzentuiert. Viele neue Anbieter, vor allem auch die klinischen Institutionen, erleichtern den Zugang zur PAT aktuell.

Ad 3 und 4: siehe nachfolgend:

Dauer bis zum Erhalt einer Bewilligung

Ad 3. Die BAG-Bewilligungen werden gemäss BAG in der Regel zeitnah innerhalb von zwei Wochen ausgestellt. Eine Frist für die Beantwortung gibt es nicht.

Behandlungsdauer & Gültigkeitsdauer einer Ausnahmbewilligung

Aktuell werden Bewilligungen für die PAT für eine Behandlungszeit von meist 12 Monaten ausgestellt. Die Anzahl Behandlungen in dieser Zeit ist frei. Die Dosis und andere Behandlungsaspekte werden durch die behandelnde Person bestimmt. Nach 12 Monaten Behandlung kann mit Einreichung eines Zwischenberichtes ein Gesuch für eine Verlängerung eingereicht werden. Es wurden Behandlungen über mehrere Jahre bewilligt. Die langfristige Wirksamkeit einer Weiterführung der PAT nach einer ersten Behandlung mit 1–3 Sitzungen ist nicht gesichert. Hier wird es weitere (Begleit-)Forschung brauchen, um zu untersuchen, ob weitere Behandlungen eine Wirksamkeit zeigten und in welchen Fällen. Auch ist nicht klar, ob eine prophylaktische Behandlung nach gutem Ansprechen eine Verschlechterung im Verlauf verzögern

kann. Eine Prophylaxe mit tiefen LSD- oder Psilocybin-Dosen wurde bei Cluster-Kopfschmerz angewendet (Davenport, 2016; Schindler et al., 2024; Schindler et al., 2022; Wold, 2018) und kann dabei möglicherweise das Auftreten von Episoden verhindern, verzögern oder die Stärke abschwächen.

Kassenpflichtigkeit

Ad 4. Die PAT-Leistung ist nicht kassenpflichtig. Die Patientinnen und Patienten müssen damit die Substanz und die Überwachung/therapeutische Begleitung selbst bezahlen, oder diese wird von der behandelnden ärztlichen Fachperson oder der Institution als Verlust abgeschrieben. Die Kosten können zum Teil durch Gruppensitzungen optimiert werden. Bei Gruppentherapien spielen Kostenüberlegungen, aber auch therapeutische Aspekte bei der Auswahl Gruppen- vs. Einzeltherapie eine Rolle (Oehen & Gasser, 2022). Nur eine Psychotherapie wird von der Krankenkasse übernommen, nicht die Kosten der Betreuung der langen Therapiesitzungen mit der Substanz. Eine Behandlung mit LSD dauert etwa 12 h. Eine Behandlung mit Psilocybin oder MDMA dauert etwa 6 h. Möglich wären kürzere Behandlungen mit DMT-Infusionen (Erne et al., 2024; Vogt et al., 2023).

Möglich ist die Prüfung der PAT als Leistungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) durch die Eidgenössische Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK). Dies wäre schon vor Zulassung der Substanzen als Medikamente möglich. Aktuell wird von einem tieferen Preis für die PAT ausgegangen, falls eine Kassenpflichtigkeit durch die ELGK erreicht werden kann im Vergleich zu den Kosten der PAT nach Zulassung. Zudem ist nicht mit einer kommerziellen Marktzulassung einer Substanz in der Schweiz vor 2028–30 zu rechnen. Eine weitere Option ist die Aufnahme der PAT in die Zusatzversicherung einzelner Kassen. Denkbar wäre z.B. die Kostenübernahme einer PAT-Einzelbehandlung mit Vor- und Nachbereitung anstelle einer üblichen Psychotherapie von 15 Sitzungen. Die Kosten einer einmaligen PAT mit MDMA, LSD oder Psilocybin liegen bei diesem Modell in der Schweiz bei CHF 3000–4000.-.

Position der Schweiz im internationalen Vergleich

Die rechtliche Situation resp. die Umsetzung in der Schweiz bezüglich Verwendung von verbotenen kontrollierten Substanzen bei Patientinnen und Patienten ist einzigartig und kann im Kontext der internationalen Regulation als pragmatisch bezeichnet werden. Wie oben angedeutet, ist in den meisten Ländern eine Behandlung aus betäubungsmittelrechtlichen oder arzneimittelrechtlichen Gründen nur schwierig umsetzbar und aus Sicht ärztlicher Fachpersonen und Patientinnen resp. Patienten kann von einer Überregulierung gesprochen werden. Die Einschränkungen erfolgen einerseits seitens der Betäubungsmittelgesetzgebung, wobei in den meisten Ländern die Anwendung von kontrollierten Substanzen für die medizinische Anwendung nicht oder noch nicht möglich ist. Seit einigen Jahren wird aber in zunehmend mehr Ländern die Anwendung von Psychedelika und MDMA am Menschen erforscht (USA, Kanada, Deutschland, Holland, England, Schweiz, Israel, Australien, Neuseeland etc.) oder eine Anwendung in speziellen Anwendungsprogrammen wurde ermöglicht (Kanada, Australien, Schweiz).

In den nächsten Jahren ist international mit einer weiteren starken Zunahme der beschränkten medizinischen Anwendung und „compassionate use“-Programmen zu rechnen, parallel zu Studien mit Psilocybin bei depressiven Störungen, MDMA bei PTBS und LSD bei generalisierter Angststörung. Das heisst, dass insbesondere bei diesen, bereits relativ gut untersuchten

Indikationen, die genannten Substanzen in anderen Ländern zunehmend auch ausserhalb von Studien eingesetzt werden dürften. Dies auch, da nicht vor 2028 mit Zulassungen in den USA und kaum vor 2030 mit Zulassungen in Europa zu rechnen ist. Die limitierte Anwendung ist also eine Überbrückung bis zu einer Zulassung. Zudem dürften solche Programme auch nach einer Zulassung eine weitere Rolle spielen. In der Schweiz wäre z.B. die Anwendung als Magistralrezeptur formal neben einer Zulassung weiterhin möglich.

Die Schweiz hat bei der Erforschung und Anwendung von Psychedelika und MDMA international klar eine führende Stellung inne und gilt hier als Innovationstreiberin und zentrale Mitinitiatorin 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 Psychiaterinnen und Psychiater waren und sind führend in der Erforschung von Modellpsychosen, aussergewöhnlicher Bewusstseinszustände und generell in der Psychedelika-Forschung und Anwendung, sowohl historisch als auch 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 ein Teil auch der internationalen Forschung historisch und auch noch aktuell weitgehend mit Substanzen aus der Schweiz versorgt. 4. In der Schweiz haben Mitglieder der SÄPT in den 1960/70er, 1988–1993 und ab 2014 kompetent PAT durchgeführt. Damit gibt es in der Schweiz eine lange Tradition und Erfahrung mit dieser Behandlungsform, welche im Gegensatz zu anderen Ländern durch die Prohibition ab den 1970er Jahren weniger unterbrochen wurde und mit hoher personeller Konstanz erhalten blieb. Parallel dazu gab es eine relativ gut erhaltene Forschungsaktivität. Insgesamt besteht damit sowohl in der Forschung als auch in der medizinischen Anwendung in der Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern mehr Kompetenz und vor allem auch mehr praktische Erfahrung in diesem Gebiet. Zudem wurde die Forschung und Anwendung später und nur für kürzere Zeit unterbrochen und früher als in den meisten anderen Ländern wieder aufgenommen. Schliesslich wurde die Anwendung und Forschung mit Psychedelika in der Schweiz sachlich zurückhaltend betrieben und damit z.B. im Vergleich zu den USA weniger sensationalisiert, weniger polarisierend diskutiert und gesellschaftlich und professionell auch kaum marginalisiert. Die aktuelle medizinische Anwendung von Psychedelika und MDMA erfolgt durch Ärztinnen und Ärzte mit guter Ausbildung, eingebunden in ihre reguläre medizinische/psychiatrische Tätigkeit. 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 eher umstrittene, therapeutische Anwendung ausgerichtet. Es gibt mehrere Forschungsgruppen, welche international anerkannt sind und Psychedelika eher „konservativ“ mit einem primär pharmakologischen oder neurowissenschaftlichen 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 betrieben. 6. Vor allem die klinische Forschung mit LSD und dessen Entwicklung zu einem Medikament hat sich durch enge Zusammenarbeit von Praktizierenden, Forschenden und der Industrie in den letzten 10 Jahren in der Schweiz 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 viele Phase 1 Studien Daten vor. So sind die akuten Effekte und die Verträglichkeit der Substanzen, welche als gleiche Formulierung sowohl in der Forschung als auch in der Praxis angewandt werden, für verschiedene Dosierungen relativ gut untersucht. Medikamenteninteraktionen können zudem basierend auf Interaktionsstudien am Menschen bewertet werden. Diesbezüglich ist die Schweiz international führend und kann akademische klinische Forschung und klinische Praxistätigkeit zusammenführen.

Nachfrage von psychiatrischen und anderen ärztlichen Fachpersonen nach Therapien mit Psychedelika sowie Informationsbedarf seitens Ärzteschaft

Studienleitende und Praktizierende werden sowohl von Patientinnen und Patienten, wie auch von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten regelmässig für eine PAT angefragt. Die Behandlung mit psychoaktiven Substanzen wurde in den letzten Jahren in der Laien- und Fachpresse zunehmend diskutiert. Die Erforschung des therapeutischen Potentials von Psychedelika und MDMA gilt innerhalb der Psychiatrie und anderen medizinischen Fachgebieten nun zunehmend als neues wichtiges Forschungsgebiet und wird von Fachleuten auch in der Schweiz ernst genommen, unterstützt und/oder selber voran getrieben (Blinderman, 2016; Breckenridge & Grobbee, 2016; Brühl et al., 2023; Calder & Hasler, 2024; Calder et al., 2024; Goodwin, 2016; Kelmendi et al., 2016; Kleber, 2016; Lieberman & Shalev, 2016; McCorvy et al., 2016; Nutt, 2016; Ponomarenko et al., 2023; Seragnoli et al., 2024; Shelton & Hendricks, 2016; Spiegel, 2016; Summergrad, 2016; von Rotz et al., 2023). Entscheidend waren hier die Publikationen von Studien in renommierten Fachzeitschriften, was dem Gebiet in der Fachwelt zusätzlich Akzeptanz verschaffte (Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023). Die Behandlungsoption ist mittlerweile aus den Medien und durch Öffentlichkeitsveranstaltungen und Beiträge in Fachzeitschriften relativ gut bekannt. Allerdings gestalten sich Überweisungen schwierig, da das Angebot zurzeit noch begrenzt ist und auch eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse fehlt. Beim Angebot kam es in den letzten Jahren aber zu klaren Verbesserungen. Für Überweisende und Patientinnen resp. Patienten stehen nun Informationen zur Verfügung, wer die Therapie wo anbietet ([PAT-TherapeutInnen](#)). Die Anzahl der Praktizierenden und auch Einrichtungen, welche PAT anbieten, hat seit 2018 deutlich zugenommen. Die SÄPT bietet als auf die PAT spezialisierte Ärztesgesellschaft Informationen für Patientinnen und Patienten, Überweisende und Anbietende und ist in der Schweiz in diesem Bereich professionell etabliert und anerkannt.

Allgemeine Beurteilung der Therapie mit Psychedelika

Die generelle Anwendung von Psychedelika sowie auch die erneute 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, Palliativmedizin, Psychosomatik, Neurologie, 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 wurden dazu veröffentlicht (Pollan, 2018; Stallmach, 2018). Dabei zeigte sich eine sehr positive, mitunter auch überpositive Berichterstattung. Seit 2018 hat nun das Interesse an der Anwendung von Psychedelika weiter zugenommen. Serien wurden zum Thema veröffentlicht ([Netflix](#)) und die Öffentlichkeit wurde oft zu positiv über den möglichen Nutzen der Psychedelika informiert. Hinzu kamen zahlreiche auch börsenkotierte Firmen ([etfs psil](#)) und damit neue Finanzmittel, welche das Interesse an Psychedelika ebenfalls stimulierten. Auch die Fachleute (aus der Psychiatrie, Psychologie etc.) zeigen ein erhöhtes Interesse. Viele akademische Einrichtungen haben neu mit der Erforschung von Psychedelika begonnen. Psychedelika werden vermehrt an Fachkongressen besprochen. Wichtig ist hier zu anmerken, dass es bis anhin nur wenig kontrollierte Studien gibt und noch keine Zulassungen und damit noch viele Fragen offen sind, welche nur durch zeitaufwändige Forschung beantwortet werden können (Lemarchand et al., 2024).

Das Behandlungspotential psychischer Krankheiten ist enorm. In der Schweiz leidet etwa jede sechste Person im Laufe des Lebens einmal an einer depressiven Episode. Gemäss der WHO

sind depressive Störungen bezogen auf Invalidität und Erwerbsausfall die aktuell häufigste Krankheit. Viele Patientinnen und Patienten sind gegenüber der chronischen Einnahme von Psychopharmaka negativ eingestellt und es gibt einen substantiellen Anteil an Personen mit psychischen Erkrankungen, welche sich alternative Therapieansätze wie die substanzassistierte Psychotherapie wünschen. Dabei ist das Verfahren nicht neu, sondern es existieren dazu historische Daten. Die PAT kann als nun wieder auferstandener Therapieansatz („back to the future“) und als „alternativ“ bezeichnet werden. Dabei ist die Nachfrage zurzeit grösser als das Angebot. Das Angebot wurde in den letzten 5 Jahren in der Schweiz deutlich ausgebaut und professionell weiterentwickelt.

Indikationen, Häufigkeit der Anwendung und Verlauf

Indikationen

Positive klinische Studienevidenz inklusive positiven Placebo-kontrollierten Studien gibt es erst zur Behandlung von Angststörungen (Holze et al., 2023b; Holze et al., 2024b), zu depressiven Störungen (Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; von Rotz et al., 2023), zu angst- und depressiver Symptomatik bei lebensbedrohlichen Krankheiten (Gasser et al., 2014; Gasser et al., 2015; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Holze et al., 2023b; Holze et al., 2024b; Ross et al., 2016), PTBS (MDMA) (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2019; Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2010; Mithoefer et al., 2013; Oehen et al., 2013) und zur Alkoholkonsumstörungen (LSD/Psilocybin) (Bogenschutz et al., 2015; Bogenschutz et al., 2022; Krebs & Johansen, 2012). Open-label Studien und positive Berichte gibt es zu weiteren Indikationen wie Persönlichkeitsstörungen, Anorexia nervosa, Zwangsstörungen und Kopfschmerzen (LSD/Psilocybin) (Andersson et al., 2017; Brandrup & Vanggaard, 1977; Davenport, 2016; Leonard & Rapoport, 1987; Moreno & Delgado, 1997; Peck et al., 2023; Schindler et al., 2015; Schindler, 2022; Schindler et al., 2024; Schindler et al., 2021; Schindler et al., 2022; Sewell et al., 2006). Klinische Berichte oder Daten aus Studien bei Gesunden, welche auf einen möglichen Nutzen hinweisen, gibt es ferner für eine mögliche Anwendung von MDMA bei Alkoholkonsumstörungen (Sessa et al., 2019; Sessa et al., 2021), Autismus-Spektrum-Störung, sozialer Angst- und depressiver Störung (Danforth et al., 2018; Danforth et al., 2016). 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 (Carhart-Harris et al., 2018; Johnson et al., 2014; Stroud et al., 2017), welche zurzeit als vielversprechend gewertet werden. Der Behandlungseffekt wird aber selbst in den neueren Placebo-kontrollierten Studien wahrscheinlich wegen Erwartungshaltungen und der funktionellen Entblindung überschätzt (Hsu et al., 2024). Zu beachten ist, dass die Substanzen konzeptuell meist 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. Viele Expertinnen und Experten gehen davon aus dass die PAT Indikations-übergreifend/transdiagnostisch wirksam ist.

Es wurde z.B. gezeigt, dass Psychedelika und/oder MDMA akut verschiedene, aber dennoch einige ähnliche 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 (Dolder et al., 2016; Hysek et al., 2014a; Schmid et al., 2015a; Schmid et al., 2014), Verschiebung der emotionalen Wahrnehmung hin zu positiven Gefühlen (Hysek et al., 2012b; Hysek et al., 2014a; Kraehenmann et al., 2015), Hemmung der Amygdalareaktivität (Kraehenmann et al., 2015; Mueller et al., 2017a), positive Effekte auf bei psychischen Krankheiten affektierte Netzwerke im Hirn (Carhart-Harris et al., 2016c; Mueller et al., 2018; Mueller et al., 2017b; Preller et al., 2019; Roseman et al., 2014; Siegel et al., 2024), postulierte positive Effekte auf Selbstfokus/Egozentrität und Gedankenkreisen bei depressiven und anderen Störungen (Zusammenfassung siehe: (Schmid & Bershad, 2024)). Schliesslich gibt es Hinweise auf positive Effekte hinsichtlich Neuroplastizität und Regeneration aus präklinischen Studien (Ly et al., 2018; Moliner et al., 2023; Vargas et al., 2023). So wird postuliert, dass Psychedelika temporär die Neuroplastizität erhöhen könnten und damit ein „Fenster“ für die Anwendung von Therapien, wie beispielsweise kognitive Neubewertung, Umlernen, Angstextinktion und Dekonditionierung, eröffnen (Nardou et al., 2019; Nardou et al., 2023). Hier läge also ein Potential für kombinierte Anwendungen (Substanz und spezifische Psychotherapie). Dabei wäre noch zu erforschen, wann nach Substanzgabe (unmittelbar, Tage danach, nach vorherigem Training?) allfällige Psychotherapien anzusetzen hätten.

Unter einigen Expertinnen und Experten gibt es die Praxis, eine Therapie mit einem Psychedelikum wie LSD oder Psilocybin zum Teil erst nach einigen Erfahrungen mit MDMA zu beginnen (Gasser, 1996). MDMA gilt im Vergleich zu den klassischen Psychedelika 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 (100 µg) 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., 2020). 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.

Nachfolgend findet sich eine Übersicht sowie Evidenzgrade von Indikationen einer Behandlung mit Psychedelika und MDMA. Die Studiengrösse und -qualität ist allerdings für die Anwendungen meist kleiner als für moderne Therapieevaluationen sonst üblich, 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 oder LSD)

1. Depressive Störungen (MDD/TRD) (Ia)
2. Depressive Störungen bei lebensbedrohlicher Krankheit (Ia)
3. Generalisierte Angststörung (Ia)
4. Angststörungen bei lebensbedrohlicher Krankheit (Ib)
5. Nikotinabhängigkeit (Ib)
6. Alkoholkonsumstörungen (Ib)
7. Clusterkopfschmerzen/Migräne (IIa)
8. PTBS (IIa)
9. Essstörungen (IIa)
10. Andere Substanzkonsumstörungen (Opiode) (IIb)
11. Zwangsstörungen (III)
12. Persönlichkeitsstörungen (III)
13. Chronische Schmerzen (IV)

Indikationen für eine Behandlung mit MDMA

1. PTBS (Ia)
2. Soziale Angststörung/Autismus-Spektrum-Störung (IIb)
3. Alkoholkonsumstörung (III)
4. Angst- und Depressionssymptomatik bei lebensbedrohlicher Krankheit (IV)
5. Essstörungen (IV)
6. Paartherapie (IV)
7. Chronische Schmerzen (V)

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

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 für die Psychotherapie generell positiv oder verstärkend sind (Jungaberle et al., 2008). Zu diesen auch wissenschaftlich dokumentierten, potentiell erwünschten Effekten, Mediatoren, oder möglicher Wirkmechanismen therapeutischer Effekt zählen z.B.

- Angstreduktion, reduzierte Aktivierung der Amygdala (Bershad et al., 2020; Kraehenmann et al., 2015; Mueller et al., 2017a; Stoliker et al., 2024)
- Steigerung der Empathie (Hysek et al., 2014a; Schmid et al., 2015a)
- Steigerung von Vertrauen und Offenheit (Hysek et al., 2014a; Schmid et al., 2015a)
- Auslösung positiver Emotionen und Glücksgefühle (Belser et al., 2017; Holze et al., 2022b; Hysek et al., 2014a; Kraehenmann et al., 2017; Ley et al., 2023; Schmid et al., 2015a)
- Reduzierte Wahrnehmung negativer Emotionen (Dolder et al., 2016; Hysek et al., 2012b; Hysek et al., 2014a; Hysek et al., 2014b)
- Angstextinktion (Feduccia & Mithoefer, 2018; Vizeli et al., 2022; Young et al., 2015)
- Entspannung, reduzierte Abwehr (Calder et al., 2024; Mithoefer et al., 2016)
- Einsichten (Aicher et al., 2023; Gashi et al., 2021; Stocker et al., 2024)
- Oxytocinfreisetzung (assoziiert mit Bindung, Vertrauen, Offenheit, Prosozialität) (Atila et al., 2023; Atila et al., 2024; Bershad et al., 2016; Dumont et al., 2009c; Hysek et al., 2014a; Kirkpatrick et al., 2014b; Schmid et al., 2015a)
- MDMA ermöglicht vermittelt durch Oxytocin soziales Belohnungslernen, welches unter anderem den raschen und anhaltenden Effekt in bisherigen Therapiestudien zugrunde liegen könnte (Nardou et al., 2019)
- Neuroregeneration/-Plastizität (Dong et al., 2021; Ly et al., 2018; Moliner et al., 2023; Olson, 2021; Saeger & Olson, 2022; Vargas et al., 2023)
- Toleranz gegenüber unangenehmen Erinnerungen (Carhart-Harris et al., 2014b)

- Spirituelles/mystisches Erlebnis von persönlicher Bedeutung (Barrett & Griffiths, 2018; Carhart-Harris et al., 2018; Garcia-Romeu et al., 2014; Griffiths et al., 2016; Griffiths et al., 2018; Gukasyan et al., 2022; Hirschfeld et al., 2023; Hirschfeld & Schmidt, 2021; Holze et al., 2023b; McCulloch et al., 2022; Newton & Moreton, 2023; Ross et al., 2016; Schmid et al., 2021; Schmid & Liechti, 2018; Stocker et al., 2024; Vizeli et al., 2024; Weiss et al., 2024)
- Reduzierte DMN-Aktivität, resp. reduzierte Aktivität in Netzwerken, welche bei Depressivität überaktiv sind (Carhart-Harris et al., 2014a; Carhart-Harris et al., 2016c; Mueller et al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2015; Preller et al., 2019)
- Erhöhte Entropie, Relaxation etablierter Aktivierungsmuster (Carhart-Harris et al., 2014a; Lebedev et al., 2016; Schartner et al., 2017; Singleton et al., 2023; Tagliazucchi et al., 2014; Varley et al., 2020)
- Wiedereröffnung der kritischen Periode (Neuroplastizität; Fähigkeit des Gehirns, nach einer bestimmten Entwicklungsphase erneut besonders empfänglich für bestimmte Lernprozesse zu werden) (Nardou et al., 2019; Nardou et al., 2023)

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; Studerus et al., 2021; Vizeli et al., 2024). Hier wird nur relativ kurz auf diesen Aspekt eingegangen und es wird auf die „Sicherheitsrichtlinien für die Forschung mit Halluzinogenen“ (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 Rahmen („Setting“) erfolgen. Das heisst, die Patientinnen resp. Patienten willigen in die Behandlung ein, verstehen diese („informed consent“), sind auf das Erlebnis vorbereitet (Präparation), für die Anwendung der Substanzen geeignet (Offenheit, Realitätsbezug) und über deren Wirkung informiert. Es besteht gegenseitiges Vertrauen und damit auch eine gewisse Führbarkeit durch die Betreuungsperson. So können gewisse Personen ev. keine für diese Behandlung genügende therapeutische Beziehung mit der Betreuungsperson aufbauen, damit eine Substanzanwendung sinnvoll und ambulant sicher erfolgen kann. Es dürfen keine psychischen oder somatischen Kontraindikationen für eine Behandlung bestehen. Psychotische Störungen sind zurzeit eine Kontraindikation. Auch relevante Herz-Kreislaufkrankheiten können wegen der sympathomimetischen Aktivierung, insbesondere durch MDMA, eine Kontraindikation sein (Vizeli & Liechti, 2017). Vor der Behandlung sollten sich die Patientinnen und Patienten wohl fühlen und sich wenn möglich nicht in einer akuten Belastungssituation befinden (Jungaberle et al., 2008; Studerus et al., 2012). Ein höheres subjektives Wohlbefinden direkt vor der Behandlung ist mit einem besseren akuten Effekt assoziiert (Studerus et al., 2012; Studerus et al., 2021; Vizeli et al., 2024). Die zu Behandelnden sollten während der gesamten Substanzwirkung nie allein sein und können den Behandlungsort auch nicht verlassen. Die Praktizierenden wissen, wie unerwünschte Wirkungen wie z.B. Panik nicht-medikamentös und allenfalls auch medikamentös behandelt werden können. Das Erlebnis wird nachträglich besprochen (Integration). Neben diesen Aspekten zur Sicherheit, welche absolute Voraussetzungen darstellen, gibt es Faktoren, welche variieren können. So können Therapien einzeln oder in Gruppen erfolgen (Oehen & Gasser, 2022; Ponomarenko et al., 2023) und die Umgebung („Wohnzimmeratmosphäre“ vs. Spitalzimmer) kann variieren (Yaden et al., 2025). Auch Heimtherapien sind möglich (Seragnoli et al., 2024). Eine Behandlung, resp. das Erleben, kann durch Augenbinden und Musik zeitweise nach innen gerichtet werden oder kann in

der Gruppe resp. durch ein Gespräch mit der Betreuungsperson auch interaktiver sein. Das Substanzerlebnis ist wichtig und man geht aktuell davon aus, dass in der Regel das dieses therapeutisch wirksam ist und nicht allein der pharmakologische Effekt der Substanz (Garcia-Romeu et al., 2014; Mithoefer et al., 2016). In einer Sitzung mit MDMA wechseln sich der Fokus nach innen und Sprechen mit der Betreuungsperson typischerweise ab, währendem bei einer Psilocybin- oder LSD-Sitzung primär vor und nach dem Substanz-Effekt gesprochen wird (Mithoefer et al., 2016). Das heisst, dass (verbale) psychotherapeutische Elemente während der akuten Substanzwirkung wohl bei MDMA aber bei Psilocybin und LSD kaum zum Tragen kommen. Bei allen Anwendungen wird aber nach der Sitzung eine psychotherapeutische Integration des Erlebten empfohlen. Dies kann durch dieselbe behandelnde Person erfolgen, die während der Sitzung präsent war oder durch eine zuweisende ärztliche oder psychologische Fachperson erfolgen. In Studien wird eine Separierung der Rollen zwecks Verblindung empfohlen, in der Praxis wird eher bevorzugt, dass die Betreuung der Sitzung und die Nachbesprechung durch die gleiche Person erfolgt. Möglich ist auch eine einmalige Nachbesprechung mit der Sitzungsbetreuung mit danach Fortführung der Psychotherapie/Behandlung durch eine zuweisende Person, welcher selbst die PAT-Sitzung nicht betreut hat aber mit der PAT konzeptionell vertraut ist. Es werden also verschiedene Modelle praktiziert und empfohlen, was für die Qualifikation der Praktizierenden relevant ist (siehe dort).

Die Aspekte die das Setting betreffen sind insgesamt zu umfangreich (Yaden et al., 2025), um sie hier im Detail auszuführen und sind Teil der Ausbildungen durch die Forschungsinstitute und die SÄPT. Die Behandlungsempfehlungen widmen sich zudem ausführlicher dem Setting sowie der Beschreibung der Präparation und Integration (Aicher et al., 2024a).

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 ebenfalls in Anwendung (Aicher et al., 2024a; Jungaberle et al., 2008) [Behandlungsempfehlungen der IG-PAT](#)).

Alter der Patientinnen und Patienten

Bisher wurden nur Behandlungen bei erwachsenen Personen bewilligt. Eine Behandlung bei Jugendlichen (15–18 Jahre) mit Einwilligung der Erziehungsberechtigten könnte aber in Zukunft z.B. bei Essstörungen in Betracht kommen, speziell bei schweren Erkrankungen. In Studien mit Psychedelika wurde bis anhin das Einschlussalter meist auf 21 oder 25 Jahre erhöht, wegen eines bei jungen Menschen erhöhten Risikos für das Auftreten einer psychotischen Erkrankung (mittleres Alter beim Beginn der Erkrankung: Männer 21–25; Frauen 25–30 Jahre) unabhängig vom Konsum von Psychedelika. Bei Frauen ist das Risiko kleiner als bei Männern, aber bis zum Alter von 30 Jahren höher. Dies war primär eine Vorsichtsmassnahme, um das Risiko für eine koinzidente psychotische Erkrankung nach Teilnahme in Studien mit Psychedelika zu vermindern. Mittlerweile wurde in neueren Studien mit Psychedelika das Einschlussalter auf 18–21 Jahre gesenkt und es wird bei der Selektion von gesunden Personen spezifisch nach Frühsymptomen einer Psychose gesucht (Ising et al., 2012; Loewy et al., 2005). Bei Jugendlichen mit schweren Erkrankungen wäre eine Behandlung im Rahmen der PAT oder in Studien ab Volljährigkeit gut vertretbar und bewilligbar. Bei Studien mit jungen gesunden Personen ist ein Screening auf Prodromalsymptome einer Psychose (Frühpsychose) empfohlen. Im höheren Alter sind klassische Psychedelika vermutlich sicher, da sie nur zu geringer Kreislaufstimulation führen (Holze et al., 2022a; Vizeli et al., 2024). Bei MDMA ist bei kardiovaskulären Erkrankungen und im höheren Alter Vorsicht angezeigt wegen der stärkeren sympathomimetischen Wirkung von MDMA gegenüber den klassischen Psychedelika (Holze et al., 2020; Vizeli & Liechti, 2017). Der Einfluss des Alters auf die psychische akute Wirkung

von Psychedelika ist eher gering und nicht klar. Gepoolte Analysen zeigten etwas mehr akute negative Effekte von LSD bei älteren Personen (Vizeli et al., 2024) und etwas mehr belastende Erlebnisse bei jüngeren Personen mit Psilocybin (Studerus et al., 2012). Diese Effekte waren aber klein.

Übliche (relative) Kontraindikationen für eine Behandlung mit LSD/Psilocybin:

- Alter <18 (21) Jahre
- Psychotische Erkrankung (akut oder in der Anamnese oder bei erstgradigen Verwandten)
- Bipolare Störungen
- Emotionale instabile Persönlichkeitsstörung (aber laufende Studie: [NCT05399498](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05399498))
- Akutes Suizidrisiko
- Unmöglichkeit der Pausierung von Medikamenten, welche mit LSD/Psilocybin (vermutlich) interagieren
- Nicht-kontrollierte Epilepsie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Übliche Kontraindikationen für eine Behandlung mit MDMA

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

Dosierungen der Substanzen

MDMA

MDMA wird üblicherweise in einer Dosis von 100–125 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 zu gegenüber dem Einsatz bei Männern relativ höheren MDMA-Konzentrationen im Blut und vermehrt zu unerwünschten Wirkungen führen (Liechti et al., 2001a; Vizeli & Liechti, 2017). Die Praxis einer Gabe einer zusätzlichen Boosterdosis (62.5 mg 2 h nach 125 mg oder 60 mg 2h nach 120 mg MDMA) ist in den Studien angewendet worden (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2010; Oehen et al., 2013). Aus pharmakologischer Sicht erscheint dieses Vorgehen jedoch als nicht sinnvoll, da die Serotoninausschüttung nicht relevant verlängert oder erhöht werden kann und die Konzentrationen von MDMA im Blut 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 daher eher abzuraten (Vizeli & Liechti, 2017). Da dies in den Studien so geprüft wurde, ist das Nachdosieren aber grundsätzlich möglich. Die Vor- und Nachteile werden zurzeit noch untersucht ([NCT05809271](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05809271)). 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 MDMA und in der tieferen Dosis zeigen sich weniger MDMA-typische empathogene und prosoziale 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., 2012b; Hysek et al., 2014a; Hysek et al., 2014b; Schmid et al., 2014). Auch in Therapiestudien mit Patienten waren geringere Dosen (30 mg) vermehrt mit psychisch negativen Wirkungen assoziiert, während Dosen von 125 mg MDMA gut toleriert wurden (Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2010). In der Phase 3 Studie wurden drei Dosen MDMA verabreicht. Gestartet wurde die erste Sitzung mit 80 mg und einer Boosterdosis von 40 mg MDMA. Dann konnte für die zweite und dritte Sitzung auf 120 mg gesteigert werden oder 80 mg MDMA beibehalten werden, je nach Verträglichkeit (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2019). Die Dosierung von MDMA sollte ans Körpergewicht angepasst werden: 125 mg für Männer und 100 mg für Frauen (welche leichter sind) oder 125 mg >60 kg Körpergewicht und 100 mg <60 kg Körpergewicht ([Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#)). In der Schweiz sind Kapseln mit 25 mg MDMA erhältlich. Bei Personen mit bekanntem poor metabolizer-Genotyp für CYP2D6 kann die Dosis um 20–25% reduziert werden (Schmid et al., 2016). Ab dem Alter von 75 Jahren wird eine tiefere Dosis von 100 mg empfohlen. SSRIs sollten 5–7 Tage (2 Wochen für Fluoxetin) vor einer MDMA-Behandlung pausiert werden, ansonsten ist der MDMA-Effekt abgeschwächt (Hysek et al., 2012d; Liechti et al., 2000; Liechti & Vollenweider, 2000). Ist eine Pausierung des Antidepressivums nicht möglich, kann vor der MDMA-Behandlung auf Bupropion umgestellt werden, welches den MDMA-Effekt nicht vermindert (Schmid et al., 2015b). Die Dosierung von MDMA wurde primär für die Behandlung der PTBS entwickelt, ist aber in der Praxis für alle Indikationen und Anwendungen gleich. Regelmässig aktualisierte Angaben zu Interaktionen von MDMA mit anderen Medikamenten finden sich hier: [Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#).

LSD

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Dosisfindung von LSD durchgeführt. LSD führt ab Dosen von 10–20 µg zu leichter psychischer Wirkung und eventuell bereits zu Schwindel oder Kopfschmerzen (Bershad et al., 2020; de Wit et al., 2022; Holze et al., 2021b; Hutten et al., 2020b; Hutten et al., 2024; Murphy et al., 2024; Murphy et al., 2023; Passie, 2019; Yanakieva et al., 2019). Eine Dosis von 25 µg führt bereits zu eindeutigen psychischen Effekten (Holze et al., 2021c). Eine übliche therapeutische Dosis beträgt 100–125 µg, 200 µg ist eine hohe Dosis (Holze et al., 2023b; Holze et al., 2021c). In der beschränkten medizinischen Anwendung empfiehlt es sich in der Regel, mit einer Dosis von 100 µg LSD zu beginnen. Erst bei guter Verträglichkeit und Wunsch eines stärkeren Effektes kann auf 150–200 µg gesteigert werden. Es ist möglich, wenn auch nicht empfohlen, Dosen von 200 µg auch als Erstdosen zu verabreichen, wie in einer Studie mit Patientinnen und Patienten der Fall war (Holze et al., 2023b). Der Effekt ist aber dann in der Regel stark und negative Effekte wie Angst treten hierunter vermutlich häufiger als unter einer tieferen Dosis auf (Holze et al., 2022a; Holze et al., 2023b; Holze et al., 2021c). Eine Dosis von 100 µg LSD entspricht einer Dosis von 20 mg Psilocybin und 125 µg LSD entsprechen somit 25 mg Psilocybin (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). Bei aktuellen Phase 2 Studien wird meist 100 µg LSD als erste Dosis verwendet mit einer Erhöhung auf 200 µg LSD als zweite Dosis mehrere Wochen später falls die erste Dosis gut vertragen wurde ([NCT03866252](#), [NCT05883540](#)). Dosen von 100–200 µg LSD sind sicher (Holze et al., 2022a), wobei es bei 200 µg LSD eher zu Angst kommt. LSD ist in der Schweiz in Dosiseinheiten von 10, 25 und 100 µg als Trinklösung (1 ml) verfügbar. Die Dosisstärke bezieht sich auf den LSD-Basen-Gehalt. Die Formulierung enthält LSD-Tartrat wobei 146 µg LSD-Tartrat 100 µg LSD-Base entsprechen ([Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#)). Die Trinklösung sollte zwecks längerer Haltbarkeit gekühlt (2–8°C) gelagert werden. Die Dosierung muss nicht an das Körpergewicht angepasst werden. Frauen und Männer können mit der gleichen

Dosis behandelt werden. Auch an das Alter muss die Dosis nicht angepasst werden, wobei bei einem Alter >75 Jahren eher tiefere Dosen gewählt werden sollten. Bei Personen, welche CYP2D6 Poor Metabolizer sind, wird eine Dosisreduktion bis 25% empfohlen (Vizeli et al., 2021; Vizeli et al., 2024) ([Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#)). Eine Vorbehandlung mit einem SSRI muss nicht pausiert werden. 5-HT₂ Antagonisten sollten vor der Behandlung mit LSD für einige Tage pausiert werden (Trazodon, Mirtazapin, Antipsychotika). Regelmässig aktualisierte Angaben zu Interaktionen von LSD mit anderen Medikamenten finden sich hier: [Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#).

Psilocybin

Psilocybin wurde anfangs oft nach Körpergewicht dosiert, nun werden aber auch fixe Dosen verabreicht und empfohlen. Ab 3 mg Psilocybin lässt sich eine akute psychologische Wirkung feststellen (Madsen et al., 2019b). 10–15 mg gelten als moderate und 20–30 mg Psilocybin als hohe Dosen (Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023), wobei in gesunden Personen auch Dosen bis 60 mg Psilocybin geprüft wurden (Brown et al., 2017; Nicholas et al., 2018). Sehr hohe Dosen von 40 mg Psilocybin wurden auch in einer klinischen Studie bei Patientinnen und Patienten mit Alkoholkonsumstörung angewendet (Bogenschutz et al., 2022). Eine Dosis von 25 mg Psilocybin entspricht 125 µg LSD (Holze et al., 2022b; Ley et al., 2023). In der Schweiz ist Psilocybin als Kapsel zu 5 mg verfügbar. Die Lagerung sollte gekühlt (2–8 °C) erfolgen. Dosen bis 30 mg sind sicher (Straumann et al., 2024). Die Dosierung erfolgt wie bei LSD unabhängig vom Körpergewicht, da das Körpergewicht keinen relevanten Einfluss hat (ausser allenfalls bei starkem Unter- oder Übergewicht!) (Garcia-Romeu et al., 2021; Holze et al., 2023a; Spriggs et al., 2023; Vizeli et al., 2024). Auch an das Alter muss die Dosis nicht angepasst werden, wobei bei einem Alter >75 Jahre eher tiefere Dosen gewählt werden sollten. Die CYP2D6 Funktion hat keinen Einfluss auf den Abbau von Psilocybin und muss daher bei der Dosierung nicht beachtet werden (Thomann et al., 2024; [Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#)). Eine Vorbehandlung mit einem SSRI muss nicht pausiert werden (Becker et al., 2022; Goodwin et al., 2023). 5-HT₂ Antagonisten sollten vor der Behandlung mit Psilocybin für einige Tage pausiert werden (Trazodon, Mirtazapin, Antipsychotika). Regelmässig aktualisierte Angaben zu Interaktionen von Psilocybin mit anderen Medikamenten finden sich hier: [Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#).

DMT

Für die therapeutische Verwendung von DMT gibt es zurzeit noch wenig Daten (D'Souza et al., 2022; Routledge, 2024; Vogt et al., 2023). Die Dosis von DMT bei der gut kontrollierbaren intravenösen Anwendung über eine Perfusionspumpe ist 0.6–2.4 mg/min. Dabei ist eine Dosis von 1.8 mg/min als hoch zu bezeichnen bei noch guter Verträglichkeit ([NCT05384678](#)). Eine Dosis von 2.4 mg/min ist sehr hoch und wird z.T. nicht mehr toleriert. Bei der intravenösen Anwendung als Perfusion kann die Wirkung durch Stoppen oder Reduzieren der Dosis innert Minuten gestoppt oder reduziert werden. Eine Anwendung von DMT in der beschränkten medizinischen Anwendung von Psychedelika in der Schweiz wäre nach Vorliegen weiterer Daten zur Wirksamkeit denkbar.

Auswahl der Patientinnen und Patienten für PAT

Die Auswahl der Patientinnen und Patienten für eine PAT erfolgt einerseits durch Selbstselektion indem Interessierte sich bei Praktizierenden melden, andererseits indem erfahrene Praktizierende eine PAT ausgewählten Patientinnen und Patienten im Rahmen ihrer Behandlung empfehlen. Dabei sind die rechtlichen Rahmenbedingungen zu beachten und eine PAT ist damit heute immer eine Zweitlinienbehandlung (erst nach der Anwendung der üblichen etablierten Behandlungsoptionen). Die weitere Auswahl der Patientinnen und Patienten berücksichtigt die Evidenz bezüglich Wirksamkeit für eine Indikation (z.B. MDMA für PTBS, Psilocybin/LSD für depressive Störung oder Angststörung) wobei LSD und Psilocybin bezüglich Wirkung und Indikation als vergleichbar gewertet werden können (Holze et al., 2023b; Holze et al., 2022b). Des weiteren werden absolute Kontraindikationen (Psychose in der persönlichen Krankheitsgeschichte; unkontrollierte Epilepsie etc.) und relative Kontraindikationen (emotional instabile Persönlichkeitsstörung, bipolare Störung etc.) berücksichtigt (Aicher et al., 2024a). Hinzu kommen ferner Aspekte von „Set“ (Persönlichkeitseigenschaft Offenheit für neue Erfahrungen, aktuell keine emotionale Belastung, welche eine PAT erschweren würde etc.) und „Setting“ (ausreichender therapeutischer Rahmen einschliesslich geeigneter Infrastruktur etc.) (Vizeli et al., 2024). Insgesamt gibt es damit härtere und weichere Kriterien für die Auswahl. Zurzeit fehlen klinische Studien und Subgruppen-Analysen, welche klare Hinweise für ein besseres oder schlechteres Ansprechen auf eine PAT geben könnten. Dies dürfte in den nächsten Jahren klarer werden.

Aktuell ist die PAT keine Erstbehandlung und damit für Patientinnen und Patienten mit eher schwereren Krankheiten, welche ungenügend auf etablierte Behandlungen ansprachen, vorgesehen und damit vergleichbar mit z.B. einer Behandlung einer schweren depressiven Störung mit Ketamin oder einer Elektrokrampftherapie. Z.B. sprechen etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit depressiven Erkrankungen nicht oder ungenügend auf eine übliche medikamentöse Therapie an. Diese Personen könnten also mit einer PAT behandelt werden. In vielen Fällen dürfte eine PAT aber dennoch nicht in Betracht kommen, wegen Kontraindikationen oder weil die Personen diese Behandlung nicht wünschen. Entsprechend kommt eine PAT zurzeit nur bei einem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten in Betracht. Aktuell ist die Nachfrage aber grösser als das Angebot, trotz zurzeit noch fehlender Vergütung der Behandlungskosten.

Anzahl Therapiesitzungen

In der beschränkten medizinischen Anwendung von Psychedelika und MDMA werden in der Regel mehrere Sitzungen pro Jahr im Abstand von mindestens jeweils 4 Wochen (meist alle 3–4 Monate) durchgeführt (Aicher et al., 2024b). Oft wird zu Beginn eine etwas tiefere Dosis verwendet und dann gesteigert, womit es für diesen Ansatz bereits zwei Sitzungen braucht. In der Regel werden nicht mehr als 3–5 Sitzungen in einem Jahr durchgeführt. Bei sehr gutem und anhaltendem Ansprechen erfolgt meist keine weitere Behandlung. Bei gutem Ansprechen aber Verschlechterung im Verlauf, wird meist erneut behandelt. Bei ungenügendem/geringem Ansprechen erfolgt in der Regel nochmals ein Behandlungsversuch. Ist keinerlei Verbesserung sichtbar wird die Behandlung nach 1–3 Gaben beendet. In Ausnahmefällen wurden auch häufigere Behandlungen durchgeführt z.B. alle zwei Wochen (Müller et al., 2020).

Bezüglich der Anzahl nötiger Sitzungen für eine Behandlung steht die Forschung noch am Anfang. Die Zulassungsstudien mit MDMA haben 3 Sitzungen mit MDMA im Abstand von jeweils 4 Wochen durchgeführt. Auch frühere Studien mit MDMA haben mehrere Sitzungen durchgeführt, wobei sich bei all diesen Studien der Effekt nach jeder Gabe von MDMA gegenüber Placebo weiter verbesserte (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2019). Es scheint anhand der vorliegenden Daten also, dass mehr als 1–2 Sitzungen nötig sein können und zusätzliche Sitzungen

bis zu mindestens 3 einen Zusatznutzen bieten. Bei den Studien mit Psychedelika wurde nur einmal (Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023) oder zweimal (Carhart-Harris et al., 2021; Holze et al., 2023b) behandelt. Damit erfolgten weniger Behandlungen als mit MDMA. Zwei Behandlungen mit Psilocybin waren tendenziell etwas wirksamer und in der Wirkung anhaltender als eine Behandlung mit Psilocybin gemäss einer Metaanalyse von Psilocybin-Behandlungen bei Personen mit depressiver Störung (Salveti et al., 2024). Die aktuell laufende Qualitätssicherung der PAT in der Schweiz wird weitere Zahlen liefern zur üblichen Anzahl Behandlungen pro Jahr. Aktuell gibt es noch nicht genügend Daten, um die Anzahl Behandlungen festzulegen. Die Empfehlung ist in der Regel 1–6 Behandlungen pro Jahr durchzuführen in Abhängigkeit vom Ansprechen. Zeigt sich trotz mehrerer Behandlungsversuche keine Wirkung ist der Versuch einzustellen, wie auch sonst medizinisch üblich. Während vor allem Psychedelika bereits in einer einzelnen Dosis wirksam sein können, gibt es Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit mehrerer Dosen. Zudem ermöglicht die mehrmalige Gabe den Start mit einer tieferen Dosis zwecks Prüfung der Verträglichkeit. Auch dieses Vorgehen entspricht den üblichen Therapieprinzipien in der Medizin. Die neuesten klinischen Phase 3 Zulassungsstudien mit Psychedelika verwenden nun ebenfalls ein adaptiertes Vorgehen mit mindestens einer doppel-blinden Behandlung und bis 4 weiteren open-label Folgebehandlungen bei minimalem aber noch ungenügendem Ansprechen resp. bei erneuter Verschlechterung nach anfänglich gutem Ansprechen. Zurzeit gibt es noch keine Daten für indikationsspezifische Unterschiede in der Anzahl Behandlungen.

Dauer der Wirkung und Therapiedauer

In den klinischen Studien wurden in der Regel nur 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 depressiven Störungen reduzierten die depressive- und Angstsymptomatik 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 Ansprechrate war 75% nach einer Woche und die Behandlung mit Antidepressiva konnte sistiert werden (Carhart-Harris et al., 2018; Carhart-Harris et al., 2016a). In einer Studie bei Krebserkrankten führte eine Einzeldosis Psilocybin (0.3 mg/kg) zu einer Reduktion der depressiven- und Angstsymptomatik nach 7 Wochen. Der Therapieeffekt zeigte sich bereits am Tag nach der Behandlung und nahm über 7 Wochen leicht ab. Bei 60–80% der Teilnehmenden konnten nach 6.5 Monaten anhaltende Effekte gezeigt werden (Ross et al., 2016). In einer weiteren Studie bei Krebserkrankten führten zwei Dosen Psilocybin (22 und 30 mg/70 kg) zu einem signifikant antidepressivem und anxiolytischem Effekt nach 5 Wochen, welcher auch noch nach 6 Monaten nachgewiesen werden konnte (Griffiths et al., 2016). Insgesamt ist also ein Therapieeffekt bei Depressivität bereits nach 1–2 Behandlungen und innert eines Tages nachweisbar und dieser Effekt scheint über Wochen und ev. weniger stark bis Monate anzuhalten.

Mittlerweile liegen erste Daten zur Langzeitwirkung der PAT vor. Nach einer Behandlung mit LSD (2 Sitzungen) zeigten Patientinnen und Patienten anhaltende signifikante Reduktionen der depressiven- und Angstsymptomatik 68–94 Wochen nach der letzten LSD Behandlung (Holze et al., 2024b). Die Teilnehmenden berichteten zudem über positive Langzeiteffekte welche sie der psychedelischen Erfahrung zuschrieben (Holze et al., 2024b). Teilnehmende in einer Studie mit Psilocybin bei Krebserkrankten mit psychiatrischen Problemen zeigten Reduktionen in Angst- und depressiven Symptomatik bis 4.5 Jahre nach der Behandlung (Agin-Liebes et al., 2020).

Für MDMA bei PTBS wurde der Effekt im Vergleich zu Placebo nach einem Monat dokumentiert, mit einer ebenfalls anhaltender Wirkung nach 12 Monaten (Mithoefer et al., 2018). Die PTBS-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 2 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 PTBS scheint MDMA nach wenigen Dosen einen raschen und anhaltenden Effekt zu haben. Es ist anzumerken, dass bei allen genannten Studien der Therapieeffekt nur in den ersten Wochen vergleichend mit einer Kontrollgruppe untersucht wurde.

In der medizinischen Anwendung ausserhalb von Studienprotokollen und eingebettet in eine Psychotherapie, werden die Patientinnen und Patienten in der Schweiz, wie oben dargestellt, mit mehreren Dosen psychoaktiver Substanzen (1–16) 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 Psychedelikums oder MDMA und ca. 10 Visiten zur Vorbereitung und Nachbesprechung (Integration des Erlebnisses) umfassen. Die Visiten bilden hier primär den Rahmen für die Behandlung/Messung von Ergebnissen und sind keine eigentlichen umfangreicheren Psychotherapien wie es in der Praxis ausserhalb von Studien die Regel ist. Diese kurze Form der Behandlung innerhalb von klinischen Studien ist jedoch auch stark den studienökonomischen Gegebenheiten geschuldet. In der Praxis besteht eher der Wunsch nach einer umfangreicheren Behandlung mit auch individualisierter Nachbehandlung und (entsprechend der jeweiligen Indikation) zusätzlicher Psychotherapie. In der Praxis in der Schweiz hiesse dies, dass z.B. erstmalig 1–2 Behandlungen mit einer tieferen Dosis einer Substanz erfolgen sollten, um erste Erfahrungen zu machen, bevor eine volle Dosis verwendet wird. Eine umfangreichere Behandlung, wie in der Praxis in der Schweiz häufig, umfasst damit bei therapieresistenten Patientinnen und Patienten wie sie in der PAT behandelt werden eher ca. 5–12 Behandlungen über 2–4 Jahre mit deutlich mehr Visiten (50–150), welche zusätzlich einer üblichen Psychotherapie verschiedenster Richtungen entsprechen. Eine PAT bettet sich hier damit in eine reguläre Psychotherapie ein. Zu bemerken ist, dass vermutlich auch Teilnehmende in den publizierten substanzassistierten Studien zudem in einer psychotherapeutischen Behandlung waren, welche aber nicht Teil der Studie war. Schliesslich soll erwähnt werden, dass der die Betreuungsperson während der Substanzwirkung primär psychologische Unterstützung bietet und keine Gesprächstherapie erfolgt. Ebenfalls wichtig ist zu erwähnen ist, dass sich das Ausmass der psychotherapeutischen Anschlussvisiten auch an der Indikation, aufgrund welcher die PAT erfolgt, orientieren sollte und entsprechend unterschiedlich ausfallen kann. Aus diesen Daten könnte man das Spektrum der Behandlungen etwa folgendermassen zusammenfassen:

Minimale PAT (analog Studien)

- Zusätzliche PAT zu einer vorhandenen Behandlung (medikamentös/psychotherapeutisch)
- 1–2 Dosen, 1–2 Visiten zur Präparation, 1–2 Visiten zur Nachbesprechung, keine eigentliche Psychotherapie
- Rücküberweisung in bisherige/übliche Behandlung

Kurze PAT

- 1–2 Dosen, 10–20 Visiten (mehr Nachbesprechung und psychotherapeutische Integration)
- Dauer: 1–12 Monate
- Häufige Form einer Therapie mit Psychedelika/MDMA
- Visiten zur Vor-/Nachbesprechung und Integration
- minimale Psychotherapie

Längere PAT-Behandlung mit mehreren PAT-Sitzungen und zusätzlicher Psychotherapie

- 4–10 Dosen, 30–150 Visiten
- Dauer: 1–4 Jahre

- Umfangreichere mehrjährige Betreuung mit zusätzlicher Psychotherapie

Akzeptanz der PAT unter ärztlichen Fachpersonen und bei Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen

Gemäss den Therapieanbietenden und Forschenden in diesem Gebiet ist die Akzeptanz bei Patientinnen und Patienten hoch und hat in den letzten Jahren aufgrund einer sehr positiven, wenn nicht sogar zu positiven Berichterstattung nicht abgenommen. Es handelt sich hier aber wohl auch um eine Selektion, da sich vor allem Personen für die Forschung und Therapie melden, welche eher eine vorab positive Meinung haben. Die PAT kann als ein alternatives oder komplementäres Verfahren zur täglichen medikamentösen Therapie z.B. mit einem Antidepressivum verstanden werden. Ein substanzieller Teil der Patientinnen und Patienten wünscht generell alternative Therapieansätze und viele stehen der konventionellen Psychopharmakotherapie kritisch gegenüber. So bevorzugen Patientinnen und Patienten gegenüber einer klassischen Pharmakotherapie dreimal häufiger eine Psychotherapie (McHugh et al., 2013). Die PAT wird dabei zum Teil auch als Ergänzung oder Erweiterung der Psychotherapie gesehen und obwohl sie auch eine medikamentöse Therapie ist, ist sie als „disruptive Psychopharmakatherapie“ klar von der üblichen Pharmakotherapie abgegrenzt (Anwendung einzelner Gaben ohne Verbleiben des Medikamentes im Körper vs. tägliche Psychopharmaka-Anwendung mit ständigen Medikamentenspiegeln und mehr unerwünschten Wirkungen).

Für schwierig zu therapierende Krankheiten wie die PTBS, wird die Psychotherapie als wirksamer als die medikamentöse Therapie erachtet (Watts et al., 2013), wobei mit der MDMA-assistierten Psychotherapie eine noch verbesserte Wirksamkeit postuliert wird (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2016; Mithoefer et al., 2018). Die PAT dürfte vor allem für Patientinnen und Patienten, welche eine Psychotherapie möchten, eine interessante Ergänzung darstellen. In Bezug auf die Akzeptanz ist die PAT noch als „unkonventionell“ zu werten. Es besteht eine gewisse Nähe zu Themen wie Meditation, Spiritualität, Achtsamkeit und ähnlichem, was für gewisse Patientinnen und Patienten klar erwünscht ist. Tatsächlich werden die Substanzerfahrungen meist als persönlich bedeutend und spirituell bereichernd erlebt (Schmid & Liechi, 2018). Natürlich suchen tendenziell Personen mit Interesse und wohl einer zumindest minimalen Offenheit für diese Therapieform den Kontakt mit den Anbietenden. Ausserdem gibt es noch eine Gruppe von Patientinnen und Patienten, die sehr viele Behandlungsmethoden ohne nachhaltigen Erfolg durchlaufen haben, für die es wenig, bis keine verbliebene Therapieoptionen gibt und die sich der PAT primär aus Mangel an Alternativen zuwenden. Insgesamt ist von einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten auszugehen, welcher an einer PAT interessiert ist. Behandlungsanfragen sind häufig, 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 bei Forschenden und Anbietenden. Auch Anfragen von Angehörigen gehen regelmässig ein. Psychiaterinnen und Psychiater sind durch die Fachliteratur und Fachtagungen nun zunehmend über diese neuen Therapieformen informiert und akademische Meinungsbildner (Klinikdirektion/Chefärztinnen und -ärzte) sind insgesamt zunehmend offen oder explizit positiv bezüglich der Erforschung des Therapiepotentials von Psychedelika und MDMA eingestellt. In den letzten 5 Jahren ist in der Schweiz an vielen Kliniken ein PAT-Angebot etabliert worden oder wird zurzeit evaluiert. Dabei ist aktuell vor allem die noch fehlende Kostendeckung durch die Kassen ein Hinderungsgrund, diese Therapieform anzubieten. Verschiedene Direktionen psychiatrischer Kliniken in der Schweiz unterstützen nicht nur die Erforschung des therapeutischen Potentials von Psychedelika bei psychiatrischen Störungen sondern haben auch die limitierte

Anwendung nun implementiert ([Arbeitsgemeinschaft PAT in den Institutionen](#), z.B. [upk](#); [pukzh](#); [hug](#); [unifr](#)). In der Schweiz wird die Anwendung der Psychedelika in der Forschung und Therapie auch schon etwas länger und relativ unaufgeregt betrieben und von Forschenden und Praktizierenden im Allgemeinen neutral beschrieben. Die PAT 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 werden (Pollan, 2018). Der vorliegende Bericht bezieht sich auf die legale Anwendung im Rahmen der PAT und nicht auf die Anwendung von Substanzen in einem anderen Kontext.

Ärztinnen und Ärzte sind generell vermutlich noch ungenügend über die Behandlungsform sowie ihren Nutzen und Risiken informiert, wobei dies mit Veröffentlichung weiterer Studien in der Fachpresse verbessert werden dürfte. Limitierend ist aber auch hier das Angebot an psychotherapeutische Fachpersonen und Anlaufstellen für eine Überweisung. Damit ist es oft sehr aufwändig für Patientinnen und Patienten und Zuweisende eine Behandlung zu finden. Es gibt auch historisch bedingt einige Fehlinformationen speziell zum Abhängigkeitspotenzial und Psychoserisiko:

1. Abhängigkeitspotenzial: Psychedelika und MDMA sind regulatorisch als Suchtmittel, resp. Betäubungsmittel klassifiziert. Psychedelika „betäuben“ aber nicht, sondern führen eher zu einer erhöhten Hirnaktivität mit einer den Narkotika entgegengesetzten Wirkung (Mueller et al., 2017b; Preller et al., 2019). Psychedelika führen ausserdem nicht zu Abhängigkeit (Johnson et al., 2018; van Amsterdam et al., 2011). Es gibt zwar Missbrauch, aber keine Abhängigkeit. Psychedelika zeigen sogar eher abhängigkeitsmindernde Effekte wie z.B. einen durch LSD oder Psilocybin reduzierten Alkoholmissbrauch (Bogenschutz et al., 2015; Bogenschutz et al., 2022; Krebs & Johansen, 2012) oder Abnahme der Nikotinabhängigkeit durch Psilocybin (Johnson et al., 2016).
2. Psychoserisiko: Psychedelika verursachen per se keine psychischen Krankheiten wie anhaltende psychotische Zustände, 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 (Johansen & Krebs, 2015; Krebs & Johansen, 2013b). Daten vom „National Survey on Drug Use and Health“ aus den USA zu über 20'000 Personen mit Halluzinogenkonsum zeigten keine Zunahme von psychiatrischen Störungen oder Suizid (Johansen & Krebs, 2015; Krebs & Johansen, 2013b). 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 belegt), dass Psychedelika bei prädisponierten Personen die Auslösung einer Psychose begünstigen können. Allerdings zeigt sich bei Personen, welche im Zusammenhang mit Halluzinogenkonsum eine Notfallstation aufsuchten, ein erhöhtes Risiko, danach an einer schizophrenen Störung zu erkranken (Myran et al., 2024). Psychedelikakonsum führt nur selten zum Aufsuchen einer Notfallstation. Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für psychotische Störungen reagieren aber vermutlich vermehrt mit unerwünschten Effekten wie akuten Psychosen auf Substanzeinnahmen und konsumieren auch häufiger verschiedene Substanzen (Myran et al., 2024). Es gibt also eine gezeigte Assoziation von akuter substanzinduzierter Psychose und Entwicklung einer späteren schizophrenen Störung, was aber nicht bedeutet, dass die Substanz die chronische Erkrankung auslöst (siehe auch das nachfolgende Kapitel Psychosen und Manie). Personen mit einem Risiko für eine Psychose sollten nach aktuellem Forschungsstand vorsichtshalber nicht in die Studien eingeschlossen und nicht mit halluzinogenen Substanzen behandelt werden.

Befähigung von ärztlichen und psychotherapeutischen Fachpersonen PAT durchzuführen

Es wurden verschiedene Wegleitungen zur PAT verfasst (Aicher et al., 2024a; Aicher et al., 2024b; Johnson et al., 2008; Jungaberle et al., 2008). Für die Schweiz wurden von Fachgesellschaften Positionspapiere ([Positionspapier der SGPP](#); (Brühl et al., 2023) und Behandlungsempfehlungen für die PAT publiziert ([Behandlungsrichtlinien der IG-PAT](#), (Aicher et al., 2024a) und [Behandlungsrichtlinien der SGPP](#)). In der Schweiz resp. weltweit hat die SÄPT als auf die PAT spezialisierte ärztliche Fachgesellschaft eine führende Stellung bei der Weiterbildung und Fortbildung inne (Aicher et al., 2024b). Die PAT ist eine spezielle Behandlungsform, welche ein Verständnis von Psychedelika, ihrer Wirkungen und den möglichen psychologischen Prozessen verlangt, die während einer Sitzung auftreten können (Aicher et al., 2024b). Zentral ist, dass sich die Anbieter mit den spezifischen Aspekten der PAT beschäftigt haben, unabhängig ihres sonstigen medizinischen oder therapeutischen/psychologischen Hintergrundes. Faktisch geschieht dies als formalisierte Weiter- und Fortbildungen (Aicher et al., 2024b), in Interventionen/Supervisionen und im Selbststudium.

Die PAT umfasst die korrekte Indikationsstellung, die Vorbereitung auf die Behandlung, die korrekte Anwendung der entsprechenden Substanz (Medikament), die adäquate Betreuung unter der Substanzwirkung inklusive allenfalls Behandlung von unerwünschten Wirkungen und die Nachbehandlung. Mit PAT wird damit in der Regel die gesamte Behandlung bezeichnet inklusive Präparation, Substanzsitzung und Integration/Psychotherapie. Im engeren Sinne kann man unter PAT auch nur die überwachte Anwendung des Psychedelikums oder von MDMA verstehen ohne die nachfolgende allenfalls dann länger dauernde Integration und begleitende Psychotherapie. Diese Sichtweisen sind für die Festlegung der Qualifikationen der Behandler wichtig. Für die Durchführung einer PAT im engeren Sinne muss man als hauptverantwortlicher Behandler in der Schweiz die Qualifikation als Arzt haben, da eine Substanz (ein Medikament) medizinisch angewendet wird. Man muss als PAT-Anwender formal weder Psychiater noch Psychotherapeut sein. Die Indikation für eine psychiatrische Anwendung muss jedoch fachlich kompetent erfolgen. Die PAT für psychiatrische Indikationen sollte in eine umfassendere psychiatrische resp. psychotherapeutische Behandlung eingebettet sein ([Behandlungsrichtlinien der IG-PAT](#) (Aicher et al., 2024a), [Behandlungsrichtlinien der SGPP](#)).

Indikationsstellung

Die Indikation muss durch eine Ärztin oder einen Arzt, typischerweise mit psychiatrischem Facharztstitel, gestellt werden. Da psychische Krankheiten sehr oft durch Praktizierende mit anderem Facharztstitel (Allgemeinpraktizierende, Internistinnen und Internisten) behandelt werden, ist die Indikationsstellung und Antragstellung auch durch Praktizierende ohne psychiatrischen Facharztstitel möglich, allenfalls/idealerweise in Absprache mit einem psychiatrischen oder psychologischen Fachpersonen (z.B. Zweitbeurteilung). Faktisch stellt die beim BAG antragstellende ärztliche Fachperson mit dem Antrag die Indikation zur Behandlung. Kenntnisse bezüglich der PAT sind eine weitere wichtige Voraussetzung. Der Umfang dieser PAT-spezifischen Kenntnisse (Weiter- und Fortbildung) ist durch ärztliche Fachgesellschaften zu definieren.

Vom BAG wird von Praktizierenden in der Regel eine Weiter- und Fortbildung im Bereich der PAT erwartet und der Nachweis einer Mitgliedschaft in einer entsprechenden Fachgesellschaft mit PAT-bezogener Tätigkeit. Zudem wird ein fachlicher Austausch wie z.B. eine Inter- oder Supervision mit erfahrenen Ärztinnen und Ärzten auf dem Gebiet erwartet.

Eine Behandlungskompetenz kann auch an einer Klinik erworben werden, welche über ein etabliertes PAT-Angebot und entsprechende Kompetenz verfügt. Zurzeit gibt es keine durch das BAG geforderte exklusive Ausbildung, Qualifikation oder Zertifizierung. Ausnahmebewilligungen

werden nur zur Berufsausübung in der Schweiz berechtigten Ärztinnen und Ärzten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Schweizer Wohnsitz ausgestellt. Eine PAT kann damit von jeder ärztlichen Fachperson bei Nachweis entsprechender Zusatzausbildung angeboten werden und nicht nur durch eine Facharztdisziplin. Faktisch haben die meisten Praktizierenden einen psychiatrischen Fachtitel und die meisten Anwendungen erfolgen für psychiatrische Indikationen. Zur korrekten Indikationsstellung gehören auch der Ausschluss von psychiatrischen und somatischen Kontraindikationen und der Ausschluss von Substanzinteraktionen mit der bestehenden psychiatrischen und/oder somatischen Medikation der Patientin resp. des Patienten. Dies ist wieder eine ärztliche (psychiatrische/internistische) Handlung, welche primäre Kenntnisse der Daten zur PAT (psychiatrische Kontraindikationen) und der Pharmakologie der Substanzen verlangt. Damit ist klar, dass es sich um eine ärztliche Indikationsstellung handeln muss mit Berücksichtigung von fachübergreifenden medizinischen Aspekten aus den Bereichen Psychiatrie/Psychotherapie, Somatik und klinischen Pharmakologie.

Behandlung mit der Substanz

Behandlung mit der Substanz beschreibt die eigentliche Substanzsitzung oder die PAT im engeren Sinne, welche mit MDMA und Psilocybin 6 h und mit LSD 12 h andauert und eine Vor- und Nachbesprechung umfassen sollte. Die Behandlung mit einer Substanz muss durch eine Person mit Erfahrung in dieser Behandlungsform erfolgen. Eine ärztliche Fachperson 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, Antiemetika-Gabe bei Erbrechen oder Blutdrucksenkung) einleiten zu können. Die Behandlung/Überwachung selbst kann in der Regel durch einen psychologische, ärztliche, oder anderweitig geschulte und erfahrene Betreuungsperson erfolgen (unter Gesamtverantwortung der Ärztin resp. des Arztes). Eine umfassende psychotherapeutische Ausbildung ist für die Überwachung der PAT nicht nötig. Das ist analog vieler laufender klinischen Studien, in welchen die Betreuungspersonen („monitor“) entsprechend qualifiziert sind und keine Psychotherapie während der akuten Substanzgabe erfolgt. In Studien zeigte sich kein therapeutischer Vorteil, wenn die Betreuungspersonen (auch die vor und nach den Sitzungen) über eine Psychotherapie-Ausbildung verfügten (Griffiths et al., 2016; Kleber, 2016; Ross et al., 2016). Die Ausbildung zur PAT-Betreuungsperson kann durch eine Fachgesellschaft definiert werden und ist letztlich in der Verantwortung des supervidierenden ärztlichen Fachperson. In vielen Fällen wird die behandelnde ärztliche/psychiatrische Fachperson die Sitzung mit der Substanz selbst durchführen. Es ist aber auch möglich, dass Patientinnen und Patienten in einer etablierten Psychotherapie die eigentliche Substanzsitzung mit einer anderen Betreuungsperson absolvieren, welche sie vor der Sitzung genügend kennengelernt haben (Johnson et al., 2008). Bei Studien erfolgte die Behandlung z.T. durch 2 Betreuungspersonen und/oder mit Videoüberwachung. Dies erfolgte teilweise um Betreuungspersonen mit verschiedenen Geschlechtsidentitäten präsent zu haben, z.T. aber auch um den Schutz von Patientinnen zwecks Minderung des Risikos von Übergriffen. Schliesslich ist auch zur adäquaten Betreuung bei Angst/Agitation oder anderen Notfällen eine zweite Betreuungsperson mindestens auf Abruf sinnvoll und die Betreuung von min. 2 Personen bei Gruppentherapien die Regel. In der Schweiz gibt es keine Auflage bezüglich der Präsenz der Anzahl Betreuungspersonen, dies ist von den jeweiligen Gegebenheiten abhängig und im Verantwortungsbereich des ärztlichen Fachperson. Für Notfälle sollte jedoch rasch ein Backup verfügbar sein. Die Problematik von Übergriffen wird an Weiter- und Fortbildungen oft diskutiert und kann wohl nur bedingt durch die Gegenwart mehrere Betreuungspersonen effektiv gelöst werden. Grundsätzlich ist die PAT bereits mit einer Betreuungsperson aufwändig und teuer.

Psychotherapie

Die Behandlung psychiatrischer Störungen mit den Substanzen ist meist eingebettet in eine Psychotherapie durch eine psychiatrische oder psychologische Fachperson. Die Psychotherapie sollte durch eine Psychotherapeutin resp. einen Psychotherapeuten mit guten Kenntnissen der PAT erfolgen. Sie resp. er garantiert die langfristige Einbettung der Substanztherapie und Nachbetreuung der Patientin oder des Patienten.

Zusammenfassend kann also eine komplette PAT durch folgende Personen angeboten werden (substanzspezifische Kenntnisse immer vorausgesetzt):

- Psychiaterin resp. Psychiater alleine
- Ärztin resp. Arzt mit anderem Fachtitel alleine (eher für somatische Indikationen)
- Ärztin resp. Arzt mit Psychotherapieausbildung/äquivalenten Kenntnissen
- Ärztin resp. Arzt und psychotherapeutische oder psychologische Fachperson

Die obgenannte Darstellung entspricht dem Status Quo in der Schweiz und der Situation in klinischen Studien. Die nachfolgenden Punkte sind durch Anbietenden einer PAT jeweils zu etablieren resp. zu beachten:

- Information der Patientin resp. des Patienten
- Information für Zuweisende
- Weiterbildung
- Fortbildung
- Intervention/Supervision
- Qualitätssicherung
- Guidelines (Indikation, Dosierung, Umgang mit Komedikation etc.)
- Arzneimittelinformation zu den Substanzen (Dosierung, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen etc.)
- ev. Manual für die psychologische Betreuung

Die Ausnahmegewilligung für die PAT erfolgt durch das BAG, wobei hier die Möglichkeit zur Prüfung von erfüllten Voraussetzungen besteht. Zu prüfen ist hier primär, dass die Abgabe durch eine Ärztin resp. einen Arzt erfolgt und umfassend verantwortet wird. Dies umfasst auch die korrekte diebstahlsichere Lagerung der Betäubungsmittel. Zudem bewilligt das BAG die Herstellung bzw. den Bezugsort der Substanz.

Therapeutisches Potential und Risiken (medizinisch)

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

Die Nutzen-Risiko-Wahrnehmung hat sich wiederholt verschoben und wurde auch politisch stark beeinflusst. In den 1950–70er Jahren 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 z.B. 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 rechtlichen und finanziellen Rahmenbedingungen für die Psychedelika-Forschung massiv. Aktuell ist eine Euphorie bezüglich der Wirksamkeit der PAT festzustellen. Der Nutzen wird damit überbewertet. So zeigen die Studien einen starken Placeboeffekt (Hsu et al., 2024), welche zum Teil durch überhöhte Erwartungen der Teilnehmenden und der Betreuungspersonen bedingt sein dürften. Die Risiken sind wahrscheinlich gering aber noch ungenügend dokumentiert. Insgesamt braucht es nun mehr Daten von vor allem Phase 2 und Phase 3 Studien. Diese werden in den nächsten 5 Jahren durchgeführt.

Nutzen

Es gibt sehr viele Patientinnen und Patienten mit psychischen Krankheiten, welche mit den etablierten Psychopharmaka nicht oder nicht adäquat 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 bspw. Depressionssymptome lindern könnten, so wäre das insgesamt nebenwirkungsärmer als die tägliche Einnahme von Antidepressiva. Ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten würde eine solche Behandlung, in Kombination mit einer Psychotherapie, einer täglichen medikamentösen Therapie klar vorziehen. Die Wirksamkeit der PAT muss aber 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 relevante klinische Wirksamkeit tatsächlich valide in mehreren Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden kann, ist aktuell noch offen und wird sich vermutlich erst über die nächsten 5 Jahre stetig klären. Wichtig ist auch, dass Studien an mehreren Zentren durchgeführt werden können. Zudem gibt es wie auch oben diskutiert eine Reihe offener Forschungsfragen, wie 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 (Hartogsohn, 2016; Studerus et al., 2012; Vizeli et al., 2024) und ein besseres Ansprechen? Wirksamkeit der PAT als Zusatz zu SSRIs? Zudem ist unklar, ob das durch die Substanz ausgelöste Erlebnis einen therapeutischen Effekt hat (was plausibel wäre), oder ob die Substanz unabhängig davon wirken kann, oder ob beides zutrifft (Goodwin, 2016; Lieberman & Shalev, 2016; Spiegel, 2016). Das akute positive Erlebnis ist wahrscheinlich ein Surrogatmarker für eine anhaltende Arzneimittelwirkung (Griffiths et al., 2016; Holze et al., 2024b; Kelmendi et al., 2016; Roseman et al., 2017; Ross et al., 2016; von Rotz et al., 2023). Der Wirkmechanismus ist noch unklar (was jedoch auch für viele andere Therapien gilt). Die Rolle der Psychotherapie ist ebenfalls weiter zu klären. Wie gross ist der Anteil der Psychotherapie am gesamten Therapieerfolg (Spiegel, 2016) resp. wieviel Psychotherapie ist notwendig? Studien werden also die PAT mit Psychotherapie ohne Substanz und auch mit Standard-Verfahren (z.B. Antidepressiva) weiter vergleichen müssen (Breckenridge & Grobbee, 2016). Letztlich ist das sogenannte Microdosing von Psychedelika ein Thema bei Konsumierenden (Berger, 2019; Passie, 2019), aber noch kaum wissenschaftlich bezüglich möglicher therapeutischer Effekte untersucht. Erste Studien weisen darauf hin, dass allfällige positive Effekte des Microdosings primär auf einen Placeboeffekt zurückgeführt werden können (Mueller et al., 2025; Szigeti et al., 2023).

Die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten auch für weitere Indikationen 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 Anwendenden und vor allem auch der Patientinnen und Patienten sehr erwünscht. Damit kann Behandlungserfahrung

ergänzend zur z.T. artifiziellen klinischen Studiensituation gesammelt werden. Zudem könnten viele Patientinnen und 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 praktisch bei jeder Therapie vorkommen kann. 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 Anwendenden und zusätzliche Qualitätssicherungen (Intervisionssitzungen, Ausbildungsgruppe der SÄPT) relativ hoch.

Medizinische Risiken

Erfassung unerwünschter Effekte von Psychedelika

Die valide und umfassende Erfassung unerwünschter Effekte erhielt in den letzten Jahren erhöhte Aufmerksamkeit (Colcott et al., 2024; Hinkle et al., 2024; Holze et al., 2024c; Palitsky et al., 2024; Simonsson et al., 2024). Verbesserungen der Erfassung und neue Instrumente werden entwickelt (Calder & Hasler, 2024). In den klinischen Studien werden unerwünschte Effekte systematisch erfasst. In der beschränkten medizinischen Anwendung werden unerwünschte Effekte ebenfalls von den Praktizierenden erfasst ([Fragebogen zur Qualitätskontrolle PAT](#)).

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 in Bezug auf die PAT wissenschaftlich verwertet werden. Beim Konsum als illegale Substanz sind 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 Konsumierende mit noch nicht abgeschlossener psychischer und körperlicher Entwicklung. Es fehlt oft eine Vorbereitung auf das Erlebnis, eine Betreuung während der Wirkung und eine therapeutische und persönliche Integration des Erlebten. Die Konsumierenden 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 (Krebs & Johansen, 2013a; Schifano et al., 2003; van Amsterdam et al., 2011). MDMA-Konsum als Droge kann selten zu Hyperthermie, Hyponatriämie oder Leberschädigung führen (Liechti, 2003; Liechti, 2014). In klinischen Studien wurden diese Komplikationen nicht beschrieben (Holze et al., 2022a; Mithoefer et al., 2016; Straumann et al., 2024; Vizeli & Liechti, 2017; Vizeli et al., 2024). MDMA führt jedoch auch bei kontrollierter Gabe und ohne zusätzliche körperliche Aktivität zu einer leichten Erhöhung der Körpertemperatur, aber nicht zu einer Hyperthermie (Liechti, 2014; Liechti et al., 2015; Vizeli & Liechti, 2017). Die Kombination von LSD und MDMA erhöhte die Körpertemperatur gegenüber MDMA alleine nicht (Straumann et al., 2023). Eine Analyse kontrollierter Studien zeigte auch eine leichte Hyponatriämie nach MDMA-Einnahme auch im kontrollierten Setting. Diese nachweisbare und klinisch leichtgradige Hyponatriämie war mit der Oxytocin-Konzentration im Blutplasma korreliert, aber nicht mit der Konzentration von Arginin Vasopressin (auch antidiuretisches Hormon), was darauf hinweist, dass diese Nebenwirkung durch die Oxytocinfreisetzung vermittelt wird (Atila

et al., 2024). Die Hyponatriämie trat nur auf, wenn die Studienteilnehmer frei trinken konnten, aber nicht bei einer leichten Einschränkung der Trinkmenge (Atila et al., 2024). Es wird daher empfohlen, während MDMA-Sitzungen die Trinkmenge etwas einzuschränken, um eine Verdünnungshyponatriämie zu vermeiden. Akute Nebenwirkungen von MDMA umfassen primär Zeichen der sympathomimetischen aber auch der serotonergen Stimulation wie Blutdruck- und Pulsanstieg, Anstieg der Körpertemperatur, Mydriasis und Verschwommensehen, Muskelspannen im Gesicht, trockener Mund, Herzklopfen, Zittern, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und transiente Angst (Liechti et al., 2001a; Liechti & Vollenweider, 2000; Mithoefer et al., 2019; Vizeli & Liechti, 2017). Bis 3 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 jedoch hoch (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023; Mithoefer et al., 2019; Vizeli & Liechti, 2017). Allerdings ist die Kreislaufstimulation zu beachten und kann für Personen mit Herzkrankheit oder Bluthochdruck gefährlich sein. Das heisst, dass MDMA bei solchen Patientinnen und Patienten allenfalls nicht gegeben werden kann oder Notfallmedikamente eingesetzt werden müssten, um einen hohen Blutdruck zu senken. Daraus folgt, dass eine Ärztin resp. ein Arzt anwesend oder erreichbar sein muss und die Behandlung überwacht. Die kardiovaskuläre Sicherheit von MDMA ist vor allem auch bei Patientinnen und Patienten mit Herzkreislaufkrankheiten und im Alter noch ungenügend untersucht und die Anwendung hat damit mit spezieller Vorsicht und entsprechender Aufklärung zu erfolgen.

Psychedelika wie LSD oder Psilocybin führen nicht zu körperlichen Schäden. Die Risiken bei der Gabe von Psychedelika wie LSD oder Psilocybin liegen damit primär im psychologischen Bereich und zwar bei möglichen unangenehmen akuten Effekten wie Angst und einer möglichen psychischen Destabilisierung auch über die akute Wirkung hinaus. LSD und Psilocybin können akut starke Angstzustände auslösen (Holze et al., 2023b; Holze et al., 2022b; Holze et al., 2021c; Straumann et al., 2024). Hier ist eine gute Überwachung und Führung der Behandlung sowie auch entsprechende Nachbetreuung daher zentral. Es kann zudem nötig werden, dass eine Patientin resp. ein Patient mit Angst/Paranoia akut auch medikamentös behandelt werden muss (Gabe eines Beruhigungsmittels, Benzodiazepin/Antipsychotikum oder Ketanserin). Vor allem Ketanserin ermöglicht eine rasche, effektive und nebenwirkungsarme Antagonisierung der Psychedelika-Wirkung im Falle von Komplikationen (Becker et al., 2023). Dieses Medikament ist in der Schweiz als Notfallreserve für PAT-Praktizierende verfügbar. Für die medizinische Beurteilung und allenfalls medikamentöse Therapie von Komplikationen ist auch notwendig, dass eine Ärztin resp. ein Arzt gegenwärtig ist oder rasch erreichbar wäre. Zudem sind während und nach der Behandlung als körperliche unerwünschte Wirkungen vor allem Übelkeit und Kopfschmerzen beschrieben worden (Carhart-Harris et al., 2016a; Holze et al., 2022a; Straumann et al., 2024). Auch die umfangreiche ältere Forschung und Anwendung von psychedelischen Substanzen in den 1950–70er Jahren zeigte, dass diese sehr selten zu unerwünschten Effekten führen, wobei teilweise sehr hohe Dosierungen von v.a. LSD eingesetzt worden sind (Cohen, 1960; Mithoefer et al., 2016; Strassman, 1984). Auch hier fehlen aber noch moderne Daten aus grösseren Phase 3 Studien. Vor allem das Risiko psychischer Komplikationen wie psychische Destabilisierung, Verschlechterung von Angst- und Depressionssymptomatik und Suizidalität müssen in Patientenpopulationen noch verbessert dokumentiert werden. Die Phase 2 Studien zeigen bisher keine Hinweise auf vermehrte schwere unerwünschte Wirkungen (Goodwin et al., 2022; Holze et al., 2023b; Raison et al., 2023). Es finden sich in allen Studien aber Teilnehmende, welche nicht auf die Therapie ansprachen oder bei welchen sich die Symptomatik verschlechterte. In der beschränkten medizinischen Anwendung kann hier die Behandlung aktuell besser individualisiert werden, damit es möglich ist Patientinnen und Patienten bei ungenügendem Ansprechen erneut, allenfalls auch Dosis-adaptiert, zu behandeln und auch die Psychotherapie anzupassen.

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 und Patientinnen resp. Patienten jedoch kein Interesse MDMA ausserhalb der Forschung oder Behandlung einzunehmen und es kam nicht zu einem Verlangen nach MDMA (Jungaberle et al., 2008; Liechti et al., 2001a; Liechti & Vollenweider, 2000; Mithoefer et al., 2019; Mithoefer et al., 2013; Sessa et al., 2019).

Psychedelika werden vom Tier, gegensätzlich zu allen Suchtmitteln, welche abhängig machen, nicht aus eigenem Antrieb eingenommen. Ein Abhängigkeitssyndrom ist beim Menschen für LSD und Psilocybin nicht bekannt (Passie et al., 2008). Patientinnen und Patienten in Studien zeigen kein Interesse, die Substanz zu missbrauchen und werden nicht abhängig (Ross et al., 2016). Für eine Zulassung von MDMA oder Psychedelika werden aber noch vermehrt Daten zum Missbrauchspotential gesammelt werden müssen (FDA, 2024; Johnson et al., 2018; Lemarchand et al., 2024).

Neurotoxizität

MDMA führt im Tierversuch in höheren Mengen wiederholt verabreicht zu Neurotoxizität (Green et al., 2003; Grob et al., 1992). Beim 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 (Buchert et al., 2007; McCann et al., 1998; Reneman et al., 2001). Moderater Konsum führte jedoch nicht zu bildgebend dokumentierbaren oder funktionellen kognitiven Veränderungen (de Win et al., 2007; de Win et al., 2006; Halpern et al., 2004; Mueller et al., 2016; Reneman et al., 2001). 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 (Nichols, 2016; Passie & Halpern, 2014; Passie et al., 2008), eher konnten neuroregenerative Effekte für Halluzinogene gezeigt werden (Ly et al., 2018).

Flashbacks und persistierende Wahrnehmungsstörungen

Flashbacks können als episodische, kurze (Sekunden bis Minuten) dauernde Replikationen von Elementen eines früheren substanzassoziierten 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 werden auch als fortbestehende Wahrnehmungsstörung nach Halluzinogengebrauch (Hallucinogen Persisting Perception Disorder; HPPD) bezeichnet. Diese Störung ist allerdings sehr selten (Cohen, 1960), scheint fast nur bei Patientinnen und Patienten mit Angststörung vorzukommen und der Verlauf ist meistens limitiert auf Monate bis zu einem Jahr (Halpern et al., 2016; Halpern & Pope, 1999; Holland & Passie, 2011; Passie & Halpern, 2014). In den modernen klinischen Studien wurden keine klinischen Probleme wegen Flashbacks beschrieben (Holze et al., 2024c; Liechti, 2017; Muller et al., 2022).

Psychosen und Manie

Psychedelika führen zu akuten subjektiven Effekten welche Phänomene einer psychotischen Störung (Wahn, Halluzinationen, Bedeutungsverschiebungen, Paranoia, Angst, sensorische Reizüberflutung) ähneln können. Man spricht daher auch von substanzinduzierter Psychose und meint damit in der Regel den transienten Zustand der Intoxikation. Auch emotional schwierige Zustände nach Anwendung von Psychedelika, selbst in einem therapeutischen und kontrollierten Rahmen, sind relativ häufig (Breeksema et al., 2022; Gashi et al., 2021; Holze et al., 2024c; Johnson et al., 2008; Ko et al., 2023). Davon abzugrenzen sind anhaltende Effekte, d.h. die Einnahme einer Substanz eine längere psychotische Episode oder Störung auslöst (Cohen, 1960; Strassman, 1984), was selten ist. Da eine schizophrene Störung aber relativ häufig ist und sich meist in einem Alter manifestiert, in welchem auch psychoaktive Substanzen konsumiert werden, gibt es eine Koinzidenz. Epidemiologische Studien zeigen jedoch keine Assoziation von Psychedelika-Einnahme und psychischen Störungen oder psychiatrischen Hospitalisationen (Johansen & Krebs, 2015; Krebs & Johansen, 2013b). Andererseits fand sich bei Personen, welche im Zusammenhang mit Halluzinogenen in den 3 Jahren zuvor eine Notfallstation aufsuchten im Vergleich zu anderen Substanzen ein erhöhtes Risiko für eine Diagnose einer schizophrenen Störung (Myran et al., 2024). Diese grosse Studie, welche Daten aus Ontario, Kanada analysierte, zeigte eine Zunahme der Notfallstationsbesuche wegen Halluzinogenen seit 2012. 0.1% der in die Studie eingeschlossenen Visiten bezogen sich auf ein Halluzinogen. Halluzinogenkonsum führt nur selten zum Aufsuchen einer Notfallstation und solche schweren Fälle bezogen sich entsprechend auf schädlichem Konsum (36.6%), Intoxikationen (22.2%), Abhängigkeit oder Entzug (12.7%) und halluzinogeninduzierte (akute) Psychose (3.5%). Die Personen waren eher jünger, männlich, lebten in Gegenden mit tiefem Einkommen und hatten frühere Hospitalisationen wegen Substanzkonsum oder wegen psychiatrischer Störungen. In den 3 folgenden Jahren kam es bei Personen mit Notfallvisite wegen Halluzinogenen in 4% (208/5217), bei Personen mit einer Halluzinogen induzierten akuten Psychose in 20% (37/184) und bei 0.15% (13'639/9'239'075) der generellen Population zu einer schizophrenen Störung. Das Risiko für eine schizophrene Störung war 21-mal höher (Hazard Ratio) bei oder Halluzinogen bezogenen Visite und 129-mal höher bei Personen mit vorgängiger Halluzinogen induzierter Psychose. Nach statistischer Korrektur für Einkommen, Drogenkonsum, psychiatrischer Krankheiten etc. fand sich immer noch ein um 3.5 resp. 15-mal erhöhtes Risiko. Das Risiko für eine schizophrene Störung war zudem nach einer Visite wegen Halluzinogenkonsums 4.7-mal höher als nach einer Visite wegen Alkoholkonsums und 1.5-mal höher als nach eine Visite wegen Cannabiskonsum. Diese Daten etablieren keinen kausalen Bezug von Halluzinogenen und Psychose. Sie weisen aber auf eine Gruppe von Personen mit erhöhtem Risiko eine Psychose zu entwickeln hin. Die vorliegende Analyse erfasste die Minderheit an Personen mit illegalem, nicht-kontrolliertem Halluzinogenkonsum, welcher zu Notfallpräsentationen führte und nicht Personen mit problemlosem Konsum oder die therapeutischen Anwendungen (Myran et al., 2024). Möglich ist also z.B., dass Konsum von Halluzinogenen bei Risikopopulationen wegen erhöhter Vulnerabilität zu Notfällen führte und diese Personen im Verlauf auch vermehrt eine schizophrene Störung entwickelten.

Auch kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass auch manische Episoden bei prädisponierten Personen mit einer (nicht bekannten) bipolaren Störung durch Psychedelika ausgelöst werden könnten (Hendin & Penn, 2021). Daher werden Patientinnen und Patienten mit psychotischen Störungen (also inkl. bipolare Störung Typ II) in der Regel nicht mit Psychedelika behandelt. Es ist aber noch zu untersuchen, ob diese Kontraindikationen z.T. relativ sind (z.B. keine PAT bei manischen Psychosen aber denkbar bei präpsychotischen Symptomen wie Angetriebenheit und Schlafmangel).

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 ist, dass z.B. LSD oder MDMA aufgrund von Berichten des therapeutischen Potentials vermehrt 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 sorglosem Konsum kommen. Dieses Risiko ist aber aufgrund des international verbreiteten Konsums und der zunehmenden Erforschung dieser Substanzen inkl. eher positiver, wenn teilweise nicht sogar beschönigender Berichterstattung international 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 wenig gefährlich 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. Grundsätzlich sind auch seltene schwere unerwünschte Ereignisse wie ein Suizid möglich bei der Behandlung einer depressiven Störung (Muller et al., 2025). Eine solche Komplikation ist wegen der hohen Suizidrate bei Personen mit depressiven Störungen zu erwarten, und krankheitsassoziiert. Suizidalität ist häufig in dieser Population, insbesondere bei schweren Verläufen, und gehört 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 PAT könnte aber in den Medien ein für diese Therapie belastendes Echo finden. Hier muss klar sein, dass die Behandlung psychiatrischer Patientinnen und Patienten mit jeder Therapie krankheitsbedingt zu schweren unerwünschten Komplikationen führen kann. Entsprechend wäre auch zu kommunizieren, dass schwere Zwischenfälle wie Suizid bei psychiatrischen Teilnehmenden 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 aber, wenn z.B. unter einer Substanz mehr schwerwiegende Zwischenfälle als unter Placebo 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 zu diesem Thema auch den ausführlicheren Abschnitt zur Befähigung der Therapeuten weiter oben. Die Qualitätssicherung der Behandlung resp. die Erstellung der Kriterien erfolgt aktuell primär durch die Fachgesellschaften. Zurzeit gibt es etwa 100 Ärztinnen und Ärzte, welche über mindestens eine Ausnahmegewilligung des BAG zur Anwendung einer oder mehrerer Substanzen verfügen ([PAT-TherapeutInnen](#)). In der Regel sind die aktuell in der Behandlung tätigen Ärztinnen und Ärzte in Super- und Interventionsgruppen zwecks Qualitätssicherung aktiv. Weiterbildungen in PAT werden vor allem von den Fachgesellschaften angeboten ([IG-PAT](#), [SÄPT](#), [SSMP](#), [Fondazione Alaya](#)). Daneben gibt es weitere Ausbildungen wie jene der Mind Fondation ([mind-foundation](#)), der

MAPS ([maps](#)), oder des California Institutes for Integral Studies ([CIIS](#)). Es existieren ältere internationale Leitlinien zur substanzassistierten Therapie und insbesondere zur Indikation, Sicherheit, Leitung und Vor-/Nachbereitung der Sitzungen (Johnson et al., 2008; Jungaberle et al., 2008). Für die Schweiz wurden von Fachgesellschaften Positionspapiere ([Positionspapier der SGPP](#); (Brühl et al., 2023) und Behandlungsempfehlungen für die PAT publiziert ([Behandlungsrichtlinien der IG-PAT](#); (Aicher et al., 2024a) [Behandlungsrichtlinien der SGPP](#)). Die Behandlungen (Indikation, Einwilligung, Verlauf etc.) werden gemäss den Regeln der ärztlichen Tätigkeit resp. der Psychotherapie schriftlich dokumentiert. Die Patientinnen und Patienten werden zudem angehalten, selbst einen Bericht zur Substanzerfahrung zu verfassen, welcher den Praktizierenden eine zusätzliche Beurteilung der akuten Wirkung ermöglicht. Die subjektive Wirkqualität der Substanzen (MDMA und LSD) wurde einige Jahre im Anschluss an die Sitzungen auch mittels psychometrischer Instrumente (5D-ASC und MEQ30 Fragebogen), welche auch in klinischen Studien bei gesunden Versuchspersonen verwendet werden, erfasst und im Sinne einer Qualitätssicherung ausgewertet (Schmid et al., 2021). Dies ermöglichte eine Beurteilung der akuten Wirkung (bspw. angenehm vs. Angst) und den Vergleich mit klinischen Studiendaten von anderen Patientinnen und 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. Seit 2024 wird eine neue Qualitätssicherung angeboten. Es ist wünschenswert, wenn alle Praktizierende der PAT, parallel zum Abschlussbericht für das BAG (innerhalb eines Jahres) die Behandlung auch in diesem kurzen anonymisierten Fragebogen zur Qualitätssicherung dokumentieren. Dieser Fragebogen ist in allen Landessprachen und in Englisch abrufbar ([Fragebogen zur Qualitätskontrolle der PAT](#)). Für Fragen zur Dosierung, Sicherheit bei Komorbiditäten und zu Arzneimittelinteraktionen gibt die Klinik für Klinische Pharmakologie des Universitätsspital Basel den Praktizierenden Auskunft (matthias.liehti@usb.ch). Zwecks Verbesserung der Arzneimittelsicherheit findet sich eine Liste wichtiger Arzneimittel-Interaktionen und Massnahmen auf der Homepage der SÄPT ([Interaktionen von Psychedelika mit anderen Medikamenten](#)). Die Liste wird aufgrund neuer Forschungsergebnisse und Rückmeldungen der Behandler regelmässig aktualisiert.

Verschiedene Gruppen sind in der Qualitätssicherung und Verbesserung engagiert. Die Fachgesellschaften ([SÄPT](#), [SSMP](#), [ASPT](#), [Fondazione Alaya](#)) bieten als spezialisierte Ärztesellschaften Interventionen und Supervisionen und Weiter- und Fortbildungen an. Die Arbeitsgruppe AG PAT in den Institutionen setzt sich dafür ein, die PAT in klinischen Institutionen in bestmöglicher Qualität zu entwickeln und durchzuführen ([AG PAT in den Institutionen](#)). Im Zentrum steht der Austausch von klinischen Erfahrungen mit PAT inklusive Fallbesprechungen, Austausch von Behandlungskonzepten etc. Hier tauschen sich die Praktizierenden aus, welche primär stationär oder an Spitälern die PAT anbieten, darunter auch die Universitätskliniken ([AG PAT in den Institutionen](#)). Die Interessensgemeinschaft [IG-PAT](#) umfasst alle Fachgesellschaften in der Italienischen, Französischen und Deutschen Schweiz und sowie weitere Fachleute (Pharmazeutische Herstellung). Es gibt eine Ombudsstelle für Patientinnen und Patienten ([Ombudsstelle](#)). Neben der Qualitätskontrolle auf Behandlungsseite werden die in der PAT verwendeten Substanzen qualitätsgeprüft. Die Qualitätssicherung der Substanzerstellung richtet sich nach den Auflagen der Medikamentenherstellung. Die Herstellenden müssen Reinheit und Identität der aktiven Substanz und die Dosis, Gehaltuniformität und Stabilität der finalen Arzneimittelformulierung garantieren und über die entsprechenden Bewilligungen zur Herstellung verfügen (GMP, Swissmedic; BtM BAG). Die in der Schweiz aktuell in der PAT verwendeten Produkte werden nach GMP formuliert und die verwendeten Produkte wurden auch in klinischen Studien charakterisiert (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, Sicherheit: Holze et al., 2023a; Holze et al., 2022a; Straumann et al., 2024; Vizeli & Liehti, 2017).

Ausblick

Die Erforschung von Psychedelika und MDMA und vor allem deren klinische Anwendung wird weltweit über die nächsten 10 Jahre sicher stark zunehmen. MDMA wird wahrscheinlich etwa 2028 ein zugelassenes Medikament für die Behandlung von PTBS mit Erstzulassung in den USA. Zulassungen können im gleichen Zeitrahmen für Psilocybin für die Indikation depressive Störung und für LSD für die Indikationen generalisierte Angststörung und depressive Störung erwartet werden. Zulassungen in der Schweiz dürften frühestens 2030 anstehen. Bis dahin ist jedoch von einer weiteren Zunahme der Anwendung von MDMA, Psilocybin und LSD in der beschränkten medizinischen Anwendung auszugehen. Von 2021–2024 stiegen die Anträge für die PAT und die Zahl der ausgestellten Einzelbewilligungen vom BAG stark an. Im Jahr 2024 wurden rund 700 Bewilligungen vom BAG für die PAT ausgestellt. Aktuell werden also rund 700 Patientinnen und Patienten durch rund 100 Ärztinnen und Ärzte mit einer oder mehreren Behandlungen im Jahr versorgt. In den nächsten 5 Jahren dürfte sich diese Zahl weiter erhöhen. Dabei wird der Anstieg aber durch die beschränkte Anzahl neuer und bestehender Praktizierender begrenzt bleiben. Im Vergleich zu konventionellen medikamentösen Therapien und Psychotherapie werden damit weiterhin nur sehr wenige Patientinnen und Patienten Zugang zu dieser neuen Behandlungsform haben. Eine Zulassung würde das nicht zwingend sofort stark verändern, da es Zeit braucht, um die Praktizierenden auszubilden. Ein erleichterter Ausbau des Angebotes dürfte in den nächsten Jahren am ehesten durch eine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung möglich sein.

Wichtige Themen der nächsten Jahre sind die erweiterte Weiter- und Fortbildung, Zertifizierung der Praktizierenden und verbesserte Kostenvergütung. Eine Kostenübernahme durch Privatversicherungen oder auch durch die Grundversicherung kommt in Betracht und dürfte in den nächsten Jahren beantragt werden. Dies wäre sinnvoll, um die Zeit bis zu einer Zulassung zu überbrücken und aber auch um ein Vergütungsmodell zu etablieren, welches wahrscheinlich insgesamt preisgünstiger ausfallen dürfte als die späteren Kosten nach kommerzieller Zulassung. Die Kosten einer PAT liegen bei ca. CHF 3'300.-/Behandlung resp. bei knapp CHF 10'000.- pro Jahr für mehrere Behandlungen.

Die Anwendung von Psychedelika und MDMA wird nach einer allfälligen Zulassung vermutlich stark reguliert sein. Denkbar wäre eine Klassifizierung ähnlich den potenten Opioiden. Allerdings wäre ein Bezug der für die PAT verwendeten Substanzen nicht mittels Rezepts in der Apotheke möglich, sondern würde durch eine Ärztin resp. einen Arzt mit speziellem Training und unter Supervision verabreicht werden. Das heisst, die Anwendung wäre ähnlich jener eines intravenösen Onkologikums, welches nur durch Spezialisten in der Praxis und unter spezieller Überwachung verabreicht wird. Die Substanzen werden also, wie auch aktuell, nur an Ärztinnen und Ärzte ausgeliefert und durch diese direkt zur Einnahme den Patientinnen und Patienten verabreicht. Zu prüfen wären allenfalls die Abgaben von kleinen Dosen (Microdosen), sollte sich eine solche Therapie als klinisch effektiv erweisen und zugelassen werden. Zurzeit ist die Wirksamkeit der Anwendung kleiner Dosen von Psychedelika („Microdosing“) für bestimmte Indikationen (Cluster-Kopfschmerzen, depressive Störung etc.) noch unklar und wird weiter untersucht.

Aktuell gibt es erst wenige kontrollierte Studien und noch keine Zulassungen und damit noch viele offene Fragen, welche nur durch zeitaufwändige Forschung beantwortet werden können (Lemarchand et al., 2024). In den nächsten Jahren dürfen viele Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erwartet werden. Dies primär bedingt durch die rege Forschungstätigkeit der Industrie und Akademie. Fallberichte und Fallserien (Calder et al., 2024; Schmid et al., 2021; Seragnoli et al., 2024) können die PAT in der Schweiz dokumentieren. Zudem ist es wichtig, dass möglichst alle

PAT-Praktizierende in der Schweiz an den Qualitätssicherungsprojekten teilnehmen ([SÄPT](#)), damit auch hier Anwendungsdaten aus der Praxis generiert werden können.

Interessenskonflikte

Der Autor Prof. Dr. med. M. E. Liechti ist akademisch in der Forschung mit LSD, MDMA, Psilocybin und DMT tätig und leitet auch Studien in Patientinnen und Patienten. Der Autor ist Berater der Firma Mind Medicine Inc.

Danksagung

Der Autor bedankt sich für das Gegenlesen der revidierten Auflage und für Korrekturen bei den folgenden Fachpersonen: Prof. Dr. med. Daniele Zullino, Departement Psychiatrie, Universitätsspital Genf; PD Dr. med. Felix Müller, Universitäre Psychiatrische Universitätsklinik Basel; Dr. med. Peter Gasser, Solothurn; PD Dr. med. Yasmin Schmid, Universitätsspital Basel; Dr. Phil. Nat. C. M. Hysek, Biel; Dr. Med. Sci. Anna M. Becker, Universitätsspital Basel.

Literaturverzeichnis

- Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponte KL, Guss J, Bossis AP, Grigsby J, Fischer S, & Ross S (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol* 34: 155-166.
- Aicher HD, Duffour C, Liechti ME, Zullino D, & Gasser P (2024a). Treatment recommendations for psychedelic-assisted therapy. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother* 175: 1488043038.
- Aicher HD, Mueller MJ, Dornbierer DA, Suay D, Elsner C, Wicki I, Meling D, Caflisch L, Hempe A, Steinhart C, Mueller J, Von Rotz R, Kleim B, & Scheidegger M (2023). Potential therapeutic effects of an ayahuasca-inspired N,N-DMT and harmine formulation: a controlled trial in healthy subjects. *Front Psychiatry* 14: 1302559.
- Aicher HD, Schmid Y, & Gasser P (2024b). Psychedelika-assistierte Psychotherapie: Erfahrungen mit der beschränkten medizinischen Anwendung von LSD, MDMA und Psilocybin in der Schweiz. *Psychotherapie* 69: 98-106.
- 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.
- Atasoy S, Roseman L, Kaelen M, Kringelbach ML, Deco G, & Carhart-Harris RL (2017). Connectome-harmonic decomposition of human brain activity reveals dynamical repertoire reorganization under LSD. *Sci Rep* 7: 17661.
- Atila C, Holze F, Murugesu R, Rommers N, Hutter N, Varghese N, Sailer CO, Eckert A, Heinrichs M, Liechti ME, & Christ-Crain M (2023). Oxytocin in response to MDMA provocation test in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): a single-centre, case-control study with nested, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11: 454-464.
- Atila C, Straumann I, Vizeli P, Beck J, Monnerat S, Holze F, Liechti ME, & Christ-Crain M (2024). Oxytocin and the role of fluid restriction in MDMA-induced hyponatremia: a secondary analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Netw Open* 7: e2445278.
- Avram M, Fortea L, Wollner L, Coenen R, Korda A, Rogg H, Holze F, Vizeli P, Ley L, Radua J, Muller F, Liechti ME, & Borgwardt S (2024). Large-scale brain connectivity changes following the administration of lysergic acid diethylamide, d-amphetamine, and 3,4-methylenedioxymphetamine. *Mol Psychiatry*.
- Avram M, Muller F, Preller KH, Razi A, Rogg H, Korda A, Holze F, Vizeli P, Ley L, Liechti ME, & Borgwardt S (2023). Effective-connectivity of thalamocortical interactions following d-amphetamine, LSD, and MDMA administration. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*.
- Avram M, Muller F, Rogg H, Korda A, Andreou C, Holze F, Vizeli P, Ley L, Liechti ME, & Borgwardt S (2022). Characterizing Thalamocortical (Dys)connectivity Following D-Amphetamine, LSD, and MDMA Administration. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 7: 885-894.
- Barrett FS, & Griffiths RR (2018). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. *Curr Top Behav Neurosci* 36: 393-430.
- Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, Grunblatt E, & Liechti ME (2022). Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 111: 886-895.

- Becker AM, Klaiber A, Holze F, Istampoulouoglou I, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2023). Ketanserin reverses the acute response to LSD in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol* 26: 97-106.
- Bedford P, Hauke DJ, Wang Z, Roth V, Nagy-Huber M, Holze F, Ley L, Vizeli P, Liechti ME, Borgwardt S, Muller F, & Diaconescu AO (2023). The effect of lysergic acid diethylamide (LSD) on whole-brain functional and effective connectivity. *Neuropsychopharmacology* 48: 1175-1183.
- Belser A, Agin-Liebes B, Swift C, Terrana S, Devenot N, Friedman H, Guss J, Bossis A, & Ross S (2017). Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological analysis. *Journal of Humanistic Psychology* 57: 354-388.
- Berger M (2019) *Microdosing: Niedrig dosierte Psychoaktive im Alltag*. Nachtschatten Verlag: Solothurn.
- Bershad AK, Mayo LM, Van Hedger K, McGlone F, Walker SC, & de Wit H (2019a). Effects of MDMA on attention to positive social cues and pleasantness of affective touch. *Neuropsychopharmacology*.
- 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.
- Bershad AK, Preller KH, Lee R, Keedy S, Wren-Jarvis J, Bremmer MP, & de Wit H (2020). Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting-state amygdala functional connectivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 5: 461-467.
- Bershad AK, Schepers ST, Bremmer MP, Lee R, & de Wit H (2019b). Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry* 86: 792-800.
- 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.
- Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, Mennenga SE, O'Donnell K, Owens LT, Podrebarac S, Rotrosen J, Tonigan JS, & Worth L (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 79: 953-962.
- 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, Horacek J, Balikova M, Griskova-Bulanova I, Danielova D, Vlcek P, Mohr P, Brunovsky M, Koudelka V, & Palenicek T (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.

- Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, van den Brink W, Vermetten E, & Schoevers RA (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol* 36: 1100-1117.
- Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, Thomas CD, Hetzel SJ, Henriquez KM, Ribaud AS, & Hutson PR (2017). Pharmacokinetics of escalating doses of oral psilocybin in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 56: 1543-1554.
- Brühl A, Gasser P, Hasler G, Herdener M, Kemter A, Müller F, Olbrich S, Styk J, Thorens G, Vogel M, Walther S, & Seifritz E (2023). Medizinische Behandlung mit Psychedelika. *Schweiz Ärztztg* 104: 38-39.
- Buchert R, Thiele F, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Brenner W, Mester J, Spies L, & Clausen M (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.
- Butlen-Ducuing F, McCulloch DE, Haberkamp M, Mattila T, Balkowiec-Iskra E, Aislaitner G, Balabanov P, Lundberg J, Stenbaek DS, Elferink A, Knudsen GM, & Thirstrup S (2023). The therapeutic potential of psychedelics: the European regulatory perspective. *Lancet* 401: 714-716.
- Calder AE, & Hasler G (2024). Validation of the Swiss Psychedelic Side Effects Inventory: Standardized assessment of adverse effects in studies of psychedelics and MDMA. *J Affect Disord* 365: 258-264.
- Calder AE, Rausch B, Liechti ME, Holze F, & Hasler G (2024). Naturalistic psychedelic therapy: the role of relaxation and subjective drug effects in antidepressant response. *J Psychopharmacol* 38: 873-886.
- Calderon SN, Hunt J, & Klein M (2018). A regulatory perspective on the evaluation of hallucinogen drugs for human use. *Neuropharmacology* 142: 135-142.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, Martell J, Blemings A, Erritzoe D, & Nutt DJ (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 384: 1402-1411.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, Pilling S, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Curran HV, & Nutt DJ (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 399-408.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, & Nutt DJ (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, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden P, Evans J, Feilding A, Wise RG, & Nutt DJ (2012a). 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, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, Feilding A, & Nutt DJ (2016b). The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med* 46: 1379-1390.
- Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, Bolstridge M, Feilding A, & Nutt DJ (2015a). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 232: 785-794.

- Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, Sharp DJ, Feilding A, Wise RG, & Nutt DJ (2013). Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull* 39: 1343-1351.
- Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, Chialvo DR, & Nutt D (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, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, Hobden P, Sharp DJ, Evans J, Feilding A, Wise RG, & Nutt DJ (2012b). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry* 200: 238-244.
- Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, Williams LT, Roseman L, Brugger S, De Meer I, Tanner M, Tyacke R, Wolff K, Sethi A, Bloomfield MA, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan C, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, & Nutt DJ (2015b). 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, Tagliazucchi E, Schenberg EE, Nest T, Orban C, Leech R, Williams LT, Williams TM, Bolstridge M, Sessa B, McGonigle J, Sereno MI, Nichols D, Hellyer PJ, Hobden P, Evans J, Singh KD, Wise RG, Curran HV, Feilding A, & Nutt DJ (2016c). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 4853-4858.
- Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, De Meer I, Tanner M, Bloomfield M, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan CJ, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, & Nutt DJ (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, Williams TM, Sessa B, Tyacke RJ, Rich AS, Feilding A, & Nutt DJ (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.
- Chen MH, Cheng SL, Kao YC, Tseng PT, Hsu CW, Yu CL, Yang FC, Thompson T, Hsu TW, & Liang CS (2024). The association between diverse psychological protocols and the efficacy of psilocybin-assisted therapy for clinical depressive symptoms: a Bayesian meta-analysis. *Front Psychiatry* 15: 1439347.
- Cohen S (1960). Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis* 130: 30-40.
- Colcott J, Guerin AA, Carter O, Meikle S, & Bedi G (2024). Side-effects of mdma-assisted psychotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 49: 1208-1226.
- D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT, Safi-Aghdam H, Cozzi NV, & Ranganathan M (2022). Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 47: 1854-1862.
- Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, Yazar-Klosinski B, & Emerson A (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.

- 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.
- Davenport WJ (2016). Psychedelic and nonpsychedelic LSD and psilocybin for cluster headache. *CMAJ* 188: 217.
- Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Finan PH, & Griffiths RR (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 78: 481-489.
- de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP, de Martinis BS, Crippa JA, Hallak JE, & Santos AC (2012). Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp* 33: 2550-2560.
- de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, & Cami J (2004). Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 26: 137-144.
- 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 Win MM, Reneman L, Jager G, Vlieger EJ, Olabarriaga SD, Lavini C, Bisschops I, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ, & van den Brink W (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology* 32: 458-470.
- de Win MM, Schilt T, Reneman L, Vervaeke H, Jager G, Dijkink S, Booij J, & van den Brink W (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking: a prospective cohort study. *J Psychopharmacol* 20: 226-235.
- de Wit H, Molla HM, Bershad A, Bremmer M, & Lee R (2022). Repeated low doses of LSD in healthy adults: a placebo-controlled, dose-response study. *Addict Biol* 27: e13143.
- 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: 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, & Liechti ME (2017). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Clin Pharmacokinetics* 56: 1219-1230.
- Donegan CJ, Daldegan-Bueno D, Sumner R, Menkes D, Evans W, Hoeh N, Sundram F, Reynolds L, Ponton R, Cavadino A, Smith T, Roop P, Allen N, Abeyasinghe B, Svirskis D, Forsyth A, Bansal M, & Muthukumaraswamy S (2023). An open-label pilot trial assessing tolerability and feasibility of LSD microdosing in patients with major depressive disorder (LSDDEP1). *Pilot Feasibility Stud* 9: 169.
- Dong C, Ly C, Dunlap LE, Vargas MV, Sun J, Hwang IW, Azinfar A, Oh WC, Wetsel WC, Olson DE, & Tian L (2021). Psychedelic-inspired drug discovery using an engineered biosensor. *Cell* 184: 2779-2792.e2718.
- Dornbierer DA, Marten L, Mueller J, Aicher HD, Mueller MJ, Boxler M, Kometer M, Kosanic D, von Rotz R, Puchkov M, Kraemer T, Landolt HP, Seifritz E, & Scheidegger M (2023). Overcoming the clinical challenges of traditional ayahuasca: a first-in-human trial exploring novel routes of administration of N,N-Dimethyltryptamine and harmine. *Front Pharmacol* 14: 1246892.

- 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, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, Nomdedeu JF, Homs R, Barbanøj MJ, & Riba J (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 1039-1053.
- 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, Barker SA, Barbanøj MJ, & Riba J (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol* 31: 717-726.
- Dumont G, Schoemaker R, Touw D, Sweep F, Buitelaar J, van Gerven J, & Verkes R (2009a). Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*.
- Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Touw DJ, van Hasselt JG, de Kam M, van Gerven JM, Buitelaar JK, & Verkes RJ (2009b). Cannabis coadministration potentiates the effects of "ecstasy" on heart rate and temperature in humans. *Clin Pharmacol Ther* 86: 160-166.
- Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Willemsen J, Touw D, Schoemaker R, van Gerven J, Buitelaar J, & Verkes R (2008). Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on human physiology. *J Psychopharmacol* 24: 165-174.
- Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermesen R, Donders AR, Touw DJ, van Gerven JM, Buitelaar JK, & Verkes RJ (2009c). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci* 4: 359-366.
- Dumont GJ, & Verkes RJ (2006). A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 20: 176-187.
- EMA (2024) *EMA multi-stakeholder workshop on psychedelics: workshop report EMA/222339/2023*. European Medicines Agency. Amsterdam, The Netherlands. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-ema-multi-stakeholder-workshop-psychedelics_en.pdf.
- Erne L, Vogt S, Nuraj A, Becker A, Klaiber A, Müller L, Zuparic M, Luethi D, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2024). Acute dose-dependent effects and self-guided titration of continuous N,N-Dimethyltryptamine infusions in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*.
- Erritzoe D, Barba T, Spriggs MJ, Rosas FE, Nutt DJ, & Carhart-Harris R (2024). Effects of discontinuation of serotonergic antidepressants prior to psilocybin therapy versus escitalopram for major depression. *Journal of Psychopharmacology* 38: 458-470.

- Family N, Maillet EL, Williams LTJ, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, Nichols CD, Goble DJ, & Raz S (2020). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology* 237: 841-853.
- 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, Pujadas M, Torrens M, Cami J, & de la Torre R (2015). Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4h apart. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 1637-1649.
- Psychedelic drugs: considerations for clinical investigations*. [Online] Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/searchfda-guidance-documents/psychedelic-drugs-considerations-clinical-investigations>. [Accessed].
- Feduccia AA, Holland J, & Mithoefer MC (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 561-571.
- 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.
- 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, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, & Griffiths RR (2021). Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *J Psychopharmacol* 35: 353-361.
- Garcia-Romeu A, Griffiths RR, & Johnson MW (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 7: 157-164.
- Gashi L, Sandberg S, & Pedersen W (2021). Making "bad trips" good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *Int J Drug Policy* 87: 102997.
- 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, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, & Brenneisen R (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 202: 513-520.
- 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.
- Goodwin GM (2016). Psilocybin: Psychotherapy or drug? *J Psychopharmacol* 30: 1201-1202.
- Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, Bird C, Blom RE, Brennan C, Bruschi D, Burke L, Campbell-Coker K, Carhart-Harris R, Cattell J, Daniel A, DeBattista C, Dunlop BW, Eisen K, Feifel D, Forbes M, Haumann HM, Hellerstein DJ, Hoppe AI, Husain MI, Jelen LA, Kamphuis J, Kawasaki J, Kelly JR, Key RE, Kishon R, Knatz Peck S, Knight G, Koolen MHB, Lean M, Licht RW, Maples-Keller JL, Mars J, Marwood L, McElhiney MC, Miller TL, Mirow A, Mistry S, Mletzko-Crowe T, Modlin LN, Nielsen RE, Nielson EM, Offerhaus SR, O'Keane V,

- Palenicek T, Printz D, Rademaker MC, van Reemst A, Reinholdt F, Repantis D, Rucker J, Rudow S, Ruffell S, Rush AJ, Schoevers RA, Seynaeve M, Shao S, Soares JC, Somers M, Stansfield SC, Sterling D, Strockis A, Tsai J, Visser L, Wahba M, Williams S, Young AH, Ywema P, Zisook S, & Malievskaia E (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 387: 1637-1648.
- Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, O'Keane V, Peck SK, Simmons H, Sisa C, Stansfield SC, Tsai J, Williams S, & Malievskaia E (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology* 48: 1492-1499.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, & Kovar KA (2005). Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 38: 301-311.
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, & Colado MI (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 55: 463-508.
- 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, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Cosimano MP, & Klinedinst MA (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, Barrett FS, Cosimano MP, & Klinedinst MA (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.
- 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* 218: 649-665.
- 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, Bravo GL, Walsh RN, & Liester MB (1992). The MDMA-neurotoxicity controversy: implications for clinical research with novel psychoactive drugs. *J Nerv Ment Dis* 180: 355-356.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, & Greer GR (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 68: 71-78.
- 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.
- Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, & Griffiths RR (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol* 36: 151-158.

- 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. (1999). Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? *Drug Alcohol Depend* 53: 247-256.
- 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.
- Hendin HM, & Penn AD (2021). An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. *Bipolar Disord* 23: 733-735.
- 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.
- Hinkle JT, Graziosi M, Nayak SM, & Yaden DB (2024). Adverse Events in Studies of Classic Psychedelics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*.
- Hirschfeld T, Prugger J, Majic T, & Schmidt TT (2023). Dose-response relationships of LSD-induced subjective experiences in humans. *Neuropsychopharmacology* 48: 1602-1611.
- Hirschfeld T, & Schmidt TT (2021). Dose-response relationships of psilocybin-induced subjective experiences in humans. *J Psychopharmacol* 35: 384-397.
- Holland D, & Passie T (2011) *Flaschback-Phänomene*. Verlag für Wissenschaft und Bildung: Berlin, Germany.
- Holze F, Avedisian I, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2021a). Role of the 5-HT_{2A} receptor in acute effects of LSD on empathy and circulating oxytocin. *Front Pharmacol* 12: 711255.
- Holze F, Becker AM, Kolaczynska KE, Duthaler U, & Liechti ME (2023a). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral psilocybin administration in healthy participants. *Clin Pharmacol Ther* 113: 822-831.
- Holze F, Caluori TV, Vizeli P, & Liechti ME (2022a). Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy subjects. *Psychopharmacology* 239: 1893-1905.
- 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* 85: 1474-1483.

- Holze F, Erne L, Duthaler U, & Liechti ME (2024a). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and urinary recovery of oral lysergic acid diethylamide administration in healthy participants. *Br J Clin Pharmacol* 90: 200-208.
- Holze F, Gasser P, Muller F, Dolder PC, & Liechti ME (2023b). Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biol Psychiatry* 93: 215-223.
- Holze F, Gasser P, Müller F, M. S, & Liechti ME (2024b). LSD-assisted therapy in people with anxiety: an open-label prospective 12-month follow-up. *Br J Psychiatry* 225: 362-370.
- Holze F, Ley L, Muller F, Becker AM, Straumann I, Vizeli P, Kuehne SS, Roder MA, Duthaler U, Kolaczynska KE, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2022b). Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 47: 1180-1187.
- Holze F, Liechti ME, Hutten N, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Duthaler U, Feilding A, Ramaekers JG, & Kuypers KPC (2021b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide microdoses in healthy participants. *Clin Pharmacol Ther* 109: 658-666.
- Holze F, Liechti ME, & Muller F (2024c). Pharmacological properties of psychedelics with a special focus on potential harms. *Curr Top Behav Neurosci*.
- Holze F, Vizeli P, Ley L, Muller F, Dolder P, Stocker M, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, Borgwardt S, & Liechti ME (2021c). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 46: 537-544.
- Holze F, Vizeli P, Muller F, Ley L, Duerig R, Varghese N, Eckert A, Borgwardt S, & Liechti ME (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 45: 462-471.
- Hsu TW, Tsai CK, Kao YC, Thompson T, Carvalho AF, Yang FC, Tseng PT, Hsu CW, Yu CL, Tu YK, & Liang CS (2024). Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ* 386: e078607.
- Hutten N, Mason NL, Dolder P, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Varghese N, Eckert A, Feilding A, Ramaekers JG, & Kuypers KP (2020a). Low doses of LSD acutely increase BDNF blood plasma levels in healthy volunteers. *ACS Pharmacol Transl Sci* 4: 461-466.
- Hutten N, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Feilding A, Ramaekers JG, & Kuypers KPC (2020b). Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study. *Eur Neuropsychopharmacol* 41: 81-91.
- Hutten N, Quaedflieg C, Mason NL, Theunissen EL, Liechti ME, Duthaler U, Kuypers KPC, Bonnelle V, Feilding A, & Ramaekers JG (2024). Inter-individual variability in neural response to low doses of LSD. *Transl Psychiatry* 14: 288.
- Hysek CM, Brugger R, Simmler LD, Bruggisser M, Donzelli M, Grouzmann E, Hoener MC, & Liechti ME (2012a). Effects of the α_2 -adrenergic agonist clonidine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 340: 286-294.
- Hysek CM, Domes G, & Liechti ME (2012b). MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology* 222: 293-302.

- 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, 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, Schmid Y, Rickli A, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, & Liechti ME (2012c). Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans. *Br J Pharmacol* 166: 2277-2288.
- Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, Preller KH, Quednow BB, & Liechti ME (2014a). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9: 1645-1652.
- Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, Huwyler J, & Liechti ME (2011). The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clin Pharmacol Ther* 90: 246-255.
- Hysek CM, Simmler LD, Nicola V, Vischer N, Donzelli M, Krähenbühl S, Grouzmann E, Hoener MC, & Liechti ME (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, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, Grouzmann E, & Liechti ME (2014b). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone and in combination. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 371-381.
- Ising HK, Veling W, Loewy RL, Rietveld MW, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen RM, Nieman DH, Wunderink L, Linszen DH, & van der Gaag M (2012). The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophr Bull* 38: 1288-1296.
- 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, 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, 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, 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*. 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, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, & de Wit H (2014a). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3899-3905.

- 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, Lee R, Wardle MC, Jacob S, & de Wit H (2014c). Effects of MDMA and intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology* 39: 1654-1663.
- Klaiber A, Schmid Y, Becker AM, Straumann I, Erne L, Jelusic A, Thomann J, Luethi D, & Liechti ME (2024). Acute dose-dependent effects of mescaline in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Translat Psychiatr* 14: 395.
- Kleber HD (2016). The successful return of psychedelics to psychiatry. *J Psychopharmacol* 30: 1211.
- Ko K, Carter B, Cleare AJ, & Rucker JJ (2023). Predicting the Intensity of Psychedelic-Induced Mystical and Challenging Experience in a Healthy Population: An Exploratory Post-Hoc Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 19: 2105-2113.
- 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, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, & Vollenweider FX (2017). LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation. *Front Pharmacol* 8: 814.
- Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, & Vollenweider FX (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). Over 30 million psychedelic users in the United States. *F1000 Res* 2: 98.
- Krebs TS, & Johansen PO (2013b). Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 8: e63972.
- 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.
- Lebedev AV, Kaelen M, Lovden M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, & Carhart-Harris RL (2016). LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp* 37: 3203-3213.
- Lemarchand C, Chopin R, Paul M, Braillon A, Cosgrove L, Cristea I, Fried EI, Turner EH, & Naudet F (2024). Fragile promise of psychedelics in psychiatry. *BMJ* 387: e080391.
- 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.

- Ley L, Holze F, Arikci D, Becker AM, Straumann I, Klaiber A, Coviello F, Dierbach S, Thomann J, Duthaler U, Luethi D, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2023). Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology* 48: 1659-1667.
- 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, 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.
- Liechti ME, Dolder PC, & Schmid Y (2017). Alterations in consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology* 234: 1499-1510.
- 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, & Holze F (2022). Dosing Psychedelics and MDMA. *Curr Top Behav Neurosci* 56: 3-21.
- Liechti ME, Quednow BB, Liakoni E, Dornbierer D, von Rotz R, Salome Gachet M, Gertsch J, Seifritz E, & Bosch LG (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gamma-hydroxybutyrate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*.
- 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.
- Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, & Cannon TD (2005). The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophrenia Research* 77: 141-149.
- Luan LX, Eckernas E, Ashton M, Rosas FE, Uthaug MV, Bartha A, Jagger S, Gascon-Perai K, Gomes L, Nutt DJ, Erritzoe D, Carhart-Harris RL, & Timmermann C (2024). Psychological and physiological effects of extended DMT. *J Psychopharmacol* 38: 56-67.
- 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, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, & Olson DE (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, Johansen SS, Lehel S, Linnet K, Svarer C, Erritzoe D, Ozenne B, & Knudsen GM (2019a). Correction: Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* 44: 1328-1334.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, Johansen SS, Lehel S, Linnet K, Svarer C, Erritzoe D, Ozenne B, & Knudsen GM (2019b). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* 44: 1328-1334.
- Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, & Cami J (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.
- McCulloch DE, Grzywacz MZ, Madsen MK, Jensen PS, Ozenne B, Armand S, Knudsen GM, Fisher PM, & Stenbaek DS (2022). Psilocybin-Induced Mystical-Type Experiences are Related to Persisting Positive Effects: A Quantitative and Qualitative Report. *Front Pharmacol* 13: 841648.
- 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.
- Meling D, Egger K, Aicher HD, Jareno Redondo J, Mueller J, Dornbierer J, Temperli E, Vasella EA, Caflisch L, Pfeiffer DJ, Schlomberg JT, Smallridge JW, Dornbierer DA, & Scheidegger M (2024). Meditating on psychedelics. A randomized placebo-controlled study of DMT and harmine in a mindfulness retreat. *J Psychopharmacol* 38: 897-910.
- Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Ot'alora GM, Garas W, Paleos C, Gorman I, Nicholas C, Mithoefer M, Carlin S, Poulter B, Mithoefer A, Quevedo S, Wells G, Klaire SS, van der Kolk B, Tzarfaty K, Amiaz R, Worthy R, Shannon S, Woolley JD, Marta C, Gelfand Y, Hapke E, Amar S, Wallach Y, Brown R, Hamilton S, Wang JB, Coker A, Matthews R, de Boer A, Yazar-Klosinski B, Emerson A, & Doblin R (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 27: 1025-1033.
- Mitchell JM, Ot'alora GM, van der Kolk B, Shannon S, Bogenschutz M, Gelfand Y, Paleos C, Nicholas CR, Quevedo S, Balliett B, Hamilton S, Mithoefer M, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Tzarfaty K, Harrison C, de Boer A, Doblin R, Yazar-Klosinski B, & Group MSC (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 29: 2473-2480.
- Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, & Doblin R (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, Grob CS, & Brewerton TD (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry* 3: 481-488.
- Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, Holland J, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, & Doblin R (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.

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, Michel Y, Brewerton TD, & Doblin R (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.

Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, Antenucci L, Kot EF, Goncharuk SA, Kaurinkoski K, Kuutti M, Fred SM, Elsila LV, Sakson S, Cannarozzo C, Diniz C, Seiffert N, Rubiolo A, Haapaniemi H, Meshi E, Nagaeva E, Ohman T, Rog T, Kankuri E, Vilar M, Varjosalo M, Korpi ER, Permi P, Mineev KS, Saarma M, Vattulainen I, Casarotto PC, & Castren E (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci* 26: 1032-1041.

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, Harder S, Schmid Y, Lang UE, Liechti ME, & Borgwardt S (2017a). Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry* 7: e1084.

Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Lang UE, Schmidt A, Liechti ME, & Borgwardt S (2017b). 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, Liechti ME, & Borgwardt S (2016). Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 62: 21-34.

Mueller L, Santos de Jesus J, Schmid Y, Mueller F, Becker A, Klaiber A, Straumann I, Luethi D, H. HEC, M. HPP, Kuypers KPC, & Liechti ME (2025). Safety and efficacy of repeated low-dose LSD for ADHD treatment in adults: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2A trial. *JAMA Psychiatry* doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.0044.

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

Muller F, Holze F, Dolder P, Ley L, Vizeli P, Soltermann A, Liechti ME, & Borgwardt S (2021). MDMA-induced changes in within-network connectivity contradict the specificity of these alterations for the effects of serotonergic hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 46: 545-553.

- Muller F, Kraus E, Holze F, Becker A, Ley L, Schmid Y, Vizeli P, Liechti ME, & Borgwardt S (2022). Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Müller F, Mühlhauser M, Holze F, Lang UE, Walter M, Liechti ME, & Borgwardt S (2020). Treatment of a complex personality disorder using repeated doses of LSD: a case report on significant improvements in the absence of acute drug effects. *Front Psychiatry* 11.
- Muller F, Sauer T, Hanny C, Muhlhauser M, & Lang UE (2025). Suicide of a patient shortly after psilocybin-assisted psychedelic therapy: A case report. *Psychiatry Res* 345: 116381.
- Murphy RJ, Muthukumaraswamy S, & de Wit H (2024). Microdosing psychedelics: current evidence from controlled studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 9: 500-511.
- Murphy RJ, Sumner R, Evans W, Ponton R, Ram S, Godfrey K, Forsyth A, Cavadino A, Krishnamurthy Naga V, Smith T, Hoeh NR, Menkes DB, & Muthukumaraswamy S (2023). Acute mood-elevating properties of microdosed lysergic acid diethylamide in healthy volunteers: a home-administered randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 94: 511-521.
- Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, & Lumley T (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 14: 1133-1152.
- Myran DT, Pugliese M, Xiao J, Kaster TS, Husain MI, Anderson KK, Fabiano N, Wong S, Fiedorowicz JG, Webber C, Tanuseputro P, & Solmi M (2024). Emergency Department Visits Involving Hallucinogen Use and Risk of Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*.
- Nardou R, Lewis EM, Rothhaas R, Xu R, Yang A, Boyden E, & Dolen G (2019). Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature*.
- Nardou R, Sawyer E, Song YJ, Wilkinson M, Padovan-Hernandez Y, de Deus JL, Wright N, Lama C, Faltin S, Goff LA, Stein-O'Brien GL, & Dolen G (2023). Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature* 618: 790-798.
- Newton K, & Moreton SG (2023). Self-transcendent positive emotions as a potential mechanism underpinning the effects of meaningful psychedelic experiences on connectedness to nature. *Ecopsychology* 15: 142-159.
- Nicholas CR, Henriquez KM, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, Hetzel S, Brown RT, Cozzi NV, Thomas C, & Hutson PR (2018). High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 32: 770-778.
- Nicholas CR, Wang JB, Coker A, Mitchell JM, Klaire SS, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Brown RT, & Doblin R (2022). The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. *Drug Alcohol Depend* 233: 109356.
- Nichols DE (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101: 131-181.
- Nichols DE (2016). Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68: 264-355.
- 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.

- Oehen P, & Gasser P Clinically used standardized psychometric assessment of pharmacologically induced altered states of consciousness (ASCs): state of the art and quo vadis?
- Oehen P, & Gasser P (2022). Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. *Front Psychiatry* 13: 863552.
- 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.
- Olson DE (2021). The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 4: 563-567.
- 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, de Araujo DB, Riba J, Crippa JA, & Hallak JE (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, Feduccia AA, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, & Doblin R (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, Ribeiro S, & de Araujo DB (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, Mota-Rolim SA, Osorio FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tofoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvao-Coelho NL, Lobao-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, & Araujo DB (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 49: 655-663.
- Palitsky R, Kaplan DM, Perna J, Bosshardt Z, Maples-Keller JL, Levin-Aspenson HF, Zarrabi AJ, Peacock C, Mletzko T, Rothbaum BO, Raison CL, Grant GH, & Dunlop BW (2024). A framework for assessment of adverse events occurring in psychedelic-assisted therapies. *J Psychopharmacol* 38: 690-700.
- Passie T (2019) *The science of microdosing psychedelics*. Psychedelic Press: London.
- Passie T, & Halpern JH (2014). The pharmacology of hallucinogens. In *The ASAM principles of addiction medicine*. ed Ries R., K. Wolters Kluver: Alphen aan de Rijn, The Netherlands, pp 235-255.
- 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.
- Passie T, Seifert J, Schneider U, & Emrich HM (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 7: 357-364.

- Peck SK, Shao S, Gruen T, Yang K, Babakanian A, Trim J, Finn DM, & Kaye WH (2023). Psilocybin therapy for females with anorexia nervosa: a phase 1, open-label feasibility study. *Nat Med* 29: 1947-1953.
- Peiro AM, Farre M, Roset PN, Carbo M, Pujadas M, Torrens M, Cami J, & de la Torre R (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*. . Penguin Press: New York, New York.
- Ponomarenko P, Seragnoli F, Calder A, Oehen P, & Hasler G (2023). Can psychedelics enhance group psychotherapy? A discussion on the therapeutic factors. *J Psychopharmacol* 37: 660-678.
- Preller KH, Burt JB, Ji JL, Schleifer CH, Adkinson BD, Stampfli P, Seifritz E, Repovs G, Krystal JH, Murray JD, Vollenweider FX, & Anticevic A (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: e35082.
- Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Liechti ME, Seifritz E, & Vollenweider FX (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, 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, & Vollenweider FX (2016). Phenomenology, structure, and dynamic of psychedelic states. *Curr Top Behav Neurosci* in press, 10.1007/7854_2016_459.
- Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, Kakar R, Hassman M, Trivedi RP, Robison R, Gukasyan N, Nayak SM, Hu X, O'Donnell KC, Kelmendi B, Slosower J, Penn AD, Bradley E, Kelly DF, Mletzko T, Nicholas CR, Hutson PR, Tarpley G, Utzinger M, Lench K, Warchol K, Gapasin T, Davis MC, Nelson-Douthit C, Wilson S, Brown C, Linton W, Ross S, & Griffiths RR (2023). Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 330: 843-853.
- Ramaekers JG, Hutten N, Mason NL, Dolder P, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Feilding A, & Kuypers KP (2020). A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*: 269881120940937.
- Ramaekers JG, Hutten N, Mason NL, Dolder P, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Feilding A, & Kuypers KP (2021). A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 35: 398-405.
- 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.
- Reissmann S, Hartmann M, Kist A, Liechti ME, & Stocker K (2023). Case report: Maintaining altered states of consciousness over repeated ketamine infusions may be key to facilitate long-lasting antidepressant effects: some initial lessons from a personalized-dosing single-case study. *Front Psychiatry* 14: 1197697.

- Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, den Heeten GJ, & van den Brink W (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, Anderer P, Morte A, Urbano G, Jane F, Saletu B, & Barbanoj MJ (2002a). Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53: 613-628.
- Riba J, Rodriguez-Fornells A, & Barbanoj MJ (2002b). 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, 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.
- 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, Sereno MI, Leech R, Kaelen M, Orban C, McGonigle J, Feilding A, Nutt DJ, & Carhart-Harris RL (2016). LSD alters eyes-closed functional connectivity within the early visual cortex in a retinotopic fashion. *Hum Brain Mapp* 37: 3031-3040.
- Rosenbaum JF (2024). Functional Unblinding in Pivotal Studies and the Future of Psychedelic Medicine. *J Clin Psychiatry* 85.
- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, Mennenga SE, Belser A, Kalliontzi K, Babb J, Su Z, Corby P, & Schmidt BL (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.
- Routledge C (2024). Small Pharma Reports Positive Top-line Data from SPL026 (DMT)-SSRI Drug Interaction Study in Patients with Major Depressive Disorder.
- Routledge C, & Erritzoe D (2023). Major study on DMT shows promise for depression.
- 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.
- Saeger HN, & Olson DE (2022). Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 162: 109-127.
- Salveti G, Saccenti D, Moro AS, Lamanna J, & Ferro M (2024). Comparison between Single-Dose and Two-Dose Psilocybin Administration in the Treatment of Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Clinical Trials. *Brain Sci* 14.
- Sanches RF, de Lima Osorio F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, de Araujo DB, Riba J, Crippa JA, & Hallak JE (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol* 36: 77-81.

- Schartner MM, Carhart-Harris RL, Barrett AB, Seth AK, & Muthukumaraswamy SD (2017). Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Sci Rep* 7: 46421.
- 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.
- Schindler EAD (2022). Psychedelics as preventive treatment in headache and chronic pain disorders. *Neuropharmacology* 215: 109166.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Flynn LT, Zhu Y, Pittman BP, Cozzi NV, & D'Souza DC (2024). Psilocybin pulse regimen reduces cluster headache attack frequency in the blinded extension phase of a randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences* 460.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Lindsey H, Pittman BP, Cozzi NV, & D'Souza DC (2021). Exploratory controlled study of the migraine-suppressing effects of psilocybin. *Neurotherapeutics* 18: 534-543.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Zhu Y, Lindsey H, Pittman BP, Cozzi NV, & D'Souza DC (2022). Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 62: 1383-1394.
- Schipper S, Nigam K, Schmid Y, Piechotta V, Ljuslin M, Beaussant Y, Schwarzer G, & Boehlke C (2024). Psychedelic-assisted therapy for treating anxiety, depression, and existential distress in people with life-threatening diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD015383.
- Schmid Y, & Bershad AK (2024). Altered States and Social Bonds: Effects of MDMA and Serotonergic Psychedelics on Social Behavior as a Mechanism Underlying Substance-Assisted Therapy. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 9: 490-499.
- Schmid Y,ENZLER F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, Brenneisen R, Mueller F, Borgwardt S, & Liechti ME (2015a). Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 78: 544-553.
- Schmid Y, Gasser P, Oehen P, & Liechti ME (2021). Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol* 35: 362-374.
- 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, & Liechti ME (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 235: 535-545.
- Schmid Y, Rickli A, Schaffner A, Duthaler U, Grouzmann E, Hysek CM, & Liechti ME (2015b). Interactions between bupropion and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 353: 102-111.
- 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.
- Schmidt A, Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, Liechti ME, & Borgwardt S (2017). Acute LSD effects on response inhibition neuronal networks. *Psychol Med* 48: 1464-1473.

- Seragnoli F, Martignoni G, Martignoni E, Bachmann S, Rabitti E, Cavuto S, Dubus Z, Penzenstadler L, Thorens G, Billieux J, & Zullino D (2024). Psychedelic-assisted therapy for palliative care within a home treatment setting: a case report. *Clinical Case Reports* 12: e9305.
- Sessa B, Higbed L, & Nutt D (2019). A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Front Psychiatry* 10: 138.
- Sessa B, Higbed L, O'Brien S, Durant C, Sakal C, Titheradge D, Williams TM, Rose-Morris A, Brew-Girard E, Burrows S, Wiseman C, Wilson S, Rickard J, & Nutt DJ (2021). First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *J Psychopharmacol* 35: 375-383.
- Sessa B, & Nutt DJ (2007). MDMA, politics and medical research: have we thrown the baby out with the bathwater? *J Psychopharmacol* 21: 787-791.
- 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, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, & Raichle ME (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*. Pargamon Press New York.
- Sicignano D, Hernandez AV, Schiff B, Elmahy N, & White CM (2024). The impact of psychedelics on patients with alcohol use disorder: a systematic review with meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 40: 293-302.
- Siegel JS, Subramanian S, Perry D, Kay BP, Gordon EM, Laumann TO, Reneau TR, Metcalf NV, Chacko RV, Gratton C, Horan C, Krimmel SR, Shimony JS, Schweiger JA, Wong DF, Bender DA, Scheidter KM, Whiting FI, Padawer-Curry JA, Shinohara RT, Chen Y, Moser J, Yacoub E, Nelson SM, Vizioli L, Fair DA, Lenze EJ, Carhart-Harris R, Raison CL, Raichle ME, Snyder AZ, Nicol GE, & Dosenbach NUF (2024). Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature* 632: 131-138.
- 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.
- Simonsson O, Johnson MW, & Hendricks PS (2024). Psychedelic and MDMA-Related Adverse Effects-A Call for Action. *JAMA Health Forum* 5: e243630.
- Singleton SP, Timmermann C, Luppi AI, Eckernas E, Roseman L, Carhart-Harris RL, & Kucyeski A (2023). Time-resolved network control analysis links reduced control energy under DMT with the serotonin 2a receptor, signal diversity, and subjective experience. *bioRxiv*.
- Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, & D'Souza DC (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol* 37: 698-706.
- Smigielski L, Kometer M, Scheidegger M, Krahenmann R, Huber T, & Vollenweider FX (2019). Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep* 9: 14914.

- Speth J, Speth C, Kaelen M, Schloerscheidt AM, Feilding A, Nutt DJ, & Carhart-Harris RL (2016). Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *J Psychopharmacol* 30: 344-353.
- Spiegel D (2016). Psilocybin-assisted psychotherapy for dying cancer patients: aiding the final trip. *J Psychopharmacol* 30: 1215-1217.
- Spriggs MJ, Giribaldi B, Lyons T, Rosas FE, Kartner LS, Buchborn T, Douglass HM, Roseman L, Timmermann C, Erritzoe D, Nutt DJ, & Carhart-Harris RL (2023). Body mass index (BMI) does not predict responses to psilocybin. *J Psychopharmacol* 37: 107-116.
- Stallmach L (2018). LSD schüttelt das Gehirn einmal durch. In NZZ. Zürich.
- Stocker K, Hartmann M, Ley L, Becker AM, Holze F, & Liechti ME (2024). The revival of the psychedelic experience scale: revealing its extended-mystical, visual, and distressing experiential spectrum with LSD and psilocybin studies. *J Psychopharmacol* 38: 80-100.
- Stocker K, Hartmann M, Reissmann S, Kist A, & Liechti ME (2022). Buddhist-like opposite diminishing and non-judging during ketamine infusion are associated with antidepressant response: an open-label personalized-dosing study. *Front Pharmacol* 13: 916641.
- Stocker K, Hasler G, & Hartmann M (2021). Letter to the editor: Are ketamine-induced subjective bodily experiences associated with antidepressant effects? A sensation of floating and a sensation of lightness are not the same - A comment on Acevedo-Diaz et al. *J Psychiatr Res* 137: 454-455.
- Stoliker D, Novelli L, Vollenweider FX, Egan GF, Preller KH, & Razi A (2024). Neural Mechanisms of Resting-State Networks and the Amygdala Underlying the Cognitive and Emotional Effects of Psilocybin. *Biol Psychiatry* 96: 57-66.
- 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.
- Straumann I, Holze F, Becker A, Ley L, Halter N, & Liechti ME (2024). Safety pharmacology of acute psilocybin administration in healthy participants. *Neurosci Appl* 3: 104060.
- Straumann I, Ley L, Holze F, Becker AM, Klaiber A, Wey K, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2023). Acute effects of MDMA and LSD co-administration in a double-blind placebo-controlled study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology* 48: 1840-1848.
- Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, Curran HV, & Carhart-Harris RL (2017). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Studerus E, Gamma A, Komater M, & Vollenweider FX (2012). Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One* 7: e30800.

- Studerus E, Komater 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, Vizeli P, Harder S, Ley L, & Liechti ME (2021). Prediction of MDMA response in healthy humans: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *J Psychopharmacol* 35: 556-565.
- Summergrad P (2016). Psilocybin in end of life care: Implications for further research. *J Psychopharmacol* 30: 1203-1204.
- Szigeti B, Nutt D, Carhart-Harris R, & Erritzoe D (2023). The difference between 'placebo group' and 'placebo control': a case study in psychedelic microdosing. *Sci Rep* 13: 12107.
- Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, & Chialvo DR (2014). Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Hum Brain Mapp* 35: 5442-5456.
- Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, Laufs H, Leech R, McGonigle J, Crossley N, Bullmore E, Williams T, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ, & Carhart-Harris R (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr Biol* 26: 1043-1050.
- 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.
- Terhune DB, Luke DP, Kaelen M, Bolstridge M, Feilding A, Nutt D, Carhart-Harris R, & Ward J (2016). A placebo-controlled investigation of synaesthesia-like experiences under LSD. *Neuropsychologia* 88: 28-34.
- Thomann J, Kolaczynska KE, Stoeckmann OV, Rudin D, Vizeli P, Hoener MC, Pryce CR, Vollenweider FX, Liechti ME, & Duthaler U (2024). In vitro and in vivo metabolism of psilocybin's active metabolite psilocin. *Front Pharmacol* 15: 1391689.
- Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, Laureys S, Nutt D, & Carhart-Harris R (2018a). DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol* 9: 1424.
- Timmermann C, Spriggs MJ, Kaelen M, Leech R, Nutt DJ, Moran RJ, Carhart-Harris RL, & Muthukumaraswamy SD (2018b). LSD modulates effective connectivity and neural adaptation mechanisms in an auditory oddball paradigm. *Neuropharmacology* 142: 251-262.
- Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, van Boxtel M, Broers NJ, Mason NL, Toennes SW, Riba J, & Ramaekers JG (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.
- van der Meer PB, Fuentes JJ, Kaptein AA, Schoones JW, de Waal MM, Goudriaan AE, Kramers K, Schellekens A, Somers M, Bossong MG, & Batalla A (2023). Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Front Psychiatry* 14: 1134454.
- Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, Carter SJ, Tombari RJ, Jami SA, Cameron LP, Patel SD, Hennessey JJ, Saeger HN, McCorvy JD, Gray JA, Tian L, & Olson DE (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science* 379: 700-706.

- Varley TF, Carhart-Harris R, Roseman L, Menon DK, & Stamatakis EA (2020). Serotonergic psychedelics LSD & psilocybin increase the fractal dimension of cortical brain activity in spatial and temporal domains. *Neuroimage* 220: 117049.
- 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.
- Vizeli P, Straumann I, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, Paulus MP, Risbrough V, & Liechti ME (2022). Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on conditioned fear extinction and retention in a crossover study in healthy subjects. *Front Pharmacol* 13: 906639.
- Vizeli P, Straumann I, Holze F, Schmid Y, Dolder PC, & Liechti ME (2021). Genetic influence of CYP2D6 on pharmacokinetics and acute subjective effects of LSD in a pooled analysis. *Sci Rep* 11: 10851.
- Vizeli P, Studerus E, Holze F, Schmid Y, Dolder PC, Ley L, Straumann I, Becker AM, Muller F, Arikci D, & Liechti ME (2024). Pharmacological and non-pharmacological predictors of the LSD experience in healthy participants. *Transl Psychiatry* 14: 357.
- Vogt SB, Ley L, Erne L, Straumann I, Becker AM, Klaiber A, Holze F, Vandersmissen A, Mueller L, Duthaler U, Rudin D, Luethi D, Varghese N, Eckert A, & Liechti ME (2023). Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Transl Psychiatry* 13: 172.
- 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, Gamma A, Liechti ME, & Huber T (1998a). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 19: 241-251.
- Vollenweider FX, Gucker P, Schönbächler R, Kamber E, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Schubiger G, & Hell D (2000). Effects of MDMA on 5-HT uptake sites using PET and [¹¹C]-McN5652 in humans. *Nervenarzt* 71.
- Vollenweider FX, Jones RT, & Baggott MJ (2001). Caveat emptor: editors beware. *Neuropsychopharmacology* 24: 461-463.
- 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, & Preller KH (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 21: 611-624.

- 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.
- von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, Seifritz E, Nowak A, Nowak P, Jancke L, Preller KH, & Vollenweider FX (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* 56: 101809.
- 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.
- Weiss B, Roseman L, Giribaldi B, Nutt DJ, Carhart-Harris RL, & Erritzoe D (2024). Unique Psychological Mechanisms Underlying Psilocybin Therapy Versus Escitalopram Treatment in the Treatment of Major Depressive Disorder. *International Journal of Mental Health and Addiction* 22: 806-841.
- Clusterbusters*. [Online] Available from <https://clusterbusters.org/>. [Accessed: 29.5.2018 2018].
- Wolfson PE, Andries J, Feduccia AA, Jerome L, Wang JB, Williams E, Carlin SC, Sola E, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, & Doblin R (2020). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Sci Rep* 10: 20442.
- Yaden DB, Graziosi M, Owen AM, Agin-Liebes G, Aaronson ST, Allen KE, Barrett FS, Bogenschutz MP, Carhart-Harris R, Ching THW, Cosimano MP, Danforth A, Davis AK, Garcia-Romeu A, Griffiths R, Grob CS, Grunder G, Gukasyan N, Heinzerling KG, Henricks PS, Holze F, Horton DM, Johnson MW, Kelmendi B, Peck SK, Koslowski M, Liechti ME, Mertens LJ, Moreno FA, Nayak SM, Nicholas CR, Preller KH, Rieser NM, Ross S, Sergi K, Sloshower J, Smigielksi L, Stanbaek DS, Vollenweider FX, Weiss B, Wolff M, & Yaden ME (2025). A field-wide review and analysis of study materials used in psilocybin trials: assessment of two decades of research. *Psychedelic Medicine* in press.
- Yaden DB, & Griffiths RR (2021). The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 4: 568-572.
- Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, & Terhune DB (2019). The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 236: 1159-1170.
- Yang J, Wang N, Luo W, & Gao J (2024). The efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 339: 116043.
- Young MB, Andero R, Ressler KJ, & Howell LL (2015). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl Psychiatry* 5: e634.
- Zeifman RJ, Kettner H, Pagni BA, Mallard A, Roberts DE, Erritzoe D, Ross S, & Carhart-Harris RL (2023). Co-use of MDMA with psilocybin/LSD may buffer against challenging experiences and enhance positive experiences. *Sci Rep* 13: 13645.