



**Universität
Zürich** ^{UZH}



**Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich**

Das Gehirn im Rausch

Nathalie M. Rieser

PhD-candidate Universität Zürich

Nathalie.rieser@bli.uzh.ch



@NathalieRieser

Übersicht

- Einführung
- Substanzinduzierte Rauschzustände im Gehirn
 - Alkohol
 - Cannabis
 - Psychedelika
 - LSD
 - Psilocybin
- Exkurs: Psychedelika-unterstützte Therapie
- Nicht-substanzinduzierte Rauschzustände im Gehirn
 - Meditation
 - Runner's High
 - Hypnose
- Rausch als Leistungssteigerung

Einführung

- Effekt der Substanz ist abhängig
 - vom Zustand des Konsumenten (Set)
 - der Situation/Umfeld (Setting)

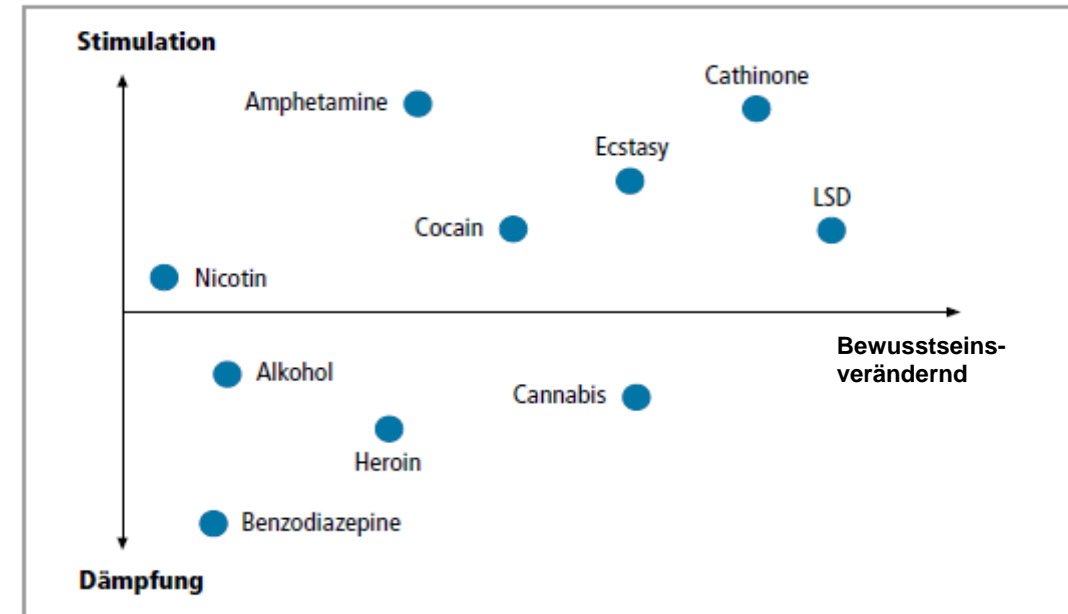


Abb. 2-2 Klinisch begründete Einordnung häufig konsumierter Drogen nach drei Achsen ihrer hauptsächlichsten Effekte

Angepasst. Original: Tretter 2000,
Suchtmedizin kompakt 3. Auflage

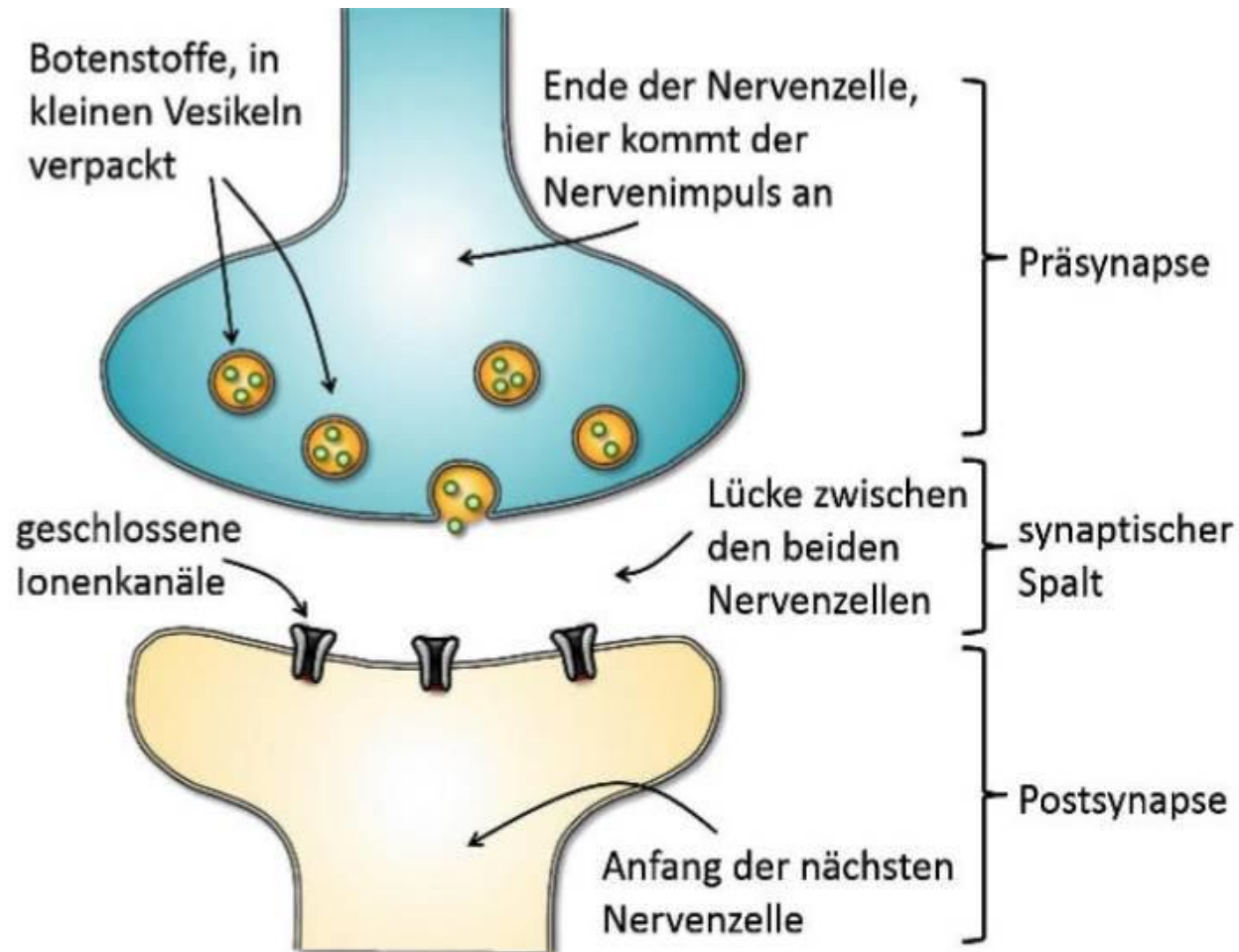
Einführung

- Effekt der Droge ist abhängig vom Zustand des Konsumenten und der Situation
 - Überwiegend **aktivierend** (Stimulantien), z.B. Amphetamine
 - Steigern das Denken und den Antrieb
 - Überwiegend **sedierend** (Sedativa), z.B. Heroin / Benzodiazepine
 - Dämpfen den Antrieb, mindern Ängste
 - Überwiegend **psychodysleptisch** (Hypnotika), z.B. Psychedelika; LSD
 - Führt zu Wahrnehmungsveränderungen
 - Überwiegend **entaktogen** (Ecstasy)
 - Erleben von innerer Stimmigkeit (zwischen Psychedelika und Stimulantien)

Einführung

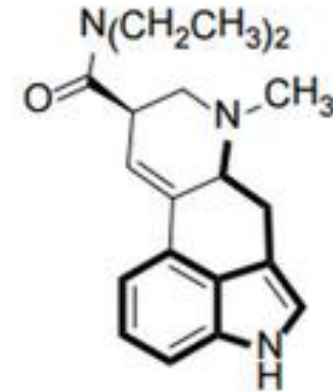


Allgemeine Wirkung

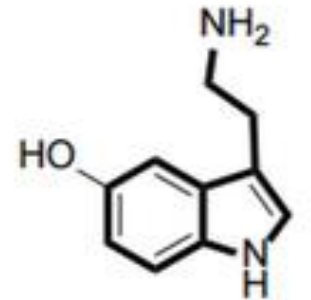


Allgemeine Wirkung

- Koppelung der Drogen/Substanzen an molekulare Bindungsstellen der Zellen
 - Rezeptoren, Rücktransporter
- Strukturelle Ähnlichkeit von Substanzen & Neurotransmitter
- Je nach Substanz, unterschiedliche Transmissionssysteme
 - Dopamin
 - Serotonin
 - GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)
 - Glutamat

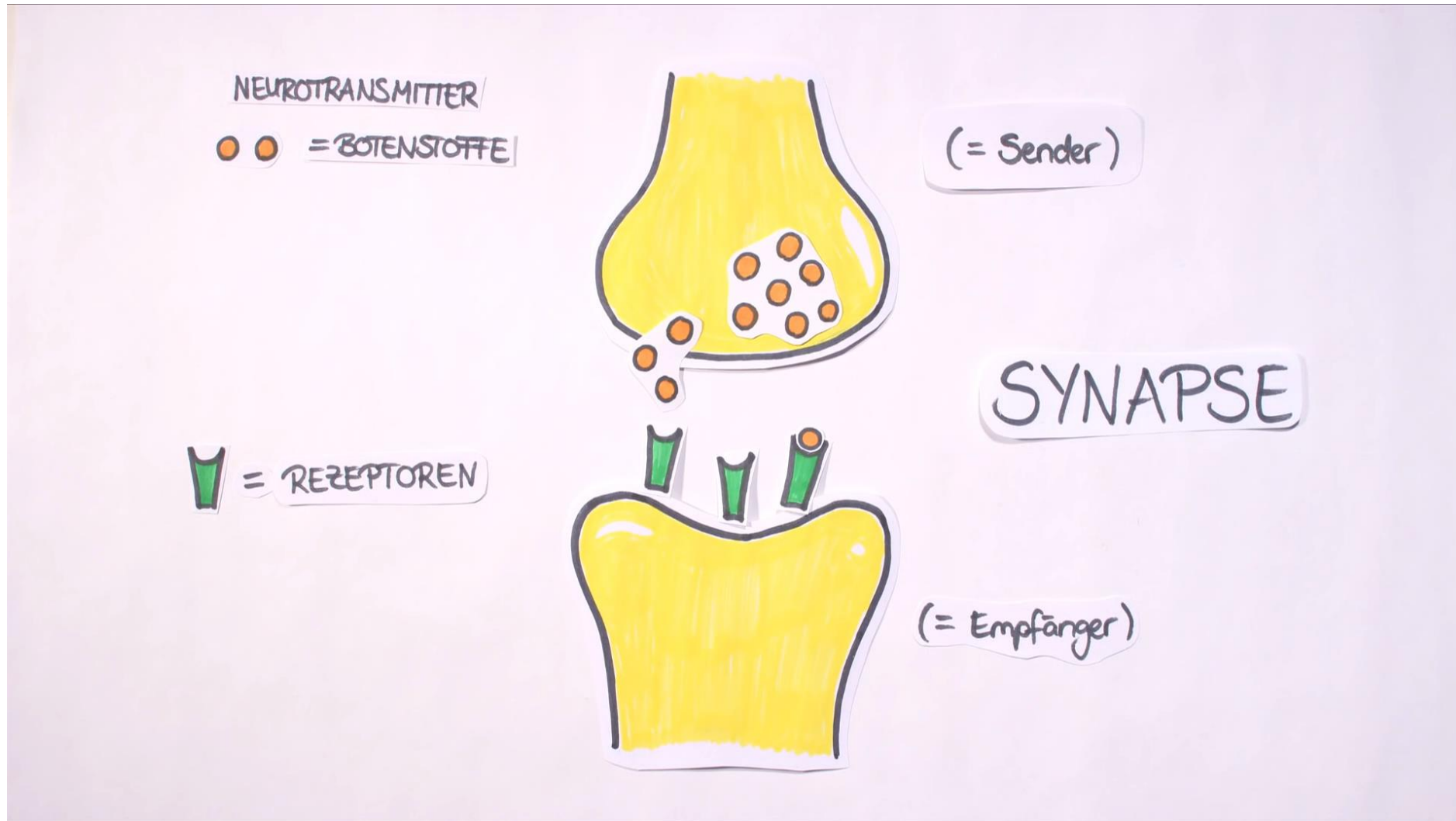


LSD



Serotonin

GABA / Glutamat



Erfassung der Rauschzustände im Gehirn

- Resting state fMRI:
 - Ruhezustand des Gehirns wenn es nichts macht – welche Regionen sind aktiv?

Substanzinduzierte Wirkung

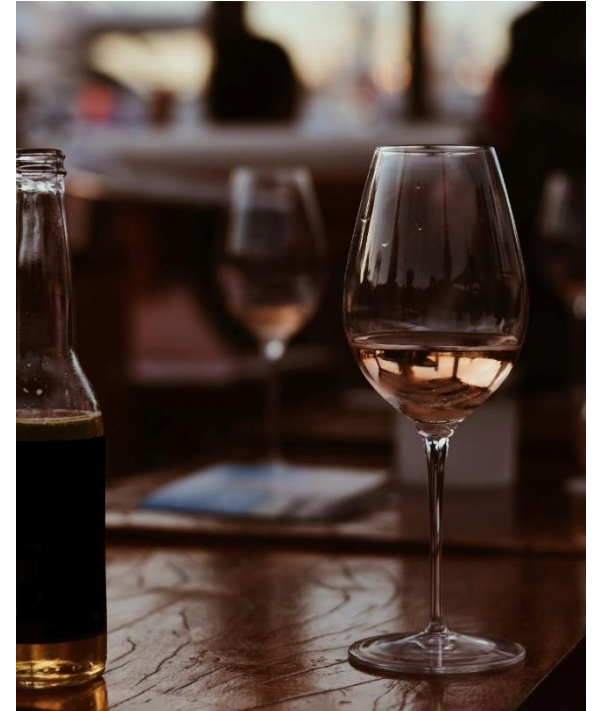
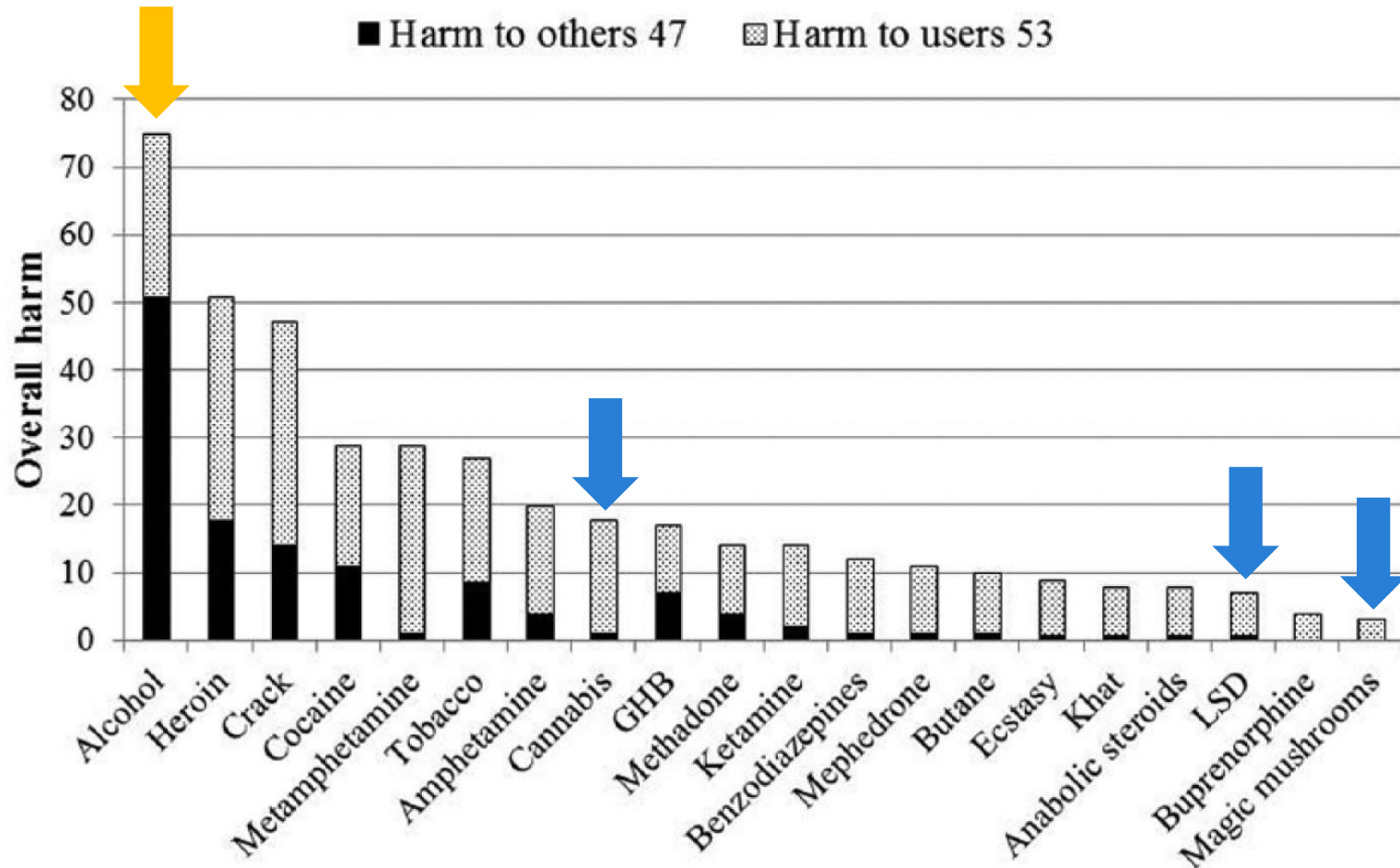
Alkohol

Cannabis

LSD

Psilocybin

Gefahrenpotential der Substanzen

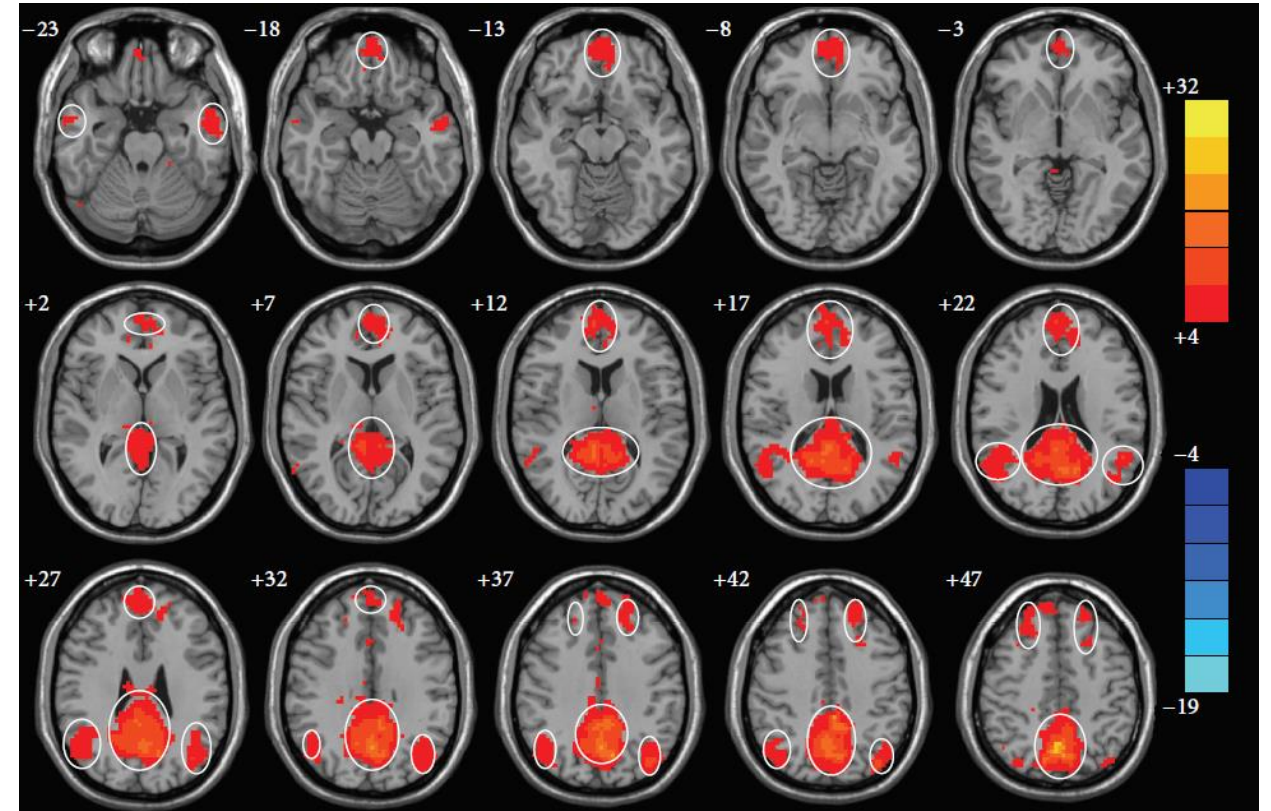


Alkohol



Alkohol

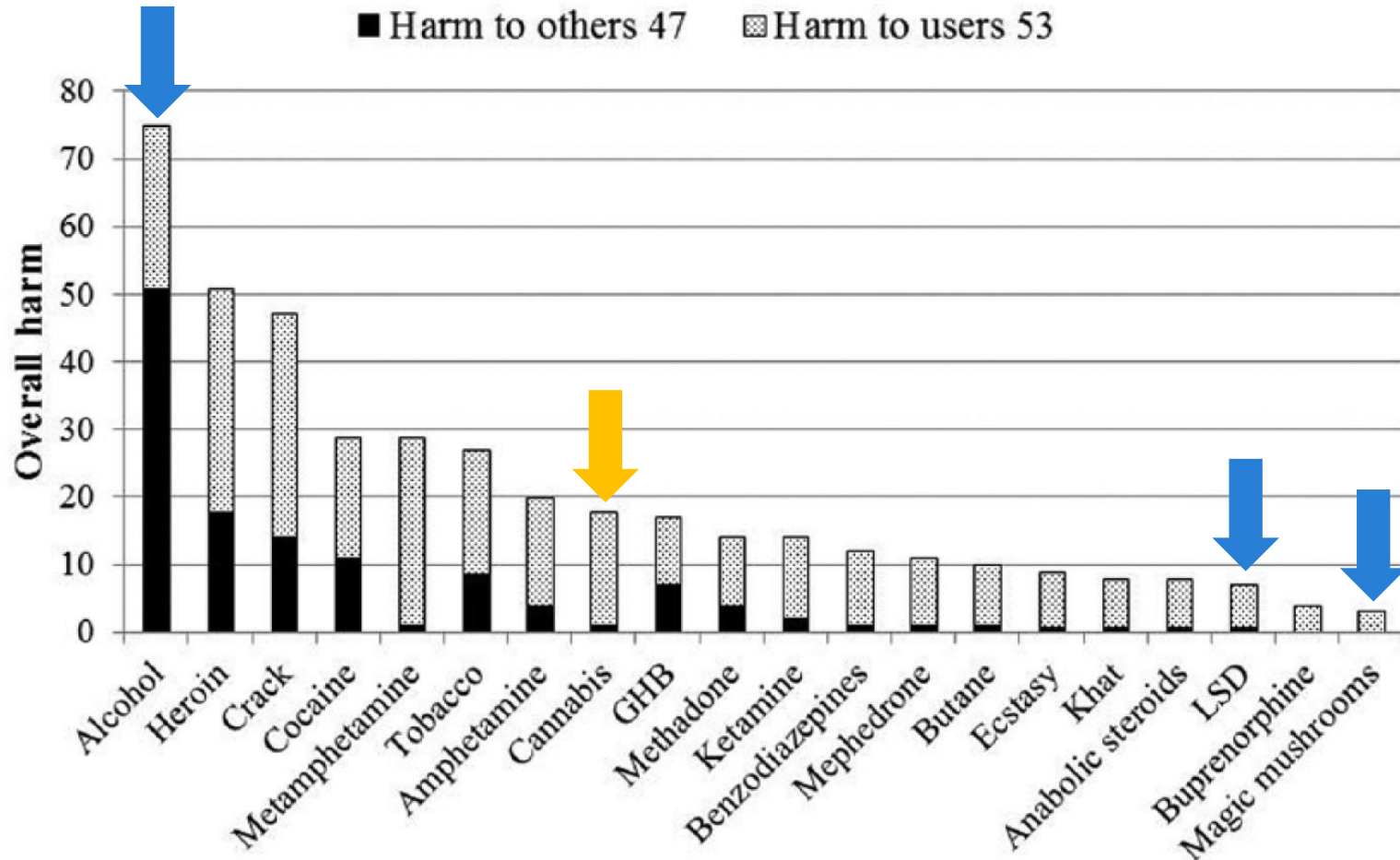
- Resting-state fMRI
- Akuter Alkoholkonsum
 - **Basalganglien:** Motorische Kontrolle, Verhaltenslernen, kognitive Planung und emotionale Funktionen
 - **Innere Kapsel:** Beeinflusst die sensorischen und motorischen Funktionen
 - **Kleinhirn:** Motorische Planung, Arbeitsgedächtnis, emotionale Prozesse



→ Gehirnregionen die mit Gedächtnisleistung, motorischer Kontrolle und räumlichen Funktionen verbunden sind

Zheng et al. 2015, BioMed

Gefahrenpotential der Substanzen



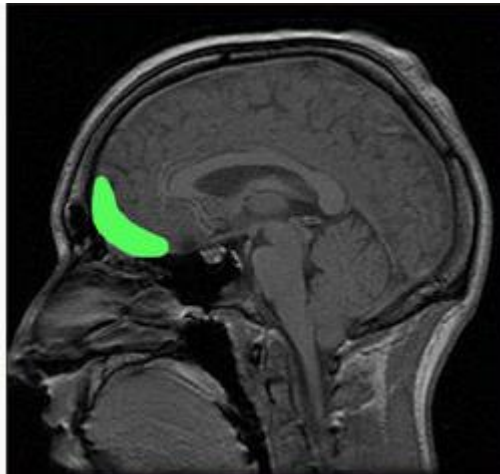
Cannabis



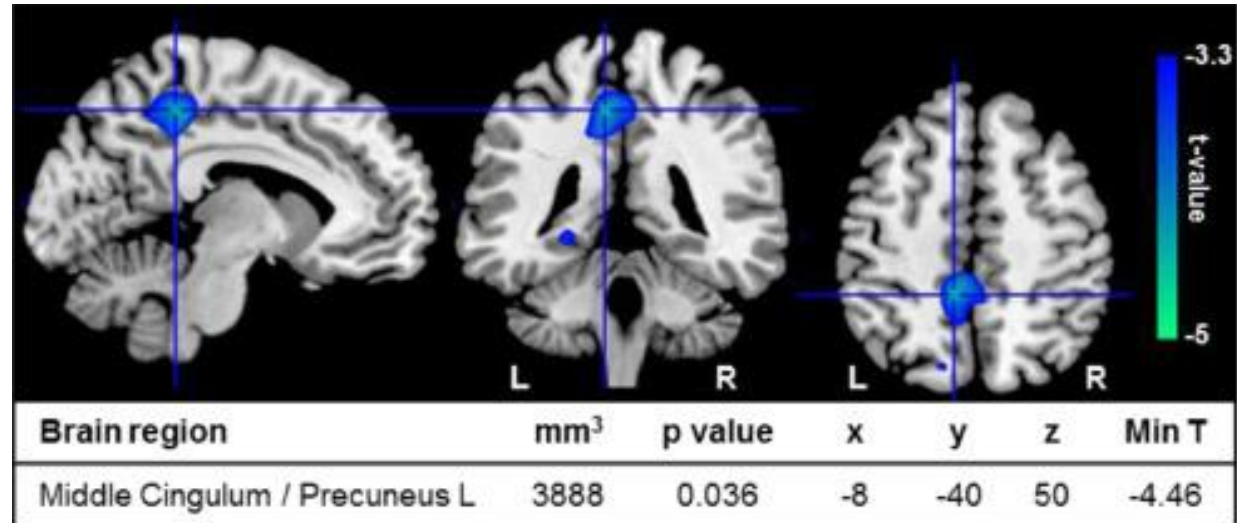
Cannabis (Tetrahydrocannabinol)

THC > Placebo: verminderte Konnektivität zwischen

- linken mittleren Orbitofrontalkortex & linken Precuneus



Orbitofrontalkortex



Bossong et al., 2019, European Neuropharmacology

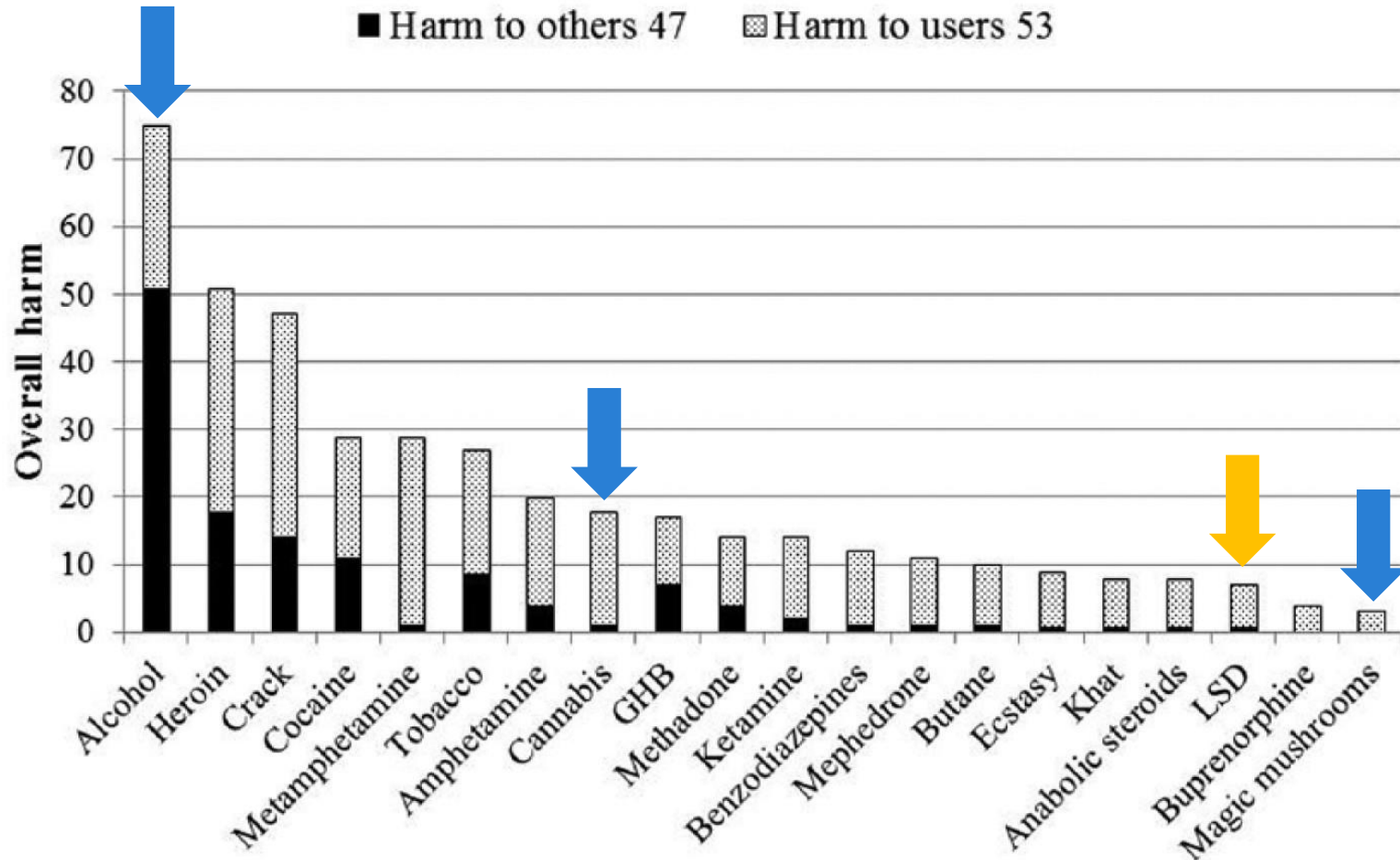
Cannabis (Tetrahydrocannabinol)

THC > Placebo: verminderte Konnektivität zwischen

- linken mittleren Orbitalfrontalkortex (mOFC) & linken Precuneus
- mOFC: Erkennung, Verarbeitung und Bewertung von lohnenswerten bzw. unangenehmen Informationen
- Precuneus: Default Mode Network (DMN)
 - DMN: Aktiv bei umherschweifenden Gedankengängen, keine Aufgabenerfüllung

Verringerte Zusammenarbeit dieser beiden Gehirnregionen →
Kommunikationsschwierigkeiten → verminderte Integration von
negativen Informationen in zielorientiertem Verhalten

Gefahrenpotential der Substanzen



Psychedelika

- LSD (Lysergsäurediethylamid)
- Psilocybin (Magic Mushrooms)
- DMT (N-Dimethyltryptamine)

Psychedelika

- LSD (Lysergsäurediethylamid)
- Psilocybin (Magic Mushrooms)
- DMT (N-Dimethyltryptamine)

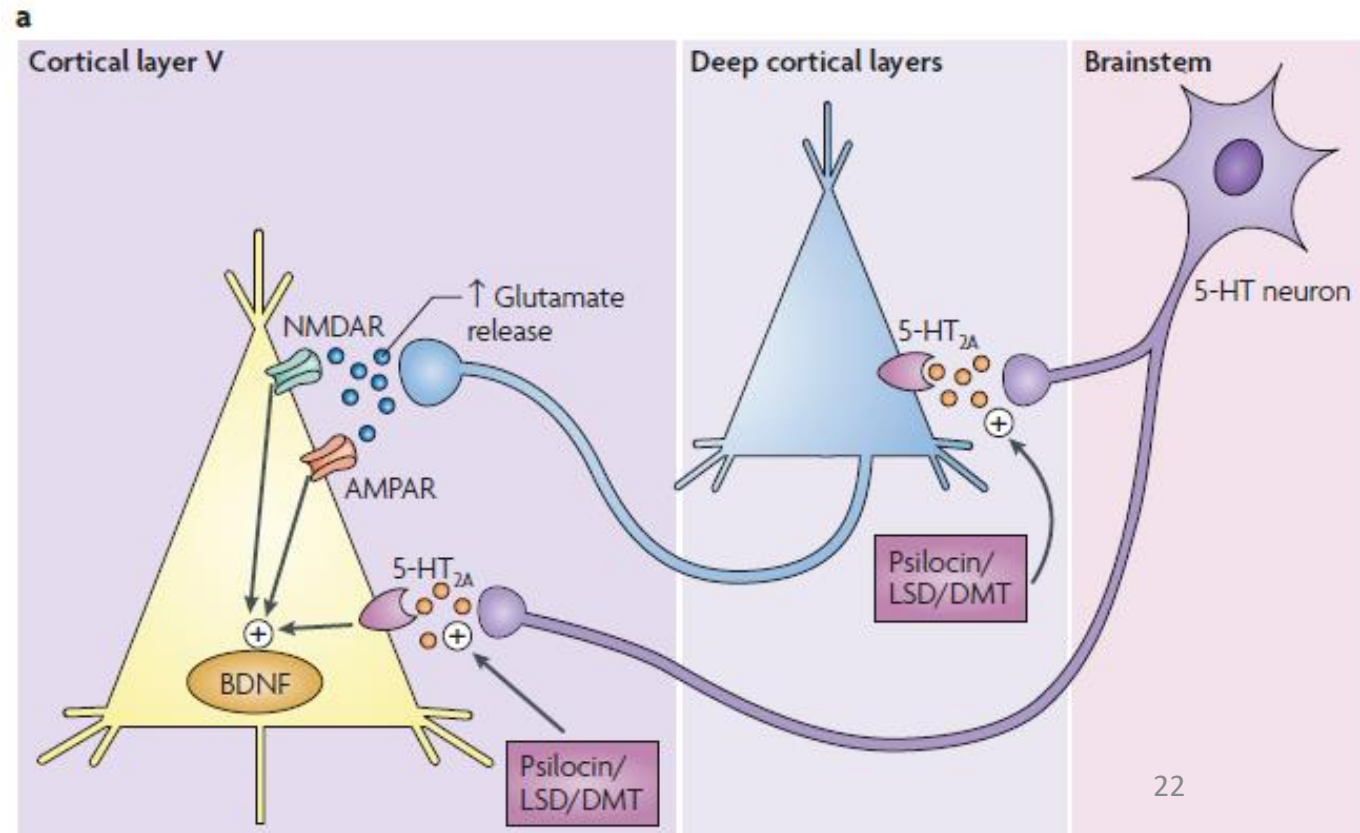
Wirkung



by Candace Lewis

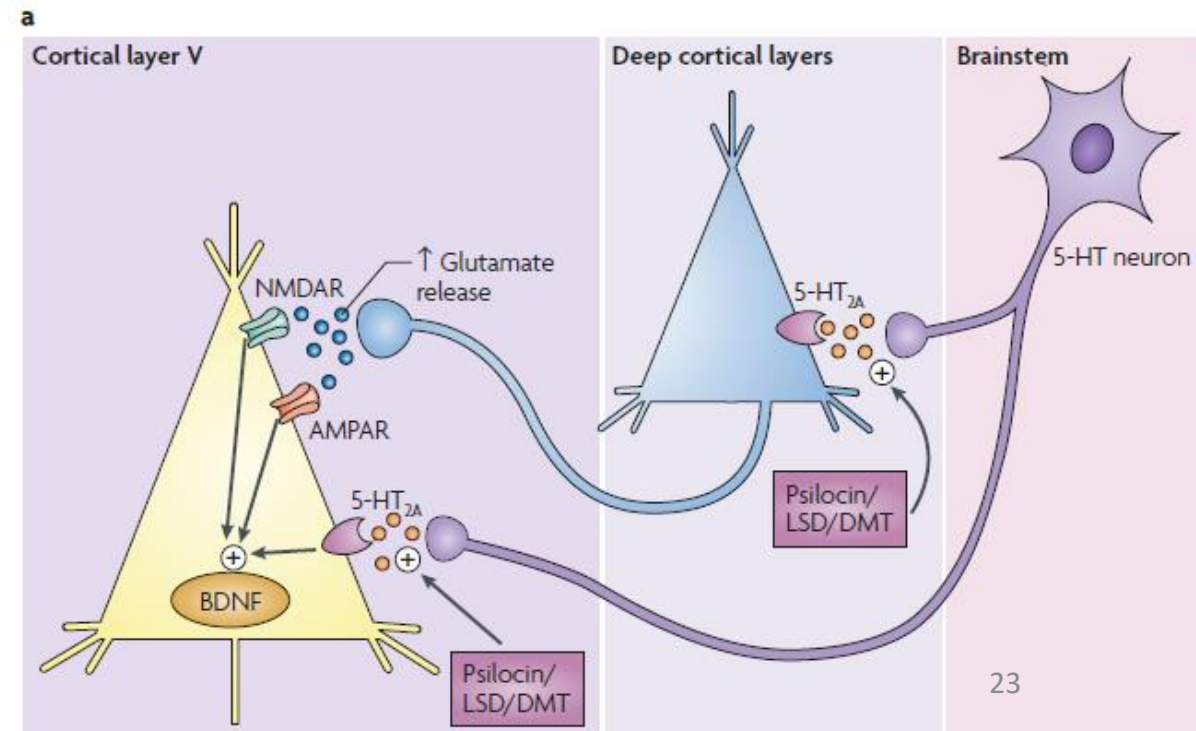
LSD (Lysergsäurediethylamid)

1) **Direkt:** Aktivierung 5-HT_{2A} → Erhöhtes Serotonin



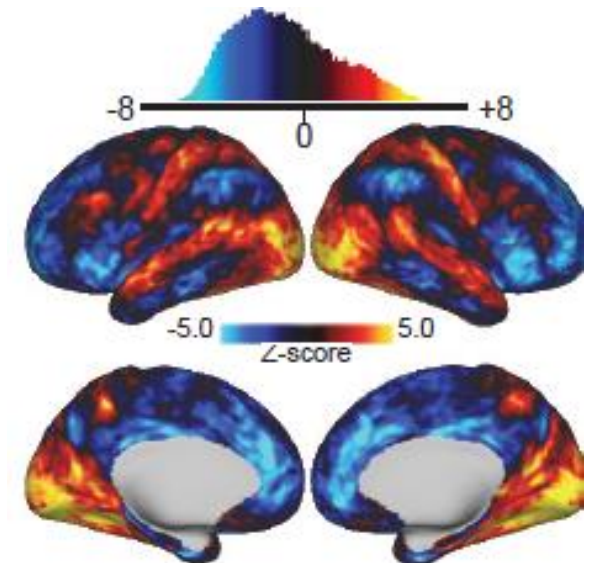
LSD (Lysergsäurediethylamid)

2) **Indirekt:** Stimulation Serotoninrezeptoren → ↑ Glu-Level im PFC
→ Aktivierung von AMPA- & NMDA-Rezeptoren



LSD (Lysergsäurediethylamid)

- **Hyperkonnektivität:** Okzipitalkortex, superior temporaler Gyrus, postzentraler Gyrus & Precuneus
→ sensorische und somatomotorische Areale
- **Hypokonnektivität:** Präfrontaler Kortex, Cingulum, Insula und tempoparietale Junction
→ subkortikale und kortikale Areale → assoziative Areale



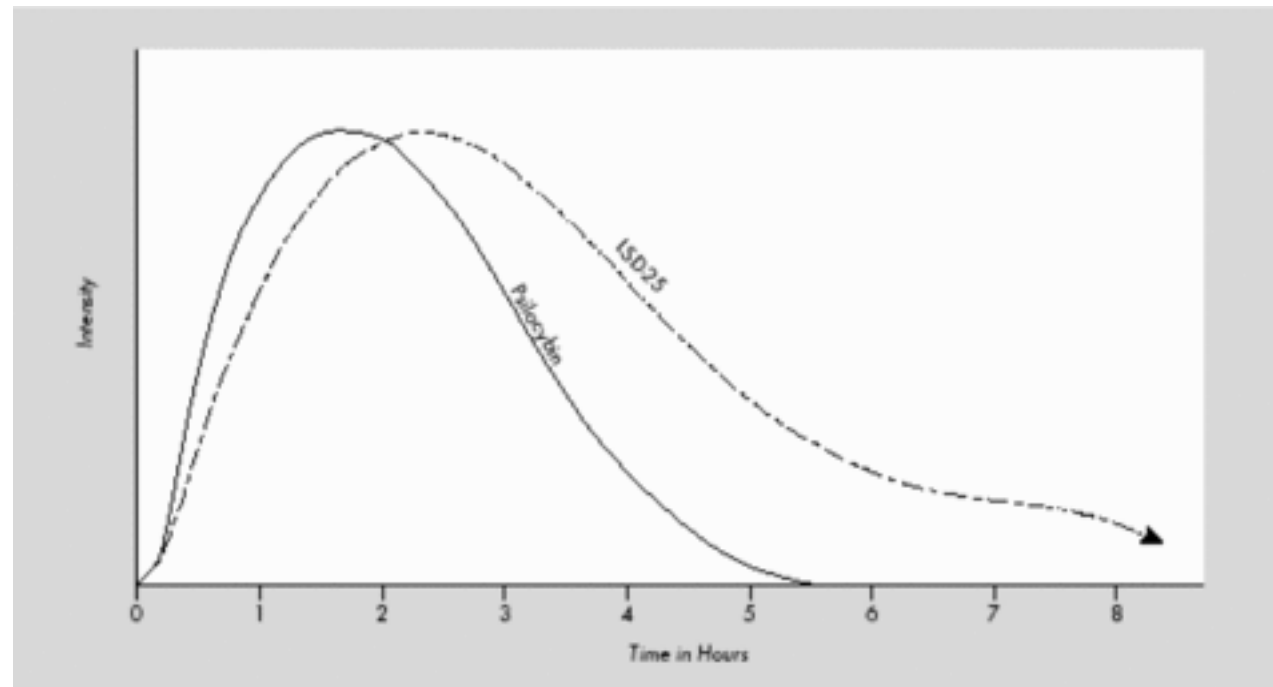
LSD (Lysergsäurediethylamid)

- **Hyperkonnektivität:** Okzipitalkortex, superior temporaler Gyrus, postzentraler Gyrus & Precuneus
→ sensorische und somatomotorische Areale
- **Hypokonnektivität:** Präfrontaler Kortex, Cingulum, Insula und der tempoparietale junction
→ subkortikale und kortikale Areale → assoziative Areale

Psychedelischer Zustand: Erhöhte Verarbeitung von sensorischen Informationen, welche aber nicht von assoziativen Netzwerken integriert werden

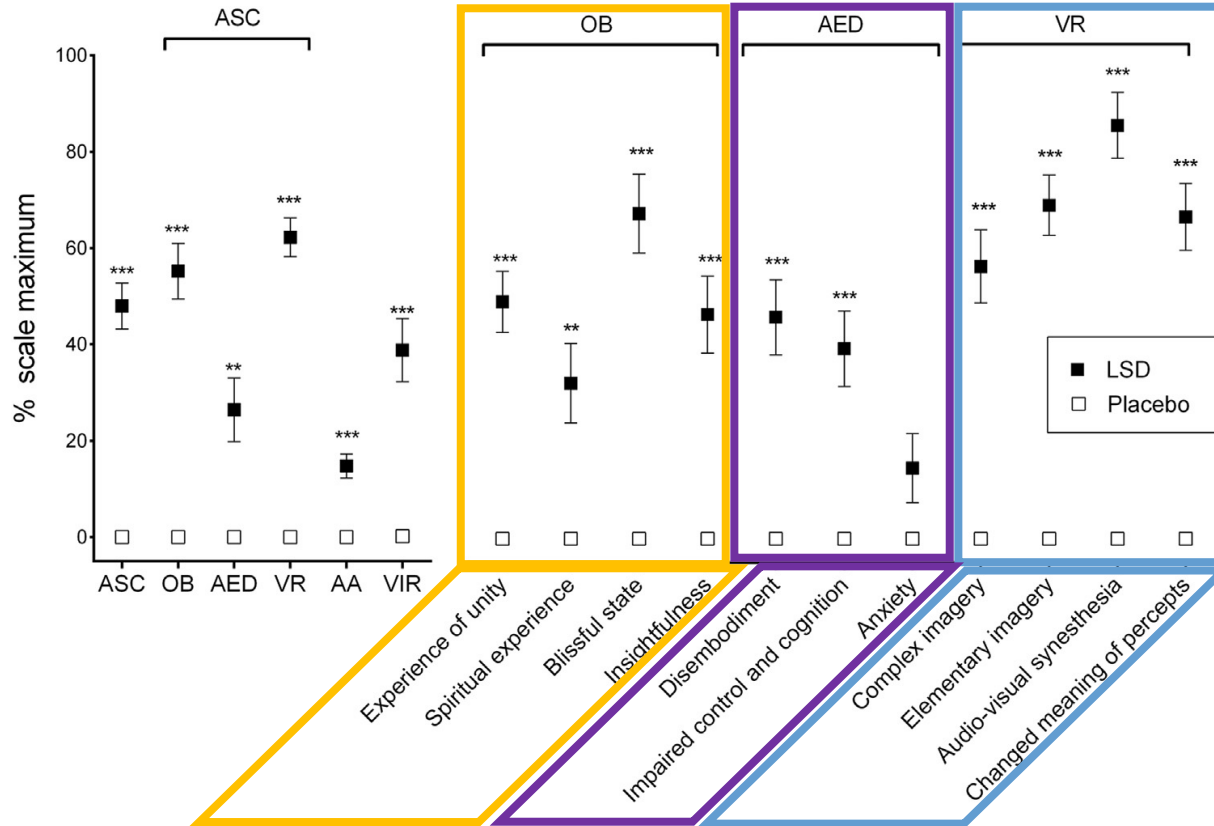
LSD & Psilocybin

- Ähnliche Wirkung
- Unterschiedlicher Zeitverlauf



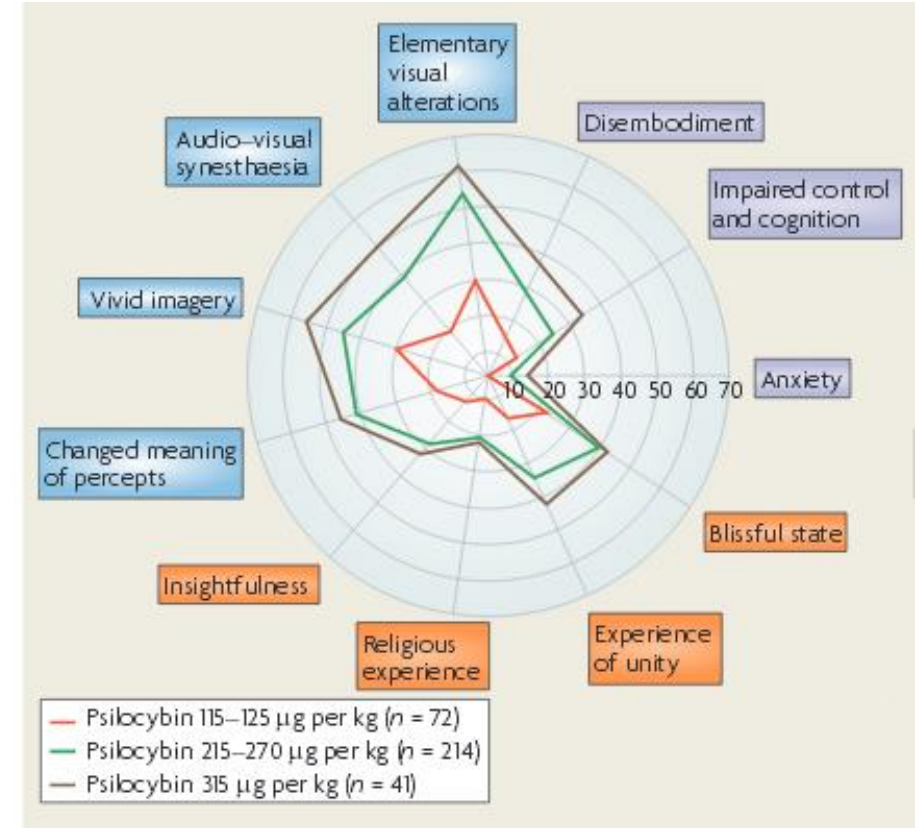
Angepasst. Original von Passie et al. (2008)

Subjektive Wirkung: LSD vs. Psilocybin



Subjektive Effekte von LSD

Schmidt et al., 2015

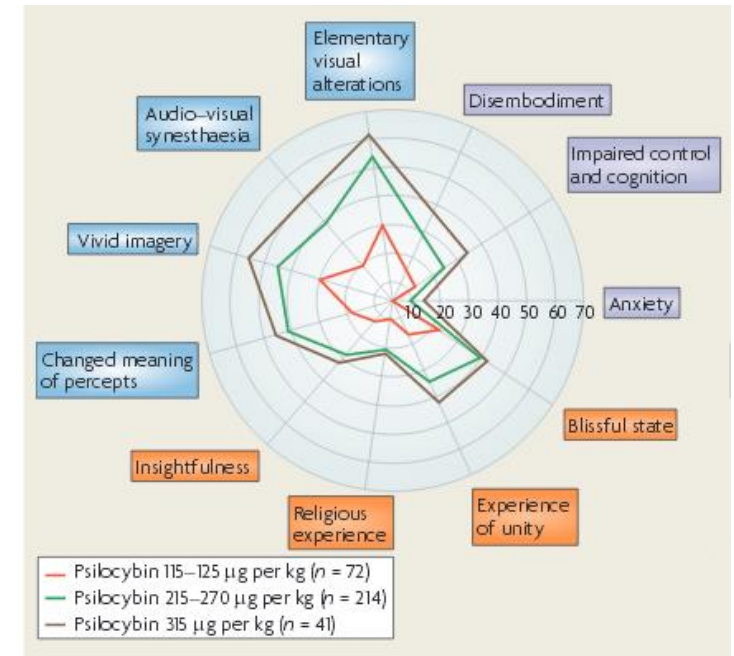


Subjektive Effekte von Psilocybin

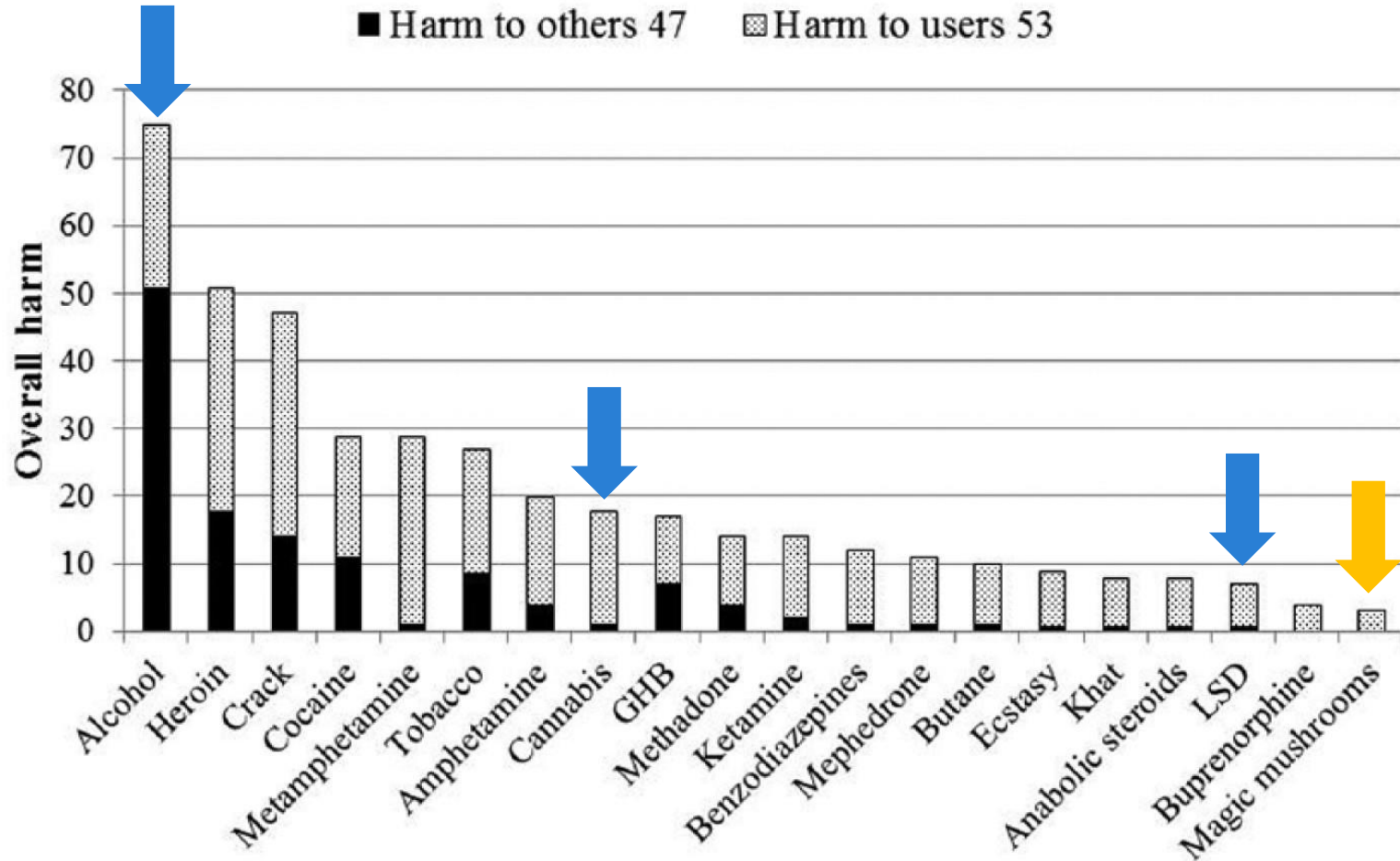
Vollenweider & Kometer, 2010

Subjektive Wirkung: LSD vs. Psilocybin

- Ich hörte Musik, ohne dass ich wusste, woher sie kam.
- Sinnlose Geräusche klangen wie richtige Wörter oder Sätze
- Ich erlebte alles beängstigend verzerrt.
- Ich fühlte mich, als ob ich schweben würde.
- Alle Dinge schienen sich zu einem einzigen Ganzen zu vereinen.
- Ich fühlte aussergewöhnliche Kräfte in mir.

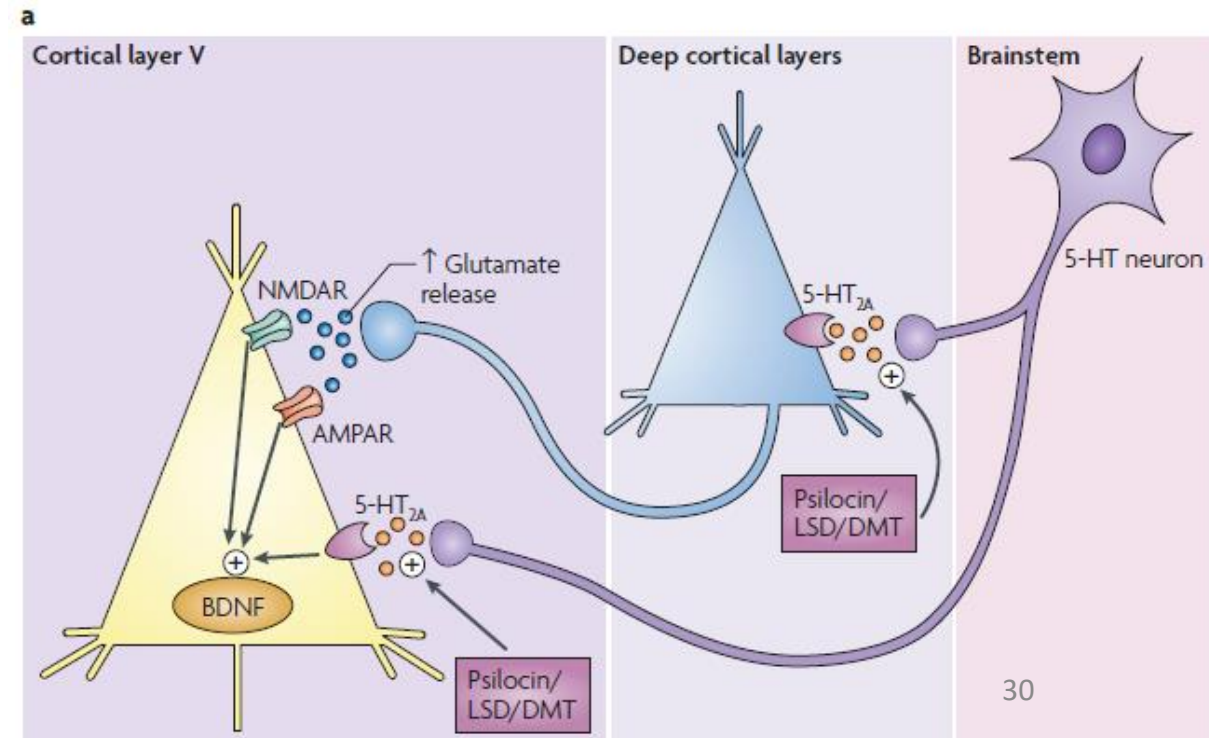


Gefahrenpotential der Substanzen

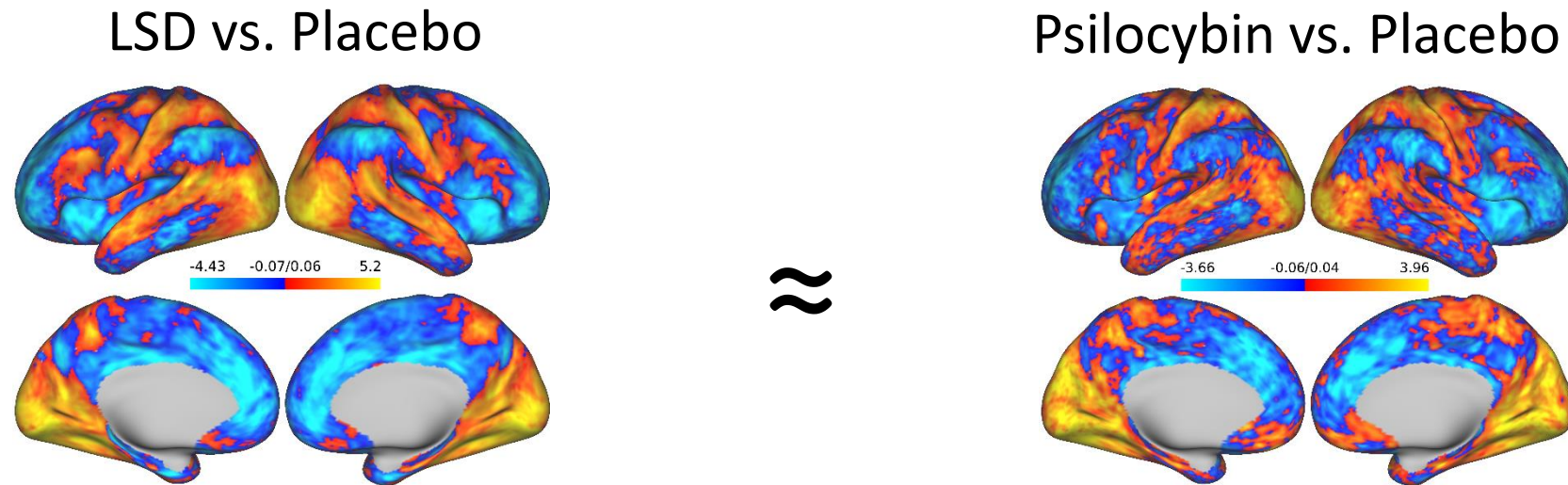


Psilocybin

- Psilocybin → Psilocin
- Andocken 5-HT_{2A}-Rezeptoren → GABA, wirkt hemmend

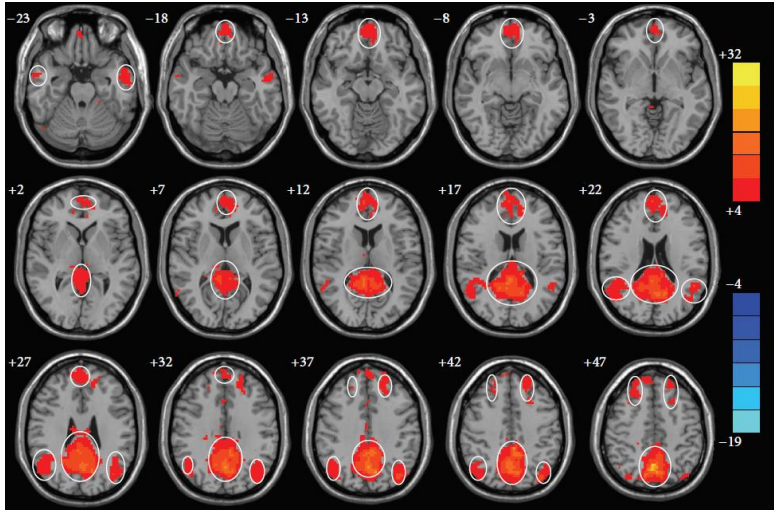


LSD & Psilocybin

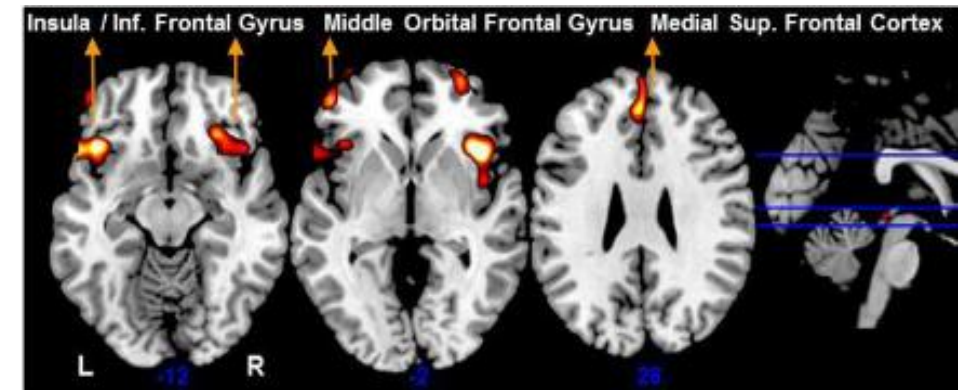


Zusammenfassung: Substanzen

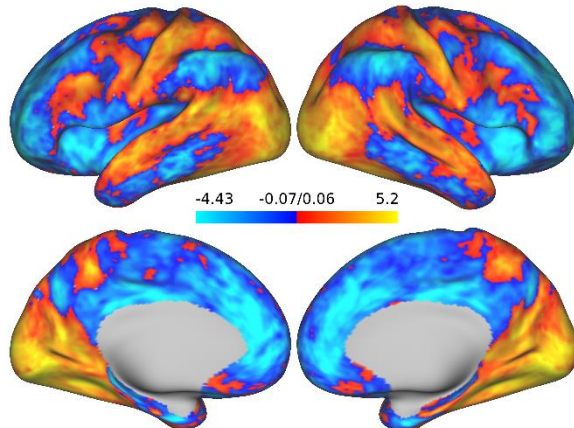
Alkohol vs. Placebo



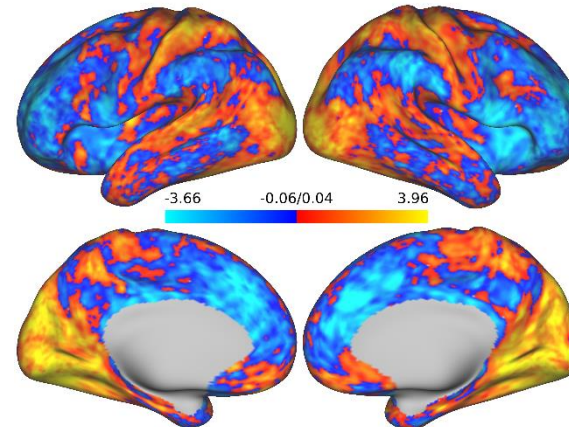
THC vs. Placebo



LSD vs. Placebo



Psilocybin vs. Placebo



Exkurs: Psychedelika im klinischen Setting

Psychedelika im klinischen Setting

Depression

Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial

Alan K. Davis, PhD^{1,2}; Frederick S. Barrett, PhD¹; Darrick G. May, MD¹; et al

Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up

R. L. Carhart-Harris¹ • M. Bolstridge^{1,2} • C. M. J. Day^{1,2} • J. Rucker^{1,3,4} • R. Watts¹ • D. E. Erritzoe¹ • M. Kaelen¹ • B. Giribaldi¹ • M. Bloomfield⁵ • S. Pilling⁶ • J. A. Rickard⁷ • B. Forbes⁸ • A. Feilding⁹ • D. Taylor¹⁰ • H. V. Curran^{6,11} • D. J. Nutt¹

Angstsymptome bei lebensbedrohlicher Krebserkrankung

Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial

Roland R Griffiths^{1,2}, Matthew W Johnson¹, Michael A Carducci³, Annie Umbricht¹, William A Richards¹, Brian D Richards¹, Mary P Cosimano¹ and Margaret A Klinedinst¹

Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial

Stephen Ross^{1,2,3,4,5,6}, Anthony Bossis^{1,2,4}, Jeffrey Guss^{1,2,4}, Gabrielle Agin-Liebes¹⁰, Tara Malone¹, Barry Cohen⁷, Sarah E Mennenga¹, Alexander Belser⁸, Krystallia Kalliontzi², James Babb⁹, Zhe Su³, Patricia Corby² and Brian L Schmidt²

Abhängigkeiten

Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study

Michael P Bogenschutz¹, Alyssa A Forcehimes¹, Jessica A Pommy¹, Claire E Wilcox¹, PCR Barbosa² and Rick J Strassman¹

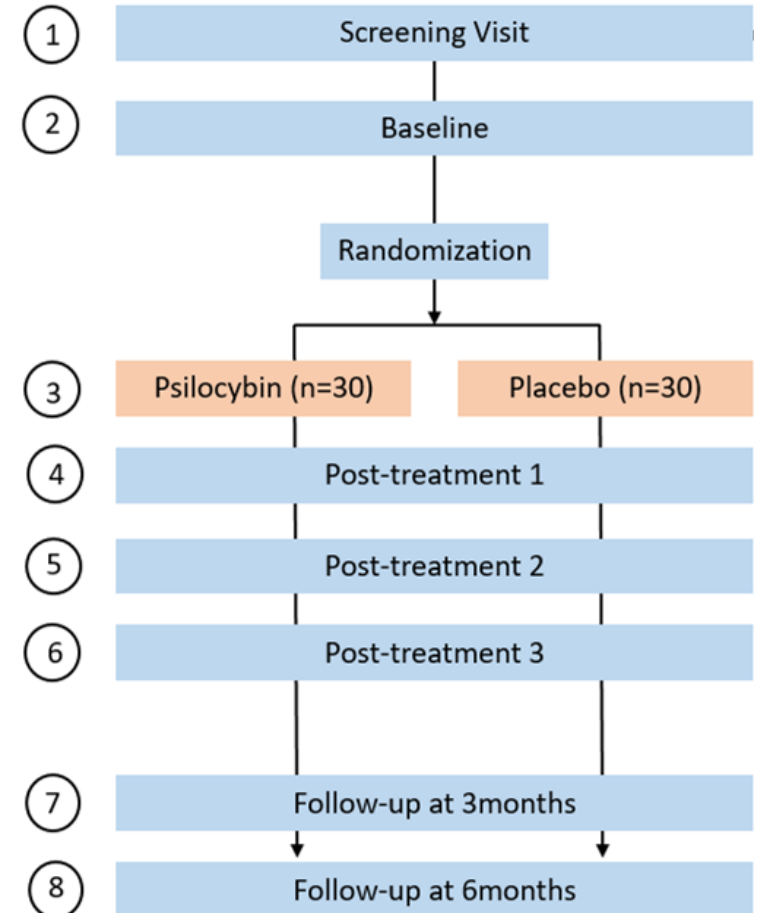
Psilocybin-occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction

Albert Garcia-Romeu, PhD¹, Roland R. Griffiths, PhD^{1,2}, and Matthew W. Johnson, PhD¹

Psychedelika in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit?

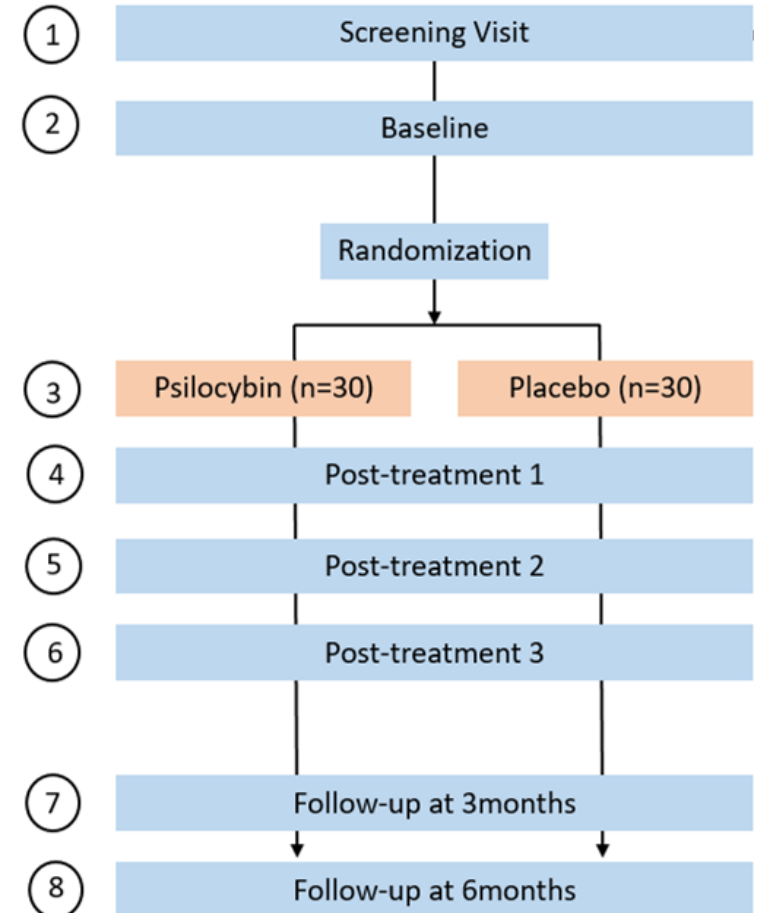
Psilocybin in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit

- Randomisierte, doppel-verblindete, placebo-kontrollierte Studie
- Ziel: N = 60 Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach einem Entzug (innerhalb 6 Wochen)



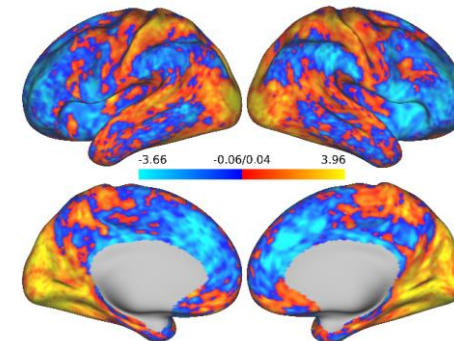
Psilocybin in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit

- 18 - 60 Jahre alt
- Alkoholentzug bzw. Konsumstopp innerhalb von 6 Wochen vor Einschluss
- Somatisch stabiler Gesundheitszustand
- Keine Vor- oder Familiengeschichte mit Schizophrenie oder bipolare Störung



Psilocybin in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit

- Potentielle Wirkmechanismen:
 - Veränderungen in Gehirnkonnektivität
 - Einsicht in dysfunktionale Verhaltensweisen
 - Veränderungen der Emotionsregulation und im Belohnungssystem
 - Erhöhtes Gefühl der sozialen Verbundenheit
 - Erhöhte Stimmung bzw. erhöhtes Wohlbefinden



Erste Erfahrungsberichte

«Ich nehme mich besser wahr. Ich blockiere nicht mehr alles ab, wenn ein Anteil hoch kommt, kann ich den richtig ausleben.»

«Der wichtigste Aspekt [aus der Substanzsitzung] war, dass ich das Vertrauen in andere Menschen wieder spüren konnte.»

«Das Rauschgefühl durch Alkohol hat nicht mehr so eine grosse Attraktivität, die Wirkung ist nicht mehr erstrebenswert.»

Nicht-substanzinduzierte Bewusstseinsveränderungen

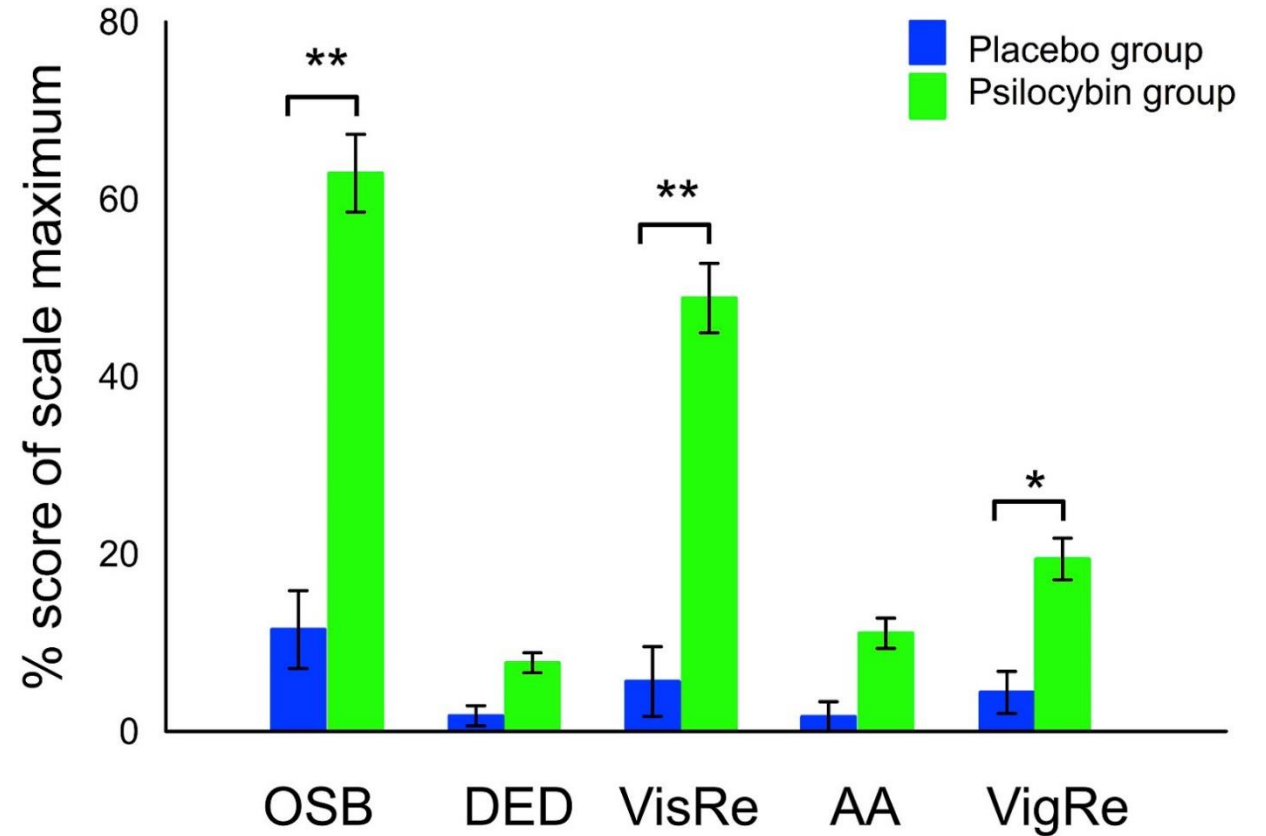
Meditation

Runner's High

Hypnose

Meditation

- Vergleichbares Erleben von Meditation & Psilocybin



Smigielski et al. (2019), NeuroImage

Meditation

- Verminderte Konnektivität zwischen
 - Sekundärer visueller Kortex & DMN/Precuneus

Meditation

- **Verminderte** Konnektivität zwischen
 - Sekundärer visueller Kortex & DMN/Precuneus

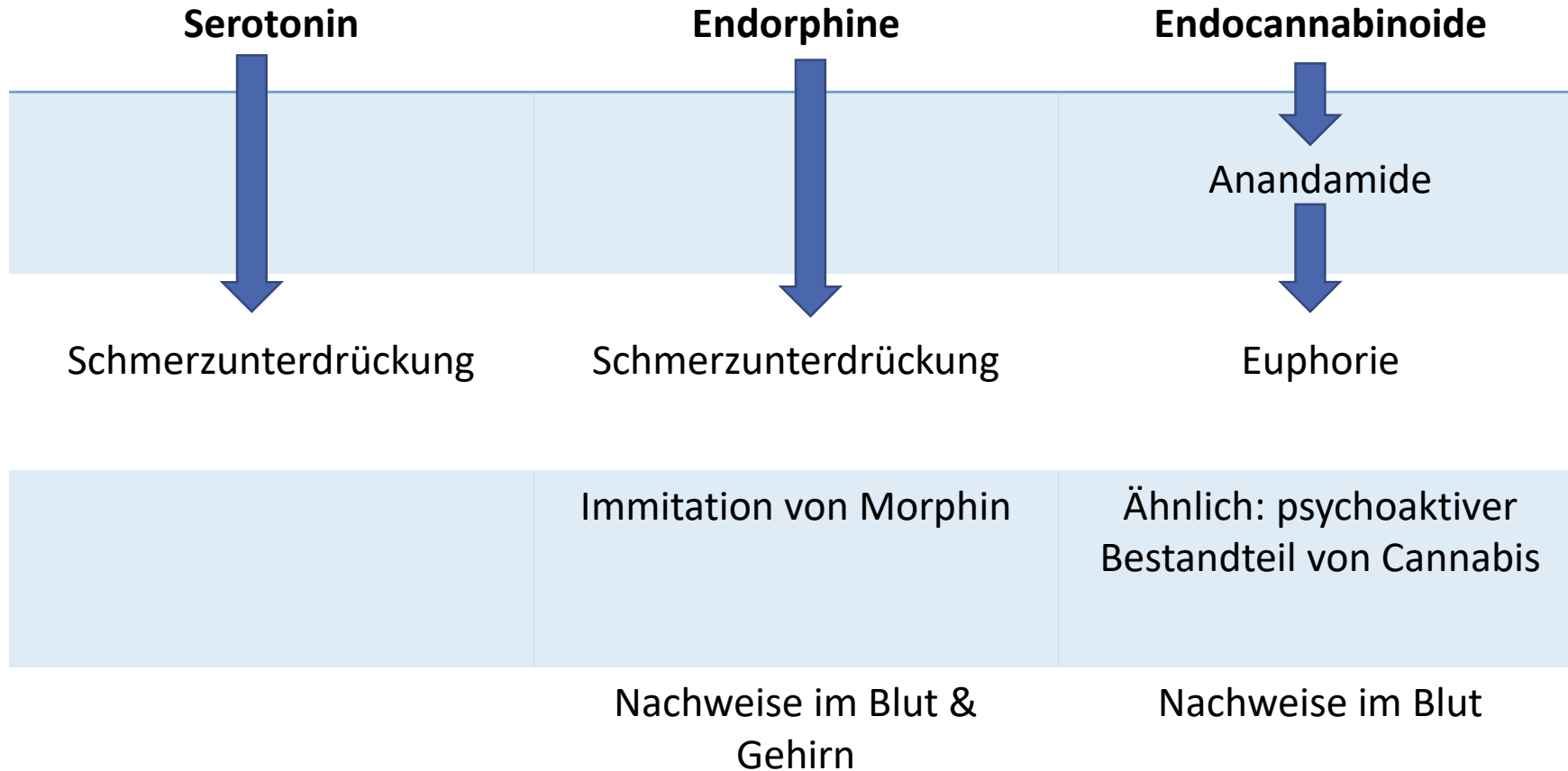
→ **Reduzierte umherschweifenden Gedankengänge**

Runner's High

- Ausschüttung von endogenen Opioiden in frontolimbischen Gehirnregionen nach körperlicher Aktivität
- Hängt zusammen mit erfahrener Euphorie der Sportler

Boecker et al. (2008), Cereb Cortex

Runner's high



Hypnose

- **Verminderte** Konnektivität
 - Im visuellen Kortex
- **Verstärkte** Konnektivität
 - Visueller Kortex & somatomotorischen Arealen & DMN

Hypnose

- **Verminderte** Konnektivität
 - Im visuellen Kortex
 - **Visualisierung der Hypnose**
- **Verstärkte** Konnektivität
 - Visueller Kortex & somatomotorischen Arealen & DMN
 - **selbst-reflektiertes Denken, emotionale Verarbeitung**

Rausch zur Leistungssteigerung

- Cognitive Enhancement / Gehirndoping
- Nach Untersuchungen:
 - Weniger geläufig als in den Medien angenommen
- Vor ca. 80 Jahren häufiger verwendet als aktuell

Rausch zur Leistungssteigerung

- RCT: Koffein, Methylphenidat (Ritalin), Modafinil
- Positive Effekte:
 - Methylphenidat: Positive Effekte auf selbstberichtete Müdigkeit & deklaratives Gedächtnis 24h nach dem Lernen
 - Koffein: Positiver Effekt auf anhaltender Aufmerksamkeit
 - Modafinil: Kein Effekt
- Keine negativen Effekte

Die positiven Effekte waren von kleinem Ausmass und bereichsspezifisch.

Rausch zur Leistungssteigerung

- Nicht-pharmakologische Leistungssteigerung
 - Ernährung
 - Sport
 - Meditation
 - Gehinstimulation (z.B. TMS, Deep brain stimulation)
- Effekte nur sehr spezifisch

Der Hype der pharmazeutischen Enhancer lässt sich wissenschaftlich kaum belegen, während einige nicht-pharmakologische Methoden in bestimmten kognitiven Bereichen nachweislich sehr wirksam sind.

Zusammenfassung

- Substanz- und nicht-substanzinduzierte Bewusstseinsveränderungen zeigen sowohl Überlappungen als auch Unterschiede im Gehirn
- Psilocybin-unterstützte Therapie als vielversprechende Möglichkeit in der Behandlung der Depression, Abhängigkeitserkrankungen und Angsterkrankungen
- Geringer Effekt von Substanzen zur Leistungssteigerung

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Katrin H. Preller

Marcus Herdener

Franz X. Vollenweider

Raoul Bitar

Simon Halm

Christina Rossgoderer

Ladina Gubser

Maeva Thévenaz

Yara Kreis

Viktoria Pasichnyk

Flora Moujaes

Sara Romer

nathalie.rieser@bli.uzh.ch

Kontakt Studienteilnahme:

studie133@bli.uzh.ch | 058 384 3324

Referenzen

- Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, et al. The runner's high: Opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 2008;18:2523-31.
- Bogenschutz, M. P., Forchimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289-299.
- Bosson, M. G., van Hell, H. H., Schubart, C. D., van Saane, W., Iseger, T. A., Jager, G., ... & Ramsey, N. F. (2019). Acute effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) on resting state brain function and their modulation by COMT genotype. *European Neuropsychopharmacology*.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... & Taylor, D. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... & Taylor, D. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.
- Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., ... & Leech, R. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(17), 4853-4858.
- Dietrich A, McDaniel WF. Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med* 2004;38:536-41.
- Dresler M, Sandberg A, Ohla K, Bublitz C, Trenado C, Mroczko-Wąsowicz A, Kühn S, Repantis D. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64:529-43. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.002
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
- Kurland, A. A., Unger, S., Shaffer, J. W., & Savage, C. (1967). Psychedelic therapy utilizing LSD in the treatment of the alcoholic patient: a preliminary report. *American Journal of Psychiatry*, 123(10), 1202-1209.
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(4), 295-314.
- Preller, K. H., Burt, J. B., Ji, J. L., Schleifer, C. H., Adkinson, B. D., Stämpfli, P., ... & Vollenweider, F. X. (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. doi: 10.7554/eLife.35082

Referenzen

Repantis D, Bovy L, Ohla K, Kühn S, Dresler M. Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Feb;238(2):441-451. doi: 10.1007/s00213-020-05691-w

Roseman, L., Leech, R., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 204.

Schmidt, A., Müller, F., Lenz, C., Dolder, P. C., Schmid, Y., Zanchi, D., ... & Borgwardt, S. (2018). Acute LSD effects on response inhibition neural networks. *Psychological medicine*, 48(9), 1464-1473.

Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207-215.

Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roszkopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Cogn Neurosci* 2003;14:1-3.

Tang, Y. Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 213-225.

Tretter F. (2000) Suchtmedizin kompakt. Suchkrankheiten in Klinik und Praxis. 3.Auflage. Schattauer GmbH: Stuttgart.

van Amsterdam, J., Nutt, D., Phillips, L., & van den Brink, W. (2015). European rating of drug harms. *Journal of Psychopharmacology*, 29(6), 655-660.

Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642.

Wang M, Dong G, Wang L, Zheng H, Potenza MN. Brain responses during strategic online gaming of varying proficiencies: Implications for better gaming. *Brain Behav*. 2018 Aug;8(8):e01076. doi: 10.1002/brb3.1076

Wilcox, J. A. (2014). Psilocybin and obsessive compulsive disorder. *Journal of psychoactive drugs*, 46(5), 393-395.

Zaytseva, Y., Horáček, J., Hlinka, J., Fajnerová, I., Androvičová, R., Tintěra, J., ... & Páleníček, T. (2019). Cannabis-induced altered states of consciousness are associated with specific dynamic brain connectivity states. *Journal of psychopharmacology*, 0269881119849814.

Zheng, H., Kong, L., Chen, L., Zhang, H., & Zheng, W. (2015). Acute effects of alcohol on the human brain: a resting-state fMRI study. *BioMed research international*, 2015.

Filme

Synapseneinführung

- <https://www.youtube.com/watch?v=xbyNTonJpds>

GABA & Glutamat / Alkohol

- <https://www.youtube.com/watch?v=UOSFZGzbAJk>

Cannabis

- <https://www.youtube.com/watch?v=-ZoHFm5mSbc>