

Diplomarbeit

DMT – N,N-Dimethyltryptamin

**Pharmakologie, Abgrenzung zu anderen psychedelischen
Substanzen und die potentielle Anwendung bei
Suchterkrankungen**

eingereicht von

Josef Maier

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von
Univ.- Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler
Ao.Univ.-Prof. Dr.phil Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 27.06.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.06.2022

Josef Maier eh.

Danksagungen

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Univ.-Prof. i. R. Mag. Dr. Eckhard Beubler, der mir diese Diplomarbeit ermöglicht hat.

Danke an alle Freunde, die mich auch während des Medizinstudiums und in meiner Selbständigkeit als Künstler immer tatkräftig unterstützt haben.

Zum Abschluss danke ich meiner Freundin Julia, die stets ein offenes Ohr für mich hat und mich in meinem Leben unterstützt und eine wichtige Rolle in jenem einnimmt.

Die Wissenschaft ist der Verstand der Welt, die Kunst ihre Seele.

- Maxim Gorki

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen und deren Erklärung	4
Abbildungsverzeichnis	5
Zusammenfassung in Deutsch	6
Abstract in Englisch	8
Einleitung	10
1.1 Pharmakologie und die Geschichte von DMT	10
1.1.1 Chemische Zusammensetzung von DMT und deren Derivate	12
1.1.2 Pharmakodynamik von DMT und deren Derivate	13
1.1.3 Pharmakokinetik von DMT und deren Derivate	15
1.1.4 Die Toxizität von DMT und deren Derivaten	16
1.1.5 Nebenwirkungen von DMT und deren Derivaten	16
1.1.6 Effekte von DMT	17
1.1.7 Set	18
1.1.8 Setting	19
2 Abgrenzung zu anderen psychedelischen Substanzen	19
2.1.1 Gemeinsame Effekte und Einteilung	22
2.1.2 Phenylethylamine / Meskalin	23
2.1.3 Ergotamin-Derivat / LSD	25
2.1.4 Indol-Tryptamine / Psilocybin und DMT	28
3 Material und Methoden	36
4 Ergebnisse	36
4.1 Therapeutische Studien zu DMT	36
4.1.1 Effekte von DMT auf das Verhalten von Ratten bei Ängsten und Depressionen	36
4.1.2 Clinical Trial – DMT in Kombination mit supportiver Psychotherapie	37

4.2	Ayahuasca bei Suchterkrankungen.....	38
4.2.1	Suchterkrankungen / Abhängigkeiten	38
4.2.2	Ayahuasca bei Suchterkrankungen.....	43
5	Diskussion	46
	Literaturverzeichnis.....	49

Abkürzungen und deren Erklärung

5-HT – 5-Hydroxytryptamin

AUDIT - Alcohol Use Disorder Identification Test

DMT – N,N-Dimethyltryptamin

EPM – elevated plus maze

FST – forced swim test

LSD – Lisergsäurediethylamid / Lysergid

MAO – Monoaminoxidase

NMDA - N-Methyl-D-Aspartat

PTSD – Posttraumatic stress disorder

UDV - União do Vegetal

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zeitlinie von wichtigen Ereignissen zu wissenschaftlichen Forschungen über DMT (5).....	12
Abbildung 2 Struktur von DMT und Derivaten	13
Abbildung 3 Eine kurze Übersicht der psychedelischen Forschung (insbesondere von Psilocybin und LSD) (36).....	21
Abbildung 4 Verhältnis wirksame / tödliche Dosis und Abhängigkeitspotenzial von Drogen Lizenz: Drug_danger_and_dependence.png: Thundermakerderivative work: Jon C, CC BY-SA 3.0	22
Abbildung 5 Hauptalkaloide im Peyote-Kaktus (40)	23
Abbildung 6 LSD: Strukturformel (54).....	26
Abbildung 7 Effekte von LSD bei verschiedenen Dosierungen (55).....	27
Abbildung 8 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von LSD bei einer peroralen Gabe von 100µg (gelb) und 200µg (blau) (55).....	28
Abbildung 9 Molekülstruktur von Psilocybin (56)	29
Abbildung 10 Molekülstruktur von Psilocin (56)	29
Abbildung 11 Synthese von Psilocybin (36).....	30
Abbildung 12 Häufige Substanzkonsumstörungen und Verhaltensüchte in Deutschland (1)	39

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund:

Das Interesse zur Forschung an psychedelischen Substanzen ist in den letzten Jahren merklich gestiegen. DMT (N,N-Dimethyltryptamin) wird dabei vergleichsweise weniger intensiv erforscht als klassische Psychedelika wie LSD und Psilocybin. Da DMT eine endogene Substanz ist, gilt DMT als besonders interessante Substanz innerhalb der Gruppe der Psychedelika.

Zielsetzung:

Ziel der Arbeit ist es eine Übersicht über DMT zu erstellen und die Frage zu klären, ob und bei welchen Formen der Suchterkrankungen DMT eine therapeutische Rolle spielen kann. Die Arbeit gliedert sich in drei Bereiche. Im ersten Teil wird die Pharmakologie von DMT beschrieben. Diese beinhaltet die chemische Zusammensetzung, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik, Toxizität, Nebenwirkungen und Effekte von DMT. Set und Setting werden aufgrund des enormen Einflusses auf die Wirkung in diesem Teil ebenfalls beschrieben. Im zweiten Teil der Arbeit wird ein Vergleich mit psychedelischen Substanzen (Meskalin, LSD, Psilocybin und Ayahuasca) erläutert. Der dritte Teil beschäftigt sich mit dem möglichen therapeutischen Nutzen von DMT bei Suchterkrankungen. Folgende Aspekte werden behandelt: geschichtlicher Hintergrund, Pharmakologie, Toxizität, Studien an Menschen, Vergleich mit anderen Psychedelika, Studien bei Suchterkrankungen.

Methode:

Daten und Informationen aus Metaanalysen, Reviews und klinischen Studien wurden zu diesem Thema mittels relevanter Schlüsselworte über die medizinische Datenbank Pubmed und über die Suchmaschine „Google scholar“ gesucht.

Ergebnisse:

DMT bewirkt eine Veränderung der Sinneswahrnehmung, im affektiven Erleben und in kognitiven Prozessen. Der große Unterschied zu „klassischen“ Psychedelika ist, dass es im Menschen endogen vorkommt und dass sich keine Toleranzschwelle aufbaut. Studien zu DMT und Ayahuasca bei Abhängigkeiten sind nur spärlich vorhanden, es scheint jedoch eine grundlegende Therapie möglich zu sein.

Diskussion:

Set und Setting entscheiden den Verlauf und den Effekt von DMT bei Patienten*Patientinnen maßgeblich. Eine Kombination aus Psychotherapie und Psychedelika ist derzeit State-of-the-art und am erfolgversprechendsten bei psychischen Erkrankungen. Nichtsdestotrotz sind – mitunter auch wegen der Illegalität – nur spärlich Studien zu diesem Thema zu finden. Es besteht jedoch erhöhtes Interesse an psychedelischen Substanzen als Therapeutika.

Abstract in English

Background:

The interest in research on psychedelic substances is rising since the last years . However DMT (N,N-Dimethyltryptamine) is not researched as intensive as classic psychedelics like LSD and psilocybin. Since DMT is an endogenous substance, DMT seems like a truthfully interesting substance in the group of psychedelics.

Objectives:

The objective of this paper is to get an overview of DMT and to answer the question, whether DMT is useful in treating addiction disorders. The paper is split into three parts. The first part is about the pharmacology of DMT. This contains the chemical compounds, pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxicity, adverse effects and effects of DMT. Set and Setting are explained as well, since they have a great influence on the effect of DMT. The second part of the paper compares psychedelic substances like mescaline, LSD, psilocybin and ayahuasca with DMT. The third part is about the possible therapeutic use of DMT on addiction disorders. The following aspects will be discussed: history, pharmacology, toxicity, studies on human, comparison with other psychedelic and research about addiction disorders.

Method:

Literature research was conducted by searching databases of “pub med” and “google scholar” via relevant keywords. The search included clinical trials, meta-analyses and reviews.

Results:

DMT results in changes of perception, affection and in cognitive processes. The difference to “classic” psychedelics is it’s endogenous occurrence and the lack of a tolerance threshold. Research about DMT or Ayahuasca in the context of a therapeutic use on

addictive disorders are rare, but an effect seems promising.

Discussion:

Set and Setting influence the course and the effect of an experience with DMT tremendously. A combination of psychotherapy and the use of DMT seems to be the state of the art in current research on humans and seems to be promising in treating different psychiatric disorders. However studies concerning DMT on humans are extremely limited. Interest on psychedelic substances for therapeutic uses however, seems rising.

Einleitung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Substanz N, N-Dimethyltryptamin (DMT) und einer potentiellen Wirkung in der Behandlung von Suchterkrankungen. Die Arbeit gliedert sich in drei Bereiche. Im ersten Teil wird die Pharmakologie von DMT beschrieben. Diese beinhaltet die chemische Zusammensetzung, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik, Toxizität, Nebenwirkungen und Effekte von DMT. Set und Setting werden aufgrund des enormen Einflusses auf die Wirkung in diesem Teil ebenfalls beschrieben. Im zweiten Teil der Arbeit wird ein Vergleich mit psychedelischen Substanzen (insbesondere LSD und Psilocybin) erläutert. Außerdem wird die Verbindung zu Ayahuasca beschrieben. Der dritte Teil beschäftigt sich mit dem möglichen therapeutischen Nutzen von DMT. Speziell wird dabei auf eine mögliche Behandlung von Suchterkrankungen eingegangen. Die Wirkung wird hinsichtlich substanzgebundener und substanzungebundener Abhängigkeiten untersucht.

1.1 Pharmakologie und die Geschichte von DMT

DMT (N,N-Dimethyltryptamin) ist ein natürlich und endogen vorkommendes Halluzinogen. DMT gehört zur Gruppe der Tryptamine. Von der Struktur hat es Ähnlichkeiten zum Psilocybin und zu Serotonin.

Die Rolle von DMT auf die Regulation bestimmter Bereiche der Physiologie vom Menschen sind schlecht verstanden. Aufgrund der bekannten psychedelischen Effekte besteht ein Interesse als mögliche Schlüsselrolle bei veränderten Bewusstseinszuständen. Diese inkludieren beispielsweise Psychosen, Träume, Kreativität, Imagination, religiöse Phänomene und Nah-Tod-Erfahrungen. (2) Die ersten Berichte über DMT und ähnlichen Derivaten reichen ins 16. Jahrhundert in Kolumbien und Venezuela zurück. Erste Aufzeichnungen berichten über die Einnahme von flüssigen Rauschmitteln im Kontext von Ritualen sowie das Schnupfen der Substanz. Im Jahre 1931 gelang dem Chemiker Richard Manske erstmals die Synthese des Moleküls. Da jedoch noch nichts über die Wirksamkeit

bekannt war, galt das Molekül als nicht weiter interessant.

Der ungarische Chemiker und Psychiater Stephen Szára las in den 50-er Jahren etwas über die das Bewusstsein tief greifend verändernden Wirkungen von LSD und Meskalin. Aufgrund politischer Umstände war es ihm jedoch nicht möglich mit den beiden Substanzen zu forschen. Diese Umstände führten ihn zu DMT, welches in den 40-er Jahren erstmals aus einem südamerikanischen Baum zur Herstellung psychedelischer Schnupfpulver isoliert wurde. Szára synthetisierte 1955 in seinem Labor erstmals eine kleine Menge DMT. Er schluckte die Substanz in immer größeren Dosierungen, verspürte aber keinerlei Wirkungen. Deshalb injizierte er sich die Substanz intramuskulär. Mit ca. 0,35mg/kg Körpergewicht waren es etwa die Hälfte der vollen Dosierung. Er berichtete über visuelle Wahrnehmungen die denen von Albert Hofmann (LSD) und Aldous Huxley (Meskalin) sehr ähnlich waren. Er verdoppelte daraufhin die Dosis und injizierte sie sich selbst sowie 30 Freiwilligen, welche größtenteils junge ungarische Kollegen aus der Ärzteschaft waren. Jedem wurde eine Dosis von 0,7mg/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert. (3) Er berichtete über folgende Symptome: „körperliche Symptome, z.B. leichtes Kribbeln, zittern, leichte Übelkeit, Erweiterung der Pupillen, Erhöhung des Blutdrucks und des Pulses traten auf. Gleichzeitig kam es zu identischen Bildern, zu Lichtspuren die individuell wahrgenommene Objekte hinter sich herziehen, zu optischen Täuschungen, Pseudohalluzinationen und später zu richtigen Halluzinationen. Symptome: diese Halluzinationen bestanden aus sich bewegenden, herrlich bunten orientalischen Motiven. Danach sah ich wunderbare Szenen, die sich mit großer Geschwindigkeit änderten, die Gesichter der Menschen wirkten wie Masken. Mein Gefühlszustand steigerte sich manchmal bis zur Euphorie. Mein gesamtes Bewusstsein war angefüllt mit Halluzinationen und meine Aufmerksamkeit war völlig auf sie fixiert. Aus diesem Grunde kann ich auch nichts über das sagen, was um mich herum geschah. Nach 45 - 60 Minuten waren die Symptome wieder verschwunden und ich konnte beschreiben, was passiert war.“(4)

In den 50er- und 60er-Jahre wurden zahlreiche Studien über DMT publiziert. Dabei wurde auch erforscht, dass DMT eine endogene Substanz ist. Unter anderem beschäftigten sich auch Philosophen*Philosphinnen, Schriftsteller*innen und Künstler*innen wie beispielsweise Alan Watts oder William Burroughs mit der Substanz. 1966 wurde DMT als illegale Substanz eingestuft. Daraufhin sank auch die Anzahl der Publikationen. In den 90ern begann Dr. Rick Strassman sich intensiver mit DMT auseinanderzusetzen und konnte 2001 zahlreiche Ergebnisse von klinischen Studien mit gesunden Probanden*Probandinnen publizieren. Besonders populär ist DMT als Inhaltsstoff in Ayahuasca. Ayahuasca ist ein psychedelisch wirkender Pflanzensud aus Beta-Carboline der Harman-Alkaloid-Stoffgruppe sowie DMT-haltigen Blättern. Ayahuasca wird und wurde von indigenen Einwohnern*Einwohnerinnen im Rahmen von Zeremonien zur Bewusstseinsveränderung benutzt.

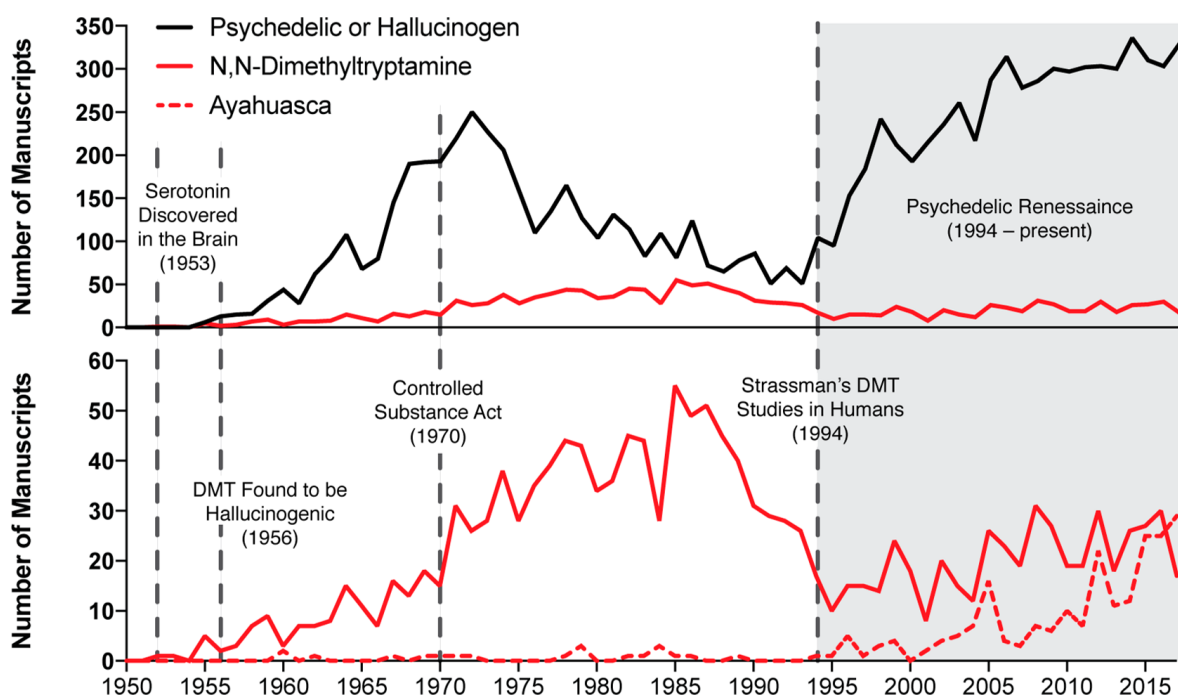


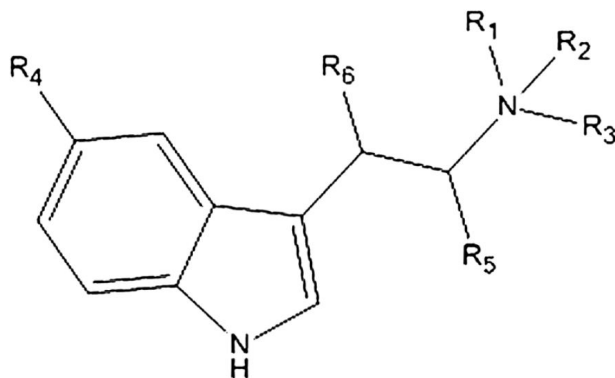
Abbildung 1 Zeitlinie von wichtigen Ereignissen zu wissenschaftlichen Forschungen über DMT (5)

1.1.1 Chemische Zusammensetzung von DMT und deren Derivate

N, N-Dimethyltryptamin, kurz DMT, ist ein halluzinogenes Tryptamin-Alkaloid. Bislang gibt es drei gefundene endogene Indolalkaloide, welche in verschiedenen Graden

psychotrope oder psychedelische Aktivität beim Menschen haben: N, N-Dimethyltryptamin (DMT), 5-Hydroxy-DMT (Bufotenin, HDMT), und 5-Methoxy-DMT (MDMT). Alle drei beschriebene Formen sind Metaboliten von Tryptophan. Sie kommen im Liquor, Urin und im Blut vor. (6)

Indolalkaloide bilden die größte Alkaloidgruppe. Zu ihr gehören weit mehr als 1000 Vertreter. Charakterisiert sind sie durch den Indol- oder Indolin-(2,3-Dihydroindol)-Grundkörper. (7) Entsprechend ihrer biogenetischen Herkunft aus Tryptophan tragen sie fast alle in Stellung 3 des Indolringes einen 2-Aminoethylrest, der meistens in einen oder mehrere, am Indol anellierte Ringe integriert ist. (8) Diese Arbeit beschränkt sich aufgrund der besten Datenlage und der wahrscheinlich nur geringfügigen therapeutischen Unterschiede der Substanzen auf N,N-Dimethyltryptamin (DMT).



DMT: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \emptyset$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = R_6 = \text{H}_2$, **1**
 HDMT: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \emptyset$; $R_4 = \text{OH}$; $R_5 = R_6 = \text{H}_2$, **2**
 MDMT: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \emptyset$; $R_4 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_5 = R_6 = \text{H}_2$, **3**
 NMT: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \emptyset$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = R_6 = \text{H}_2$, **4**
 DMT-NO: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{O}^+$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = R_6 = \text{H}_2$, **5**

Abbildung 2 Struktur von DMT und Derivaten

(Quelle: (6))

1.1.2 Pharmakodynamik von DMT und deren Derivate

Die Pharmakodynamik ist die Lehre über die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus und ein Teilgebiet der Pharmakologie. Sie behandelt verschiedene Aspekte wie das Wirkprofil, die Dosis-Wirkungsbeziehung, den Wirkmechanismus sowie

Wechselwirkungen eines Arzneistoffes mit anderen Molekülen. (9)

DMT kann intravenös, intramuskulär oder inhalativ verabreicht werden, um seine Wirkung zu entfalten. In Kombination mit MAO-Inhibitoren kann es auch oral wirksam verabreicht werden. DMT ist eng mit Serotonin verwandt. Die Pharmakologie von DMT ähnelt die anderen bekannten psychedelischen Substanzen. Es wirkt auf ganz ähnliche Weise auf die Rezeptoren für Serotonin ein wie LSD, Psilocybin und Meskalin. Serotoninrezeptoren sind im ganzen Körper in großer Zahl vorhanden und lassen sich in Blutgefäßen, Muskeln, Drüsen und in der Haut finden.

Der Ort, an dem DMT seine interessantesten Wirkungen entfaltet, ist jedoch das Gehirn. Die Stellen, die dort besonders reich an diesen auf das DMT reagierenden Serotoninrezeptoren sind, haben etwas mit den Stimmungen, der Wahrnehmung und dem Denken zu tun. Das Gehirn transportiert DMT aktiv durch die Blut-Hirn-Schranke und nimmt es in sein Gewebe auf. (10) DMT bindet an 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2b, 5-HT2C, 5-HT6 und 5-HT7-Rezeptoren. (11) Viele der biologischen Effekte von DMT werden zumindest zum Teil aufgrund der agonistischen oder teils-agonistischen Wirkung an den 5-HT2A, 5-HT1A und 5-HT2C-Rezeptoren vermittelt. (12) Die interozeptiven und halluzinogenen Effekte von DMT werden laut aktuellem Forschungsstand primär von der agonistischen Wirkung am 5-HT2A-Rezeptor bewirkt. (13) Dieser Subrezeptor kommt im Cortex, Striatum, Hippocampus, der Amygdala und mit einer besonders hohen Expression in der fünften Schicht des Isocortex, der inneren Pyramidenschicht, vor. (14) Diese Zellen bilden einen wesentlichen Teil der Pyramidenbahn und das Hauptausgangssystem aus dem Kortex. DMT erhöht die Frequenz und die Amplitude von spontanen exzitatorischen postsynaptischen Strömen in der Lamina V des Isocortex. (15) Der 5-HT2A-Rezeptor wird durch DMT über die Zeit nicht desensibilisiert, (16) was Aufschluss darüber geben könnte, warum gegenüber DMT vom Menschen keine Toleranz bei einer mehrfachen Anwendung aufgebaut wird. (17) Ly et al

haben gezeigt, dass die Stimulation der 5-HT_{2A}-Rezeptoren durch DMT die Neuroplastizität erhöht.(15)

DMT ist einer der wenigen bekannten endogenen Sigma-1-Agonisten. Der Sigma-1-Rezeptor spielt eine potenzielle Rolle in der Behandlung von Depressionen und Angststörungen.(18) Da DMT antidepressives Verhalten und neuronale Plastizität bewirkt, ist es möglich, dass eine Bindung am Sigma-1-Rezeptor eine Rolle diesbezüglich spielt. Diese Annahmen benötigen jedoch noch weitere wissenschaftliche Untersuchungen.(5) Weitere beschriebene Wirkungen sind unter anderem am Serotonin-Transporter (SERT), am vesikulären Monoamin-Transporter (VMAT), am dopaminergen und cholinergen System. (5)

1.1.3 Pharmakokinetik von DMT und deren Derivate

Während die Pharmakodynamik die Wirkung auf den Körper beschreibt, behandelt die Pharmakokinetik die Verteilung und Verstoffwechslung im Körper. (9) Sobald der Körper DMT produziert oder in sich aufnimmt, zerlegen es Monoaminoxidasen innerhalb weniger Sekunden in seine Bestandteile. Die Monoaminoxidasen (MAO), kommen in hohen Konzentrationen im Blut, in der Leber, im Magen, im Gehirn und im Darm vor. Das weit verbreitete Vorhandensein von MAO ist der Grund dafür, dass die Wirkungen von DMT so kurz sind. Wann und wo immer es auch im Körper auftaucht, sorgt diese dafür, dass es rasch abgebaut wird. Südamerikanische Indianerstämme haben gelernt Pflanzen, die DMT enthalten mit anderen Pflanzen, welche die Tätigkeit der Monoaminoxidase unterbinden, miteinander zu kombinieren. Geschlucktes DMT kann, wenn dem Körper gleichzeitig ein MAO-Hemmer zugeführt wird, dem durch die Monoaminoxidase bewegten Abbau lange genug widerstehen, um in den Blutstrom zu kommen und seine Wirkungen auf die Psyche zu entfalten, bevor diese Enzyme wieder in einem Ausmaß wirksam werden, dass sie das DMT zerlegen können. Das ist auch das Geheimnis der oralen Wirksamkeit von Ayahuasca. Die langsamere Aufnahme von DMT im Magen und Darm beim Trinken von Ayahuasca führt dazu, dass die Wirkungen 4 - 5 Stunden lang

anhalten und nicht nur einige Minuten wie bei injiziertem DMT.(10) Die subjektiven Effekte von DMT, welches bei Menschen intravenös verabreicht wird, sind schnell an- und abflutend. Der Wirkungs-Peak in einer herkömmlichen Dosierung liegt bei 5 Minuten und beginnt nach 30 Minuten abzuklingen. DMT wird schnell von Monoaminoxidasen und Leberenzymen abgebaut. Die Halbwertszeit in vivo wird mit 5-15 Minuten angegeben und kann wie oben beschrieben mit der Gabe von MAO-Inhibitoren verlängert werden, wie es mitunter durch Ayahuasca geschieht. (5)

1.1.4 Die Toxizität von DMT und deren Derivaten

Basierend auf Studien wird die LD-50 von DMT für die intravenöse und orale Applikation mit 1,6 und 8mg/kg Körpergewicht angegeben. (19) Berichte über den Tod durch inhalativ oder intravenös verabreichtes DMT sind keine bekannt. Über den Tod durch Ayahuasca wird relativ selten berichtet.(19) Ursächlich sind dabei Verunreinigungen oder eine Kombination mit MAO-Inhibitoren in Form von antidepressiver Medikation oder durch erhöhte Aufnahme von tyraminreicher Kost.

1.1.5 Nebenwirkungen von DMT und deren Derivaten

Die Nebenwirkungen von DMT umfassen Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Zusätzlich erhöht sich der Blutdruck, die Herzrate und die Körpertemperatur. (20) Aus psychologischer Sicht kann DMT kurzzeitigen „emotional distress“ und in manchen Fällen langandauernde Psychosen auslösen. Jedoch ist das Vorkommen von Psychosen relativ selten und wird gehäuft bei Personen berichtet, welche Substanzabusus betreiben oder bereits unter psychischen Erkrankungen leiden. Wird DMT im kontrollierten klinischen Setting angewandt, wo Teilnehmer*innen sorgfältig gescreent werden, sind DMT und Ayahuasca als sicher zu betrachten. (21) Außerdem ist die Prävalenz der Schizophrenie in religiösen Gruppen, welche regelmäßig Ayahuasca konsumieren im Vergleich zur Prävalenz in der generellen Bevölkerung nicht erhöht.(19) Studien, welche die regelmäßige Anwendung von Ayahuasca untersuchten, haben gezeigt, dass die Anwendung relativ sicher ist und möglicherweise psychische Gesundheit fördert. (22-24)

Eine populäre Falschinformation gegenüber Psychedelika wie beispielsweise DMT, ist, dass die Substanz aufgrund der serotonergen Wirkung als Suchtmittel und mit starken

Gesundheitsrisiken verbunden ist. DMT und Ayahuasca verstärken kein Verlangen nach Suchtmitteln bei Menschen.(19) Generell werden Psychedelika nicht als Suchtmittel gesehen und sind sicherer in ihrem Gebrauch als Drogen wie Alkohol und Nikotin. (25) Zahlreiche Populationen nutzen bewusstseinsverändernde Substanzen chronisch als Teil ihrer religiösen Zeremonien und leiden deswegen nicht unter kognitiven Beeinträchtigungen(26) oder erhöhten psychischen Beschwerden.(27) Ein lebenslanger Gebrauch von Psychedelika wird mit signifikant erniedrigtem psychologischen Disstress, Suizidgedanken, Suizidplanungen und Suiziddurchführungen assoziiert, wohingegen ein Substanzabusus von anderen Substanzen diese Ereignisse verstärken.(28) Im Gegensatz zu Alkohol, berichten Leute, dass die Nutzung von psychedelischen Substanzen positiven Einfluss auf ihre physische und psychische Gesundheit haben.(29) In der Anwendung von Ayahuasca ließen sich eine reduzierte Impulsivität, eine Stimmungserhöhung und eine erhöhte kognitive Leistung bei Anwender*innen beschreiben. (30)

1.1.6 Effekte von DMT

Die Wirkungen von DMT lassen sich in körperliche und psychische Wirkungen gliedern. Im Vergleich zu anderen Psychedelika wie beispielsweise LSD oder Psilocybin induziert DMT stärkere körperliche Veränderungen.

Zu den körperlichen Wirkungen gehören eine Erhöhung des Blutdrucks, der Herzrate sowie der Temperatur. Einige Studien beschreiben das Auftreten von extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Hierunter fallen Gesten, Grimassieren, das Zuckungen der Glieder und tonische Krämpfe.(31)

Psychische Wirkungen:

Strassman beschreibt, dass es bei einer intravenösen Injektion von DMT innerhalb weniger Minuten zu einem vorübergehenden Verlust des normalen Bewusstseins kommt, welcher gut 30 Minuten andauert. Während der Bewusstseinsveränderungen kommt es vor allem zu visuellen Veränderungen und Halluzinationen. Probandinnen beschreiben, dass es

gleichgültig ist, ob sie die Augen offen oder geschlossen haben, da das visuelle Erleben während der Wirkung von DMT davon unbeeinflusst bleibt. Die Studienteilnehmer*innen berichteten über eine Euphorie und angenehmen Gefühlen sowie einer Zunahme des Sympathikus. Objekte werden als vibrierend beschrieben oder ändern sich in der Farbintensität oder der Helligkeit. Mit Zunahme der Wirkung kommt es zur visueller Wahrnehmung von bewegenden geometrischen Formen sowie kaleidoskopartigen Visionen, Darstellungen von Traumlandschaften oder Surrealem. Synästhesien treten gehäuft auf. Diese äußern sich in visueller Wahrnehmung von Musik. Der Rhythmus und das mit der Musik verbundene Gefühl wird häufig mit der visuellen Wahrnehmung als verbunden beschrieben. Hierbei ändern sich beispielsweise die wahrgenommenen Farben oder die Bewegungen der geometrischen Formen im Rhythmus der Musik. Während des Trips beschreiben die Probanden*Probandinnen spirituelle Erfahrungen, ein starkes Gefühl von innerem Frieden und Verbundenheit und Einblicke in die eigene Persönlichkeit. Die Wahrnehmung des Zeitgefühls wird als verändert bzw. mitunter auch als zeitlos beschrieben. Nach dem Peak, welcher nach wenigen Minuten erreicht ist, können die Probanden*Probandinnen ihre Umwelt wahrnehmen und sind auch weiterhin in der Lage zu sprechen und mit der Umwelt zu agieren. (32)

Bei Psychedelika verwendet man die Begriffe Set und Setting, welche insbesondere für den Verlauf und die Wirkung maßgeblich sind. Die Begriffe wurden von Timothy Leary im Zusammenhang mit LSD geprägt. Abgesehen von der Dosierung der Droge sind auch Set und Setting maßgeblich für die Wirkung der konsumierten Substanz.

1.1.7 Set

Set ist die englische Abkürzung für Mindset und beschreibt damit die mentale Verfassung des Konsumenten*Konsumentinnen. Das Set beinhaltet unter anderem die persönliche Einstellung zur Substanz, die Erwartung der Wirkung, die Stimmung während des Konsums, vergangene Erfahrungen und Erlebnisse mit Psychedelika und die physische Verfassung. All diese Dinge können sowohl positiven als auch negativen Einfluss ausüben.

Psychedelika intensivieren sehr häufig auch die inneren Gefühlszustände. Aus diesem Grund kann eine Angst oder Traurigkeit vor oder während des Trips massiv gesteigert werden und die Gefahr eines „bad trips“ entsteht. Viele Berichte beschreiben, dass es in erster Linie gilt, die erlebten Gefühle während des Trips zuzulassen und offen zu sein, um eine solche Gefahr stark senken zu können. Häufig werden anfängliche Ängste während des Trips in positivere Gefühle transformiert.

1.1.8 Setting

Das Setting bezeichnet die Umgebung und die Situation. Das Umfeld und äußere Umstände haben ebenfalls großen Einfluss auf die psychischen Wirkungen von DMT. Wichtig ist, dass in der Umgebung ein hohes Maß an Sicherheit vorgefunden werden kann. Außerdem ist es von großer Bedeutung, sich in einer Umgebung und Umfeld zu befinden, in dem man sich wohlfühlt. Für den Verlauf des Trips kann es auch wichtig sein, dass sich eine Bezugsperson im Raum befindet, zu welcher großes Vertrauen besteht, um bei Problemen den Trip wieder in eine angenehmere Richtung zu lenken.

2 Abgrenzung zu anderen psychedelischen Substanzen

Psychedelika sind Substanzen, welche die Wahrnehmung, die Stimmung und zahlreiche kognitive Prozesse beeinflussen. (33) Die bekanntesten Vertreter sind LSD, Meskalin, psilocybinhaltige Pilze und Dimethyltryptamin-haltige Substanzen wie zum Beispiel Ayahuasca.

Die Wirkung von Psychedelika beruht auf zahlreichen verschiedenen Vorgängen auf neurobiologischer Ebene, welche aktuell nur zum Teil verstanden wurden. Psychedelika stimulieren 5-HT₂-Rezeptoren (insbesondere 5-HT_{2A}), das glutamaterge System über N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), wirken immunmodulatorisch und haben Einfluss auf die Neuroplastizität. (34) Psychedelika induzieren keine körperliche Abhängigkeit und eine psychische Abhängigkeit ist generell ebenso nicht gegeben. (35) Aufgrund der fließenden Grenzen der Einordnung von Psychedelika und einer Vielzahl an neurobiologisch unterschiedlichen Wirkmechanismen, beschränkt sich dieser Abschnitt auf Vergleiche und Informationen über Meskalin, LSD, Psilocybin und Ayahuasca bzw. DMT. Weitere

Vertreter, die den Psychedelika zugeordnet werden können, sind Ketamin, Ibogain, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) und 2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin (DOB). Die meisten Psychedelika sind aktuell weltweit als illegale Drogen klassifiziert. In den letzten Jahren häuften sich jedoch die Forschungen von Psychedelika als potentielles Therapeutikum.

6000-7000 years ago	Thousands of years of religious use of magic mushrooms by Old-World cultures (mushroom-worshipping ceremonies).
1579	Earliest known record of magic mushroom use in the <i>Florentine Codex</i> (a manuscript of ethnographical research of Mesoamerica, particularly of Mexico and the Aztecs, compiled between 1529 and 1579).
1897	Isolation of Mescaline from the Peyote cactus by Arthur Heffter.
1922	PCP synthesized.
1938	Beginning of the "First Psychedelic Renaissance". Scientist Albert Hoffman of Sandoz Laboratories (Basel, Switzerland) synthesizes Lysergic Acid Diethylamide (LSD).
1943	Albert Hoffman takes LSD for the first time & discovers its psychedelic effects.
1947	First LSD studies humans. Sandoz begins marketing and distributing LSD as a psychiatric drug for the treatment of alcoholism and neurosis. This halted in 1965.
1952	Dr. Charles Savage publishes the first study on the use of LSD to treat depression.
1957	Dr. Gordon Wasson publishes article on Magic Mushrooms in Life magazine.
1958	Albert Hoffman and colleagues elucidate the structure and synthesis of Psilocybin from a sample of dried <i>Psilocybe mexicana</i> mushrooms from Huautla de Jiménez (Oaxaca, Mexico).
1960-1970	<ul style="list-style-type: none"> - "Second Psychedelic Renaissance" - Ketamine synthesized (1962) - The U.S. government approves Peyote as a religious sacrament in the Native American Church of America. - Growing association of psychedelics to "hippie" counter culture. Growing negative stigmatization of psychedelics. - Distribution of INDOCYBIN®, a psycho-therapeutic drug, by Sandoz Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). - First study conducted on the effects of psychedelic drugs on schizophrenics (Spring Grove Experiment 1963-1976).
1970	Prohibition of Hallucinogens (Schedule 1 classification)
2004	<ul style="list-style-type: none"> - Beginning of the "Third Psychedelic Renaissance". - UCLA researchers begin clinical trials on psilocybin for the treatment of pain, anxiety and depression in patients with advanced-stage cancer.
2006	Researchers at John's Hopkins begin phenomenological studies on psilocybin use.
2012	First psilocybin function magnetic resonance neuro-imaging (fMRI) study.
2018	<ul style="list-style-type: none"> - Compass Pathways Ltd (London, United Kingdom) receives FDA approval of "breakthrough therapy" status in 2018 for a psilocybin treatment they developed for treatment-resistant depression. - FDA approval of SPRAVATO®, a ketamine analog developed by Johnson and Johnson for use in patients suffering from treatment-resistant depression.
2019	<ul style="list-style-type: none"> - Usona Institute receives FDA "breakthrough therapy" status for a psilocybin treatment for major depressive disorder (MDD)
2020-present	<ul style="list-style-type: none"> - John's Hopkins University builds the Center for Psychedelic & Consciousness research, the first of its kind (September 2020). - The Icahn School of Medicine at Mount Sinai launches The Center for Psychedelic Psychotherapy and Trauma Research (January 2021).

Abbildung 3 Eine kurze Übersicht der psychedelischen Forschung (insbesondere von Psilocybin und LSD) (36)

2.1.1 Gemeinsame Effekte und Einteilung

Gemeinsame Effekte der psychedelischen Substanzen LSD, Meskalin, Psilocybin und DMT sind Halluzinationen (vor allem auditiv, visuell, kinästhetisch), Veränderungen von Zeit- und Raumgefühl, Depersonalisation, Illusionen, sowie intensiviertere oder veränderte Wahrnehmungen von Gefühlen und des Bewusstseins. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Angstzustände, Paranoia, Kontrollverlust und das Auslösen einer akuten Psychose. Die Einnahme von Psychedelika kommt im Vergleich zu anderen illegalen Substanzen wie beispielsweise Cannabinoiden oder Stimulantien viel seltener vor. (37) Die Prävalenz einer Einnahme innerhalb von 12 Monaten in den Vereinigten Staaten wird mit 0,62% in der Bevölkerung geschätzt. Eine Prävalenz einer Einnahme auf die Lebenslänge bezogen wird in den Vereinigten Staaten mit 9,32% angegeben. (38) Ein Vergleich von Abhängigkeitspotential und Verhältnis zwischen üblicher Dosis und tödlicher Dosis verschiedener Drogen wurde von R.S. Gable erstellt. (39) Anhand der Studien erkennt man das geringe Abhängigkeitspotenzial, sowie die geringe Gefahr einer tödlichen Dosis von Psychedelika.

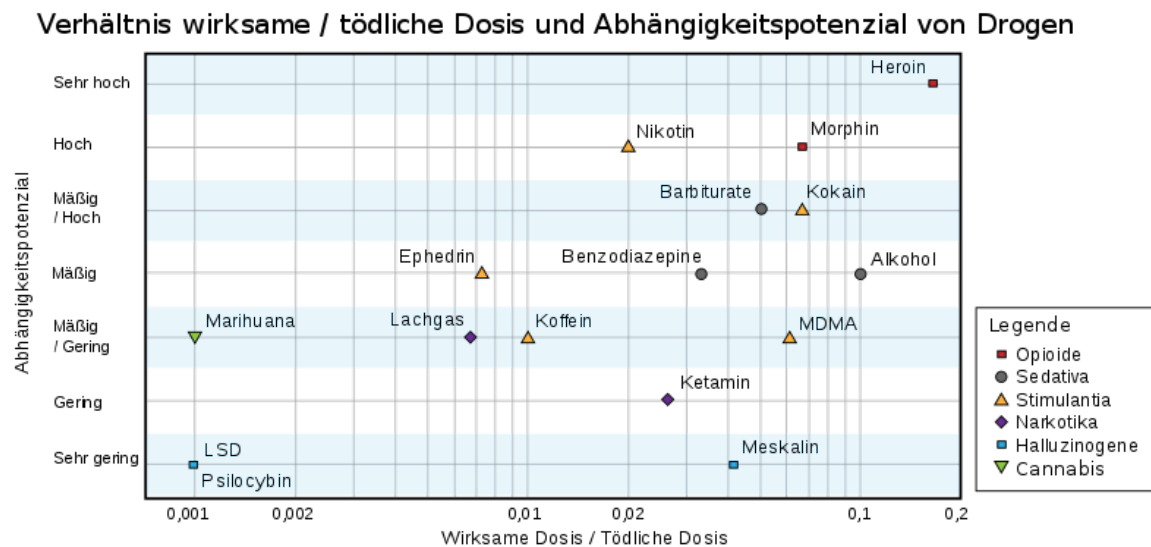


Abbildung 4 Verhältnis wirksame / tödliche Dosis und Abhängigkeitspotenzial von Drogen Lizenz:

Drug_danger_and_dependence.png: Thundermakerderivative work: Jon C, CC BY-SA 3.0

Durch die agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor werden maßgeblich die psychoaktiven Wirkungen erklärt. Durch eine gleichzeitige Gabe von 5-HT₂-Rezeptor-

Antagonisten kann die psychedelische Wirkung aufgehoben werden. Zur Klassifizierung werden die in der Arbeit behandelten Psychedelika in Phenylethylamine, Ergotamin-Derivate und Indolamin-Tryptamine gegliedert werden.

2.1.2 Phenylethylamine / Meskalin

Diese Gruppe lassen sich vom Phenylethylamin ableiten. Bekannte Vertreter sind Dopamin, Amphetamin, MDMA, Verapamil und Ephedrin. Als abgehandelte psychedelisch wirkende Substanz wird auf Meskalin (3,4,5-Trimethoxyphenylethylamin) eingegangen. Meskalin ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid. Es kommt in Nordamerika im Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*) und in Südamerika im San-Pedro-Kaktus (*Echinopsis pachanoi*) vor.

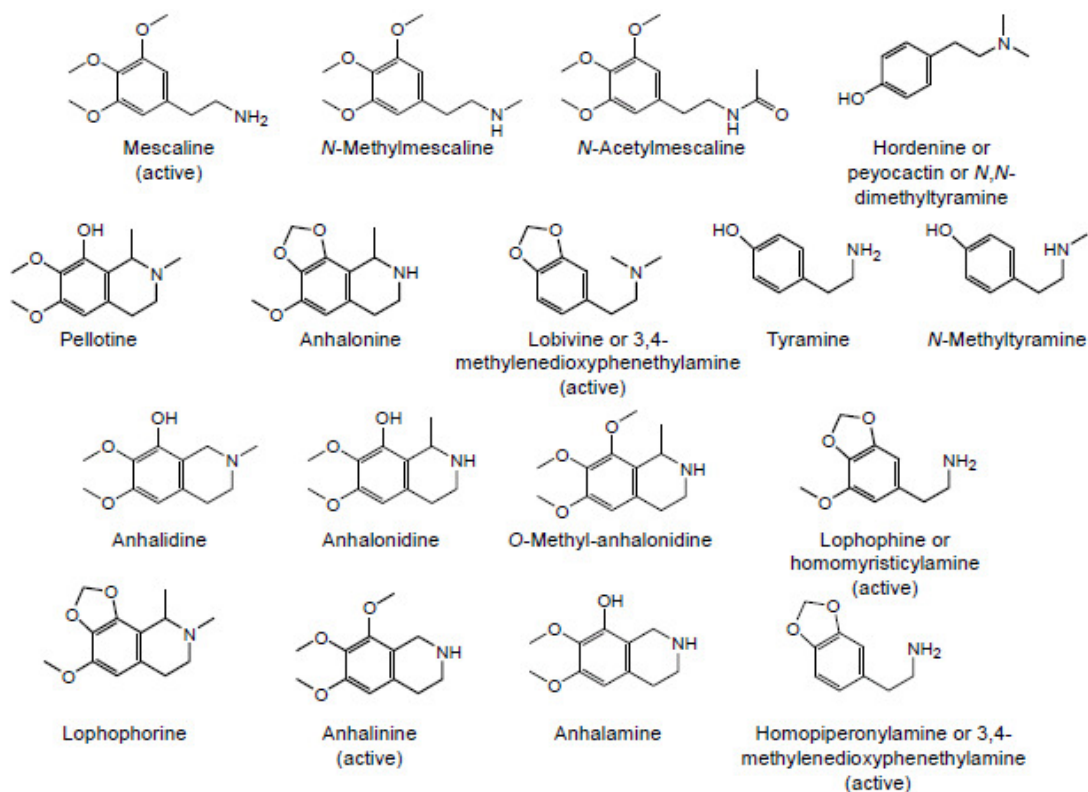


Abbildung 5 Hauptalkaloide im Peyote-Kaktus (40)

Die pharmakologischen Effekte von Meskalin werden als 2000 mal weniger potent als jenen von LSD und 20 mal weniger potent als jene von Psilocybin beschrieben. (40) Meskalin wirkt voll agonistisch am 5-HT_{2C}-Rezeptor und teils agonistisch am 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{1A}- Rezeptor. (41) Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit zu Amphetamin, besitzt Meskalin eine dopaminerge Aktivität.

Der getrocknete Kaktus kann geraucht oder oral in Form von Tees konsumiert werden. Eine Standarddosis umfasst 200 – 500mg, was einer Menge von 10 – 20g getrocknetem Peyote entspricht. Erste Effekte sind nach 1 – 3 Stunden spürbar und die Gesamtwirkung wird mit 10 – 12 Stunden beschrieben. Flashbacks treten wie beim Konsum von Psilocybin sehr selten auf. (12) Die Plasmahalbwertszeit von Meskalin beträgt 6 Stunden. (42) Vor der psychedelischen Wirkung kommt es häufig zu Übelkeit und Erbrechen. Als nächstes folgen Hyperaktivität und innere Unruhe. Anschließend kommt es zu einer veränderten Wahrnehmung und einem intensivierten Farbsehen. Häufig werden Synästhesien beschrieben. Wie bei allen Psychedelika kann auch unter Meskalin eine substanzinduzierte Psychose ausgelöst werden. Bei Gefahr eines Horrortrips kann Diazepam verabreicht werden. Beruhigende Gespräche sind jedoch als erste Maßnahme angezeigt. Antipsychotika können das Erleben verstärken und sind daher nicht indiziert. (43)

Wie bei den meisten Psychedelika gehören eine verstärkte visuelle Wahrnehmung sowie eine Hypersensitivität auf Geräusche und Tonveränderungen auch zu den typischen Wirkungen von Meskalin. Ebenso Veränderungen der zeitlichen Wahrnehmung und Veränderungen im Denkprozess sind unter Einfluss von Meskalin spürbar. (4) „Eine ungewöhnliche aber einzigartige Charakteristik von Meskalin ist die „Geometrisierung“ von dreidimensionalen Objekten. Die Objekte können flach, verzerrt oder ähnlich einem kubistischen Gemälde gesehen werden. (44) Der Psychologe und Neurowissenschaftler Heinrich Klüver kategorisierte die Lichtmuster in „Geometrisierungstendenzen“. Er kategorisierte in die vier „Formkonstanten“ Gitter, Spiralen, Spinnweben und Tunnel. Aus diesen setzen sich dann die wahrgenommenen Lichtmuster wie beispielsweise architektonische Formen, Strebepfeiler, Tapetenmuster und Orientteppiche zusammen. (45)

Meskalin wird und wurde ähnlich wie Ayahuasca während religiösen Zeremonien von amerikanischen Ureinwohnern konsumiert. (46) Die womöglich ausführlichsten subjektiven Berichte über Meskalin sind im Buch „Die Pforten der Wahrnehmung“ von

Aldous Huxley zu finden.

Meskalin wird in Dosierungen von 200 – 500mg oral verabreicht, kann aber auch geraucht werden. (40) Die LD-50 beim Menschen wurde nicht erforscht. Bei Mäusen beträgt sie jedoch 880mg/kg Körpergewicht bei peroraler Gabe (47) und bei Hunden 54mg/kg Körpergewicht bei intravenöser Gabe.(48) Die tödliche Dosis von Meskalin ist demzufolge ein Vielfaches von den herkömmlichen Dosierungen entfernt. Die Konzentrationen sind ähnlich wie bei Psilocybin und Ayahuasca in den Pflanzen schwankend und deshalb schwer zu dosieren. Der größte Anteil von Meskalin wird in der Leber und in den Nieren metabolisiert. Einige Studien berichten über eine größere Menge an Meskalin in Leber und Nieren als sie im Gehirn und Blutkreislauf vorkommen. (49) Lebensbedrohliche Zustände durch den Konsum von Meskalin sind sehr selten. Es wurde nur ein Fallbericht zu einem Mallory-Weiss-Syndrom publiziert, welches aufgrund von intensivem Erbrechen zustande kam (50), sowie ein berichteteter Botulismus durch unsachgemäße Lagerung des Kaktus. (51) Obgleich Halluzinogene in der Drogenszene sowie bei Mitglieder*innen von traditionellen Kulturen häufig genutzt werden, sind die langzeitlichen psychologischen und kognitiven Effekte dieser Substanzen schlecht verstanden. Ein neu aufgeflammtes Interesse in psychedelischen Substanzen könnte diesbezüglich weitere Einsichten für die Entwicklung potenter Substanzen sowie für mögliche therapeutische Einsatzfelder ermöglichen. (40)

2.1.3 Ergotamin-Derivat / LSD

Lysergsäurediethylamid (LSD) wurde 1938 von Albert Hofmann synthetisiert. Seine psychoaktiven Effekte wurden 1943 erforscht. (52) Von 1949 bis 1966 wurde LSD in der Psychiatrie verwendet, um Einblicke in die Wahrnehmung von psychisch beeinträchtigten Patienten*Patientinnen zu bekommen. (52) In den letzten zehn Jahren wurden wieder vermehrt Studien über LSD durchgeführt. Als legales Therapeutikum wird LSD in Kombination mit Psychotherapien vereinzelt in der Schweiz angewendet.

LSD gehört zu den klassischen Halluzinogenen und interagiert mit dem 5-HT-System, dem Dopamin-System und indirekt mit dem glutamatergen System über NMDA-Rezeptoren. Randomisierte klinische Studien haben seine antidepressive und anxiolytische Wirkung

beim Menschen bestätigt. (53) LSD lässt sich mit zahlreichen substituierten Tryptaminen wie beispielsweise DMT zu den Indolalkylaminen gruppieren. Der IUPAC-Name für LSD ist 9,10-Didehydro-N,N-diethyl-6-methylergolin-8 β -carboxamid. (54) Das (R)-Stereoisomer ist wirksamer als das (S)-Isomer. (54)

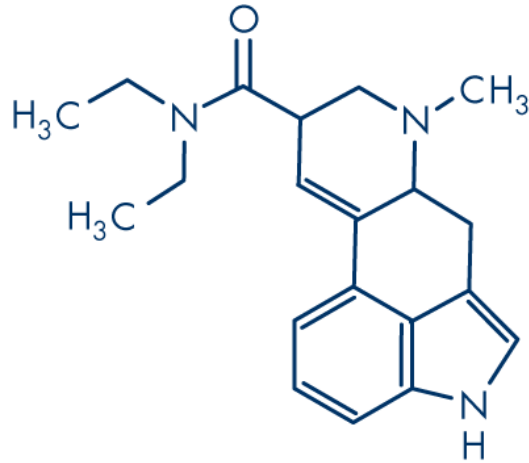


Abbildung 6 LSD: Strukturformel (54)

Die Herstellung von LSD erfolgt als Tartratsalz, welches wasserlöslich, geruchlos und farblos ist. Die Substanz ist in Form von „Blotter“ oder „Tickets“ als Dosierungsform verfügbar. Das sind Bezeichnungen für Bögen saugfähigen Papiers, welche häufig mit bunten Mustern bedruckt sind. Die Bögen sind perforiert, so dass sie in kleinen Quadraten von ca. 7mm Durchmesser als Einzeldosen unterteilbar sind. Ein Bogen enthält üblicherweise 100 oder mehr Dosen. Seltener anzutreffende Formen sind kleine Tabletten („Mikros“) mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern, quadratischen Gelatinestücken oder Kapselformen. Gelegentlich findet sich LSD als Lösung in Alkohol oder Wasser. LSD ist in den gängigen Dosierungseinheiten stabil, in der Lösungsform jedoch lichtempfindlich. Der Wirkmechanismus von LSD ist noch ungeklärt.

Nachgewiesen wurde bislang eine Bindung der Substanz und damit einhergehende Aktivierung des 5-Hydroxytryptamin-Subtyp-2-Rezeptors (5-HT₂). (57) Dieser Rezeptor spielt eine Rolle in der Filterung der Wahrnehmung und führt so zu Wahrnehmungsstörungen. Ab einer Dosis von 20 Mikrogramm ist LSD bereits wirksam. Eine klassische Dosierung liegt zwischen 20 und 80 Mikrogramm. Geläufig sind aber auch Dosen bis zu 300 Mikrogramm. Eine Abhängigkeit ist genau wie bei anderen Halluzinogenen nicht gegeben. Die Einnahme erfolgt oral. Die mit LSD behandelten Papierstücke lassen sich durch das Auflegen auf die Zunge rasch resorbieren. LSD in Form

von Tabletten oder Kapseln werden geschluckt. Eine Aufnahme über die Haut ist nicht möglich. Bei einer oralen Einnahme sind innerhalb von 30 Minuten die ersten Wirkungen wahrnehmbar. Eine typische Wirkdauer beträgt 8 bis 12 Stunden. Die Dauer und Intensität der Wirkungen sind dosisabhängig. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 2,5 Stunden. (55) LSD wird in der Leber durch Hydroxylierung und Glukuronidkonjugation großteils in inaktive Metaboliten umgewandelt. Lediglich ca. 1 % wird innerhalb von 24 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Ein wichtiger Metabolit im Urin ist 2-Oxylysergid.“ (54)

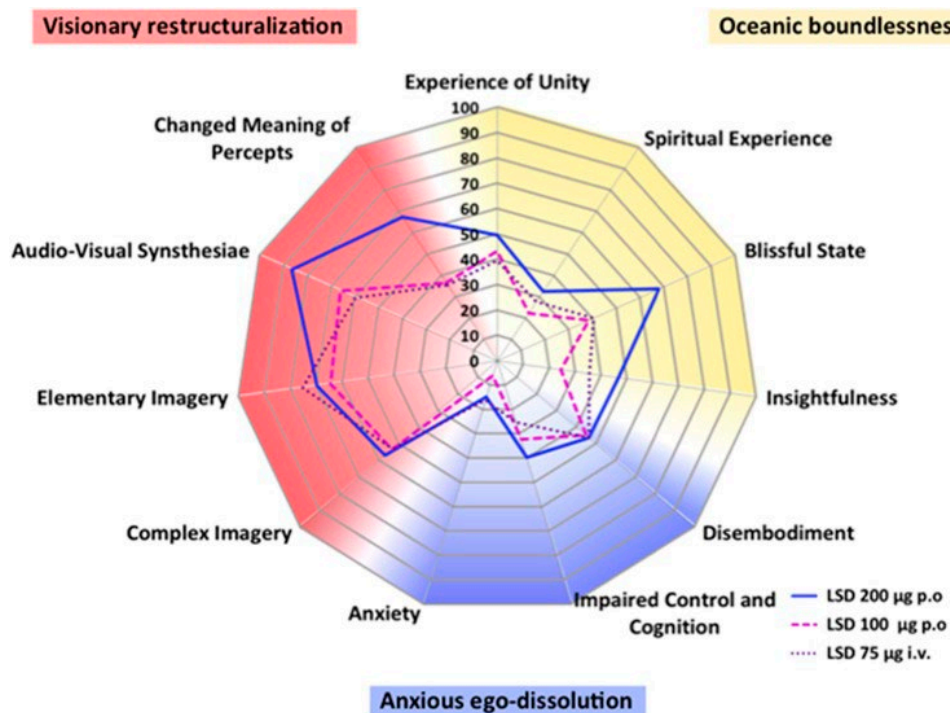


Abbildung 7 Effekte von LSD bei verschiedenen Dosierungen (55)

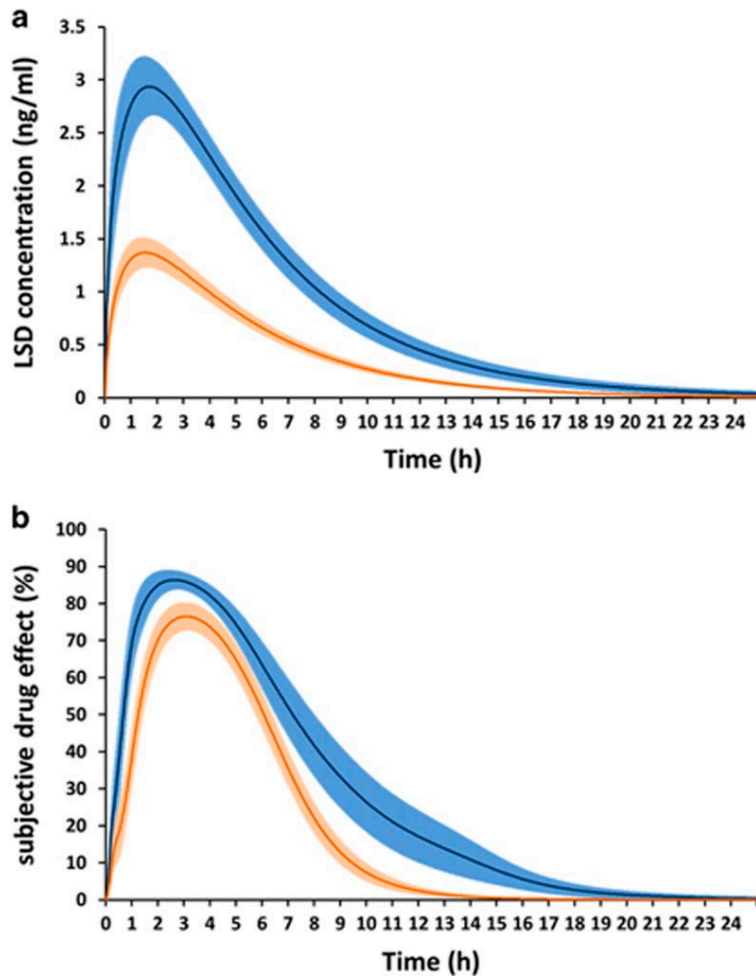


Abbildung 8 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von LSD bei einer peroralen Gabe von 100µg (gelb) und 200µg (blau) (55)

2.1.4 Indol-Tryptamine / Psilocybin und DMT

2.1.4.1 Psilocybin und Psilocin

Psychoaktive Pilze enthalten Psilocybin und Psilocin. Die vorrangig psychoaktive Komponente von halluzinogenen Pilzen ist Psilocybin. Psilocybin ist die Vorstufe von Psilocin, in welche Psilocybin bei der Aufnahme durch Dephosphorylierung umgewandelt wird. In geringen Mengen kommt auch Psilocin selbst in halluzinogenen Pilzen vor. Strukturell ähneln die beiden Substanzen dem 5-Hydroxytryptamin. Sie gehören beide zu den Indolalkylaminen.

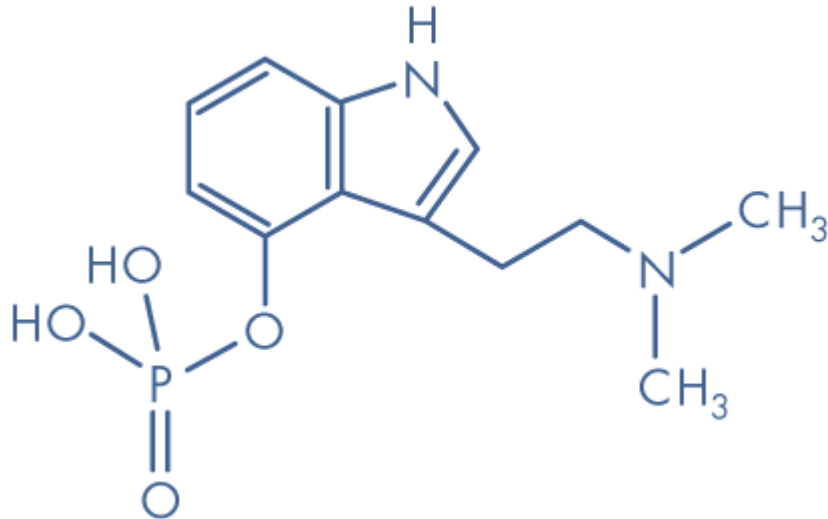


Abbildung 9 Molekülstruktur von Psilocybin (56)

Psilocybin ist der Trivialname für 4-Phosphoryloxy-NN-dimethyltryptamin. Psilocybin ist wasserlöslich, gering löslich in Methanol und Ethanol und unlöslich in den meisten anderen organischen Lösungsmitteln.

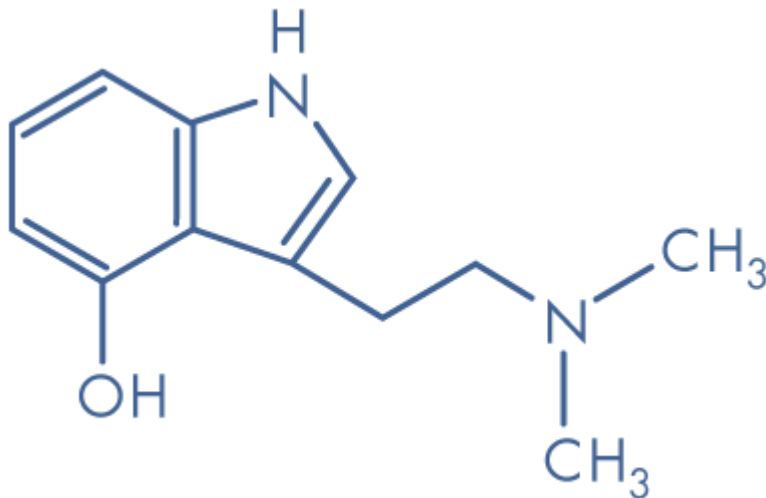


Abbildung 10 Molekülstruktur von Psilocin (56)

Psilocin wirkt am 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}-Rezeptor und ist deshalb ein kombinierter Rezeptoragonist. Im Gegensatz zu LSD wirkt Psilocin nicht auf den Dopaminrezeptor. Halluzinogene vom Tryptamin- und Phenethylamin-Typ besitzen eine relativ hohe Affinität für Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Affinität für andere Subtypen von Serotoninrezeptoren. (56)

Psilocybin kann synthetisch aus L-Tryptophan hergestellt werden. Beim Syntheseweg erkennt man auch die pharmakologische Verbindung zum DMT.

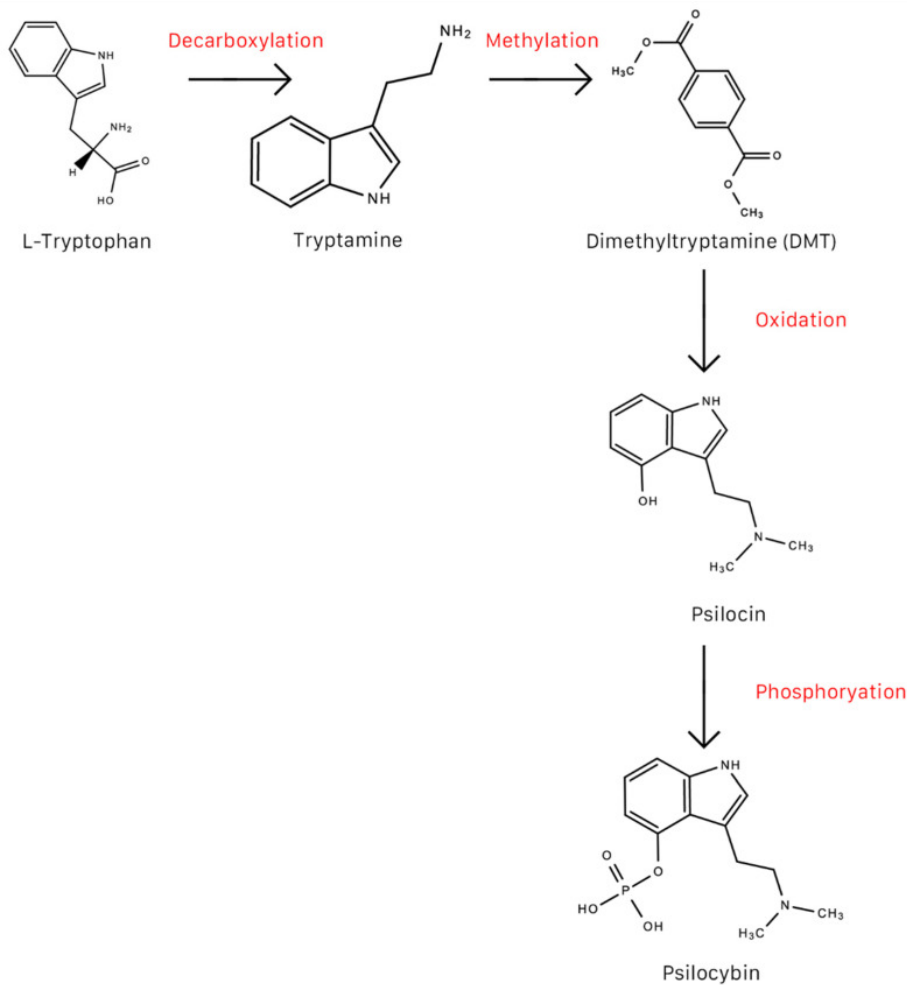


Abbildung 11 Synthese von Psilocybin (36)

Wirkungen auf das Verhalten sind von Vorerfahrungen, der Dosis, der individuellen Reaktion, und dem Umfeld abhängig. In niedriger Dosierung rufen halluzinogene Drogen primär Wahrnehmungsstörungen und Veränderungen des Denkens oder der Stimmung bei klarem Bewusstsein und minimalen Wirkungen auf Gedächtnis und Orientierung hervor. (56) Die Hauptwirkungen betreffen das zentrale Nervensystem, es gibt jedoch auch einige sympathomimetische Wirkungen. Hauptsächlich wirkt Psilocin auf das zentrale Nervensystem. Es gibt jedoch auch sympathomimetische Wirkungen wie beispielsweise eine Erhöhung der Herzfrequenz. Die subjektiven Effekte variieren allerdings stark von einer Konsumepisode zur nächsten bei der gleichen Person und von Person zu Person. Die

Wirkungen umfassen eine große Bandbreite an Wahrnehmungen. Beispiele sind leichte Entspannungs- und Schwindelgefühle, Euphorie, intensivierte Wahrnehmung von Farben, Sehstörungen durch sich bewegende Oberflächen und Wellen, stark verzerrte Wahrnehmungen realer Ereignisse, Bilder und Gesichter oder echte Halluzinationen. Aufgrund der veränderten Wahrnehmungen können Ruhelosigkeit, Angstgefühle, beeinträchtigtes Urteilsvermögen in Bezug auf Zeit und Raum, einem Unwirklichkeitsgefühl, Depersonalisation oder Koordinationsstörungen auftreten. Konsumierende bezeichnen diese Effekte unter Umständen als „bad trips“, welche in Kombination mit Panikattacken und vorübergehenden Psychosen verbunden sein können. Die physiologischen Wirkungen spielen eher eine untergeordnete Rolle, es können jedoch Schwäche, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Bauchschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Tachykardie, Tachypnoe und Hypertonie auftreten. Die Körpertemperatur bleibt in der Regel unverändert. Seltener wurde auch über ausgeprägte körperliche Symptome wie starke Magenschmerzen, anhaltendes Erbrechen oder Diarrhoe berichtet. (56) Pilze können in Smartshops oder über das Internet erworben werden. Manche Konsumenten* Konsumentinnen sammeln sie auch in freier Natur. Dabei ist jedoch aufgrund der Verwechslungsgefahr mit anderen Pilzen Vorsicht geboten. Die häufigsten erworbenen halluzinogenen Pilze sind die *Psilocybe-cubensis*-Varietäten. Die Dosierung im Freizeitkonsum beträgt je nach Art und Stärke 1 bis 5 Gramm getrockneter Pilze. Werden frische Pilze konsumiert, berechnet man etwa das Zehnfache, also 10 bis 50 Gramm. Diese Mengen beinhalten 8-25mg Psilocybin. Die Pilze können roh, als Tee oder gekocht mit anderen Nahrungsmitteln verzehrt werden. Nach der Aufnahme wird das Psilocybin enzymatisch in Psilocin umgewandelt. Nach der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt treten die halluzinogenen Wirkungen in der Regel innerhalb von 30 Minuten nach dem Verzehr ein und halten 4 bis 6 Stunden an. (56) Ein therapeutischer Nutzen von Psilocybin wird aktuell für verschiedene substanzgebundene Suchterkrankungen, Angst- und Zwangsstörungen, PTSD, Depressionen, Cluster-Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen und Persönlichkeitsstörungen mit Erfolg

erforscht. (36) Zu den Langzeiteffekten gehören positive Veränderungen der eigenen Persönlichkeit, ein erhöhtes altruistisches Verhalten, Reduktion von Suizidgedanken, herabgesetztes gewalttätiges Verhalten, umweltbewusstes Verhalten, Reduktion von narzisstischem Verhalten und eine erhöhte Wahrnehmung der Selbstwirksamkeit. (28, 29, 35, 36, 46, 57) Der „Entourage-Effekt“ besagt, dass ein Pflanzenstoffgemisch eine höhere biologische Aktivität besitzt und optimale Synergie-Effekte bieten kann. Der Entourage-Effekt kann auch bei psychedelischen Pilzen auftreten, da diese verschiedenen Tryptamin-Derivate und MAO-Inhibitoren wie beispielsweise verschiedene Beta-Carboline beinhalten. Es kann gut sein, dass die Einnahme von psychedelischen Pilzen im Vergleich zur Einnahme von Psilocybin leicht abgewandelte Effekte verursacht und durch die verschiedenen Inhaltsstoffe eine mögliche synergistische Wirkung entsteht. (58)

2.1.4.2 *Ayahuasca*

Ayahuasca bezeichnet ein psychoaktives, auf reiner Pflanzenbasis hergestelltes Gemisch, welches aus Südamerika stammt. Es beinhaltet die tropische Lianenart *Banisteriopsis caapi* und den Chacruna-Strauch (*Psychotria viridis*). Die Liane enthält ein pflanzliches Beta-Carbolin-Alkaloid mit dem Namen Harmin und wirkt als MAO-Inhibitor. Der Chacruna-Strauch enthält den Wirkstoff DMT.

DMT kann nur intravenös oder inhalativ verabreicht werden, um eine psychoaktive Wirkung auszulösen. Die Reaktion ist heftig und von einer kurzen Dauer von 15 bis 30 Minuten. Durch Zugabe von Harmin wird die Inaktivierung im Gastrointestinaltrakt verhindert und es kommt durch den MAO-Inhibitor zu einer psychoaktiven Wirkung. Aufgrund der oralen Aufnahme verlängert sich die Wirkungsdauer – je nach Dosis – um 3 bis 8 Stunden. Die Wirkung beginnt nach rund 40 Minuten nach der Einnahme und schwächt nach einem Peak innerhalb von 60 – 120 Minuten nach vier Stunden langsam ab. (32) Ayahuasca-Anwender*innen verlieren im Gegensatz zur intravenösen Gabe von DMT nicht das Bewusstsein, aber erleben starke Veränderungen der Wahrnehmung während der Anwendung. (59) Anwender*innen berichten von einer Stärkung des Selbstvertrauens, neuen Sichtweisen und einer Reinterpretation von intrapsychischen Konflikten. Ein Bericht beschreibt die Wirkung von Ayahuasca wie folgt:

“Wer Ayahuasca trinkt, durchlebt oft seine intimsten emotionalen Erinnerungen, was mit euphorischen oder panischen Gefühlen einhergehen kann. Eine Studie zeigte, dass Menschen 24 Stunden nachdem sie Ayahuasca getrunken haben, achtsamer über sich und ihre Umgebung nachdachten als vor der Einnahme. Die meisten müssen sich, während der Ayahuasca-Erfahrung übergeben, manche erleiden zusätzlich oder stattdessen Durchfall. Noch ist nicht genau bekannt, woran die Magen- und Darmempfindlichkeiten liegen.

»Nichts bereitet einen Menschen auf das vor, was bei der Einnahme von Ayahuasca auf ihn zukommt«, meint der Ayahuasca-Forscher Jordi Riba von der Universität Maastricht in den Niederlanden. »Ein Ayahuasca-Erlebnis ist so anders als normale Realität. In unserem täglichen Leben haben wir uns angewöhnt, Gefühle zu unterdrücken, Schwieriges oder Schmerzhaftes von uns wegzuschieben. Unter Ayahuasca ist es nicht möglich, eine Grenze zwischen uns und unseren Gefühlen zu ziehen. Da fühlt man alles tief und deutlich.«(60)

Die ersten Anwendungen von Ayahuasca gehen zurück auf Ureinwohner am Amazonas. Dort wurde Ayahuasca von indigenen Schamanen bei Heilungsritualen verwendet. (61)

Nach der Einnahme von Ayahuasca kommt es häufig zu intensiver Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfällen. (32) Oft kommt es anfangs zu Paranoia, Ängsten und Verwirrungszuständen. Die Anwender*innen erleben häufig traumatische Erinnerungen erneut und bekommen Einsichten in die eigene Persönlichkeitsstruktur. (62) Der Peak dieser Erfahrungen wird häufig von Erbrechen begleitet. Danach kommt es zu einem Shift des Bewusstseinszustandes. Anwender*innen beschreiben transzendente Erfahrungen, eine Verbindung zu einem höheren Bewusstsein und einem starken Gefühl der Verbundenheit und des inneren Friedens. Anwender*innen sind sich ihrer Umwelt bewusst und können auch während der Erfahrung sprechen. (19) Beyer unterteilt die Einnahme in drei Phasen. Die erste Phase beinhaltet visuelle Veränderungen und Übelkeit sowie Erbrechen. Die zweite Phase beinhaltet den Kontakt mit der spirituellen Welt und die dritte Phase beschreibt das Abflauen der visuellen Erlebnisse und der leichten physischen Erschöpfung. (63)

Abschließend nun eine Übersicht von Passie et al zum Vergleich der Rezeptor-Interaktions-Profile von LSD, Psilocin, DMT und Meskalin.

Rezeptor-Interaktions-Profile für verschiedene Psychedelika (52)

		LSD	Psilocin	DMT	Mescaline
5-HT _{1A}	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.003±0.0005	0.123±0.02	0.075±0.02	4.6±0.4
5-HT _{2A}	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.004±0.001	0.049±0.01	0.237±0.04	6.3±1.8
5-HT _{2A}	Activation potency EC ₅₀ ±SD (µM)	0.261±0.15	0.721±0.55	0.076±0.03	10±1.8
5-HT _{2A}	Activation efficacy % maximum±SD	28±10	16±8	40±11	56±15
5-HT _{2B}	Activation potency EC ₅₀ ±SD (µM)	12±0.4	>20	3.4±3.2	>20
5-HT _{2B}	Activation efficacy % maximum±SD	71±31		19±6	
5-HT _{2C}	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.015±0.003	0.094±0.009	0.424±0.15	17±2.0
α _{2A}	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.67±0.18	6.7±1.1	1.3±0.2	>15
α _{1A}	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.012±0.002	2.1±0.01	2.1±0.4	1.4±0.2
D ₁	Receptor binding K _i ±SD (µM)	0.31±0.09	>14	6.0±0.9	>14

		LSD	Psilocin	DMT	Mescaline
D ₂	Receptor binding K _i ±SD (μM)	0.025±0.0004	3.7±0.6	3.0±0.4	>10
D ₃	Receptor binding K _i ±SD (μM)	0.10±0.01	8.9±0.8	6.3±2.1	>17
H ₁	Receptor binding K _i ±SD (μM)	1.1±0.2	1.6±0.2	0.22±0.03	>25
TAAR ₁	Activation potency EC ₅₀ ±SD (μM)	>20	>30	>10	>10
NET	Receptor binding K _i ±SD (μM)	>30	13±1.7	6.5±1.3	>30
NET	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	>100	14 (10–19)	3.9 (2.8– 5.3)	>100
DAT	Receptor binding K _i ±SD (μM)	>30	>30	22±3.9	>30
DAT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	>100	>100	52 (37–72)	>100
SERT	Receptor binding K _i ±SD (μM)	>30	6.0±0.3	6.0±0.6	>30
SERT	Inhibition potency IC ₅₀ (μM) (95% CI)	>100	3.9 (3.1– 4.8)	3.1 (2.4– 4.0)	>100
Dose	Mg	0.1	12	40	300

Abkürzungen: DAT, dopamin transporter; NET, norepinephrin transporter; SERT, serotonin transporter.

3 Material und Methoden

Eine Literaturabfrage in PubMed wurde für die Erstellung dieser Arbeit durchgeführt. Die folgenden Suchanfragen wurden genutzt, um Studien zum therapeutischen Nutzen von DMT bei Suchterkrankungen zu finden: (DMT OR N, N-Dimethyltryptamine OR Ayahuasca) AND (addiction OR drug abuse OR alcohol abuse) AND (treatment OR therapeutic use). Der Publikationszeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre limitiert. Die Suche ergab 58 Ergebnisse, welche nach relevantem Titel und Abstract durchgesehen wurden. Therapeutische Studien mit einer ausschließlichen Verwendung von DMT in Bezug auf Suchterkrankungen wurden bislang nicht durchgeführt. Auch Rick Strassman, welcher DMT in den 90ern erforschte, bestätigte, dass solche Studien bislang noch nicht durchgeführt wurden, und verwies auf Studien mit Ayahuasca. Da Ayahuasca mit der Beimengung eines MAO-Inhibitors praktisch die orale Applikation von DMT darstellt und dem Forschungsthema am nächsten kommt, wurden Studien mit dieser Substanz inkludiert. Es wurden drei relevante Studien gefunden. (32, 64-66) Diese untersuchten Ayahuasca in der Effektivität bei Suchterkrankungen. (32, 64, 65) Die Ergebnisse dieser Studien werden im folgenden Kapitel erläutert.

4 Ergebnisse

4.1 Therapeutische Studien zu DMT

Bevor das Thema DMT bzw. Ayahuasca und der therapeutische Nutzen bei Suchterkrankungen genauer behandelt wird, erfolgt noch eine kurze Erläuterung zweier gefundener Studien, welche sich auf therapeutische Studien mit DMT beziehen.

4.1.1 Effekte von DMT auf das Verhalten von Ratten bei Ängsten und Depressionen

Eine Studie von Cameron et al aus dem Jahre 2018 untersuchte die Effekte von DMT bei Ratten in Bezug auf Ängste und Depressionen. DMT produziert initial nach der Gabe eine

angstverstärkende Wirkung. Die Langzeiteffekte der Gabe resultierten jedoch in einer Reduktion der Angst. Bezüglich der depressiven Symptomatik führt es zu einer reduzierten Immobilität im forcierten Schwimmtest, was auch bei gängigen Antidepressiva zu beobachten ist. Der Vorteil dieser Studie ist eine isolierte Betrachtung von DMT. Bei Studien mit Ayahuasca kann es als Nachteil gesehen werden, dass Ayahuasca eine komplexe Mischung aus verschiedenen psychoaktiven Chemikalien ist. Dadurch erschwert sich das Herausfinden der jeweiligen Effekte der jeweiligen Substanzen. Analog zum oben beschriebenen Entourage-Effekt bei psilocybinhaltige Pilzen, kann man auch bei Ayahuasca von diesem ausgehen und eine mögliche Verstärkung und Synergismen der einzelnen Bestandteile erzielen. Als Dosierung wurde – umgerechnet auf Ratten – eine Dosierung gewählt, welche beim Menschen halluzinogene Wirkung erzielt. Den Ratten wurden 10mg/kg Körpergewicht DMT intraperitoneal verabreicht. Nach der Gabe zeigten die Ratten eine flache Körperhaltung sowie eine Abduktion der unteren Extremitäten. 30 Minuten später zeigten die Ratten wieder normales Verhalten. Die Ratten wurden mittels novelty-induced locomotion und elevated plus maze auf die Effekte von DMT bei Ängsten untersucht. Wurden die Ratten in einer neuen Umgebung ausgesetzt, wiesen die mit DMT behandelten Ratten eine reduzierte Beweglichkeit und Erkundung des Ortes auf als die Kontrollgruppe. Beim EPM-Test gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei Untersuchungen zu Angst-Konditionierungen wies die vorab mit DMT behandelte Gruppe signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Bei Triggern der Angst-Konditionierung zeigte die mit DMT behandelte Gruppe signifikant weniger freeze-Phasen, was auf eine verringerte Angst bei wiederholten Triggern hindeutet. Besonders PTSD-Patienten*Patientinnen könnten davon profitieren. Die Untersuchungen deckten sich größtenteils mit den mit Ayahuasca durchgeführten Studien bei Ratten. Beim forced swim test (FST) konnte bei den Ratten eine erniedrigte Immobilität und eine signifikant erhöhte Dauer der Schwimmzeit festgestellt werden. (67)

4.1.2 Clinical Trial – DMT in Kombination mit supportiver Psychotherapie

Die Firma “Small Pharma” mit Sitz in London hat im September 2021 die Phase I eines Clinical Trials mit DMT erfolgreich abgeschlossen. Die Daten aus der Studie waren Wegbereiter für die Studie der Phase IIa, in welcher die Effektivität der Kombination aus

DMT und Psychotherapie zur Behandlung einer Major Depression untersucht wird. Bei der Dosisfindung berichtet die Firma über gut vertragene Gaben von DMT bei den 32 gesunden Freiwilligen. Es wurde ein gutes Sicherheitsprofil und keine ernsthaften Nebenwirkungen festgestellt. Mit Hilfe der Studie wurde eine Dosierung gefunden, welche hoch genug ist, um eine psychedelische Erfahrung erleben zu können und gleichzeitig sicher und gut verträglich ist. Anhand der Daten erfolgt nun die Durchführung einer verblindeten, randomisierten, placebo-kontrollierten, proof-of-concept Phase IIa der Studie. Dabei werden 42 Patienten*Patientinnen mit einer Major Depression in die Studie inkludiert. Die Studie untersucht die Effektivität von DMT in Kombination mit einer Psychotherapie bei Patienten*Patientinnen mit einer Major Depression. Die erste Dosis wird randomisiert und doppelblind mit einem Placebo-Präparat verglichen. Bei der zweiten Dosis nach zwei Wochen Abstand zur ersten, erhält jede*r Teilnehmer*in DMT intravenös.

4.2 Ayahuasca bei Suchterkrankungen

Dieser Abschnitt beschreibt die gefundenen Studien zu Ayahuasca als Therapie bei Suchterkrankungen. Vor Beschreibung der Studien wird auf die aktuellen, gängigen Therapieformen von Suchterkrankungen, sowie auf die Definition von jenen eingegangen.

4.2.1 Suchterkrankungen / Abhängigkeiten

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Abhängigkeit als einen seelischen, eventuell auch körperlichen Zustand, der dadurch charakterisiert ist, dass ein Mensch trotz körperlicher, seelischer oder sozialer Nachteile ein unüberwindbares Verlangen nach einer bestimmten Substanz oder einem bestimmten Verhalten empfindet, das er nicht mehr steuern kann und von dem er beherrscht wird. Es besteht ein zwanghaftes Bedürfnis, ein unwiderstehlicher Drang nach einem bestimmten Stimulus (nach einer Substanz/Droge).

(1) Eine Abhängigkeit basiert auf einen unbändigen Drang die Wirkungen des Suchtmittels zu erfahren, mit gesteigertem Bedürfnis, die unangenehmen Erfahrungen des Suchtmittels zu vermeiden. Unangenehme Erfahrungen können Entzugerscheinungen, Schlafstörungen oder Angstzustände sein. Aufgrund zunehmender Gewöhnung an das Suchtmittel, entsteht eine Toleranzentwicklung und damit oft einhergehend eine Steigerung der Dosis.

Psychische Abhängigkeit ist definiert als übermächtiges, unwiderstehliches Verlangen

nach einer bestimmten Substanz/Droge (Suchtdruck, engl.: Craving). Physische (körperliche) Abhängigkeit ist charakterisiert durch Toleranzentwicklung (Dosissteigerung) sowie das Auftreten von Entzugserscheinungen.

Missbrauch oder schädlicher Gebrauch beinhaltet ein Konsumverhalten, das zu einer körperlichen und/oder psychischen Gesundheitsschädigung führt.

Unter Polytoxikomanie (polyvalente Sucht) wird eine Mehrfachabhängigkeit, also die gleichzeitige Einnahme verschiedener Suchtmittel, verstanden.(1)

Laut dem Sucht-Survey 2018 und dem Jahrbuch Sucht 2021 beträgt der Anteil der Abhängigen ca. 5-7% der deutschen Bevölkerung. Häufige Abhängigkeiten bestehen dabei von Tabak, Alkohol, Analgetika, Hypnotika, Internet, Cannabis, Glücksspiele, Amphetamine und Kokain.

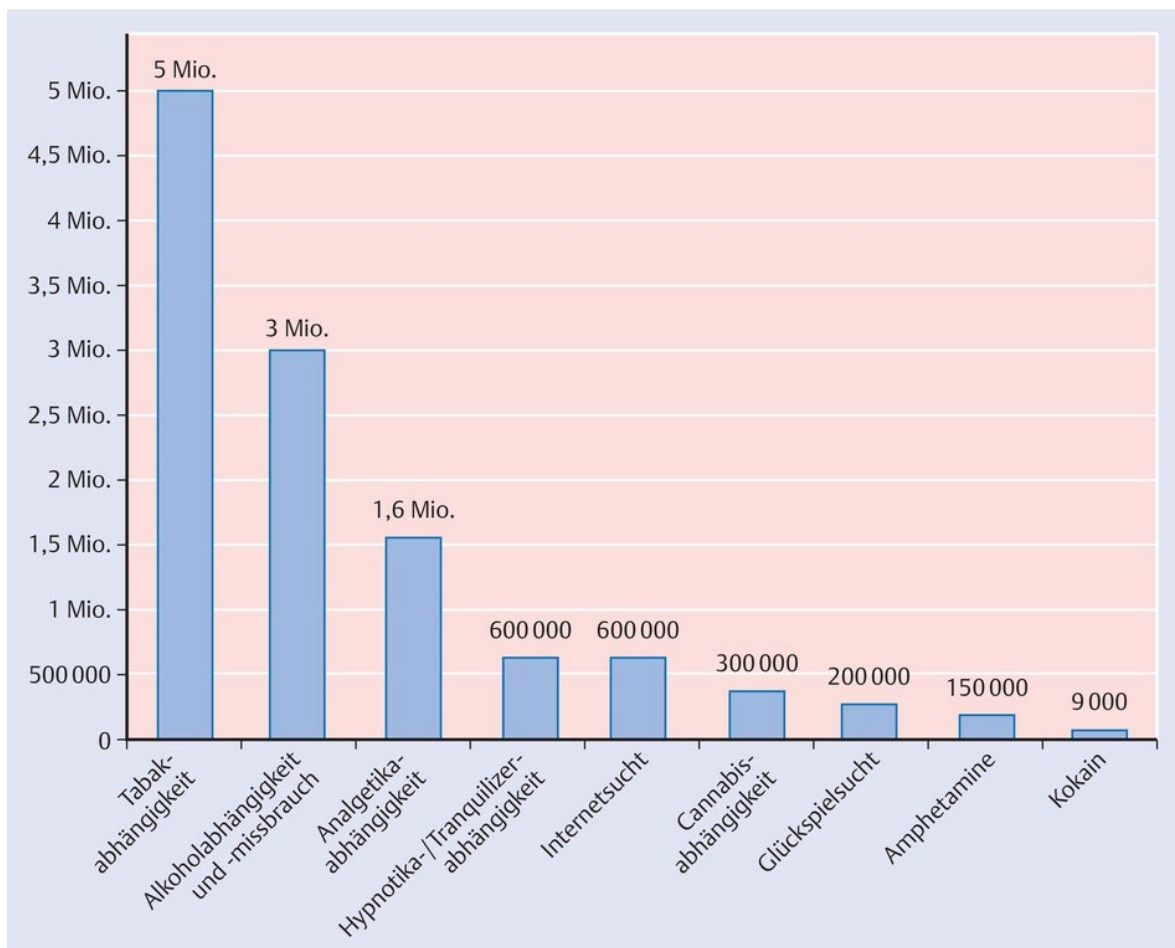


Abbildung 12 Häufige Substanzkonsumstörungen und Verhaltenssuchte in Deutschland (1)

Allgemein klassifiziert man Abhängigkeiten in stoffgebundene und stoffungebundene Abhängigkeit. Als stoffgebundene Abhängigkeit bezeichnet man Abhängigkeiten, bei

denen jemand nach Substanzen abhängig ist. Dies sind beispielsweise Alkohol, Medikamente, Nikotin und Cannabis.

Die stoffungebundenen Abhängigkeiten werden auch als Verhaltenssuchte bezeichnet.

Bislang gibt es kein einheitliches Klassifikationssystem zur Zuordnung. Einreihungen sind in den Bereichen der Impulskontrollstörungen zu finden.

Die substanzungebundene Abhängigkeit beinhaltet unter anderem die Spielsucht, die Medienabhängigkeit, Arbeitssucht, Kaufzwang, Messie-Syndrom, Hypersexualität, exzessives Sporttreiben und maladaptives Tagträumen. Teilweise fallen auch Essstörungen unter substanzungebundene Abhängigkeiten.

Am Rande erwähnt sei noch die Co-Abhängigkeit. Als solche bezeichnet man eine Verstärkung der Abhängigkeit einer Person durch das Verhalten der Bezugspersonen.

Beispiele sind das Vertuschen der Alkoholabhängigkeit des*der Partners*Partnerin, die Finanzierung von Drogen durch die Familie oder Ärzte*Ärztinnen, welche suchtbildende Medikamente ohne entsprechende Indikation verordnen. Die Co-Abhängigkeit gehört eher zum Spektrum der Persönlichkeitsstörungen.

Es gibt verschiedene Theorien zur Suchtentstehung.

Mit Hilfe der Neurobiologie wird die Suchtentstehung dahingehend erklärt, dass psychotrope Substanzen direkt oder indirekt das Dopaminsystem und das mesolimbische System aktivieren und so eine Aktivierung des Belohnungssystems auslösen. Dies verspürt der Mensch mit Euphorie und Wohlbehagen, was wiederum das erlernte Verhalten verstärkt und ein „Suchtgedächtnis“ bildet. Gleichzeitig lenkt man die Aufmerksamkeit in Richtung der Wahrnehmung und Verarbeitung von suchtassoziierten Reizen. Chronischer Konsum verändert die neuroadaptiven Prozesse und hemmt die Verhaltenskontrolle. Des Weiteren erfolgt eine Aktivierung endogener Opioid- und Modulationen an Serotonin- und Acetylcholin-Rezeptoren. (1) Zudem ist eine genetische Vulnerabilität für Suchterkrankungen festgestellt worden. Abhängigkeitserkrankungen wie beispielsweise eine Alkoholabhängigkeit besitzen eine familiäre Häufung.

Von psychologischer Seite wird die Abhängigkeit durch positiv wahrgenommene Effekte

des Substanzgebrauchs erklärt. Durch Entfernen von unangenehmen Entzugserscheinungen verstärken sich diese Effekte. Reize, welche ursprünglich als neutral bewertet waren, werden zu Konsumstimuli. Beispielsweise kann das Geschäft, in welchem der Alkohol gekauft wurde, zu einem Konsumstimuli werden. Hinzu kommen verschiedene Suchtmotive wie depressive Zustände, Leistungssteigerung, Einsamkeit, Ängste, Schlaflosigkeit, Erlebnissuche, Schmerzlinderung, Schicksalsschläge und der Wunsch nach Betäubung. Prämorbidie Persönlichkeitsfaktoren, welche Abhängigkeiten begünstigen sind eine niedrige Frustrationstoleranz, hoher Reizhunger und Stimmungs labilität. Durch das Fehlen von orientierenden Leitbildern oder aber auch durch übermäßige Verwöhnung im frühkindlichen Milieu, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, im Leben eine Abhängigkeit zu entwickeln. Jedoch können keine dieser Faktoren monokausal eine Sucht erklären.

Soziokulturelle Faktoren haben durch die Anerkennung in der Gruppe und durch das Setting eine Auswirkung auf des Suchtverhaltens. Die Übernahme des elterlich-häuslichen Verhalten bei Süchten ist ein weiterer Faktor, welcher Abhängigkeiten bilden kann. Die Verfügbarkeit und öffentliche Wahrnehmung der Droge, sowie der Umgang des Staates mit jenen, haben Einfluss auf die Entwicklung einer Abhängigkeit.“

(vgl. (1))

„Suchterkrankungen entwickeln sich in der Regel schleichend über mehrere Jahre. Für den ersten Konsum von Bedeutung sind Modelllernen und soziale Verstärkung (Vorbild der Erwachsenen, Peergroup-Anerkennung). Der Konsum wird dann zur „normalen“ Gewohnheit, Entzugserscheinungen treten auf, schließlich verändern sich zerebrale Neurotransmittersysteme, neuronale Aktivitäten im Belohnungszentrum konzentrieren sich auf Belohnung versprechende Stimuli – es hat sich ein „Suchtgedächtnis“ ausgebildet.“(1)

3 von 8 der folgenden Merkmale müssen zur Diagnose einer Abhängigkeit gegeben sein:

(68)

1. Starker Wunsch bzw. Zwang, Substanzen oder Alkohol zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit hinsichtlich des Konsums.
3. Substanzgebrauch, um Entzugssymptome zu mildern.
4. Körperliches Entzugssyndrom.
5. Toleranz (ständige Dosissteigerung; Konsum von Mengen, die Gesunde schwer schädigen oder zum Tode führen könnten).
6. Regeln des gesellschaftlich üblichen Konsumverhaltens außer Acht gelassen (z. B. morgens trinken).
7. Einengen auf Substanz, Vernachlässigung anderer Vergnügen und Interessen.
8. Anhaltender Substanzkonsum trotz eindeutiger schädlicher Folgen.

„Die Therapie einer Abhängigkeitserkrankung ist mehrsäulig und von der jeweiligen Substanz oder des Verhaltens abhängig. Im Grunde ist es eine lebenslange Erkrankung, wodurch lebenslange Abstinenz notwendig ist.

Die Therapie ist schwierig und wird in der Regel von zahlreichen Rückfällen begleitet.

Umfassende Programme kombinieren Psychotherapie, Psychoedukation, Soziotherapie und Selbsthilfegruppen (z. B. Anonyme Alkoholiker*innen).

Grund hierfür ist der übermächtige Suchtdruck, der durch die Substanz erzeugt wird, und die häufig vorkommenden Komorbiditäten, welche ursächlich für den Gebrauch der Substanz sind. Als weiterer erschwerender Faktor kommt eine große Ambivalenz in Bezug auf die Substanz von Seiten der Patienten*Patientinnen hinzu.

Ambulante Psychotherapien haben nur einen geringen Effekt auf Rückfallraten. Daher ist meist eine Aufnahme in die Klinik und eine 3-wöchige Entzugsbehandlung nötig.

Anschließend folgt eine suchtspezifische Entwöhnungstherapie im Zeitraum von 8-16 Wochen. Bei einer ambulant durchgeführten Entwöhnungstherapie, verlängert sich dieser Zeitraum. Danach erfolgt eine nach individuellen Bedürfnissen angepasste

Abstinenztherapie.

Medikamente zur Rückfallprophylaxe sind Disulfiram, Acamprosat, oder Naltrexon.“
(68)

Es gibt eine breite Palette an psychotherapeutischen Methoden, welche mit Erfolg in der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen eingesetzt werden. „In der Therapie von Suchterkrankungen sowie bei vorliegenden Komorbiditäten zu anderen psychischen Störungen haben psychoedukative Ansätze einen hohen Stellenwert. Mit „motivational interviewing“ begegnet man dem Patienten*Patientinnen auf Augenhöhe und schafft so ein direktives und patientenzentriertes Behandlungsverfahren. Mit Hilfe der kognitiven Therapie werden die Patienten*Patientinnen angeleitet, automatische Verarbeitungsprozesse in das Bewusstsein zu heben, verzerrte Sichtweisen zu erkennen, Gedanken auf ihre Situationsangemessenheit hin zu überprüfen sowie neue Denk- und Verhaltensmöglichkeiten auszuprobieren.“ (69)

4.2.2 *Ayahuasca bei Suchterkrankungen*

4.2.2.1 *Ayahuasca bei Abhängigkeitserkrankungen und psychischen Erkrankungen – Systematic Review (32)*

Die erste gefundene Studie stammt aus dem Jahr 2019 und untersucht die Effekte von Ayahuasca auf das Verhalten und dem potenziellen Nutzen bei Suchterkrankungen. Ayahuasca könnte eine nachhaltige Abstinenz von Substanzabhängigkeiten wie Alkohol, Barbituraten, Sedativa, Kokain und Amphetaminen bewirken. Die meisten Anwender*innen berichteten jedoch von einem anhaltenden Gebrauch von Marihuana. Reguläre Teilnehmer*innen (n=56) einer brasilianischen Ayahuasca-Zeremonie erreichten beim „Addictions Severity Index subscales of Alcohol Use and psychiatric status“ signifikant weniger Punkte als ihre Kontrollgruppe (n=56). Die Autoren fügten jedoch hinzu, dass es schwer herauszufiltern sei, ob diese Effekte vom Ayahuasca, von der Einbettung in die supportive Gemeinschaft oder von beidem resultiere. Barbosa et al beschrieben, dass die Gabe von Halluzinogenen im klinischen und religiösen Setting beiderseits positive Änderungen der Lebensqualität habe. (24)

Eine Studie über den Effekt von Ayahuasca bei Kokainabhängigkeit zeigte Erfolge bei einer Ayahuasca-gestützten Psychotherapie. Die Patienten*Patientinnen fühlten sich hoffnungsvoller, bestärkter und berichteten über eine erhöht wahrgenommenen Lebensqualität. Im 6 Monate später angesetzten follow-up, berichteten die Patienten*Patientinnen über einen geringeren Alkohol-, Tabak- und Nikotingebrauch. Der Gebrauch von Opiaten und Cannabis war jedoch unverändert. Alle Patienten*Patientinnen berichteten über positive und anhaltende Veränderungen durch die Teilnahme an der Therapie.

Als Möglichkeit bei Alkoholkrankheit wird noch eine Studie zitiert, in welcher das Entwickeln einer Alkoholsucht bei Mäusen durch die Gabe von Ayahuasca inhibiert wurde. Ayahuasca inhibierte dabei spontane Bewegungsaktivitäten sowie eine ethanolinduzierte Sensibilisierung des Verhaltens bei Mäusen.

Bei Schmerztherapien und damit häufig einhergehender Opioid-Abhängigkeit scheint DMT keinen Effekt zu haben. Die in Ayahuasca enthaltenen Harmine und Harmaline sind laut der Studie aber dazu geeignet, die Symptome eines Morphin-Entzuges zu reduzieren. Zusammenfassend ist die Datenlage der Arbeit in Bezug auf Therapiemöglichkeiten bei Abhängigkeitserkrankungen leider sehr dünn gesät. Die meisten zitierten Studien wurden in den 90-ern publiziert und haben leider nur eine geringe Aussagekraft aufgrund von uneinheitlichen Messstandards, subjektiven Berichten und eher oberflächlich durchgeführten Untersuchungen mit geringer Patientenanzahl*Patientinnenanzahl.

4.2.2.2 Ayahuasca bei Abhängigkeitserkrankungen und psychischen Erkrankungen – Research Review (64)

Das Review aus dem Jahre 2020 von Barabasz et al beschreibt über einen kurzen Absatz die Suchtgefahr von Ayahuasca selbst und das Potential von Ayahuasca als Therapeutikum bei Suchterkrankungen. Ayahuasca selbst besitze laut des Reviews keine Gefahr einer körperlichen Abhängigkeit oder ein Induzieren von Entzugssymptomen. Das Belohnungssystem im Striatum und in der area tegmentalis ventralis wird durch Ayahuasca nicht stimuliert. Lediglich der Blutfluss in frontalen und paralimbischen Arealen ist durch

Ayahuasca erhöht. Dies wurde mittels SPECT nachgewiesen.

Im Anschluss zitiert die Studie die selben Studien, wie die oben beschriebene Studie aus dem Jahr 2019, zur Effektivität als Therapeutikum bei Abhängigkeiten.

4.2.2.3 Ayahuasca bei Abhängigkeitserkrankungen und psychischen Erkrankungen – Research Review (64)

In diesem Review aus dem Jahre 2022 von Edward James et al wurden ebenfalls Studien gesammelt und zitiert, welche die Effekte von Ayahuasca bei Abhängigkeitserkrankungen untersuchte. Eine zitierte Studie verglich Mitglieder*innen der União do Vegetal UDV (n=1947) mit einer Kontrollgruppe (n=7939) im Alkohol- und Tabakkonsum. Der aktuelle Gebrauch von Alkohol und Nikotin war signifikant geringer in der UDV-Gruppe, als in der Kontrollgruppe.

Ein groß angelegtes Survey im Cross-Sectional-Design verglich international Ayahuasca-Anwender*innen (n=527), klassische-Psychedelika-Anwender*innen/LSD und Psilocybin (n = 18138) und eine Kontrollgruppe (n= 78236). Verglichen wurde das persönliche Wohlbefinden mittels Personal Wellbeing Index (Maximal-Score von 80) und das Trinkverhalten mittels Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). Der AUDIT hat einen Maximalscore von 40. Bei einem Score >8 spricht man von einem gefährlichen Trinkverhalten. 65,6% der Befragten waren männlich, der Mittelwert des Alters war 28,7 Jahre. Als Zuteilung in die jeweiligen Kontrollgruppen war der Gebrauch der jeweiligen Substanzen im letzten Jahr ausschlaggebend. Teilnehmer*innen, welche Ayahuasca konsumierten gaben mit 58,17 (SD=11.98, n=521) den höchsten Score am Personal Wellbeing Index an. Als nächstes folgte die Gruppe der LSD- und Psilocybin-Konsumenten*Konsumentinnen mit 55,92 (SD=11,91, n=17893) und als Letztes die Kontrollgruppe mit 55,88 (SD = 12,07, n =77473). Beim AUDIT-Score zeigten alle 3 Gruppen gefährliches Trinkverhalten. Den höchsten Score hatte die LSD- und Psilocybin-Gruppe mit 10,33 (SD=5,94, n=16615), gefolgt von der Ayahuasca-Gruppe mit 9,41 (SD=5,91, n=458). Das am wenigsten gefährliche Trinkverhalten wies die Kontrollgruppe

mit 8,45 (SD=5,5, n=68775) auf.

In der Studie wird argumentiert, dass das Trinkverhalten in der Ayahuasca-Gruppe aus dem Grund so hoch sei, da der Gebrauch von Ayahuasca bei den Teilnehmer*innen aus dem Grund geschehen sei, da sie damit selbst ihre Probleme mit Alkohol therapieren wollten. Aufgrund der fehlenden Daten konnte das jedoch nicht bestätigt werden.

5 Diskussion

Die Erforschung von psychedelischen Substanzen stellt sich mit den aktuellen Methoden der Wissenschaft als schwieriges Unterfangen vor. Beispielsweise lassen sich – mit Ausnahme von der Gabe von geringen Dosierungen – keine doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien durchführen, da der Teilnehmer*innen der Studie bewusstseinsverändernde Zustände erlebt, wodurch ihm gleich bewusst wird ob ihm das Placebo-Präparat oder das zu testende Präparat verabreicht wurde. Wie bei allen Studien gibt es eine Vielzahl von Einflussgrößen die sich auf das therapeutische Outcome der Gabe von Psychedelika auswirken können. Neben den klassischen Einflussgrößen kommen bei Psychedelika insbesondere Set und Setting als prägende Einflussgrößen dazu. Zu den gängigen Einflussgrößen zählen das Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Muskelmasse, Genetik, Toleranzgrenze, Interaktionen mit anderen Substanzen, Reinheit der Substanz, Geschlecht, Vorerfahrung mit Drogen oder psychedelischen Substanzen, Set, Setting, experimentelles Setting und Aufbau des Experiments, kulturelle Einflüsse, Art der Substanzverabreichung, Einstellung und Erwartungen der Studienteilnehmer*innen, psychologische Betreuung, Familienhistorie in Bezug auf psychische Erkrankungen sowie die aktuelle Einnahme von anderen psychedelisch wirkenden Substanzen, Drogen oder Medikamenten (70-72).

Die Ergebnisse der beschriebenen Studien können nicht 1:1 auf DMT übertragen werden. Da Ayahuasca eine Mischung verschiedener psychopharmakologischer Substanzen ist und

die Wirkdauer länger andauert als bei DMT gibt es damit Einflussgrößen, welche bei DMT nicht oder anders vorhanden sind. Nichtsdestotrotz gibt es starke Ähnlichkeiten im Erleben der Wirkung von beiden Substanzen. Es sind aber auf jeden Fall Untersuchungen zu DMT und der möglichen Therapie von Suchterkrankungen durchzuführen, um eine Aussage über die Wirksamkeit von DMT bei Suchterkrankungen treffen zu können. Zurzeit fehlt es an systematischen klinischen Studien mit DMT an Menschen In Zukunft ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass Forschungen in diesem Bereich intensiviert werden.

Ein Vorteil von DMT wäre das höhere Sicherheitsprofil im Vergleich zu Ayahuasca und die kurze Wirkungsdauer im Bereich einer Stunde, welche manche Patienten*Patientinnen vorziehen könnten. Die kurze Wirkungsdauer wäre auch im Rahmen einer kombinierten Therapie aus der Gabe von DMT und Psychotherapie für Patienten*Patientinnen und Therapeuten*Therapeutinnen einfacher zu managen, da sich Psychotherapiesitzungen meist auch im Zeitintervall von einer Stunde bewegen.

Leider sind auch die beschriebenen Studien mit Ayahuasca nicht aussagekräftig zur Beantwortung der Frage, ob das Gemisch bei Suchterkrankungen wirksam sein kann. Die berichtete erfolgreiche Anwendung von Ayahuasca bei Abhängigkeiten wurde großteils in älteren Studien beschrieben. Neu durchgeführte Studien sind aktuell mit Ayahuasca kaum zu finden.

Sehr interessant und erfolgsversprechend erscheinen die Studien der Firma „small pharma“ welche sich aktuell mit der Anwendung von DMT im Rahmen einer Psychotherapie beschäftigen. Es bleibt zu hoffen, dass auch Suchterkrankungen späteres Forschungsthema sein wird.

Zu substanzungebundenen Abhängigkeiten gibt es aktuell noch gar keine Studien mit DMT oder Ayahuasca.

Im Rahmen der beschriebenen Erfahrungen und Erlebnissen mit den Substanzen, ist es wahrscheinlich, dass die Substanz oder das Verhalten nicht das Ausschlaggebende ist, um eine Abhängigkeit mit DMT oder Ayahuasca behandeln zu können. Es scheint sich abzuzeichnen, dass DMT und Ayahuasca entweder bei allen Formen der Abhängigkeiten – ob substanzgebunden oder nicht gebunden – wirksam sind, oder bei gar keinen Formen.

Eine spannende und vielversprechende Therapiemöglichkeit wäre, die Einnahme von DMT im Rahmen einer psychotherapeutisch gestützten Sitzung zu erproben. Mit einem geschulten Personal wird dem Patienten*Patientinnen Raum gegeben, dass er im Rahmen des Gebrauchs von DMT, eine neue Sichtweise auf sein Verhalten erkennen kann. Der*Die Therapeut*in fungiert dabei als Begleiter*in, vermittelt Sicherheit und leitet den Patienten*Patientinnen an, falls die Erlebnisse während der Sitzung in eine unerwünschte Richtung abdriften. Im Rahmen der Therapie könnte es die Möglichkeit geben, bestimmte Themen und Verhaltensmuster zu erkennen, welche beim Patienten*Patientinnen eine Abhängigkeit begünstigen oder verursachen. Durch die intensive Erfahrung, erfolgt eine nachhaltige Prägung des Erlebten und ein starker Shift der inneren Haltung vom „warum“ und der Ursachenfindung hin zum „wofür“ und dem Grund, was die Änderung des Verhaltens für das jetzige Leben und die Zukunft bewirken kann.

Die psychedelische Forschung erlebt aktuell gerade eine Renaissance. Besonders spannend finde ich dabei die möglichen Therapien von psychischen Erkrankungen mit Hilfe von Psychedelika. Psychische Erkrankungen haben in den letzten Jahren stark zugenommen und werden – nicht nur aufgrund der äußeren Umstände wie der aktuellen Corona-Situation – weiterhin zunehmen. Psychedelika könnten dazu vielleicht einen Teil beitragen, diese mit Erfolg zu therapieren. Natürlich ist es wichtig, die Indikationen eng zu setzen und sie nicht als Standardtherapie oder Allheilmittel anzupreisen, wie es Timothy Leary in den 60ern versuchte. Es bleibt spannend, wohin die weiteren Forschungsergebnisse führen werden und ob es vielleicht schon in den nächsten Jahren zu einer breiteren Akzeptanz und Verwendung von Psychedelika als Therapieoptionen kommen wird.

Literaturverzeichnis

1. Peter Falkai GL, Arno Deister, Hans-Jürgen Möller Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie: Stuttgart Georg Thieme Verlag; 2022. 704 p.
2. Strassman R. DMT: The Spirit Molecule: A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Mystical Experiences. Rochester, Vermont, USA: Park Street Press; 2001.
3. Szara S. DMT at fifty. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2007;9(4):201-5.
4. Szára S. The Comparison of the Psychotic Effect of Tryptamine Derivatives with the Effects of Mescaline and LSD-25 in Self-Experiments. Garattini S et al (eds); *Psychotropic Drugs* 1957 1957:460-7.
5. Cameron LP, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2344-57.
6. Barker SA, McIlhenny EH, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal.* 2012;4(7-8):617-35.
7. Hesse. *Alkaloidchemie*: Georg Thieme Verlag; 1978.
8. Gossauer A. *Struktur und Reaktivität der Biomoleküle*. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta; 2006.
9. Aktories KF, Ulrich; Hofmann, Franz; Starke, Klaus (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. . München/Jena Urban & Fischer; 2009.
10. Strassman R. *DMT - Das Molekül des Bewusstseins*. Baden und München: AT Verlag; 2004.
11. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, Hufeisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature.* 2009;462(7270):175-81.
12. Nichols DE. *Hallucinogens*. *Pharmacol Ther.* 2004;101(2):131-81.
13. Glennon RA, Young R, Rosecrans JA, Kallman MJ. Hallucinogenic agents as discriminative stimuli: A correlation with serotonin receptor affinities. *Psychopharmacology.* 1980;68(2):155-8.
14. Descarries L, Cornea-Hébert V, Riad M. Cellular and Subcellular Localization of Serotonin Receptors in the Central Nervous System. 2008. p. 277-317.
15. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports.* 2018;23(11):3170-82.
16. Smith RL, Canton H, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61(3):323-30.
17. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry.* 1996;39(9):784-95.
18. Kulkarni SK, Dhir A. sigma-1 receptors in major depression and anxiety. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):1021-34.
19. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction.* 2007;102(1):24-34.
20. Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen*

Psychiatry. 1994;51(2):85-97.

21. Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(4):141-57.

22. dos Santos RG. Safety and side effects of ayahuasca in humans--an overview focusing on developmental toxicology. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45(1):68-78.

23. Barbosa PC, Mizumoto S, Bogenschutz MP, Strassman RJ. Health status of ayahuasca users. *Drug Test Anal*. 2012;4(7-8):601-9.

24. Bouso JC, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Ribeiro Barbosa PC, et al. Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: A Longitudinal Study. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42421.

25. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558-65.

26. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Yurgelun-Todd D, Pope HG, Jr. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry*. 2005;58(8):624-31.

27. Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e63972.

28. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):280-8.

29. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: A web-based questionnaire study. *Journal of Substance Use*. 2010;15(4):283-300.

30. dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak JEC. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(12):1230-47.

31. Arnold OH. [N,N-dimethyltryptamine: first comparative results. Preliminary communication]. *Arzneimittelforschung*. 1975;25(6):972-4.

32. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(2):108-28.

33. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):264-355.

34. Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2021;73(1):202-77.

35. Araújo AM, Carvalho F, Bastos Mde L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89(8):1151-73.

36. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 2021;26(10).

37. Mounteney J, Griffiths P. Increasing complexity in European drug use: Highlights from the EMCDDA's 2014 European drug report. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2014;21(6):482-3.

38. Shalit N, Rehm J, Lev-Ran S. Epidemiology of hallucinogen use in the U.S. results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions

III. Addict Behav. 2019;89:35-43.

39. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004;99(6):686-96.
40. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, da Silva DD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):184-94.
41. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 Suppl):16s-23s.
42. Charalampous KD, Walker KE, Kinross-Wright J. Metabolic fate of mescaline in man. *Psychopharmacologia*. 1966;9(1):48-63.
43. Laurence Brunton BAC, Bjorn Knollman. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. Twelfth edition: McGraw-Hill; 2011.
44. Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC. What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex. *Neural Comput*. 2002;14(3):473-91.
45. Sacks O. Drachen, Doppelgänger und Dämonen. Über Menschen mit Halluzinationen: Reinbek; 2015.
46. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacol Ther*. 2019;197:83-102.
47. Kapadia GJ, Fayez MB. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci*. 1970;59(12):1699-727.
48. Hardman HF, Haavik CO, Seevers MH. Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behavior in five species of laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1973;25(2):299-309.
49. Cochin J, Woods LA, Seevers MH. The absorption, distribution and urinary excretion of mescaline in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1951;101(2):205-9.
50. Nolte KB, Zumwalt RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. *West J Med*. 1999;170(6):328.
51. Hashimoto H, Clyde VJ, Parko KL. Botulism from peyote. *N Engl J Med*. 1998;339(3):203-4.
52. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(4):295-314.
53. De Gregorio D, Enns JP, Nuñez NA, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res*. 2018;242:69-96.
54. Addiction EMCfDaD. LSD: Drogenprofil 2022 [Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_de].
55. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2114-27.
56. Addiction EMCfDaD. Halluzinogene Pilze: Drogenprofil 2022 [Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_de].
57. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE. 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*. 2016;6(3):193-213.

58. Blei F, Dörner S, Fricke J, Baldeweg F, Trottmann F, Komor A, et al. Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of β -Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in "Magic" Mushrooms. *Chemistry*. 2020;26(3):729-34.
59. Mabit J. Ayahuasca in the treatment of addictions. 2007.
60. Müller K. DMT – Das stärkste Psychedelikum der Welt 2019 [Available from: <https://www.spektrum.de/wissen/dmt-das-staerkste-halluzinogen-der-welt/1604558>].
61. Dobkin de Rios M. Ayahuasca--the healing vine. *Int J Soc Psychiatry*. 1971;17(4):256-69.
62. Phenomenal Qualities of Ayahuasca Ingestion and its Relation to Fringe Consciousness and Personality, (2006).
63. Narby J. Singing to the Plants: A Guide to Mestizo Shamanism in the Upper Amazon by Stephan V. Beyer (review). *Magic, Ritual, and Witchcraft*. 2013;8:108-10.
64. Barabasz-Gembczyk A, Kucia K. Ayahuasca - potential therapeutic properties in psychiatry. Research review. *Psychiatr Pol*. 2020;54(2):381-9.
65. James E, Keppler J, T LR, Sessa B. N,N-dimethyltryptamine and Amazonian ayahuasca plant medicine. *Hum Psychopharmacol*. 2022:e2835.
66. Reckweg JT, Uthaug MV, Szabo A, Davis AK, Lancelotta R, Mason NL, et al. The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). *J Neurochem*. 2022.
67. Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE, Olson DE. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(7):1582-90.
68. Bandelow G, Falkai. *Kurzlehrbuch Psychiatrie*: Springer; 2013.
69. Batra A, Bilke-Hentsch, Oliver. *Praxisbuch Sucht*: Thieme; 2012.
70. Ona G, Kohek M, Massaguer T, Gomariz A, Jimenez DF, Dos Santos RG, et al. Ayahuasca and Public Health: Health Status, Psychosocial Well-Being, Lifestyle, and Coping Strategies in a Large Sample of Ritual Ayahuasca Users. *J Psychoactive Drugs*. 2019;51(2):135-45.
71. Bègue L, Subra B, Arvers P, Muller D, Bricout V, Zorman M. A message in a bottle: Extrapharmacological effects of alcohol on aggression. *Journal of Experimental Social Psychology*. 2009;45(1):137-42.
72. Ahmed SH, Badiani A, Miczek KA, Müller CP. Non-pharmacological factors that determine drug use and addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;110:3-27.