MIND FOUNDATION

Toleranz Gegenüber LSD

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

15. Oktober 2021



LSD war immer schon eine *ab-und-zu* Droge. Im Vergleich zu anderen Freizeitdrogen wird dem serotonergen Psychedelikum *Lysergsäurediethylamid* (LSD) ein eher geringes Suchtpotential zugeschrieben1 und der regelmäßige Konsum der Substanz war daher weder in der Öffentlichkeit noch in der Wissenschaft wirklich ein Thema. Doch die Dinge haben sich geändert.

Losgetreten durch Presseartikel über LSD-Konsum im Silicon Valley,2,3 sowie James Fadimans *Psychedelic Explorer's Guide*4 hat eine neue Art der Einnahme von LSD öffentliche Aufmerksamkeit erlangt. Im Rahmen der sogenannten *Mikrodosierung* von Psychedelika, von der angenommen wird, dass sie sich positiv auf Stimmung und kreatives Denken auswirkt, konsumieren Menschen regelmäßig LSD und andere Psychedelika in niedrigen (nicht-psychedelischen) Dosen.5 Obwohl das 21. Jahrhundert eine psychedelische Renaissance mit einem wiedererwachten wissenschaftlichen Interesse an den akuten Wirkungen von Psychedelika markiert, kann uns die Wissenschaft bisher überraschend wenig darüber sagen, was passiert, wenn LSD regelmäßig, wieder und wieder konsumiert wird.

Drogen Wandeln Ihr Angesicht – Oder Sind Wir Es, Die Wandeln?

Eine Vielzahl psychoaktiver Drogen ist für ihr Potenzial bekannt, KonsumentInnen zu häufigem und/oder langfristigem Konsum zu verleiten. Obwohl LSD keine vergleichbaren Eigenschaften aufweist, lehrt uns die klinische Erfahrung mit Suchtmitteln doch eine wichtige Lektion: Die Auswirkungen des gelegentlichen Konsums einer Droge entsprechen nicht unbedingt den Auswirkungen eines häufigen oder langfristigen Konsums dieser Droge.

Sofern sie bloß ab und zu eingenommen werden, bringen Suchtmittel akute Wirkungen wie Euphorie, Erregung oder ein Gefühl der Ruhe mit sich, um nur einige der begehrten Drogen-Effekte zu nennen. Bei wiederholter Einnahme in kurzen Abständen lassen die gewünschten Wirkungen jedoch oft nach und hinter-

lassen einen Zustand *pharmakologischer Toleranz*. Der/die enttäuschte KonsumentIn könnte dann versuchen, die Toleranz durch den Konsum höherer Drogenmengen zu überwinden, was den Körper zusätzlich belastet. Im Laufe der Zeit können neue, oft unangenehmere Wirkungen auftreten und das Absetzen der Droge kann ein Entzugssyndrom nach sich ziehen; wo die Droge früher beispielsweise einen Energieschub verursachte, herrscht jetzt Ausgelaugtheit.6

Wenn die Droge richtig gelagert wird und ihre Reinheit gleichbleibt, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die Droge im Laufe der Zeit ihre Eigenschaften gegenüber dem Körper wandelt. Stattdessen muss es umgekehrt sein: Der Körper wandelt seine Eigenschaften gegenüber der Droge.

LSDs Ungewöhnliche *Liebelei* Mit Toleranz

LSD ist ungewöhnlich. Toleranz gegenüber den psychedelischen Wirkungen von LSD bildet sich schnell, dennoch es gibt quasi keine veröffentlichten Berichte über suchtähnliche Muster und/oder Entzugssymptome im Zusammenhang mit der Einnahme klassischer serotonerger Psychedelika. Veröffentlichte Anekdoten und experimentelle Forschung am Menschen sind im Allgemeinen konsistent und zeigen, dass die psychedelische Erfahrung fast vollständig nachlässt, wenn psychedelische Dosen von LSD etwa vier Tage hintereinander eingenommen werden.

Und doch scheint die Toleranz so schnell auch wieder zu gehen, wie sie kommt. Innerhalb von weniger als einer Woche nach dem Absetzen kann die ursprüngliche Intensität der psychedelischen Erfahrung wiederentfacht werden.7 In einer frühen klinischen Studie aus den 1950er Jahren wurden psychedelische Dosen von LSD täglich für zwei bis drei Wochen oder sogar bis zu drei Monate verabreicht. Am Ende der wiederholten LSD-Dosierungen war die Toleranz so stark ausgeprägt, dass die Versuchspersonen nicht einmal merkten, dass die ForscherInnen die Droge zum Ende des Experiments durch Wasser ersetzt hatten. Außerdem traten keinerlei Entzugserscheinungen auf.8

Die meiste Forschung zur menschlichen Toleranz gegenüber LSD wurde in den 1950er und 60er Jahren durchgeführt. Während es große Einigkeit über die schnelle Entwicklung und den schnellen Rückgang der psychedelischen Toleranz gibt, gibt es immer noch viele Fragen, die seither unbeantwortet geblieben sind. In den meisten der durchgeführten Experimente wurde LSD nur wenige Tage verabreicht, meist in täglich steigenden Dosierungen oder in wiederholten, vollen psychedelischen Dosen.7 Mikrodosierung, wie sie heute praktiziert wird, war damals nicht bekannt. Daher wissen wir noch nicht, ob und wie sich eine Toleranz entwickelt, wenn LSD über Monate und Jahre jeden zweiten Tag in Mikrodosen verabreicht wird. Insbesondere die Mechanismen, durch die Toleranz gegenüber Psychedelika beim Menschen entsteht, sind noch weitgehend unentdeckt: Wenn es nicht LSD ist, das seine Eigenschaften wandelt, was ist es, das LSD im Körper inaktiv werden lässt? Was ist es, was das Gehirn tut, dass die *Pforten der Wahrnehmung* scheinbar von jetzt auf gleich verriegelt und nur wenige Tage wieder geöffnet werden?

Verriegelte Türen – Wenn LSD Seinen Interaktionspartner Im Gehirn Nicht Findet

Damit LSD das Bewusstsein verändern kann, muss es über den Blutfluss zum Gehirn transportiert werden und an Rezeptoren binden, die in die Membranen der Gehirnzellen eingebettet sind. Eine einzelne Zelle kann man sich als einen winzigen Raum im Gehirn vorstellen. Ihre Membran ist in dieser Analogie wie eine flexible Wand oder ein feines Netz, das die einzelne Zelle von anderen Zellen abgrenzt. Einen Rezeptor kann man sich als eine noch winzigere Perlenkette vorstellen, die in der Zellmembran „zusammengeknüllt" liegt, so dass ein Teil der Kette nach außen und der andere Teil ins Innere der Zelle ragt. Es gibt unzählige Rezeptoren innerhalb der Membran einer Zelle, aber der wichtigste Interaktionspartner für LSD ist der *Serotonin (5-HT) 2A-Rezeptor*.

LSD nähert sich der Zelle von außen, bindet an 5-HT2A-Rezeptoren und ermöglicht es den Rezeptoren, die dem LSD eigene Botschaft durch die Membran in die Zelle zu übertragen. Eine der höchsten Konzentrationen an 5-HT2A-Rezeptoren im Körper befindet sich in den Membranen sogenannter *Pyramidenzellen*, die die äußerste Schicht des Gehirns (d.h. die Großhirnrinde, auch Kortex genannt) besiedeln.9 Pyramidenzellen haben weitreichende Verzweigungen, welche gut geeignet sind, um sensorische, emotionale und kognitive Informationen aus dem gesamten Gehirn zu integrieren. Modellhaft wird davon ausgegangen, dass die richtige Integration entlang dieser Verzweigungen und die „Entscheidung" der Pyramidenzellen, Informationsfluss zu ermöglichen oder zu stoppen, der Schlüssel dafür ist, ob Informationen ins Bewusstsein gelangen oder diesem vorenthalten werden.10 LSD erhöht nachweislich die Reaktionsfähigkeit der kortikalen Pyramidenzellen auf eingehende Informationen,11 was dazu führt, dass sie mehr von ihrem Neurotransmitter *Glutamat* freisetzen.12 Glutamat bewirkt die Erregung anderer Neurone, was diese wiederum dazu einlädt, selbst reaktionsschneller zu werden und die Botschaft von LSD weiter zu tragen. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Verständnis ist es diese LSD-5-HT2A-Glutamat-Triade, die eines der zellulären Schlüsselprinzipien der psychedelischen Aktivität darstellt.

So weit, so gut; aber was hat das alles mit Toleranz zu tun? Angenommen, es ist tatsächlich die kortikale LSD-5-HT2A-Glutamat-Interaktion, die den Schlüssel zu den Pforten der Wahrnehmung hält. In diesem Fall könnte es ein kluger Schachzug für das Gehirn sein, diese Interaktion zu stören, um tolerant zu werden und sein ursprüngliches Gleichgewicht wiederzuerlangen. Angesichts des Mangels an Forschung am Menschen auf diesem Gebiet können mögliche Beweise für solche Interferenzen nur aus dem Tierreich gewonnen werden. Wie beim Menschen zielt LSD bei Tieren auf 5-HT2A-Rezeptoren ab, um deren Verhalten zu beeinflussen. Ratten entwickeln ähnlich wie Menschen auch eine Toleranz gegenüber LSD.7 Wenn Ratten fünf Tage lang mit LSD behandelt werden, werden sie nicht nur tolerant gegenüber den Verhaltenseffekten von LSD, sondern zeigen auch eine *Herabregulation* von 5-HT2A-Rezeptoren in der Großhirnrinde.13,14 Herabregulation bedeutet, dass die Rezeptoren internalisiert (d.h. von der Zelle „verschluckt") und dann innerhalb der Zelle abgebaut werden15,21, sodass sie keinen Bindungspartner für LSD mehr darstellen. Die entfernten Rezeptoren werden bei Absetzen von LSD jedoch schnell wieder ersetzt, so dass bei erneuter Anwendung LSD wieder an diese binden kann. Auf den ersten Blick spiegelt die bei Ratten gefundene kortikale 5-HT2A– Regulation gut den *Come-and-Go*-Charakter der Toleranz beim Menschen wider. Während jedoch bei Ratten und Menschen bereits am zweiten Tag nach der Einnahme erste Anzeichen einer Toleranz festgestellt werden können, wurde gezeigt, dass die kortikale 5-HT2A-Herabregulation erst am fünften Tag der wiederholten LSD-Gabe auftritt.13 Daher ist die 5-HT2A-Herabregulation, obwohl wichtig, möglicherweise nicht der einzige Prozess, der an der Entwicklung einer Toleranz gegenüber Psychedelika beteiligt ist.

Um herauszufinden, welche weiteren Prozesse beteiligt sein könnten, haben wir am *Institut für Pharmakologie und Toxikologie* der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg eine Studie zur Toleranz gegenüber LSD bei Ratten durchgeführt. Dabei fanden wir heraus, dass wiederholte LSD-Gabe die Bindung von Glutamat an seine Rezeptoren im Kortex toleranter Ratten beeinträchtigte und dass bestimmte Subtypen von Glutama-

trezeptoren, nämlich mGlu2/3-Rezeptoren, infolge weniger auf Stimulation reagierten.16 Interessanterweise waren diese Veränderungen im kortikalen Glutamat-System sichtbar bevor es irgendwelche Anzeichen von 5-HT2A-Regulation gab. Unsere Befunde könnten somit jene Toleranzphasen erklären helfen, die bereits vor den besagten fünf Tagen der Dauer-Behandlung festgestellt werden. Wenn wir uns die LSD-Bindung an kortikale 5-HT2A-Rezeptoren als „Funke“ vorstellen würden, könnten wir uns die nachgeschaltete Freisetzung von Glutamat (oder anderen solchen Relaissystemen) als den „Zunder“ vorstellen, der für die Verbreitung der psychedelischen Botschaft benötigt wird. In dieser Analogie kann die LSD-Toleranz also durch Ausdünnen des Zunders beginnen, lange bevor der Funke selbst gelöscht wird.

Differenzielle Toleranz – Ist Die Chronische (Mikro-)Dosierung Von LSD Unbedenklich?

Wenn es in psychedelischen Dosen und nur gelegentlich konsumiert wird, ist allgemein angenommen, dass LSD – im Vergleich zu anderen Freizeitdrogen – ein eher geringeres Toxizitätsrisiko für das Organsystem des Körpers darstellt.17 Der Konsum niedriger Psychedelika-Dosen führt zu niedrigeren Plasmaspiegeln18 und niedrigere Bindung an Rezeptoren als die Einnahme normaler oder hoher Dosen.19 Wenn also psychedelische Dosen von LSD als körperlich eher unbedenklich einzustufen sind, könnte man doch annehmen, dass niedrigere Dosen noch unbedenklicher sind. Auch wenn gegen eine solche Annahme mit Blick auf die einmalige oder kurzfristige Anwendung nichts einzuwenden ist,18,20 sollte man dennoch bedenken, dass akute Sicherheit nicht zwangsläufig mit chronischer Sicherheit gleichzusetzen ist.

In unserer Forschung zur Toleranz gegenüber LSD haben wir *Hyperthermie* (also eine Erhöhung der Körpertemperatur) und sogenannte „Wet Dog Shakes“ (ein dem Schütteln nasser Hunde ähnlichen Verhalten) bei Ratten untersucht. Dies sind zwei körperliche Reaktionen von Ratten auf LSD, die wie die psychedelische Wirkung beim Menschen durch 5-HT2A-Rezeptoren verursacht werden. Wet Dog Shakes traten weiterhin auf, wenn kleine Dosen von LSD wiederholt ein- oder zweimal täglich verabreicht wurden und ließen erst dann nach, als einige der kleinen LSD-Dosen durch mittlere Dosen ersetzt oder bei kürzerem Intervall von vier Stunden verabreicht wurden. Die von LSD ausgelöste Hyperthermie war noch hartnäckiger als Wet Dog Shakes; diese ließ erst dann nach, wenn fast alle der kleinen Dosen durch mittlere Dosen ersetzt wurden.21

Unsere Befunde in Ratten weisen auf zwei entscheidende Merkmale der LSD-Toleranz hin: Zum einen hängt die Toleranz von der Dosis und dem Einnahmeintervall ab. Je höher die Dosis und je kleiner das Intervall, desto wahrscheinlicher die Toleranz. Zweitens entsteht Toleranz gegenüber LSD im Hinblick auf unterschiedliche Effekte auf unterschiedliche Weise; ein Phänomen, das als *differentielle Toleranz* bezeichnet wird. Auch für einige der körperlichen Wirkungen von LSD beim Menschen wurde eine differentielle Toleranz festgestellt. Auswirkungen auf Körpertemperatur und Blutdruck zum Beispiel weisen eine nur unbeständige Toleranzentwicklung auf.7

Auch als Freizeit-MikrodosiererInnen zu ihren Erfahrungen befragt wurden, berichteten sie über eine Vielzahl von Nebenwirkungen. Dazu gehörten psychische Effekte wie emotionale Instabilität, Ablenkbarkeit oder Schlaflosigkeit sowie körperliche Symptome wie Kopfschmerzen oder Störungen der Wärmeregulation.22 Trotz des raschen Verschwindens der psychedelischen Effekte bei wiederholter Einnahme von LSD in voller Dosis erscheint es daher insgesamt ziemlich schwierig vorherzusagen, wie sich der Körper an eine chronische LSD-Versorgung anpasst – welche Wirkungen abnehmen, welche zunehmen und welche vielleicht erst nach längerer Einnahme auftauchen. Reinheit und Konzentration in einem typischen LSD-Blotter können variieren, KonsumentInnen halten sich möglicherweise nicht genau an die gleichen Einnahmeintervalle oder sie versuchen sogar die Dosis im Laufe der Zeit zu erhöhen. Wenn man über die Sicherheit chronischer LSD-(Mikro-)Dosierung nachdenkt, sollte man differentielle Toleranz und etwaige Unterschiede in der Verträglichkeit im Vergleich zu seltenen hohen Dosen daher nicht auf die leichte Schulter nehmen.

All dies schließt natürlich nicht aus, dass wiederholte (Mikro-)Dosierungen von LSD in einem (klinisch) überwachten Kontext sicher angewendet werden und/oder sogar therapeutisch vorteilhafte Wirkungen haben können.23,24 Es unterstreicht jedoch, dass das wissenschaftliche Verständnis der Folgen regelmäßiger und langfristiger LSD-Einnahme noch in den Kinderschuhen steckt. Kurzfristige Toleranz gegenüber LSD könnte aus relativ diskreten Anpassungen resultieren, wie z.B. 5-HT2A– und Glutamatrezeptor-Herabregulation; langfristige Anpassungen des Körpers an LSD – abhängig von Dosis, Intervall und Dauer der Einnahme – könnten jedoch weit komplizierter ausfallen.25 Weitere Forschung ist erforderlich, um mögliche Vor- und/oder Nachteile des häufigen Konsums von Psychedelika herauszuarbeiten. Zukünftige Forschung sollte sich hier nicht nur auf das Gehirn und psychologische Auswertungen beschränken, sondern auch auf andere Organe schauen, in denen Rezeptoren vorhanden sind, an die Psychedelika bevorzugt binden.

Disclaimer: Dieser Blogpost wurde von Volontären übersetzt und vom Autor korrigiert. 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!

Für Weitere Informationen

- Buchborn (2020). Tolerance to LSD and Microdosing.*ICPR*, 2020. https://www.youtube.com/watch?v=Tp8BtCaFtVY
- Buchborn (2016). Why DMT works all the time and LSD won't.*ICPR*, 2016. https://www.youtube.com/watch?v=fng6ODKvJdU

Referenzen

1. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet. 2007;369(9566):1047-53.
2. https://www.gq.com/story/micro-dosing-lsd
3. https://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/features/lsd-microdosing-trending-silicon-valley-can-it-actually-make-you-more-creative-a7580881.html
4. Fadiman J. The psychedelic explorer's guide: Safe, therapeutic, and sacred journeys: Simon and Schuster; 2011.
5. Passie T. The Science of Microdosing Psychedelics. London: Psychedelic Press; 2019.
6. Meyer JS, Quenzer LF. Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior. New York: Oxford University Press; 2018.
7. Buchborn T, Grecksch G, Dieterich DC, Höllt V. Tolerance to Lysergic Acid Diethylamide: Overview, Correlates, and Clinical Implications. In: Preedy V, editor. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. 2. San Diego: Academic Press; 2016. p. 846-58.
8. Isbell H, Belleville R, Fraser H, Wikler A, Logan C. Studies on lysergic acid diethylamide (LSD-25). I. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. AMA Arch Neurol Psychiary. 1956;76:468-78.
9. Andrade R, Weber ET. Htr2a gene and 5-HT2A receptor expression in the cerebral cortex studied using genetically modified mice. Front Neurosci. 2010;4:36.
10. Aru J, Suzuki M, Larkum ME. Cellular mechanisms of conscious processing. Trends Cogn Sci. 2020.
11.

Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. Neuropsychopharmacology. 1999;21(2):16S-23S.

12. Muschamp JW, Regina MJ, Hull EM, Winter JC, Rabin RA. Lysergic acid diethylamide and [ ]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. Brain Res. 2004;1023(1):134-40.
13. Buckholtz NS, Zhou DF, Freedman DX, Potter WZ. Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin2 receptors in rat brain. Neuropsychopharmacology. 1990;3(2):137-48.
14. Gresch PJ, Smith RL, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Behavioral Tolerance to Lysergic Acid Diethylamide is Associated with Reduced Serotonin-2A Receptor Signaling in Rat Cortex. Neuropsychopharmacology. 2005;30(9):1693-702.
15. Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT2A receptors by agonists and antagonists. Brain Res Bull. 2001;56(5):441-51.
16. Buchborn T, Schröder H, Dieterich DC, Grecksch G, Höllt V. Tolerance to LSD and DOB induced shaking behaviour: differential adaptations of frontocortical 5-HT2A and glutamate receptor binding sites. Behav Brain Res. 2015;281:62-8.
17. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? Forensic Sci Int. 2018;284:141-5.
18. Holze F, Liechti ME, Hutten NR, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide microdoses in healthy participants. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(3):658-66.
19. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. Neuropsychopharmacology. 2019;44(7):1328-34.
20. Bershad AK, Schepers ST, Bremmer MP, Lee R, de Wit H. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. Biol Psychiatry. 2019;86(10):792-800.
21. Buchborn T. Verhaltens-und molekularbiologische Untersuchungen zur Grundlage der Toleranz gegenüber serotonergen Halluzinogenen: Dissertation. OvGU; 2020.
22. Ona G, Bouso JC. Potential safety, benefits, and influence of the placebo effect in microdosing psychedelic drugs: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2020; 119: 194-203.
23. Buchborn T, Schröder H, Höllt V, Grecksch G. Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT2 signalling. J Psychopharmacol. 2014;28(6):545-52.
24. Family N, Maillet EL, Williams LT, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. Psychopharmacology (Berl). 2020;237(3):841-53.
25. Martin DA, Marona-Lewicka D, Nichols DE, Nichols CD. Chronic LSD alters gene expression profiles in the mPFC relevant to schizophrenia. Neuropharmacology. 2014;83:1-8.