MIND FOUNDATION

Microdosing mit Psychedelika

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

4. Dezember 2020



Hier kommt eine Frage, die zum Nachdenken anregt: Würden Sie lieber ab und an eine hohe Dosis LSD oder Psilocybin nehmen, um die Grenzen zwischen Ihnen und dem Universum aufzulösen oder regelmäßig nur eine winzige Menge, um kreativer zu werden oder um intellektuell anspruchsvolle Aufgaben hervorragend zu meistern? Die zweite Option hat in letzter Zeit unter dem Namen Microdosing die Aufmerksamkeit von Biohacking-Communities auf sich gezogen. Auf der letzten Interdisciplinary Conference of Psychedelic Research präsentierten Forschende ihre Ergebnisse zu Microdosing-Verfahren und deren Effekte. Es gibt Hinweise darauf, dass Microdosing vielleicht doch nicht das richtige Mittel zur Leistungssteigerung ist.

Was steckt hinter dem Microdosing-Trend?

Die stimulierende Wirkung niedriger Dosen LSD ist bekannt, seitdem sie Albert Hofman höchstpersönlich als Alternative zu Ritalin vorschlug.1 Heutzutage mögen Microdosing-Enthusiasten aus einer weitaus größeren Vielfalt an Motiven zu dieser Methode greifen. Einer der Hauptgründe ist das Versprechen, dass die regelmäßige Einnahme von Psychedelika in Dosen unterhalb der Grenzen zum „High”-Sein kognitive Fähigkeiten und das Gedächtnis verbessert.2

Und in der Tat berichten Mitglieder von Online-Microdosing-Plattformen (z.B. Reddit, TheWhirdWave) begeistert von positiven Effekten in Bezug auf ihre kognitive Leistung und Kreativität. In der Wissenschaft werden diese Art positive Eigenschaften als nootropische Effekte bezeichnet. Andere betonen die Vorteile für die psychische Gesundheit und das Wohlbefinden: Es wird von Personen, die Microdosing benutzen und an Depressionen sowie Angstzuständen leiden, behauptet, das es ihre Symptome lindere und gesunde Personen der Nutzergemeinschaft berichten, dass es sie in eine positivere Stimmung versetze.

Die wirklichen kognitiven Vorteile des Microdosing bleiben jedoch schwer zu greifen, da die Personen, die Microdosing benutzen, weltweit die Augen vor der begrenzten, aber wachsenden Anzahl an Indizien

verschließen, die gegen deren Behauptungen sprechen. Dieser Mangel an Klarheit wird durch Forschungsarbeiten verstärkt, in der gleichzeitig die Neuartigkeit und die Grenzen der jeweiligen Arbeit betont wird. Denn obwohl in den letzten Jahren die in etwa ein Dutzend veröffentlichten Studien, die angebliche Vorteile des Microdosings untersuchen,3 ist es nicht unüblich, dass betont wird, diese Forschungsarbeiten seien die ersten ihrer Art. Außerdem wird häufig angegeben, dass zwar keine Unterschiede zwischen Placebo und Mikrodosierungen zu finden waren, diese Ergebnisse aber vorläufig seien und das weitere Untersuchungen benötigt werden, um sicherzugehen, dass Microdosing wirklich keine leistungssteigernden Effekte hat. Wann wird es dazu endlich Gewissheit geben?

Notizen zu der Forschung: Die vierte Interdisciplinary Conference on Psychedelic Research (ICPR 2020)

Die kürzlich stattgefundene virtuelle Konferenz ICPR 2020 bot wichtige Einblicke in die neuesten Trends der psychedelischen Forschung. Mit einer Vielzahl an Beiträgen zu Themen angefangen bei Philosophie über Neurowissenschaften bis hin zu Politik, wurde es für alle teilnehmenden Personen möglich, während der Konferenz im September ein ganzheitlichen und unvoreingenommenen Blick auf die neuesten Forschungsergebnisse zuwerfen.

Die ICPR 2020 hat erneut gezeigt, wie wichtig Microdosing in der psychedelischen Wissenschaftsgemeinschaft geworden ist: Die Konferenz widmete dem Thema zwei ganze Abschnitte und fünf unterschiedliche Vorträge. Gemäß dem Etikett „interdisziplinär" im Konferenznamen, erstreckten sich diese Vorträge von grundlegender biologischer Forschung zur Pharmakologie des Microdosing (Tobias Buchhorn vom Imperial College London) bis hin zu psychologisch fundierten Studien, die den Einfluss von Microdosing auf das künstlerische und ästhetische Empfinden untersuchen (Michiel Van Elk, PhD, von der Universität Leiden).

Weitere Beiträge waren von Nadia Hutten, PhD, Universität Maastricht, Neiloufar Family, PhD, von Eleusis Ltd und Balazs Szigeti, PhD, vom Imperial College London. Alle drei präsentierten Resultate hinsichtlich der Auswirkungen von Microdosing auf das Wohlbefinden, als auch auf die Kognition. Szigeti und seine Gruppe haben dazu einen Artikel in Vorbereitung, während die anderen beiden Studien aus Eleusis und Maastricht kürzlich veröffentlicht wurden.4,5

Das Einmaleins des Microdosing-Studiendesigns

Um die Ergebnisse einordnen zu können, ist es wichtig, diese Studien in der Methodik sowie die Ähnlichkeiten und Unterschiede ihrer Untersuchungen bzw. Studiendesign zu verstehen. Wichtig ist, dass in den Untersuchungen der Universität Maastricht und in denen von Eleusis, LSD in einer klinischen Umgebung mikrodosiert wurde. Während am Imperial College London, Testpersonen in häuslicher Umgebung (jeder Art von Psychedelikum, aber am häufigsten LSD und Psilocybin) mittels eines innovativen Studienablaufs beobachten werden konnten. In Maastricht wurden zusätzlich die akuten Effekte von mikrodosiertem Psilocybin bis zu 8 Stunden nach der Einnahme beobachtet, während die anderen beiden Studien die teilnehmenden Personen einen Monat lang begleiteten. In diesen einmonatigen Studien basierten die Zeitpläne für das Microdosing auf dem Protokoll, das Microdosing heutzutage überhaupt erst populär gemacht hat und aus James Fadimans Buch „The Psychedelic Explorer's Guide" (2011) entspringt.6 Nach diesem Protokoll werden mikrodosiertes LSD oder Psilocybin einen Monat lang alle drei Tage eingenommen.

Im Labor ist die Stichprobengröße eingeschränkter, sodass die Studien aus Maastricht und Eleusis mit weniger als 50 Testpersonen durchgeführt wurden, während Szigetis Studie mit Selbst-Verblindung von zuhause aus, keine solche Einschränkungen hatte und beinahe eine Anzahl von 200 einschloss. Wodurch diese Studie, mit gewissen Abstrichen, die derzeitig größte placebo-kontrollierte Microdosing-Studie ist.

Unterschiede im Setting, in der Anzahl der teilnehmenden Personen, und deren Alter (20-jährige in Maastricht, 60-jährige bei Eleusis), sowie unterschiedlich gemessene kognitive Parameter, erschweren die Vergleichbarkeit dieser Studien. Alle drei Studien untersuchten die Aufmerksamkeitsspanne und Reaktionszeiten, aber Eleusis und das Imperial College London fügten einige visuelle und räumliche Gedächtnistests hinzu. In der Studie aus London, wurden mit zusätzlichen Tests für deduktives Denken, räumliche Planung und mentale Rotation die meisten kognitiven Parameter gemessen.

Grenzen der Microdosing-Forschung (und wie wir sie überwinden)

„Set und Setting" ist ein traditionell wichtiger Aspekt in der psychedelischen Wissenschaft, der sich auf das Phänomen bezieht, dass die Einstellung und die Umstände, unter denen Menschen psychedelische Drogen einnehmen, auch deren Wirkung beeinflussen. Das ist wohlbekannt und wird in der psychedelischen Forschung im Hochdosis-Bereich berücksichtigt: In der berühmten Psilocybin-Krebsstudien wurden psychedelische Erfahrungen in einem „Labor" eingeleitet, das einem gemütlichen Wohnzimmer nachempfunden war.7 Dies ermöglicht eine gewisse Sicherheit, dass die Erfahrung nicht durch ein leichtes Unbehagen negativ beeinflusst wird, was Menschen oft in klinischen Umgebungen empfinden.

Beim Microdosing reicht es jedoch möglicherweise nicht aus, dem Labor ein Umstyling zu verpassen. Die meisten der anekdotisch behaupteten Vorteile werden auf lange Sicht am deutlichsten, wenn die Menschen einfach ihr Leben leben. Verbessern sie sich bei der Arbeit und beim Lösen von Problemen? Werden sie mehr kreative Projekte starten? Werden sich ihre Beziehungen positiv entwickeln? Das sind keine Dinge, die Forschende messen können, wenn sie die Probanden in ihr Labor kommen lassen. Den ganzen Tag dort zu verbringen und nur eine „unterschwellig wirkende" Dosis einer Droge eingenommen zu haben, könnte die Menschen wohlmöglich in eine leicht beunruhigte Stimmung versetzen, die ihr Wohlbefinden und ihre kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen könnte. Dennoch ist eine doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Untersuchung für jede pharmakologische Studie das Maß aller Dinge. Insbesondere für solche mit bewusstseinsverändernden Substanzen. Solche Studien erlauben es uns, die intrinsische Beeinflussbarkeit des Geistes von den physiologischen Effekten der Droge zu trennen und sind daher unverzichtbar.

Bevor es möglich wurde, gründliche, placebo-kontrollierte Studien mit Psychedelika durchzuführen, war die einzige Möglichkeit ein einfacher Fragebogen, um etwas über die Microdosing-Erfahrung herauszufinden.3 In der selbst-verblindeten Studie des Imperial College London, haben Szigeti und Kollegium, die klassische Online-Umfrage zu einer placebo-kontrollierten Form ausgebaut. Anstatt die Daten im Nachhinein zu erheben, baten die Forschenden die von zuhause aus Testpersonen, sorgfältig einen Monatsvorrat an Mikrodosen in Kapseln zu organisieren und die unbeschrifteten Kapseln in Umschläge zu legen, die nur mit QR-Codes gekennzeichnet waren. Außerdem mussten sie die gleiche Anzahl an mit QR-Codes etikettierten Umschlägen mit leeren Placebokapseln vorbereiten. Dann wurden alle Umschläge gemischt, die Hälfte davon für eine Monatsration zufällig ausgewählt und die Codes an die Forschenden geschickt. Dadurch konnte anhand der QR-Codes festgestellt werden, ob die Testpersonen eine Mikrodosis oder ein Placebo einnahmen, während die Testpersonen selbst nichts davon wussten.

Die Studie mit Selbst-Verblindung unterliegt wesentlichen Limitierungskriterien, da sich die Testpersonen notwendigerweise eigenes LSD oder Psilocybin beschaffen, und es dadurch nicht möglich ist, tatsächliche Mengen und Reinheitsgrade der eingenommenen Substanzen in der Studie festzustellen. Der Einfluss

dieser Limitierungen wird jedoch durch die große Stichprobe (191 Testpersonen schlossen die Studie ab, im Vergleich zu 20-50 in den Laborstudien) weitestgehend abgemildert.

Einen großen und enorm wichtigen Vorteil hat das Studiendesign mit Selbst-Verblindung jedenfalls: Es erlaubt den Bezug auf die Wirkung von Microdosing in der alltäglichen und natürlichen Umgebung herzustellen und bietet gleichzeitig eine Placebo-Kontrolle.

Nootropika und No-Tropika

Die berichteten nootropischen Effekte des Microdosing sind vielfältig: Verbesserung der Aufmerksamkeit, Kreativität, des spirituellen Bewusstseins, der Produktivität, der Sprache und der visuellen Fähigkeiten.8 Haben sich diese Behauptungen also bewahrheitet, als sie im Labor (in der Eleusis- und der Maastricht-Studie) und in einer placebo-kontrollierten Umgebung zu Hause (Imperial College) getestet wurden?

Um es kurz zu sagen: Nein.

Keine der drei placebo-kontrollierten Studien, die auf der ICPR 2020-Konferenz vorgestellt wurden, fand einen signifikanten Unterschied in der kognitiven Leistung zwischen dem Placebo und den Mikrodosierungen von LSD oder Psilocybin. In der Studie des Imperial College mit Selbst-Verblindung gab es keinen Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten durch die Einnahme von Mikrodosierungen. Weder akut (2-5 Stunden nach Einnahme), noch am Ende des vierwöchigen Verlaufs. Die Forschenden fanden jedoch eine signifikante Anfälligkeit für den Placebo-Effekt. Sie stellten den Testpersonen eine wichtige Frage: „Glauben Sie, dass Sie eine Mikrodosis eingenommen haben?"

Wenn die Testpersonen dachten, sie hätten eine Mikrodosis eingenommen, unabhängig vom Placebo, fühlten sie sich wohler, achtsamer und zufriedener mit ihrem Leben. Mit einem Placebo kann der Verstand die Gedanken und Stimmungen „täuschen", aber nicht einen kognitiven Test: Unabhängig davon ob die Testpersonen nur dachten, sie hätten bzw. hätten keine, oder aber ob sie tatsächlich eine bzw. keine leistungssteigernde Droge eingenommen hatten, blieben die Testergebnisse gleich.

Aber die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen waren nicht überzeugt. Wenn Microdosing so weitreichende positive Effekte hätte, wie die Leute anekdotisch behaupten, müssten diese in einer so großen Stichprobe zu finden sein, vermutet Balazs Szigeti. Dennoch schließt er nicht aus, dass weitere Forschungen einzelne kleine positive Effekte aufdecken könnten. Zum Beispiel fanden die Forschenden in Maastricht heraus, dass Microdosing vorteilhaft für eine anhaltende Aufmerksamkeit sein kann – obwohl dieses Ergebnis vielversprechend ist, zeigte die Studie von Eleusis keine Steigerung der Leistung in einem ähnlichen Aufmerksamkeitstest. Ein weiteres Beispiel für mögliche kleine Effekte zeigen die Ergebnisse der Studie mit Selbst-Verblindung durch eine tendenziell, aber nicht signifikant, erhöhten Fähigkeit zur mentalen Rotation. „Weitere Studien sollten unsere Ergebnisse reproduzieren, bevor dahingehende zuverlässige Aussagen getroffen werden können, aber meiner Meinung nach, sehen die kognitiven Leistungen nach Microdosing nicht vielversprechend aus", schlussfolgert Szigeti.

Zusammengenommen könnten sämtliche Erkenntnisse aus der ICPR 2020 dazu führen, dass sich Menschen, mit dem Hang Microdosing für sich in der Freizeit zu nutzen, auch die Frage stellen: „Bin ich leistungsfähiger oder denke ich das nur?"

Nicht alles ist Placebo: Klinisches Potenzial des Microdosing

Die wenig glamouröse Wahrheit ist, wie die bisherige Forschung gezeigt hat: Das beste und zuverlässigste Nootropikum ist… Herz-Kreislauf-Training.9 Verschiedene Medikamente, die angeblich das Gehirn

fördern, sind gekommen und gegangen. Modafinil, das populärste, hat sich sogar als leicht wirksam bei der Verbesserung von Aufmerksamkeit und Gedächtnis erwiesen, insbesondere beim Erledigen komplexer Aufgaben.10 Aber keines der Nootropika kommt auch nur im Entferntesten an die „Entfesselung des vollen Potenzials des menschlichen Gehirns" heran, wie es in dem Film – Limitless – dargestellt wird. Psychedelika sind da keine Ausnahme.

Doch auch wenn es die kognitive Leistung nicht signifikant verändert, könnte Microdosing dennoch auf andere Weise vorteilhaft für das Gehirn sein. Die Forschung an der Universität Maastricht von Nadia Hutten zeigte, dass Microdosing zu einem akuten Anstieg des BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) führt, einem für die Neuroplastizität wichtigen Molekül.11 Und bei Eleusis Ltd. erforscht Neiloufar Family, wie Microdosing bei der Behandlung von Alzheimer in frühen Stadien hilfreich sein könnte. Ihre klinische Forschung wird von der Annahme geleitet, dass niedrige Dosen von LSD die BDNF-Signalisierung und damit die Neuroplastizität erhöhen können, was helfen würde, das alternde Gehirn vor dem Verfall zu schützen.11

Das ist noch nicht einmal der einzige Mechanismus, durch den mikrodosiertes LSD als Neuroprotektivum wirken könnte. Medikamente, einschließlich LSD, die den Serotonin-5HT-2A-Rezeptor beeinflussen, haben nachweislich entzündungshemmende Wirkungen und Neuroinflammation ist ein bedeutender Teil der Alzheimer-Pathologie.13 Auf die Frage nach leistungssteigernden Effekten sagt Neiloufar Family: „Ich habe kein Problem damit, dass LSD bei gesunden Erwachsenen keine nootropische Wirkung auslöste, denn eine nootropische Wirkung bei einer gesunden Population ist nicht notwendig bei einem Medikament, das andererseits eine therapeutische Wirkung bei erkrankten Personen hat. Im Vergleich zu anderen Medikamenten, die für die Kognition förderlich sind, sehen wir z.B. das Atomoxetin, welches keine nootropische Wirkung bei gesunden Menschen hat, aber wirksam bei der Behandlung von ADHS ist."

Die Zukunft der Microdosing-Forschung

Da die Popularität des Microdosings zunimmt, muss die psychedelische Forschungsgemeinschaft vor allem eine weitere Frage schlüssig beantworten: Ist es langfristig sicher? Die bisher durchgeführten Forschungsansätze untersuchten die Gesundheit über kurze Zeiträume von nur jeweils bis zu einem Monat. Wobei in den Microdosing-Communities im Internet manchmal die tägliche Einnahme niedriger Dosen Psychedelika über Monate und Jahre propagiert wird. Akute unerwünschte Wirkungen sind selten und umfassen die gelegentliche Zunahme von Angst und Unruhe (häufige Kontraindikationen von Stimulanzien), aber langfristige unerwünschte Nebenwirkungen sind praktisch unbekannt.

Wenn es um Langzeiteffekte geht, ist es ratsam, den Fall von Fen-Phen (Fenfluramin) zur Kenntnis zu nehmen. Einem, in den 90er Jahren, beliebten Medikament zur Gewichtsreduktion, das – wie sich herausstellte – mit erheblichen Risiken für das Herz verbunden war. Fen-Phen kann zu Herzerkrankungen führen, da es mit seinem spezifischen Zielrezeptor, dem 5HT-2B interagiert.12 Die meisten psychedelischen Drogen steuern primär den 5HT-2A-Rezeptor an, aber eben nicht komplett oder spezifisch genug und können eben auch den 5HT-2B aktivieren. Bedeutet das etwa, dass chronisches Microdosing über viele Monate und Jahre zu negativen kardialen Folgen führen kann? Mehr Forschung wird benötigt.

Wir wissen immer noch nicht, ob Microdosing die Gesundheit des Gehirns signifikant verbessern kann oder ob die sogenannten Vorteile für das emotionale Wohlbefinden ausschließlich auf dem Placebo-Effekt beruhen. Beziehungsweise ob es das Herz schädigen kann, wenn über Monate oder Jahre hinweg Microdosing betrieben wird. Wenn es um den nootropischen Nutzen geht, deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass es keine signifikanten Effekte gibt. Weitere Forschung ist in Arbeit, die Studie mit Selbst-Verblindung von Balazs Szigeti am Imperial College tritt in die zweite Phase ein und das Beckley/Maastricht-Forschungspro-

gramm startet eine neue Studie, die Neuroimaging-Tools einsetzt, um die Auswirkungen vom wiederholtem Microdosing genauer und objektiver zu untersuchen.

Diese neuen Studien könnten dazu führen, die Mechanismen zu identifizieren, durch die Microdosing das Gehirn gesünder und resilienter gegen das Altern machen kann. Aber von dem, was wir bisher gesehen haben, könnten sie auch die Argumente gegen Microdosing für übermenschliche kognitive Fähigkeiten stärken. Bei der wissenschaftlichen Erforschung von Psychedelika und deren Vorteile, könnte es einfach zu viel verlangt sein, sowohl auf eine psychologisch und neurologisch transformative Erfahrung bei hohen Dosierungen, als auch auf einen Biohack durch eine Mikrodosis zu hoffen.

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!

Quellen:

1. Fadiman, J. & Korb, S. Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration.*J. Psychoactive Drugs***51**, 118–122 (2019).
2. Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C. & Kuypers, K. P. C. Motives and Side-Effects of Microdosing With Psychedelics Among Users.*Int. J. Neuropsychopharmacol.***22**, 426–434 (2019).
3. Bornemann, J. The Viability of Microdosing Psychedelics as a Strategy to Enhance Cognition and Well-being – An Early Review.*J. Psychoactive Drugs*1–9 (2020).
4. Hutten, N. R. P. W.*et al.*Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study.*Eur. Neuropsychopharmacol.*(2020) doi:10.1016/j.euroneuro.2020.10.002
5. Family, N.*et al.*Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers.*Psychopharmacology***237**, 841–853 (2020).
6. Fadiman, J.*The Psychedelic Explorer's Guide: Safe, Therapeutic, and Sacred Journeys*. (Simon and Schuster, 2011).
7. Griffiths, R. R.*et al.*Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.*J. Psychopharmacol.***30**, 1181–1197 (2016).
8. Kuypers, K. P.*et al.*Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research.*J. Psychopharmacol.***33**, 1039–1057 (2019).
9. Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsen, S. S. & Nielsen, J. B. The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis.*Neurosci. Biobehav. Rev.***37**, 1645–1666 (2013).
10. Battleday, R. M. & Brem, A.-K. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review.*Eur. Neuropsychopharmacol.***25**, 1865–1881 (2015).
11. Hutten, N. R. P. W.*et al.*Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers.*ACS Pharmacol. Transl. Sci.*(2020) doi:10.1021/acsptsci.0c00099
12. Hutcheson, J. D., Setola, V., Roth, B. L. & Merryman, W. D. Serotonin receptors and heart valve disease–it was meant 2B.*Pharmacol. Ther.***132**, 146–157 (2011).
13.

Raz, S., Nichols C.D. , Maillet E. L., Grantham C., and Family N. (2020) Lysergic Acid Diethylamide as a Multi-Target Therapeutic for Alzheimer’s Disease [White paper]