MIND FOUNDATION

Nicht Im Dritten Auge

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

4. Februar 2021



Kommt DMT im menschlichen Gehirn vor? Welche Rolle könnte es dort spielen? Seit Jahrzehnten stellen sich zu Psychedelika Forschende diese Fragen und sie zu beantworten ist bis heute keine leichte Aufgabe. Aktuelle Forschung geht über den bloßen Versuch hinaus, die romantisierte Idee von der DMT-Freisetzung in der Zirbeldrüse (Epiphyse) bei Nahtoderfahrungen zu beweisen. Die Untersuchung einzelner Neuronen ergab den Hinweis, dass DMT eine Rolle als nichtkanonischer Neurotransmitter spielen könnte und so zum Schutz des menschlichen Gehirns vor physischem und psychischem Stress beiträgt. Die Gemeinsamkeiten, die in aktuellen Forschungsergebnissen erkennbar sind, erlauben die alte Frage neu zu formulieren: Was wäre, wenn DMT eine natürliche neuronale Schutzfunktion besitzt?

Vom Amazonas Über Den Westen Zurück Ins Alte Ägypten

Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die im Nervensystem freigesetzt werden, um Informationen zwischen Neuronen zu übertragen. Viele Neurotransmitter – Serotonin, Dopamin und Adrenalin, um nur einige zu nennen – gehören zur Gruppe der Monoamine. Auch das potenteste natürlich vorkommende Psychedelikum N,N-Dimethyltryptamin (DMT) gehört zu dieser Gruppe. Zwar kann DMT spurenweise im Nervensystem von Tieren nachgewiesen werden (darunter in Säugetieren), eine Funktion als endogener Neurotransmitter wurde jedoch noch nicht belegt.1 Die Funktion innerhalb der Pflanzenwelt ist hingegen besser erforscht. Hier dient es einigen Arten als Abwehr zur Vermeidung von Tierfraß.2

Menschen haben seit Jahrhunderten DMT aus Pflanzen extrahiert. Oral eingenommen zeigt es zunächst keine Wirkung, da es durch die Monoaminoxidase (MAO), ein Enzym des menschlichen Verdauungstrakt, abgebaut wird. Schamanen aus dem Amazonasgebiet umgehen dies seit Jahrhunderten, indem sie eine DMT-haltige Liane mit Pflanzen kombinieren, die MAOIs beinhalten – Monoaminooxidase-Hemmer, welche

den enzymatischen Abbau von DMT stoppen. Das aus dieser Kombination entstehende psychoaktive Gebräu wird als Ayahuasca bezeichnet, hergeleitet von aya (Geist) und waska (Ranke).3

Ayahuasca ist untrennbar mit der Mythologie und Spiritualität von südamerikanischen indigenen Stämmen verknüpft. Analog zum Eintritt von DMT in die Wahrnehmung der westlichen Gesellschaft, fand es sich schon bald in Literatur und Philosophie wieder. Seine biologischen Eigenschaften haben Wissenschaftler seit seiner ersten Synthese im Jahr1931 fasziniert. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Serotonin, lag die Hypothese nah, dass DMT natürlicherweise als Neurotransmitter im menschlichen Körper vorkommt. Wo würden wir einen so spezielle Neurotransmitter vermuten? Eine weit verbreitete These beruht auf Konzepten aus Wissenschaft und Mythologie und verortet das Molekül in der Zirbeldrüse.

Die Hauptfunktion der Zirbeldrüse ist das Regulieren des Schlafrhythmus durch die Produktion von Melatonin. Doch die Geschichte dieser erbsengroßen Struktur im Vorderhirn ist viel bemerkenswerter. Im alten Ägypten repräsentiert die Drüse das Auge des Himmelgottes Horus , während in Indien das „dritte Auge“ mit ihr verbunden wurde – einem mythischen Zugang zu höheren Bewusstseinszuständen. Eine modernere Version dieser Geschichten stammt aus dem Buch *DMT: Das Molekül des Bewusstseins* (englisch: *DMT: The Spirit Molecule*), in dem der Autor und Psychiater Rick Strassman, MD, annimmt dass große Mengen von DMT im Gehirn während des Sterbens freigesetzt werden, um den Übergang des Bewusstseins von einem Leben zum nächsten zu ermöglichen.4

Leben Und Tod

Seit dem Aufkommen von Strassman´s Theorie, sind das Vorhandensein und der Zweck von DMT in der Zirbeldrüse Gegenstand hitziger Debatten. Während es bisher noch nicht direkt aus menschlichen Gehirnen isoliert werden konnte, zeigen Experiment an Ratten neben humanen Studien, dass Gehirne – einschließlich der Zirbeldrüse – Enzyme enthalten, die für eine Synthese von DMT notwendig wären.1

Die potentielle Verbindung von DMT mit Nahtoderfahrungen ist beim Menschen schwer zu belegen oder gar zu widerlegen, aber es wurden entsprechende Versuche bei Ratten durchgeführt. Forschungsergebnisse zeigen, dass das Gehirn von Ratten DMT enthält und dessen Konzentration nach einem induzierten Kreislaufstillstand erhöht ist.1,5 Könnte das bedeuten, dass besagte Laborratten eine Nahtoderfahrung durchlebten? Wird diese Erfahrung durch DMT vermittelt, oder ist es nur ein Nebenprodukt des Stoffwechsels im gestressten Organismus?

Diese Untersuchungsergebnisse bieten lediglich eingeschränkte Einblicke. Möglicherweise ist DMT nur ein Teil des wahren Gewitters von Neurotransmittern (einschließlich Serotonin, Dopamin und Noradrenalin), das als Reaktion auf den schweren Stress eines Infarktes freigesetzt wird.1 Darüber hinaus konnte, obwohl die Konzentration von DMT anstieg, nicht festgestellt werden, ob die Konzentrationszunahme mit einer exogenen psychedelischen Dosis vergleichbar war. Einige Forscher halten dies für wahrscheinlich, während andere darauf hinweisen, dass sowohl unklar ist, wie geringe Mengen von endogenem DMT gespeichert werden könnten, um sie auf einen Schlag freizusetzen,6 als auch welche biologische Funktion von dieser Freisetzung ausgelöst werden könnte. Dem aktuellen Forschungsstand fehlt der eindeutige Beweis, der benötig wird,um DMT direkt mit Nahtoderfahrungen in Verbindung zu bringen: Ein durchgehend charakterisierter biochemischer Mechanismus.

Der Eindeutige Beweis?

Allgemeingültige Lösungen sind in der Biologie selten. Neurotransmitter und psychedelische Stoffe entfalten ihre Wirkungen in verschiedenen Hirnregionen, interagieren mit verschiedenen Rezeptoren mit unter-

schiedlicher Spezifität und lösen ein breites Spektrum an biochemischen und genetischen Signalkaskaden aus. Mit DMT verhält es sich nicht anders. Während man ursprünglich davon ausging, dass es seine Effekte primär über die Serotonin 2A-Rezeptoren auslöst, wurden mittlerweile neue Zielrezeptoren entdeckt. Eines dieser neuen Ziele, der Sigma-1-Rezeptor (Sig1R) ist zwar nicht die allumfassende Antwort auf das Rätsel um DMT, er liefert uns jedoch einige spannende Hinweise.

Sig1R ist ungewöhnlich. Seine Herkunft ist mysteriös: Evolutionär gesehen ist er näher mit einem Pilzenzym namens Sterol-Isomerase verwandt als mit irgendeinem Neurotransmitter-Rezeptor von Säugetieren.7 Wissenschaftler sind sich unsicher, wie diese Entdeckung einzuordnen ist, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass dieses spezielle Enzym zuerst aus einem Pilz isoliert wurde, der LSD-ähnliche Alkaloide produziert.

Während viele Rezeptoren darauf spezialisiert sind, Signale von Neurotransmittern entweder über die Zellmembran, innerhalb der Zelle oder im Zellkern weiterzuleiten, erfüllt Sig1R ungewöhnlicher Weise alle drei Funktionen. An der Membran ist das Protein in der Lage mit anderen Neurotransmitter-Rezeptoren zu interagieren und deren Funktion zu verändern, indem er Komplexe mit ihnen bildet. Innerhalb der Zelle bindet es Anti-Stress-proteine und unterstützt sie bei der Ausführung ihrer Funktionen.8 Im Zellkern rekrutiert Sig1R andere Proteine, die an die DNA binden und über epigenetische Mechanismen verschiedene Gene aktivieren oder deaktivieren. 9

Der multifunktionelle Rezeptor wird als „Orphan“ (engl. Weise) bezeichnet, was bedeutet, dass Wissenschaftler den dazugehörigen aktivierenden Neurotransmitter noch nicht identifizieren konnten. Zuerst wurde angenommen, dass Sig1R ein Subtyp der Opioidrezeptoren sein könnte, jedoch stellte sich heraus, dass auch andere Stoffe an ihn binden, darunter Kokain undr das Sexualhormon Progesteron.10 In letzter Zeit häufen sich die Hinweise auf eine mögliche Aktivierung dieses Rezeptors durch DMT.

Die ersten Hinweise dafür, dass dies der Fall sein könnte, lieferten Forschungsergebnisse mit Zellkulturen, in denen nachgewiesen wurde, dass DMT an Sig1R binden kann. Untersuchungen an Mäusen konnten diese Ergebnisse untermauern und zeigten, dass sich das Verhalten von Mäusen unter DMT-Einfluss nicht veränderte, wenn Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren blockiert wurden. Wurde jedoch Sig1R inaktiviert, zeigten die Mäuse keine Reaktion mehr auf das DMT. Diese Ergebnisse führten Forscher zu der Schlussfolgerung, dass Sig1R eines der Hauptziele von DMT ist.11 Ein weiterer Hinweis resultiert aus der Beobachtung, dass sich Sig1R in den Synapsen, die verschiedene Neuronen verbinden, in der Nähe eines Enzyms befindet, das an der DMT-Synthese beteiligt ist.12 Dies führte einige Wissenschaftler zu der Frage, ob Sig1R und nicht 5HT-2A der Hauptauslöser der psychedelischen Effekte von DMT ist.

Die Kraft Des Sigma 1 Rezeptors

Was passiert in der Zelle wenn DMT Sig1R aktiviert? Einige Antworten liefert die Forschung mit Zellkulturen. Aktuelle Studien haben eine Rolle für DMT sowohl in der Immunantwort als auch in der Anti-Stress-Reaktion einzelner menschlicher Zellen gefundent. Es wurde nachgewiesen, dass DMT in Immunzellen die Produktion von entzündungshemmenden Molekülen aktiviert.13

In einer ähnlichen Studiewurde menschlichen Neuronen in Zellkulturder Sauerstoff entzogen. Neuronen sterben in kurzer Zeit ab, wenn sie nicht genug Sauerstoff bekommen, jedoch erlaubte eine Behandlung mit DMT und die anschließende Aktivierung von Sig1R einem höheren Anteil der Zellen zu überleben.14 Diese Erkenntnis gibt den Anlass, an die Theorien von Nick Strassman anzuknüpfen: Wenn DMT gestressten Zellen hilft, könnte es nicht auch ganzen Organismen in Stresszuständen helfen – wenn sie dem Tod nahe und starkem Sauerstoffmangel ausgesetzt sind ? Es mag verlockend sein diese Spekulationen anzustellen, aber dennoch ist es notwendig zu bedenken, dass Neuronen im Gehirn auf komplexe, umgebungsabhängige

Weise funktionieren. Die Beobachtung einzelner Neuronen in Zellkultur zeigt Wissenschaftlern, was in den Zellen passiert, sagt aber wenig darüber aus, wiesie in einem lebenden, dreidimensionalen Gehirn miteinander interagieren.

Bis heute wurde diese Lücke in der Erklärung nicht geschlossen. Es gibt noch keine Forschung, in der die Aktivität von Sig1R überprüft wurde während intakte Hirne eine Sauerstoffunterversorgung oder andere physiologische Stresseinflüsse erlitten. In einem sterbenden Geirn könnte DMT den Neuronen helfen, zu überleben – aber das allein erlaubt keine Aussage darüber, was diese Neuronen tun oder wie ihre Aktivität die für Nahtoderfahrungen charakteristischen Visionen erzeugen könnte.. Aufgrund fehlender Beweise, könnten Hinweise aus bildgebenden Verfahren des Gehirns weiterhelfen, wenn diese sich mit dem bekannten Mechanismus von Sig1R verknüpfen lassen.

Bei der Untersuchung des menschlichen Gehirns unter Einfluss von DMT und Ayahuasca, beobachteten Forscher eine veränderte Aktivität in den visuellen und auditiven Zentren des Gehirns sowie in gedächtnisbezogenen Regionen. Dazu gehörent sowohl Zentren für die Wahrnehmung und Verarbeitung negativer Emotionen und trauriger Erinnerungen, Bereiche für das Abrufen von Erinnerungen und die Amygdala (eine Hirnregion, die gemeinhin mit sozialen und emotionalen Verarbeitungsprozessen, einschließlich Furcht, Angst und Aggression, assoziiert wird).15, 16

Dr. Antonio Inserra, ein Forscher der Flinders University in Adelaide, versuchte die molekularen und die das komplette Hirn betreffenden Erkenntnisse zu verknüpfen und formulierte eine faszinierende Hypothese über die Rolle, die Sig1R bei diesen Gehirnaktivitäten spielen könnte.7 Seine Analyse konzentriert sich besonders auf die Rolle von DMT bei der Verarbeitung von Traumata, ein Phänomen, dass durch Berichte von PTBS-Patienten, deren Symptome nach Ayahuasca-Zeremonien reduziert wurden, an Interesse gewann. Er spekuliert, dass Sig1R Komplexe mit anderen Rezeptoren bildetund die Signalübertragung sowie die neuronale Plastizität in Gedächtniszentren verstärken könnte, welches beim Abrufen und Verarbeiten traumatischer Erinnerungen helfen könnte. Dr. Inserra weist außerdem darauf hin, dass Sig1R im Zellkern als epigenetischer Regulator fungiert.9 Das heißt, der Rezeptor rekrutiert Enzyme, die verschiedene Modifikationen an der DNA und Histonen (Proteine, um die die DNA in der Zelle gewickelt ist) vornehmen, um Gene an- oder auszuschalten. Es ist seit Längerem bekannt, dass epigenetische Mechanismen eine wichtige Rolle beiallen Aspekten der Gedächtnisbildung und -umgestaltungspielen. Daher schlägt Dr. Inserra vor, dass einige Mechanismen, durch die Ayahuasca bei der Traumabewältigung hilft, durch die epigenetischen Effekte von Sig1R in den Gedächtniszentren des Gehirns vermittelt werden könnten.

Zurück Zum Amazonas: Wird Neue Forschung Die Lücke Schliessen

Eine neue Studie von Dr. Simon Ruffell, wissenschaftlicher Mitarbeiter am King's College Londonstellt ebenfalls eine Verbindung zwischen DMT, Sig1R und epigenetischer Regulation her. Sein Team unter Leitung von Prof. Celia Morgan (University of Exeter), betreute Teilnehmer von Ayahuasca-Zeremonien im Amazonasgebiet, um den Einfluss dieser Erfahrung auf traumatische Erinnerungen zu untersuchen. Die Teilnehmer berichteten von einer signifikanten, lang anhaltenden Abnahme von Depressionen, Angstzuständen und allgemeinem Stress. Um die Ursache dafür herauszufinden, sammelte Dr. Ruffell's Team Speichelproben der Teilnehmer und analysierte Veränderungen in den epigenetischen Markern ihrer DNA. Sie fanden heraus, dass das für Sig1R kodierende Gen bei einigen Teilnehmern epigenetisch modifiziert war (unveröffentlichte Ergebnisse, präsentiert auf der ICPR2020 Konferenz). Wie wir wissen, spielt der Rezeptor selbst eine Rolle in der epigenetischen Modifikation, demnach könnte dieses Ergebnis nur einen Teil aus einem größeren Zusammenhang darstellen. Welche anderen Gene liegen nach einer von Ayahuasca-Zeremonie epigenetisch modifiziert vor? Dr. Ruffell's Forschung könnte nicht nur einen Hinweis darüber liefern, wie DMT mit Sig1R

auf epigenetischer Ebene interagiert, sondern auch über die Epigenetik des Gedächtnisses als solches. Unabhängig davon, welche weiteren Resultate aus dieser Studie hervorgehen, dient sie bereits als wichtige Brücke zwischen dem Labor und der Zeremonie, zwischen Zelle, Gehirn und Erfahrung.

Der aktuelle Stand der DMT-Forschung gleicht unzusammenhängenden Puzzleteilen. Zwar gibt es einige Hinweise darauf dass es natürlich vorkommendes DMT im menschlichen Gehirn geben könnte, der genaue Ort seines Vorkommens und seine Rolle bleiben jedoch unklar. Es stehen mehr Daten zur Verfügung, wie Ayahuasca und exogenes DMT wirken, sowohl in der Zelle als auch im Gehirn. Dennoch gelingt es noch nicht, die genaue Wirkweise von endogenem DMT aus diesen Ergebnissen abzuleiten.

Nichtsdestotrotz sind in letzter Zeit eine Vielzahl von spekulativen Theorien aufgetaucht. Während sich einige Forscher auf die potentiell entzündungshemmenden und neuroprotektiven Effekte von DMT konzentrieren, untersuchen andere das Gehirn mit bildgebenden Verfahren und Trauma-Studien und weisen auf seine möglichen Auswirkungen auf die Gedächtnisbildung hin. Beide Beobachtungen erscheinen zum gegenwärtigen Zeitpunkt plausibel und könnten mit Rick Strassman's Theorie in Einklang gebracht werden, dass DMT im menschlichen Hirn vorkommt, um die Auswirkungen von massivem physiologischem Stress, wie Sauerstoffarmut während Nahtoderfahrungen, zu mildern. Könnte das absterbende Gehirn endogenes DMT freisetzen, um sich selbst so lange wie möglich am Leben zu erhalten? Wenn dem so wäre, könnten die allgemein berichteten Empfindungen bei Nahtoderfahrungen – einschließlich Visionen und „das Leben an sich vorbeiziehen sehen" – simple Nebenwirkungen sein. Was das Überleben von Nervenzellen und die Verarbeitung von Erinnerungen angeht, erscheint Forschern der multifunktionale, mysteriöse Sig1-Rezeptor als wichtiger Protagonist in diesen Prozessen.

Auch wenn die Details des molekularen Mechanismus noch unklar sind, ist der multifunktionale Sig1-Rezeptor mittlerweile gesichert als ein Ziel von DMT identifiziert. Das wirft jedoch wieder eine Reihe neuer Fragen auf. Zu den vielleicht spannendsten neuen Forschungsarbeiten gehören Untersuchungen darüber, wie DMT und Sig1R die epigenetische Regulation beeinflussen. Die Information darüber, welche Gene von ihnen aktiviert oder deaktiviert werden, könnte es ermöglichen, die Ergebnisse aus der Zellkulturforschung in den Kontext ganzer Organismen zu übertragen. Epigenetische Mechanismen sind die Grundlage unseres dynamischen Wechselspiels mit der Umwelt – und mit unserem eigenen Geist. Zu verstehen, wie diese Mechanismen dabei helfen, Erinnerungen zu speichern und zu restrukturieren, könnte uns helfen, ein kohärentes biologisches Modell der therapeutischen Effekte von psychedelischen Erfahrungen zu formulieren.

Disclaimer: Dieser Blogpost wurde von Volontären übersetzt und editiert. Die Mitwirkenden repräsentieren nicht die MIND Foundation. Wenn Ihnen Fehler oder Unklarheiten auffallen, lassen Sie es uns bitte wissen – wir sind für jede Verbesserung dankbar (mailto:blog-translation@mind-foundation.org). Wenn Sie unser Projekt zur Mehrsprachigkeit unterstützen wollen, kontaktieren Sie uns bitte um der MIND Blog Translation Group beizutreten!

Referenzen

1. Dean, J. G.et al.Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain.Sci. Rep.9, 9333. 2019.
2. Marten, G. C. Alkaloids in Reed Canarygrass. inAnti-Quality Components of Forages15–31. Crop Science Society of America. 2015.
3. Luna, L. E. Indigenous and mestizo use of ayahuasca: an overview.The ethnopharmacology of ayahuasca2, 01–21. 2011.
4.

Strassman, R.DMT: The Spirit Molecule: A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Mystical Experiences. Simon and Schuster. 2000.

5. Barker, S. A., Borjigin, J., Lomnicka, I. & Strassman, R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate: LC/MS/MS of endogenous DMTs in rat pineal gland microdialysate.Biomed. Chromatogr.27, 1690–1700. 2013.
6. Barker, S. A. N,N-dimethyltryptamine facts and myths.J. Psychopharmacol.32, 820–821. 2018.
7. Inserra, A. Hypothesis: The Psychedelic Ayahuasca Heals Traumatic Memories via a Sigma 1 Receptor-Mediated Epigenetic-Mnemonic Process.Front. Pharmacol.9, 330. 2018.
8. Mori, T., Hayashi, T., Hayashi, E. & Su, T.-P. Sigma-1 Receptor Chaperone at the ER-Mitochondrion Interface Mediates the Mitochondrion-ER-Nucleus Signaling for Cellular Survival.PLoS One8, e76941. 2013.
9. Tsai, S.-Y. A.et al.Sigma-1 receptor mediates cocaine-induced transcriptional regulation by recruiting chromatin-remodeling factors at the nuclear envelope.Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2015. doi:10.1073/pnas.1518894112.
10. Su, T.-P. & Hayashi, T.Understanding the Molecular Mechanism of Sigma-1 Receptors: Towards A Hypothesis that Sigma-1 Receptors are Intracellular Amplifiers for Signal Transduction.. 2003.
11. Fontanilla, D.et al.The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator.Science323, 934–937. 2009.
12. Mavlyutov, T. A.et al.Development of the sigma-1 receptor in C-terminals of motoneurons and colocalization with the N,N'-dimethyltryptamine forming enzyme, indole-N-methyl transferase.Neuroscience206, 60–68. 2012.
13. Szabo, A., Kovacs, A., Frecska, E. & Rajnavolgyi, E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells.PLoS One9, e106533. 2014.
14. Szabo, A.et al.The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1 Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells.Front. Neurosci.10, 423. 2016.
15. Riba, J.et al.Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant.Psychopharmacology186, 93–98. 2006.
16. Palhano-Fontes, F.et al.The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network.PLoS One10, e0118143. 2015.