MIND FOUNDATION

Neurone Auf Acid

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

1. Juli 2020



> *Psychoplastogene könnten als neue medikamentenklasse eine neue ära in der behandlung von depressionen einläuten*

Durch weltweit etwa 350 Millionen betroffene Menschen sind Depressionen zu einem Dauerthema der modernen Zeit geworden. Sie werden zu den am häufigsten vorkommenden psychischen Leiden gezählt und verursachen eine Reihe von Symptomen, beispielsweise anhaltende Traurigkeit, Gleichgültigkeit und Anhedonie sowie Schuldgefühle oder einen geringen Selbstwert. Die Folgen schwerer Depressionen erhöhen für Menschen aus verschiedensten Gründen das Sterberisiko und können zum Suizid führen. Die 2017er *Global-Disease-Burden-Studie* der World Health Organisation (WHO) prognostizierte, dass Depressionen im Jahr 2020 auf dem zweiten Platz liegen würden.1 Die medizinische Forschung steht derzeit vor zwei zentralen Problemen, um den damit verbundenen gesellschaftlichen Schäden entgegenzuwirken. Zum einen sind die neurobiologischen Mechanismen depressiver Zustände noch immer nicht vollständig aufgeklärt, zum anderen sind die derzeit verfügbaren Behandlungen entweder unwirksam oder nur teilweise effektiv.2

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) sind die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva, wobei nur 56% bis 60% der Betroffenen auf die Medikation ansprechen.3 Die Wirkung der Medikamente setzt erst etwa zwei bis vier Wochen nach Einnahmebeginn ein, wobei oft über Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Verlust der Libido berichtet wird.4 Der Mangel an wirksamen Therapieansätzen ist mitunter darauf zurückzuführen, dass selbst nach jahrzehntelanger Forschung noch immer kein einheitliches Bild über die Ursachen und zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen von Depressionen existiert.

Belastungen durch chronischen Stress begünstigen die Entwicklung von Depressionen. Diese wichtige Erkenntnis der Grundlagenforschung könnte weitere Untersuchungen zu wirksamen Therapieansätzen vorantreiben.5,6 Obwohl es sich schwierig gestaltet, präklinische Befunde auf den Menschen zu generalisieren,

können Tier- und Laborexperimente mögliche Auswirkungen von Stress auf das Gehirn und auf individuelle Neurone erklären. Derartige Untersuchungen haben gezeigt, dass die strukturelle Plastizität – die Eigenschaft von Neuronen bei Stimulierung ihre Gestalt zu ändern – durch Stress stark beeinflusst wird. Bei den meisten Neuronen reduziert Stress die Anzahl der dendritischen Verzweigungsendpunkte (*dentritic spines,* auch Dornen genannt). An diesen Verbindungsstellen stehen Neurone in Verbindung und kommunizieren miteinander (siehe Abbildung 1).

Noch komplexer wird die Problematik durch die Beobachtung, dass Stress das Gehirn in einer regionsspezifischen Weise Beeinflusst.7,8 In der Amygdala, einem wichtigen Zentrum der Verarbeitung von Emotionen, führt Stress bedingt durch die Zunahme von Synapsen, zu einer erhöhten Komplexität der neuronalen Morphologie.9 In anderen Hirnregionen wie dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex (*prefrontal cortex,* PFC) – wichtigen kortikalen Zentren für die Entscheidungsfindung und Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte – reduziert Stress die morphologische Komplexität hingegen. Die synaptischen Kontakte nehmen ab, ein Phänomen, das auch als "*synaptic stripping*"6 bekannt ist.

Angesichts der bescheidenen Erfolge momentan verfügbarer Therapien der Depression rückt die Medizin und Wissenschaft wieder vermehrt psychedelische Substanzen in den Fokus laufender Forschung. Diese wecken derzeit große Hoffnung auf eine neue Ära möglicher Behandlungsansätze psychiatrischer Erkrankungen. In einer wegweisenden klinischen Studie wurde gezeigt, dass durch Psilocybin Depressionen und die damit verbundenen Symptome für mindestens zwei Monate deutlich seltener auftraten.11. Bemerkenswert ist, dass in der Studie auch behandlungsresistente Depressionen eingeschlossen wurden. Darüber hinaus zeigte sich nach der Einnahme von Ketamin eine fast sofortige Besserung der depressiven Symptome. Ketamin wurde im Jahr 2018 von der US Food and Drug Administration als "*Breakthrough Therapy*" der Depression eingestuft.

Es sei noch einmal daran erinnert, dass Stress die Morphologie von Neuronen verändert. – Haben Psychedelika das Potenzial solche stressinduzierten Veränderungen rückgängig zu machen und hängt das möglicherweise mit ihrer therapeutischen Wirkung zusammen? David Olsons Forschungsteam der University of California ging dieser Frage durch eine Untersuchung der Wirkung psychedelischer Verbindungen auf die Morphologie bestimmter Neurone nach. Hier wurden Morphologie, Dendritenlänge und Verzweigungsgrade sowie die Anzahl dendritischer *spines* ausgewertet. Dendriten sind zelluläre "Äste", die ähnlich zu Baumverästelungen die Reichweite eines bestimmten Neurons erweitern und damit seine Konnektivität erhöhen (siehe Abbildung 1). Die Arbeiten von Olson und seinem Team zeigten, dass verschiedene psychedelische Verbindungen – unabhängig von ihrer chemischen Klasse – Eigenschaften besitzen, die dazu beitragen, dass mehr synaptische Kontakte hergestellt werden. Damit wurden die Psychoplastogene als neue Substanzklasse etabliert.12

Psychoplastogene

Der Begriff "Psychoplastogene" bezieht sich also auf Verbindungen, die es vermögen, die Morphologie von Neuronen zu verändern bzw. die neuronale Plastizität zu erhöhen. In der Studie von Olson et al.12 wurdeuntersucht, inwieweit psychedelische Verbindungen aus verschiedenen chemischen Klassen – mit entsprechend unterschiedlichen pharmakologischen Zielen – morphologische Veränderungen in Neuronen hervorrufen und damit deren Kontaktmöglichkeiten beeinflussen. Die Gruppe arbeitete mit einem *in-vitro* Ansatz. Sie produzierten aus Rattengehirnen primäre neuronale Zellkulturen und inkubierten diese mit unterschiedlich konzentrierten psychedelischen Verbindungen. Sie konnten zeigen, dass LSD-25, MDMA, DMT, Ketamin, Psilocin (die aktive Form von Psilocybin) und andere psychedelische Verbindungen strukturelle Veränderungen induzieren können, die sowohl die Menge synaptischer Kontakte sowie die Anzahl und Länge dendritischer Verzweigungen in Neuronen erhöhen. Basierend auf diesen *in-vitro* Ergebnissen testeten die

Forscher, inwieweit solche morphologischen Veränderungen auch durch *in-vivo (*im lebenden Organismus) injiziertes DMT auftreten können. Ähnlich zu den *in-vitro* Daten fanden die Forscher heraus, dass injiziertes DMT im PFC der Ratte eine Zunahme dentritischer *spines* auslöste. Dieser Effekt ging mit veränderter neuronaler Aktivität einher. Dies konnte mittels elektrophysiologischer Aufnahmen von Gehirnschnitten der Ratten, die zuvor DMT erhalten hatten, demonstriert werden.

Überraschend an dieser Studie ist, dass *alle* getesteten Psychedelika ähnliche Effekte zeigen, obwohl sie unterschiedliche Klassen von Rezeptoren ansteuern. Die Forscher untersuchten weiterhin, welche zugrundeliegenden Mechanismen diese psychoplastogenen Effekte fördern. Es ist bekannt, dass bestimmte Moleküle als Wachstumsfaktoren fungieren und auch Veränderungen in der neuronalen Morphologie induzieren können. Von diesen “brain factors” wurde bisher BDNF (*brain-derived neurotrophic factor)* am häufigsten untersucht. Er gehört zu der Familie der Neurotrophine und spielt für neuronales Überleben, Wachstum und die Differenzierung neuer Neurone und Synapsen eine essentielle Rolle. BDNF kommt sehr häufig in kortikalen Bereichen vor, die vorallem mit höheren kognitiven Prozessen und dem Lernen assoziiert sind, beispielsweise im Hippocampus.13 Interessanterweise kann sportliche Bewegung die BDNF-Produktion anregen und umgekehrt kann Stress sie stören.14,15 In der Studie konnte gezeigt werden, dass die psychoplastogenen Effekte von LSD, DMT und MDMA vollständig ausblieben, nachdem BNDF durch die Blockade der TrkB Rezeptoren in der Signalübertragung gehemmt wurde. Dieser Befund legt nahe, dass Aktivierung der BDNF-Signalübertragung einen gemeinsamen zugrundeliegenden Mechanismus in der Wirkung verschiedener psychedelischer Verbindungen auf die strukturelle Plastizität darstellen könnte.

Diese Ergebnisse sind überzeugend, aber eine Frage blieb ungeklärt: Würden dieselben psychoplastogenen Effekte auch bei Tieren auftreten, die Stress ausgesetzt wurden? Diese Frage beleuchtete eine Studie von Moda-Save und Kollegen.16 Die Autoren verwendeten ein Standardprotokoll chronischer Stressexposition, welches depressions-ähnliches Verhalten bei Mäusen auslöst und mit der Reduktion dendritischer *spines* im PFC einhergeht. Mit Hilfe der Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie konnte per *live cell imaging* eine Untergruppe von dendritischen *spines* im PFC verfolgt werden. Es zeigte sich, dass einige von ihnen nach chronischem Stress verschwunden waren. Interessanterweise führte eine einzige antidepressiv wirkende Dosis von Ketamin dazu, dass die durch den chronischen Stress “verloren geglaubten” *spines* wiederhergestellt wurden. Darüber hinaus konnten die Forscher zeigen, dass eine Ketamin-induzierte Wiederherstellung dendritischer *spines* entscheidend für die Verhaltenseffekte der Medikation waren. Die Behandlung mit Ketamin erneuert also verlorene *spines* und normalisiert die Aktivität der Mikroschaltkreise im PFC bei Mäusen, was zur Remission von depressions-ähnlichem Verhalten führt. Abbildung 1 zeigt eine graphische Darstellung der wichtigsten Resultate aus den beiden Studien.12,16

Die diskutierten Ergebnisse werfen weitere Fragen auf: Ist die Wirkung von Ketamin regionsspezifisch? Falls dem so sein sollte, verstärkt Ketamin auch die morphologische Plastizität in Gehirnregionen wie dem Hippocampus und der Amygdala? Angesichts der Tatsache, dass auch bei anderen psychedelische Verbindungen wie Psilocybin und MDMA eine schnelle positive Wirkung bei Depressionen eintritt, fördern diese ebenfalls eine Wiederherstellung von durch chronischen Stress verloren geglaubten dendritischen *spines?*

Abbildung 1: Eine kurze Erklärung der relevanten neuroanatomischen Strukturen. Graphische Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse aus den Studien A) Ly et al.12 und B) Moda-Sava et al.16 – adaptiert nach Beyeler.17

Könnte strukturelle Plastizität die psychedelische Erfahrung begleiten?

Die diskutierten Studien legen eine weitere Frage nahe: Werden psychedelische Erfahrungen von struktureller Plastizität begleitet? Bislang bieten keine der eingesetzten bildgebende Verfahren (*Neuroimaging*) der Gehirnforschung eine ausreichende Auflösung um humane dendritische *spines* zu erfassen. Nichtsdestotrotz haben mehrere Studien die Wirkung psychedelischer Substanzen mittels verschiedener *Neuroimaging* Techniken untersucht. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse von Carhart-Harris und Kollegen aus dem Jahr 201618 zeigten, dass LSD den Blutfluss im Gehirn beeinflusst, die elektrische Aktivität und die Netzwerkkommunikation verändert, was gleichzeitig mit der subjektiven Wahrnehmung der psychedelischen Erfahrung korreliert. Das wirft die Frage auf, ob auch neuronale Plastizität zeitlich mit psychedelischen Erfahrungen korreliert. Damit verbunden ist die Frage, ob die neuronale Plastizität auch für die langfristigen Effekte verantwortlich ist, die auf eine solche Erfahrung folgen. Diese langfristigen Effekte werden auch als “Afterglow-Effekt” bezeichnet.

Die Grundlagenforschung des psychoplastogenen Effekts trägt maßgeblich zu unserem Verständnis des Gehirns und derWirkung verschiedener Psychedelika auf neuronale Strukturen bei. Ly et al.12 veröffentlichten die erste systematische Studie, welche die Wirkung von Psychedelika verschiedener chemischer Klassen auf das Wachstum von Dendriten und dendritischer *spines* aufzeigte. Moda-Sava et al.16 konnten zeigen, dass die Ketamin-induzierte Wiederherstellung dendritischer *spines* im PFC der Maus eine wesentliche Rolle für die Langzeitwirkung des Medikamentes spielt. Während die psychedelische Renaissance voranschreitet und das generelle Interesse sowie die Fördermittel stark zugenommen haben,19 können hoffentlich einige der hier beschriebenen wissenschaftlichen Fragestellungen durch weitere bildgebende Verfahren und effiziente Analysealgorithmen angegangen werden. Mithilfe innovativer Technologien wird die Wissenschaftsgemeinschaft weiterführende Erkenntnisse über Psychedelika-induzierte molekulare Mechanismen gewinnen können. Durch die Kombination gentechnischer und neurowissenschaftlicher Methoden wird es wesentlich einfacher zu verstehen, wie Psychedelika die neuronale Morphologie und die synaptische Konnektivität beeinflussen, und was dieser Einfluss letzendlich für die generelle Gehirnaktivität bedeutet. Derartige Forschung wird mit Sicherheit zu der Aufklärung beitragen, wie genau psychedelische Substanzen ihr therapeutisches Potenzial entfalten. Dies wird nicht nur der Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten für psychiatrische Störungen zugutekommen, sondern auch dem tieferem Verständnis der neurobiologischen Grundlagen des Bewusstseins und dem Selbst.

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. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet, 392(10159):1789-1858

2. Frazer, A., & Benmansour, S. (2002). Delayed pharmacological effects of antidepressants. Molecular Psychiatry, 7, s23-s28.

3. Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid I., Sullivan, F., Williams, B., Crombie I. (2005). Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis. Annals of Family Medicine, 3(5): 449 – 456.

4. Joshi A. (2018). Selective serotonin re-uptake inhibitors: an overview. Psychiatria Danubia, 30(7):605-609.

5. McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., Miller, M. M. (2012). Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. Neuropharmacology, 62(1):3-12.

6. Radley, J. J., Morrison, J. H. (2005). Repeated stress and structural plasticity in the brain. Ageing Research reviews, 4(2):271-287.

7. Patel, D., Anilkumar, S., Chattarji, S., Buwalda, B. (2018). Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus. Behavioural Brain Research, 347:314-324.

8. Christoffel, D. J., Golden, S. A., Russo, S. J. (2011). Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. Rev. Neurosci. 22:535 – 549.

9. Lau, T., Bigio, B., Zelli D., McEwen, B. S., Nasca, C. (2017). Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant. Molecular Psychiatry, 22: 227 -234.

10. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Doblin, R. (2011) The safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. Journal of Psychopharmacology, 25(4):439 – 452.

11. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry, 3(7):619 – 627.

12. Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. Cell Reports, 23(11):3170 – 3182.

13. Lu, B., Nagappan, G., Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. Neurotrophic Factors book chapter, Handbook of experimental pharmacology, 220: 223 – 250.

14. Phillips, C. (2017). Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. Neural Plasticity, 2017:7260130.

15. Martinowich, K., Manji, H., Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. Nature Neuroscience, 10: 1089 – 1093.

16. Moda-Sava, R. N., Murdock, M. H., Parek, P. K., Fetcho, R. N., Huang, B. S., Huynh, T. N., Witztum, J., Shaver, D. C., Rosenthal D. L., Alway, E. J., Lopez, K., Meng, Y., Nellissen, L., Grosenick, L., Milner, T. A., Deisseroth, K., Bito, H., Kasai, H., Liston, C. (2019). Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. Science, 364(6436). pii:eaat8078.

17. Beyeler, A. (2019). Do antidepressants restore last synapses? Science, 364(6436):129 – 130.

18. Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenberg, E. E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams L. T., Williams, T. M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M. I., Nichols, D., Hellyer, P. J., Hobden, P., Evans J., Singh K. D., Wise, R. G., Curran, H. V., Feilding A., Nutt, D. J. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. PNAS, 113(17):4853 – 4858.

19. Gründer, G., 2020. German Government Funds Psilocybin Study for Depression. [Blog] Available at: https://www.mind-and-brain.institute/psychedelics/german-government-funds-psilocybin-study-for-depression/ [Accessed 17 June 2020].