

Die Effektivität von Psilocybin als Behandlungsalternative für Depression

Sophia Reyers

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Hauptteil	4
2.1 Therapieresistente Depression	4
2.1.1 Vorgehen.	4
2.1.2 Psilocybin with psychological support for treatment resistant depression: six month follow up (Carhart-Harris et al., 2018).	4
Versuchspersonen und Ablauf.	4
Messungen und psychologische Unterstützung.	5
Ergebnisse: Depression und 11D-ASC.	6
Limitationen.	6
2.2 Depression bei Krebspatienten	7
2.2.1 Vorgehen.	7
2.2.2 Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life threatening cancer: A randomized double blind trial (Griffiths et al., 2016).	7
Versuchspersonen, Ablauf und Verblindung.	7
Messungen und psychologische Unterstützung.	8
Ergebnisse: Depression und MEQ30.	9
Limitationen.	10
2.2.3 Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life threatening cancer: a randomized controlled trial (Ross et al., 2016).	10
Versuchspersonen und Ablauf.	10
Messungen.	11
Ergebnisse: Depression und MEQ30.	11
Limitationen.	11
2.3 Diskussion	11
3. Schluss	13
4. Literaturverzeichnis	14

Einleitung

Weltweit sind 322 Millionen Menschen an Depression erkrankt (WHO, 2017), dies sind mehr als 4,4% der Weltbevölkerung. Nach einer Schätzung reagieren 44% der Patienten nicht auf zwei und 33% nicht auf vier aufeinanderfolgende Therapien mit Antidepressiva (Rush et al., 2006). Derartige therapieresistente Depressionen (TRD, keine Verbesserung der Symptomatik trotz der Behandlung mit zwei verschiedenen Antidepressiva mit angebrachter Dosis über mind. sechs Wochen innerhalb der aktuellen depressiven Episode; Sackeim, 2001) führen unter anderem zu verminderter Lebensqualität und Produktivität, vermehrten Krankenhauseinweisungen (Sackeim, 2001) und einer erhöhten Suizidrate (30% der Betroffenen unternehmen mindestens einen Suizidversuch (Hantouche, Angst, & Azorin, 2010)).

Auch bei der Behandlung psychologischer Symptomatik bei Krebspatienten ist der Effekt von pharmakotherapeutischen Interventionen limitiert (Grassi, Caruso, Hammelef, Nanni, & Riba, 2014), eine Verbesserung von klinischem Leiden durch Antidepressiva ist verzögert, die Wiedererkrankungsrate ist hoch und Nebenwirkungen beeinflussen die Wirksamkeit der Behandlung (Freedman, 2010; Li, Frye, & Shelton, 2012). Bis zu 40% der Menschen, die an Krebs erkrankt sind, erfüllen die Kriterien für eine Stimmungsstörung und oft entwickeln sie chronische und klinisch signifikante Syndrome von psychosozialen Leiden mit depressiver Stimmung, Angst und reduzierter Lebensqualität als Hauptsymptome (Holland et al., 2013, Mitchell et al., 2011). Derartige Erkrankungen bei Krebspatienten sind, ähnlich den Patienten mit TRD, mit einer Reihe von negativen Konsequenzen assoziiert, wie dem Nichteinhalten der Behandlung (Arrieta et al. 2013; Colleoni et al., 2000), verlängerten Krankenhausaufenthalten (Prieto et al., 2002), reduzierter Lebensqualität (Arrieta et al. 2013; Skarstein, Aass, Fosså, Skovlund, & Dahl, 2000) sowie vermehrter Suizidalität (Shim & Park, 2012).

Laut Mahapatra und Gupta (2016) kann Psilocybin, ein natürliches Pflanzenalkaloid, das in Pilzen der Psilocybe-Gattung vorkommt, eine alternative Behandlung für Patienten mit

Depressionen darstellen. Diesen Pilze werden seit Jahrtausenden zur Heilung verwendet, wurden jedoch von der modernen Wissenschaft erst in den späten 1950ern entdeckt (Hofmann, Frey, Ott, Petrzilka, & Troxler, 1958; Hofmann, Heim, Brack, & Kobel, 1958). Psilocybin ist ein serotonerger Rezeptoragonist. Die psychedelische Droge übt ihren bewusstseinsweiternden Effekt über 5HT_{2A} Agonisten aus (Vollenweider & Kometer, 2010). Forschung mit serotonergen Psychedelika an Menschen wurde aufgrund von Bedenken bezüglich der Sicherheit vor fast drei Jahrzehnten eingestellt, welche aus dem weitverbreiteten nicht-medizinischen Konsum in den 1960er Jahren resultierten. Die kürzlich wieder aufgenommene Forschung mit Selbigen hat neue Bedingungen für die sichere Verabreichung etabliert (Johnson, Richards, & Griffiths, 2008; Studerus, Kometer, Hasler, & Vollenweider, 2011) und zeigt, dass Psychedelika sowohl Angst (Gasser et al., 2014; Grob et al., 2011) als auch depressive (Grob et al., 2011; Osorio et al., 2015) und Zwangssymptome (Moreno, Wiegand, Taitano, & Delgado, 2006), sowie Suchtverhalten (Johnson, Garcia-Romeu, Cosimano, & Griffiths, 2014; Bogenschutz et al., 2015) verringern können und dies oft bei Effekten, die nach ein oder zwei Expositionen für mehrere Monate anhalten. Gasser et al. (2014) fanden eine anhaltende Reduktion von Angst vor der Vergänglichkeit des Lebens nach einer mit LSD-assistierten Psychotherapie. Osorio et al. (2015) und Sanches et al. (2016) fanden eine Reduktion der depressiven Symptomatik bei Patienten mit wiederkehrenden Depressionen nach der Einnahme von Ayahuasca. Hendricks, Thorne, Clark, Coombs und Johnson (2015) zeigten eine Verbindung zwischen der Nutzung von Psychedelika mit sowohl niedrigerer Suizidalität als auch geringerem psychologischen Leiden. Psilocybin wird von Drogenexperten und Verbrauchern als eine der am wenigsten schädlichen und gleichzeitig hilfreichsten und nützlichsten Drogen gewertet (Carhart-Harris & Nutt, 2013; van Amsterdam, Nutt, Phillips, & van den Brink, 2015) und sowohl in klinischen als auch in Laborstudien am Menschen (Johnson et al., 2008) zeigt es ein gut etabliertes physisches und psychisches Sicherheitsprofil, wird es in einer kontrollierten Umgebung mit angebrachter Unterstützung verabreicht. Zudem macht es nicht abhängig und weist

Sucht-reduzierende Eigenschaften auf (Bogenschutz & Johnson, 2016; Krebs & Johansen, 2012; Ross, 2012). Psilocybin ruft spirituelle bzw. mystische Bewusstseinszustände hervor, die mit anhaltenden positiven Veränderungen in Kognitionen, Affekten, Verhalten und Spiritualität assoziiert sind (Doblin, 1991; Griffiths et al., 2006, 2008, 2011; Pahnke, 1963). Beispielsweise zeigte sich, dass ein gesteigertes existenzielles und spirituelles Wohlbefinden mit erhöhter Lebensqualität und verminderten Depressionen bzw. Suizidalität und Hoffnungslosigkeit bei Krebspatienten assoziiert wird (Breitbart, 2000; McClain, Rosenfeld, & Breitbart, 2003; Nelson, Rosenfeld, Breitbart, & Galiotta, 2002), während eine Verbesserung in diesen Bereichen als integraler Bestandteil der Krebsbehandlung betrachtet wird (Puchalski, 2012). Im Folgenden wird anhand von drei Studien diskutiert, ob Psilocybin eine mögliche effektive Behandlungsalternative für nicht oder nur unzureichend durch Antidepressiva behandelbare Depression darstellt. Anschließend werden mögliche psycho-spirituelle Wirkmechanismen unter Bezugnahme der Studienergebnisse diskutiert.

Hauptteil

Therapieresistente Depression (TRD)

Vorgehen. Im Folgenden werden die Durchführung und die Ergebnisse einer offenen Durchführbarkeitsstudie mit dem Ziel, die Effizienz Psilocybin-unterstützter Therapie für TRD zu untersuchen, betrachtet. Weder gab es eine Kontrollgruppe, noch waren Patienten, Untersucher, Beurteiler oder Statistiker den Versuchsbedingungen gegenüber blind. Diese Studie stellt eine Erweiterung der früher von Carhart-Harris et al. (2016) durchgeführten Studie dar.

Psilocybin with psychological support for treatment resistant depression: six month follow up (Carhart-Harris et al., 2018).

Versuchspersonen und Ablauf. An der Studie nahmen 20 Versuchspersonen (sechs davon weiblich) im Alter zwischen 27 und 62 Jahren ($M=44.1$, $SD=11$) teil, wobei 19 Teilnehmer alle Messzeitpunkte absolvierten. 15 der 20 Teilnehmer erfüllten die Kriterien für eine schwere bis sehr

schwere Depression (HAM-D Punktzahl ≥ 19) zur Baseline Messung, die übrigen fünf die einer mittelschweren Depression (HAM-D Punktzahl $\geq 14 \leq 18$). Alle Teilnehmer waren nach Sackeim (2001) therapieresistent. Der Mittelwert der Anzahl von nicht erfolgreichen Medikationen (in der gesamten Lebenszeit) betrug 4.6 (SD=2.6), mit einer maximalen Anzahl von elf. Die Dauer der depressiven Erkrankung betrug zwischen sieben und 30 Jahre (M=17.7, SD=8.4). Psilocybin wurde allen Versuchspersonen in zwei separaten Sitzungen im Abstand von sieben Tagen verabreicht. In der ersten Sitzung wurde eine niedrige, in der zweiten Sitzung (Intervention) eine hohe orale Dosis Psilocybin verabreicht (10 mg vs. 25 mg). Die Sitzungen fanden in einem ansprechend dekorierten Zimmer statt (z.B. dezente Beleuchtung), es wurde eine festgelegte Musik-Playlist gespielt und die Patienten wurden aufgefordert, sich in eine entspannte Position zu begeben. Zwei Aufsichtspersonen waren zu jedem Zeitpunkt der Sitzung anwesend.

Messungen und psychologische Unterstützung. Messungen wurden zu Beginn der Studie (als Baseline) sowie zu spezifischen Zeitpunkten nach der Intervention vorgenommen. Die primäre Zielvariable war die Mittelwertsänderung in der Stärke der selbstberichteten depressiven Symptome zwischen der Baseline und den Messungen nach der Intervention. Diese wurde durch die Fragebögen BDI (Becks Depression Inventory; Beck, 1993) und QIDS-SR 16 (16 Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology; Rush et al., 2003) erfasst, welche zur Baseline sowie zu drei bzw. sechs Zeitpunkten nach der Intervention von den Patienten ausgefüllt wurde (in einem Zeitraum von einer Woche bis sechs Monate). Außerdem wurde zur Baseline und eine Woche nach der Intervention eine klinische Untersuchung der Schwere der Depression anhand des HAM-D (Hamilton Depression Scale; Hamilton, 1960) vorgenommen. Zudem wurde die Veränderung der Werte auf dem 11D-ASC (11 Dimensions altered States of Consciousness Questionnaire; Studerus, Gamma, & Vollenweider, 2010) nach jeder Sitzung erhoben. Die psychologische Unterstützung durch einen Psychiater bestand aus einer vierstündigen Vorbereitungssitzung, sowie Unterstützung vor, während und nach der Intervention am selben Tag und einen Tag und eine Woche nach der

Intervention. Zudem wurde den Teilnehmern vermittelt, dass die Psychiater zu jedem Zeitpunkt für sie zu erreichen sind.

Ergebnisse: Depression und 11D-ASC. QIDS Depressionswerte waren relativ zur Baseline zu allen sechs Messzeitpunkten nach der Behandlung signifikant reduziert, mit den größten Effekten ($d=2.3$) nach fünf Wochen. BDI Werte waren zu allen drei Messzeitpunkten relativ zur Baseline signifikant reduziert ($d>1.4$), genauso wie HAM-D Werte nach einer Woche ($d=2.3$). Nach drei Monaten erfüllten neun Teilnehmer die Kriterien für eine klinisch signifikante Reaktion ($d=1.5$; mindestens fünfzig-prozentige Minderung der Messwerte relativ zur Baseline), vier davon die einer Symptomremission ($d=1.4$; signifikante Reaktion plus eine Punktzahl ≤ 12 auf dem BDI; Reeves, Rohan, Langenberg, Snitker, & Postolache, 2012; Riedel et al., 2010). Sechs der neun Teilnehmer zeigten nach sechs Monaten nach wie vor eine klinisch signifikante Reaktion ($d=1.6$). Mehrere Faktoren des 11D-ASC waren nach der Intervention im Vergleich zur 10mg Sitzung signifikant erhöht. Es zeigte sich ein stark negativer Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und den Veränderungen im QIDS-SR nach fünf Wochen ($r=-0.49$, $p=0.03$ bzw. $r=-0.57$, $p=0.01$).

Limitationen. Da es sich bei dieser Studie um eine kleine Durchführbarkeitsstudie handelt, können anhand der Ergebnisse sehr begrenzt Rückschlüsse über die Effizienz von Psilocybin zur Behandlung von TRD gezogen werden. Die durchweg großen Effekte ($d>0.8$) sollten aufgrund der kleinen Stichprobe mit Vorsicht interpretiert werden. Auch das Fehlen von Verblindungsmaßnahmen und einer Kontrollgruppe limitieren die Interpretationsmöglichkeiten der Ergebnisse. Es kann weder mit Sicherheit gesagt werden, ob die gefundene Veränderung durch die Intervention oder die psychologische Unterstützung oder durch andere Komponenten ausgelöst wurde, noch ist klar, welchen Einfluss die Erwartungen der Teilnehmer auf diese Veränderung hatten. Erwartungen, sowohl der Teilnehmer als auch der Beobachter, sollen einen großen Einfluss auf die qualitativen Effekte von psilocybinartigen Drogen haben (Griffiths, Richards, McCann, & Jesse, 2006; Metzner, Litwin, & Weil, 1965). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die

schnelle und anhaltende Reaktion vermutlich über eine reine Placebo-Reaktion hinausgeht (Carhart-Harris & Nutt, 2016 für eine Diskussion). Auch ist eine spontane Genesung bei Depression selten, vor allem, da die meisten Patienten für den Großteil ihres Erwachsenenlebens Depressionen berichteten.

Depression bei Krebspatienten

Vorgehen. Bei folgenden Studien von Griffiths et al. (2016) und Ross et al. (2016) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Crossover Studien. Die Autoren beider Studien verfolgen das Ziel, herauszufinden, ob Psilocybin eine effektive Behandlung für Depressionen und Angst bei Patienten mit lebensbedrohlichem Krebs darstellt. Da in dieser Arbeit die Behandlung von Depression im Mittelpunkt steht, werden die Messungen und Ergebnisse bezüglich der Angst nicht berichtet.

Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life threatening cancer: A randomized double blind trial (Griffiths et al. (2016).

Versuchspersonen, Ablauf und Verblindung. Es nahmen 51 Versuchspersonen an dieser Studie teil (davon 49% weiblich). Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 56 Jahre ($SD=1.4$). Alle hatten potentiell lebensbedrohlichen Krebs. Zudem hatten sie eine DSM IV Diagnose mit Angst und/ oder Stimmungssymptomen, wobei 69% der Teilnehmer eine depressive Verstimmung zeigten (erfüllten Kriterien für entweder eine schwere Depression, dysthymische Störung oder chronische Anpassungsstörung mit Angst und depressiver Verstimmung).

Die Teilnehmer wurden willkürlich in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt in der ersten Sitzung eine niedrige Dosis Psilocybin (ein oder drei mg/ 70kg, "Erst Niedrige Dosis" Gruppe), die andere Gruppe eine hohe Dosis (22 oder 30 mg/ 70kg, "Erst Hohe Dosis" Gruppe). Beide Dosen wurden im Verlauf der Studie reduziert. Die hohe Dosis wurde reduziert nachdem drei Teilnehmer (wovon zwei die Studie abbrachen), sie verabreicht bekommen hatten. Die niedrige Dosis wurde reduziert nachdem zwölf Teilnehmer sie verabreicht bekommen hatten. Es zeigte sich,

dass die Rate psychisch fordernder Erfahrungen bei 30mg signifikant höher ist als bei 20mg/ 70kg (Griffiths et al., 2011). Außerdem stellten sich bereits bei 5mg/ 70kg signifikante Psilocybin Effekte ein, wodurch 3mg/ 70kg möglicherweise kein inaktives Placebo mehr darstellt (Griffiths et al. 2011). Nach ca. fünf Wochen wurden in einer zweiten Sitzung die Bedingungen (hohe vs. niedrige Dosis) der beiden Gruppen jeweils vertauscht (Crossover). Die Sitzungen fanden in einem ästhetisch dekorierten Wohnzimmer statt, Teilnehmer wurden ermutigt, sich auf die Couch zu legen, eine Augenmaske zu tragen und über Kopfhörer ein Musikprogramm zu hören (in beiden Sitzungen für alle Teilnehmer dasselbe), zudem wurden sie dazu aufgefordert, auf ihre inneren Erfahrungen zu achten.

Es ist wahrscheinlich, dass Erwartungen signifikante Auswirkungen auf die Ergebnisse einer Standard Droge vs. Placebo Studie haben, wenn die verabreichte Droge einen eindeutigen Effekt hat. Aus diesen Gründen wurde eine geringe Menge Psilocybin mit einer hohen Menge Psilocybin verglichen. Die gegebenen Anweisungen verschleierten sowohl vor den Teilnehmern als auch den Beobachtern, welche Menge verabreicht werden wird. Beiden Parteien wurde erklärt, dass in beiden Sitzungen Psilocybin verabreicht werden wird, dass die Dosis von sehr niedrig bis hoch variieren kann, dass die Dosis in beiden Sitzungen gleich sein oder sich unterscheiden kann und dass mindestens eine Dosis mittel bis hoch sein wird.

Messungen und psychologische Unterstützung. Über den Zeitraum der Studie wurden 29 verschiedene Messinstrumente wiederholt eingesetzt. Im folgenden wird eine Auswahl der, für die Fragestellung relevanten, Messinstrumente dargestellt. Die Schwere der Depression wurden zu Studienbeginn (Baseline Messung), fünf Wochen nach der ersten Sitzung (am Tag der zweiten Sitzung vor der Drogeneinnahme, Messzeitpunkt 1) sowie fünf Wochen (Messzeitpunkt 2) und ungefähr sechs Monate nach der zweiten Sitzung erhoben. Selbige wurde von Kliniken anhand des GRID-HAM-D-17 (GRID Hamilton Depression Scale; Williams et al., 2008) und durch selbstberichtete Messungen anhand von HADS-D (Hospital Depression Scale; Zigmond & Snaith,

1983) und BDI (Beck, 1993) beurteilt. Nach den Sitzungen am selben Tag wurde der MEQ30 (Mystical Experience Questionnaire; Barrett, Johnson, & Griffiths, 2015) erhoben. Dieser basiert auf den von Stace (1960) definierten Dimensionen mystischer Erfahrungen. Er wurde entwickelt um das Auftreten und den Charakter individueller, diskreter und durch Psilocybin induzierter, mystischer Erfahrungen zu bestimmen (Griffiths et al., 2006; MacLean, Leoutsakos, Johnson, & Griffiths, 2012; Pahnke, 1963). Die psychologische Unterstützung bestand aus Treffen mit zwei Beobachtern (Angestellte, die bei den Sitzungen anwesend sein werden) zu jeweils mindestens zwei Zeitpunkten vor und nach den Sitzungen. Die Beobachter vermittelten dabei den Grundsatz “zu vertrauen, loszulassen und offen zu sein”.

Ergebnisse: Depression und MEQ30. Psilocybin rief große und anhaltende Effekte auf die Depression hervor. 77% bzw. 59% der “Erst Niedrige Dosis” Gruppe und 79% bzw. 71% der “Erst Hohe Dosis” Gruppe zeigten eine klinisch signifikante Reaktion bzw. Symptomremission (Signifikante Reaktion und eine Punktzahl ≤ 7 auf dem GRID-HAMD-17; Hung, Liu, Wang, Yao, & Yang, 2012) nach sechs Monaten. Sowohl HADS-D als auch BDI Werte sanken in beiden Gruppen zum ersten Messzeitpunkt signifikant ($p=0.05$), wobei sich die Werte beider Gruppen signifikant unterschieden, mit niedrigeren Werten in der “Erst Hohe Dosis” Gruppe (BDI: $p<0.01$, $d=0.81$; HADS-D: $p<0.05$, 0.56). Beide Werte sanken in der “Erst Niedrige Dosis” Gruppe zum zweiten Messzeitpunkt signifikant, relativ zum ersten Messzeitpunkt (BDI: $p<0,001$, $d=0.69$; HADS-D: $p<0.05$, $d=0.4$). Die Werte beider Gruppen zusammengefasst waren nach sechs Monaten signifikant niedriger ($p<0.001$, BDI: $d=1.63$; HADS-D: $d=1.65$). Der, nach der ersten Sitzung erfasste, Wert der mystischen Erfahrung (MEQ30) korrelierte signifikant negativ mit den Veränderungen der Werte von GRID-HAM-D-17 ($r = -0.41$), HADS-D ($r = -0.36$) und BDI ($r = -0.30$). Eine Mediationsanalyse zeigte, dass MEQ30 Werte den Effekt von Psilocybin auf HADS-D mediiert.

Limitationen. Die geringe Versuchspersonenanzahl schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zwar haben die Verblindungsmaßnahmen in dieser Studie einige der Limitationen

der vorher besprochenen Studie aufgehoben, jedoch schränkt das Crossover Design die Interpretation der Ergebnisse nach Crossover ein, da nur die Unterschiede innerhalb der Gruppe, nicht aber zwischen den Gruppen, betrachtet werden können. Auch kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die gefundenen Effekte auf die psychologische Unterstützung zurückzuführen sind. Zudem beruht das Design auf der Annahme, dass 3mg/70kg Psilocybin eine pharmakologisch inaktive Dosis ist, pharmakologische Aktivität kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass die Schwere der Depression in beiden Gruppen nach der ersten Sitzung signifikant gesunken ist spricht entweder für eine pharmakologische Aktivität von 3mg/70kg Psilocybin oder einen Placebo Effekt. Außerdem sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Schwere der Depression im Vergleich zur Baseline zwar signifikant gesunken ist, jedoch nicht alle Teilnehmer zur Baseline eine klinische Diagnose von Depression hatten.

Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life threatening cancer: a randomized controlled trial (Ross et al., 2016).

Versuchspersonen und Ablauf. Es nahmen 29 Versuchspersonen an der Studie teil (davon 62% weiblich). Fast zwei Drittel der Teilnehmer hatten fortgeschrittenen Krebs (Krebsstadium III und IV, 62%), die Übrigen hatten Krebs in einem niedrigeren Stadium. Die Mehrheit erfüllte die Kriterien für eine chronische Anpassungsstörung. Der Ablauf ist identisch zu Griffiths et al. (2016). Die Versuchsbedingungen sind jedoch verschieden: die Versuchspersonen bekamen entweder eine orale Dosis Psilocybin (0.3 mg/kg) oder Niacin, ein inaktives Placebo (250mg).

Messungen. Simultan zu Griffiths et al. (2016) wurde die Änderung der Schwere der Depression zu spezifischen Zeitpunkten vor (zur Baseline sowie jeweils ein Tag vor den Sitzungen) und nach den Sitzungen (jeweils ein Tag und sechs Wochen nach den Sitzungen sowie acht Monate nach der ersten Sitzung) anhand des BDI (Beck, 1993) gemessen, sowie der MEQ30 an den

Sitzungstagen (Barrett et al., 2015) erfasst. Es werden nicht alle, in der Studie verwendeten, Messinstrumente berichtet.

Ergebnisse: Depression und MEQ30. Psilocybin rief eine sofortige und anhaltende klinisch signifikante Reaktion auf die Messung der Depression hervor. BDI Werte waren nach den jeweiligen Psilocybin Sitzungen in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten signifikant reduziert. 80% der Teilnehmer waren sechseinhalb Monate nach der zweiten Sitzung in Remission. Die Werte auf MEQ30 korrelierten signifikant mit den Werten der Veränderungen im BDI ($r=0.49$, $p=0.01$). Eine Mediationsanalyse zeigte, dass MEQ30 Werte den Effekt von Psilocybin auf BDI signifikant mediiert.

Limitationen. Zusätzlich zu den bei Griffiths et al. (2016) genannten Limitationen wird diese Studie noch dadurch limitiert, dass keine Verblindungsmaßnahmen vorgenommen wurden. Die Kontrollgruppe war gegenüber den Versuchsbedingungen nach Crossover nicht mehr blind.

Diskussion

Sowohl Carhart-Harris et al. (2018), als auch Griffiths et al. (2016) und Ross et al. (2016) fanden bei ihren jeweiligen Patientengruppen nach einer Behandlung mit Psilocybin eine Reduktion der zur Baseline gemessenen Depression. Diese Ergebnisse entsprechen der Theorie, dass Psilocybin eine mögliche effektive Behandlungsalternative für TRD Patienten und Krebspatienten mit Depression darstellt. Die gefundenen großen Effekte zeigen sich in allen drei Studien nach kurzer Zeit (zwischen einem Tag und maximal fünf Wochen) und anhaltend (bis zu acht Monate). Neu in der Psychiatrie ist die einzelne Dosis der Medikation, die einen sofortigen antidepressiven Effekt hat, der über Wochen und Monate anhält (Ross et al., 2016). Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der besprochenen Limitationen nicht eindeutig interpretierbar. Vor allem die kleinen Stichproben schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Dieses Jahr (2020) wird eine randomisierte kontrollierte Studie mit Cross-Lagged Design durchgeführt, die die Sicherheit und Effizienz von Psilocybin zur Behandlung von TRD untersucht („Psilocybin Depression Study“,

2020). Sowohl das Design als auch die Teilnehmerzahl (n=144) heben einige der Limitationen der hier besprochenen Studien auf.

Auffällig ist der von Griffiths et al. (2016) und Ross et al. (2016) gefundene Zusammenhang zwischen der Veränderung der Depression und mystischen Erfahrungen. Es fand sich, dass Psilocybin selbige verursacht. Frühere Messungen haben gezeigt, dass derartige Erfahrungen an Sitzungstagen eine langfristig positive Veränderung in Einstellung, Stimmung, Verhalten und Spiritualität hervorsagen (Garcia-Romeu, Griffiths, & Johnson, 2014; Griffiths et al. 2008, 2011). In beiden Studien mediiert die Intensität dieser Erfahrung den therapeutischen Effekt von Psilocybin. Der verwendete MEQ30 basiert auf den von Stace (1960) definierten Dimensionen mystischer Erfahrungen: die Erfahrung von tiefem Einssein mit allem Existierenden, ein Gefühl von Heiligkeit, die Erfahrung von Wahrheit und Realität auf einem fundamentalen Level mit noetischer Qualität, tief empfundene Freude, Transzendenz von Zeit und Raum und Schwierigkeiten, die Erfahrung mit Worten zu beschreiben. Simultan hängen erhöhte Werte auf spezifischen Faktoren des 11D-ASC mit den positiven Veränderungen in der Gruppe der TRD Patienten zusammen. Deskriptiv betrachtet scheinen diese Faktoren ähnliche Dimensionen zu beschreiben, wie die von Stace (1960) definierten ("Erfahrung von Einssein", "Spirituelle Erfahrung", "Glückseliger Zustand" und "Einsichtigkeit"). All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der durch Psilocybin induzierte mystische Zustand des Bewusstseins die Behandlung von Depression positiv beeinflusst. Anhand eines qualitativen Interviews mit den TRD Patienten aus Carhart-Harris et al. (2018) sechs Monate nach der Intervention wurden zwei Veränderungsprozesse, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, identifiziert (Watts, Day, Krzanowski, Nutt, & Carhart-Harris, 2017). Erstens änderte sich das Gefühl der Patienten von Unverbundenheit (zum Selbst, anderen und der Welt) zu Verbundenheit. Zweitens änderte sich die Vermeidung (von Emotionen) zu Akzeptanz. Außerdem merkten Patienten an, dass Medikationen und kurzzeitige Gesprächstherapie das Gefühl der Unverbundenheit und Vermeidung tendenziell verstärken, während die Behandlung mit Psilocybin

Verbundenheit und Akzeptanz fördert. Auch diese Mechanismen weisen deskriptiv betrachtet eine Ähnlichkeit mit den von Stace (1960) definierten Dimensionen auf. Dies eröffnet die Möglichkeit, dass das Erlebnis des mystischen Zustandes einen langfristig positiven Effekt für die betroffenen Patienten hat, wobei derartige Spekulationen eingehender Betrachtung und Erforschung bedürfen.

Abschließend soll, anhand eines Zitats aus genanntem qualitativem Interview (Watts et al., 2017), der langzeitliche Effekt der Erfahrung mit Psilocybin mit den Worten eines Patienten wiedergegeben werden:

Now nothing is the same as it was before, things have gone downhill but not back, they've not gone back to what they were like; things are different, I am not the same, and that's hard to explain. My mood has dropped and my depression has come back and it's not very pleasant, but I feel this hope. A faith that nature will provide the treatments we need, it's all there, it grows in the ground. (S. 553)

Schluss

Auf wissenschaftlicher Ebene sind die gezeigten Ergebnisse vielversprechend und unterstützen die Hypothese, dass Psilocybin eine effektive Behandlungsalternative für Depression, die nicht oder unzureichend durch Antidepressiva behandelt werden können, darstellt. Der mystische Zustand des Bewusstseins, der durch Psilocybin induziert wird, beeinflusst die Behandlung positiv. Dennoch fordern die genannten Limitationen weitere Forschung, um derartige Aussagen fundiert treffen zu können. Betrachtet man die Ergebnisse von der Ebene der Individuen, so finden sich Menschen, die über einen langen Zeitraum ihres Lebens viel Leid erfahren haben und die, nach einer einzelnen Intervention, eine sofortige und anhaltende Verbesserung dieses Leidens erleben durften. Es liegt nun in der Verantwortung der wissenschaftlichen Forschung, die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu dieser Besserung geführt haben, zu erforschen, um die daraus resultierende Intervention zeitnah im Rahmen der Depressionstherapie anbieten zu können.

Literaturverzeichnis

- Arrieta, Ó., Angulo, L. P., Núñez-Valencia, C., Dorantes-Gallareta, Y., Macedo, E. O., Martínez-López, D., ... Oñate-Ocaña, L. F. (2013). Association of Depression and Anxiety on Quality of Life, Treatment Adherence, and Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 20(6), 1941–1948.
<https://doi.org/10.1245/s10434-012-2793-5>
- Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*, 29(11), 1182–1190. <https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
- Beck, A. T. (1993). *BDI, Beck depression inventory: Manual*. New York: Harcourt Brace & Company.
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 289–299.
<https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bogenschutz, M. P., & Johnson, M. W. (2016). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 250–258.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002>
- Breitbart, W. (2000). Depression, Hopelessness, and Desire for Hastened Death in Terminally Ill Patients With Cancer. *JAMA*, 284(22), 2907. <https://doi.org/10.1001/jama.284.22.2907>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., ... Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408.
<https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627.
[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2013). Experienced Drug Users Assess the Relative Harms and Benefits of Drugs: A Web-Based Survey. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(4), 322–328.
<https://doi.org/10.1080/02791072.2013.825034>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2016). Question-based Drug Development for psilocybin – Authors’ reply. *The Lancet Psychiatry*, 3(9), 807.
[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30217-6](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30217-6)
- Colleoni, M., Mandala, M., Peruzzotti, G., Robertson, C., Bredart, A., & Goldhirsch, A. (2000). Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *The Lancet*, 356(9238), 1326–1327. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02821-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02821-x)
- Doblin, R. (1991). Pahnke’s „Good Friday experiment“: A long-term follow-up and methodological critique. *Transpersonal Psychol*, 23(1), 1–28.
- Freedman, R. (2010). Abrupt Withdrawal of Antidepressant Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 167(8), 886–888. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050783>
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R., & Johnson, M. (2014). Psilocybin-Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(3), 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513–520. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000113>

- Grassi, L., Caruso, R., Hammelef, K., Nanni, M. G., & Riba, M. (2014). Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care: A review. *International Review of Psychiatry*, *26*(1), 44–62.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2013.842542>
- 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.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, *218*(4), 649–665. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, *187*(3), 268–283.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Griffiths, R. R., Richards, W., Johnson, M., McCann, U., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(6), 621–632.
<https://doi.org/10.1177/0269881108094300>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 71.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>

- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale For Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hantouche, E., Angst, J., & Azorin, J.-M. (2010). Explained factors of suicide attempts in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 305–308.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.032>
- Hendricks, P. S., Thorne, C. B., Clark, C. B., Coombs, D. W., & Johnson, M. W. (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 280–288.
<https://doi.org/10.1177/0269881114565653>
- Hofmann, A., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, Th., & Troxler, F. (1958). Konstitutionsaufklärung und Synthese von Psilocybin. *Experientia*, 14(11), 397–399. <https://doi.org/10.1007/bf02160424>
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., & Kobel, H. (1958). Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*, 14(3), 107–109.
<https://doi.org/10.1007/bf02159243>
- Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W. S., Buchmann, L. O., Compas, B., Deshields, T. L., ... Freedman-Cass, D. A. (2013). Distress Management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(2), 190–209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0027>
- Hung, C.-I., Liu, C.-Y., Wang, S.-J., Yao, Y.-C., & Yang, C.-H. (2012). The cut-off points of the Depression and Somatic Symptoms Scale and the Hospital Anxiety and Depression Scale in detecting non-full remission and a current major depressive episode. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 16(1), 33–40.
<https://doi.org/10.3109/13651501.2011.617456>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620.
<https://doi.org/10.1177/0269881108093587>

- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Krebs, T. S., & Johansen, P.-Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 26(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Li, X., Frye, M. A., & Shelton, R. C. (2012). Review of Pharmacological Treatment in Mood Disorders and Future Directions for Drug Development. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 77–101. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.198>
- MacLean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2012). Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *Journal for the Scientific Study of Religion*, 51(4), 721–737. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x>
- Mahapatra, A., & Gupta, R. (2016). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(1), 54–56. <https://doi.org/10.1177/2045125316676092>
- McClain, C. S., Rosenfeld, B., & Breitbart, W. (2003). Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. *The Lancet*, 361(9369), 1603–1607. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13310-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13310-7)
- Metzner, R., Litwin, G., & Weil, G. (1965). The relation of expectation and mood to psilocybin reactions: A questionnaire study. *Psychodelic Rev*, 5, 3–39.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70002-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70002-x)

- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *67*(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Nelson, C. J., Rosenfeld, B., Breitbart, W., & Galietta, M. (2002). Spirituality, Religion, and Depression in the Terminally Ill. *Psychosomatics*, *43*(3), 213–220. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.43.3.213>
- Osório, F. de L., Sanches, R. F., Macedo, L. R., dos Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., ... Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *37*(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>
- Pahnke, W. N. (1963). *Drugs and mysticism: An analysis of the relationship between psychedelic drugs and the mystical consciousness*. Cambridge: Harvard University.
- Prieto, J. M., Blanch, J., Atala, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E., & Gastó, C. (2002). Psychiatric Morbidity and Impact on Hospital Length of Stay Among Hematologic Cancer Patients Receiving Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(7), 1907–1917. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.07.101>
- Psilocybin Depression Study. (2020, Januar 12). Abgerufen 21. Februar 2020, von <https://mind-foundation.org/project/psilocybin-depression-study>
- Puchalski, C. M. (2012). Spirituality in the cancer trajectory. *Annals of Oncology*, *23*, iii49–iii55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds088>
- Reeves, G. M., Rohan, K. J., Langenberg, P., Snitker, S., & Postolache, T. T. (2012). Calibration of response and remission cut-points on the Beck Depression Inventory-Second Edition for monitoring seasonal affective disorder treatment outcomes. *Journal of Affective Disorders*, *138*(1–2), 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.003>

- Riedel, M., Möller, H.-J., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R., Bauer, M., Adli, M., ... Seemüller, F. (2010). Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(15), 1063–1068.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.006>
- Ross, S. (2012). Serotonergic Hallucinogens and Emerging Targets for Addiction Pharmacotherapies. *Psychiatric Clinics of North America*, *35*(2), 357–374.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.04.002>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rush, A. J., M. D., Trivedi, M. H., M. D., Wisniewski, S. R., Ph. D., Nierenberg, A. A., M. D., Stewart, J. W., M. D., Warden, D., Ph. D., M. B., ... Fava, M., M. D. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., ... Keller, M. B. (2003). The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, *54*(5), 573–583.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01866-8)
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, *62*(16), 10–17.
- Sanches, R. F., de Lima Osório, F., dos Santos, R. G., Macedo, L. R. H., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., ... Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of

Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology, 36(1), 77–81. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000436>

Shim, E.-J., & Park, J.-H. (2012). Suicidality and its Associated Factors in Cancer Patients: Results of a Multi-Center Study in Korea. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 43(4), 381–403. <https://doi.org/10.2190/pm.43.4.g>

Skarstein, J., Aass, N., Fosså, S. D., Skovlund, E., & Dahl, A. A. (2000). Anxiety and depression in cancer patients: relation between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 49(1), 27–34.

[https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00080-5)

Stace, W. T. (1960). *Mysticism and Philosophy*. New York, Vereinigte Staaten: Macmillan Publishers.

Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLoS ONE*, 5(8), e12412.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>

Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1434–1452.

<https://doi.org/10.1177/0269881110382466>

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

<https://doi.org/10.1177/0269881115581980>

Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651.

<https://doi.org/10.1038/nrn2884>

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology, 57*(5), 520–564.

<https://doi.org/10.1177/0022167817709585>

WHO. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organisation.

Williams, J. B. W., Kobak, K. A., Bech, P., Engelhardt, N., Evans, K., Lipsitz, J., ... Kalali, A. (2008). The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale.

International Clinical Psychopharmacology, 23(3), 120–129.

<https://doi.org/10.1097/yic.0b013e3282f948f5>

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*(6), 361–370.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

