

Psychedelika-assistierte Therapie bei Total Pain am Lebensende

Eine therapeutische Perspektive für die Zukunft?

Sivan Schipper, Jan Gärtner und Christopher Böhlke

Total Pain umfasst körperliche, psychologische, soziale und spirituelle Aspekte des Leids, welches multimodaler Therapieansätze bedarf. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zeigen bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Krankheit einen Nutzen der Psychedelika-assistierte Therapie (PAT) zur Behandlung von Angst, Depression und existentiellen Leid, welche wesentliche Aspekte von Total Pain sind. Folgend berichten wir über die Ergebnisse einer zur Publikation angenommenen Cochrane-Meta-Analyse, welche die Wirksamkeit der PAT bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen anhand der bisherigen Studienresultate analysiert hat. Zudem geben wir einen theoretischen Hintergrund über die möglichen neurobiologischen und psychologischen Wirkmechanismen der PAT.

Das Konzept Total Pain

Schmerzen sind ein häufiges und sehr belastendes Symptom im Rahmen von Tumorerkrankungen und bei anderen Palliativpatienten.^{1,2} Trotz Einhaltung der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation WHO³ und invasiver Massnahmen kann einem beträchtlichen Anteil der Betroffenen nicht ausreichend geholfen werden.⁴

Dame Cicely Saunders prägte in diesem Zusammenhang schon vor Jahrzehnten das Konzept «Total Pain».⁵ Sie beschreibt die verschiedenen unterschiedlichen Dimensionen, die den Schmerz beeinflussen. Denn neben der körperlichen Ebene sind die psychischen, sozialen, spirituellen und existentiellen Dimensionen massgeblich für das Empfinden und die Unterhaltung von Schmerz, insbesondere bei einer fortgeschrittenen, lebenslimitierenden Erkrankung⁵ sowie bei Alter, Gebrechlichkeit und Einsamkeit.⁶ Einige der für das psychische und existentielle Leid mitverantwortlichen Faktoren wurden bei Betroffenen auch im Rahmen von klinischen Studien mit PAT behandelt. Die nachfolgende Einführung in das Thema und die Darstellung der Evidenzlage geben Anlass zur Ver-



mutung, dass PAT in der Zukunft auch bei gewissen Patienten, die von Total Pain betroffen sind, eine Behandlungsoption darstellen könnte.

Angst, Depression, existentielles Leid und Demoralisation bei Menschen mit unheilbaren Krankheiten

Angst ist ein Symptom, das die Lebensqualität direkt negativ beeinflusst.⁷ Je nach Krankheit kann die Prävalenz von Angst variieren, sie liegt bei Menschen mit fortgeschrittenem Krebs zwischen 11% und 63%.⁸ Die Häufigkeit von Angst und Depression bei Menschen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Endstadium liegt sogar bei 90%.⁹ Beispiele wiederkehrender Ängste bei Menschen mit unheilbaren Krankheiten sind Ängste vor Schmerzen, vor dem Sterbeprozess, vor dem Abschied, vor Abhängigkeit und vor dem Tod. Der Denkstil ängstlicher Menschen ist durch Übergeneralisierung und Katastrophisieren gekennzeichnet.¹⁰ Angst übt einen direkten und wirkungsstarken negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Menschen mit unheilbaren Krankheiten aus.⁷

Depression ist ein Zustand niedergeschlagener Stimmung, und oft hat sie negative Auswirkungen auf Gedanken, Verhalten, Motivation, Gefühle und das eigene Wohl-

befinden.¹¹ Zu den Symptomen einer Depression gehören Anhedonie, Schlaflosigkeit, Traurigkeit, Denk- und Konzentrationsschwierigkeiten sowie Appetitveränderungen¹², aber auch Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Isolation und Selbstmordgedanken.¹³ Die Diagnose einer Depression im Kontext der Palliative Care ist schwierig. Da psychische Belastungen und situative Traurigkeit unveränderliche Bestandteile des Krankheitsverlaufs sind, werden Depressionen häufig nicht erkannt.¹⁴ Obwohl Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Schlafstörungen diagnostische Symptome einer depressiven Störung sind, können sie auch Merkmale einer angemessenen psychophysischen Anpassung an eine lebensbegrenzende Krankheit oder Teil der körperlichen Folgen der Krankheit oder deren Behandlung sein. Daher ist Trauer (als normale Reaktion) schwer von einer depressiven Störung zu unterscheiden. Depressionen sind bei unheilbar kranken Menschen ein Prädiktor für den Wunsch nach einem beschleunigten Tod.¹⁵

Existenzielles Leid ist inkonsistent definiert.¹⁶ Andere damit verbundene Begriffe sind existenzieller, spiritueller oder totaler Schmerz (Total Pain), psycho-spirituelle Not und Demoralisierung^{17,18}, wobei zwischen den einzelnen Entitäten deutliche Überschneidungen bestehen. Im Rahmen der Palliativversorgung kann ein realer, wahrgenommener oder angedrohter Verlust existenzielles Leid auslösen, wobei Verlust auf jeder Ebene (physisch, psychologisch, sozial und spirituell) auftreten kann.¹⁹ Eine Bedrohung der Integrität kann belastende Gefühle und Emotionen wie z. B. Scham, Hilflosigkeit und Todesangst auslösen.^{20–22}

Unter der *Demoralisation* versteht man ein anhaltendes Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, ein beeinträchtigtes Selbstwertgefühl und einen Mangel an Sinn im Leben aufgrund des Fehlens einer lohnenden Zukunft^{23,24}. Eine systematische Überprüfung von Menschen, die an Krebs in allen Stadien leiden, ergab eine Gesamtprävalenz von signifikanter Demoralisation von 13 % bis 18 %.²⁵ Die Prävalenz der Demoralisation könnte auf über 50 % steigen, wenn der Tod näher rückt und die Belastung durch die Symptome zunimmt.^{23,24}

Psychedelische Substanzen, eine Einführung

Psychedelika können in vier verschiedene Klassen unterteilt werden, und sie unterscheiden sich durch ihren pharmakologischen Wirkmechanismus und ihre chemische Struktur:²⁶ 1. Serotonin-2A-Rezeptor (5-HT_{2A})-Agonisten wie Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin und N,N-Dimethyltryptamin (DMT), oft als klassische Halluzinogene oder Psychedelika bezeichnet; 2. gemischte Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer und -Freisetzer wie 3,4-Methyldioxyamphetamin (MDMA), auch als Empathogene oder Entaktogene bezeichnet; 3. N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten wie Ketamin und Dextromethorphan (DXM), auch bekannt als dissoziative Anästhetika; und 4. atypische Hallu-

zinogene wie der Kappa-Opioid-Rezeptoragonist Salvorin A, das Indol-Alkaloid Ibogain, Anticholinergika wie Atropin und Datura sowie Cannabis. Einige Länder, darunter auch die Schweiz, erlauben den begrenzten medizinischen Einsatz von Psychedelika bei Patienten, die an therapieresistenten Störungen leiden (Limited Use).^{27,28} Ebenso haben mehrere US-Bundesstaaten sowie Länder wie Kanada und Jamaika ihren Weg in Richtung Entkriminalisierung und Legalisierung begonnen.²⁹ Andere Länder, z. B. Portugal und die Niederlande, stellen den persönlichen Gebrauch einiger Psychedelika nicht unter Strafe und Australien war das erste Land weltweit, das den Einsatz von Psychedelika zur Behandlung einiger psychischer Erkrankungen genehmigte.

Die Psychedelika-assistierte Therapie (PAT)

Im Gegensatz zur Verwendung herkömmlicher Psychopharmaka, die normalerweise täglich eingenommen werden, werden Psychedelika insgesamt nur einmal oder wenige Male, meist in einem therapeutischen und/oder zeremoniellen Kontext verabreicht. Die PAT besteht aus drei zeitlich aufeinanderfolgenden Phasen: Vorbereitung, psychedelische Erfahrung und Integration.³⁰ Während der Vorbereitungsphase werden die Intentionen und das Ziel der PAT besprochen, und es wird eine therapeutische Allianz und ein Vertrauensverhältnis zwischen Patient und ausgebildetem Therapeut aufgebaut. Zudem erfolgt eine ausführliche Aufklärung über die Substanz, die Art der Erfahrung und die möglichen akut auftretenden Wirkungen und Nebenwirkungen. Ausserdem wird ausführlich diskutiert, was für körperliche Interventionen wie z. B. Händehalten, Auflegen einer Hand auf die Schulter, etc. gewünscht oder eben nicht gewünscht sind. Während der zweiten Phase, der eigentlichen Substanzsitzung nimmt der Patient eine psychedelische oder entaktogene Substanz in Anwesenheit eines oder mehrerer Therapeuten ein, deren Aufgabe es ist, den Patienten während der gesamten Erfahrung ungerichtet zu unterstützen. Auch Gruppentherapiesitzungen mit mehreren Patienten gleichzeitig sind gängig. Je nach Substanz dauert die Therapiesitzung einen ganzen Tag an. Die Substanzsitzung findet in einer angenehmen und ruhigen Umgebung und Atmosphäre statt. Der Patient liegt auf einer Couch oder einem Bett. Der Therapeut bietet dem Patienten oft eine Augenmaske und Musik an, dies dient der Förderung der Introspektion, was das letztendliche Ziel der PAT ist.³¹ Aus diesem Grund wird so wenig wie möglich verbal kommuniziert, der Therapeut ist präsent, vermittelt Sicherheit und hält den Raum. In der dritten Phase, nach der psychedelischen Erfahrung, erfolgt die Integration der Erfahrung in das Leben des Patienten. Hier wird der Schwerpunkt auf die persönliche Bedeutung der Erfahrung gelegt und darauf, wie der Patient die gewonnenen Erkenntnisse in sein tägliches Leben integrieren kann, einschliesslich neuer Bedeutungen, Perspektiven, Einstellungen und Verhaltensweisen.³²

Mögliche Wirkmechanismen

Die psychedelische Erfahrung ist gekennzeichnet durch veränderte somatosensorische, visuelle, auditive und propriozeptive Empfindungen. Beispielsweise können 5-HT_{2A}-Agonisten die Sinneswahrnehmung und den Affekt intensivieren, die mentale Vorstellungskraft stärken, sowie auch Denkprozesse verändern.^{33,34} Psychedelische Erfahrungen schwächen die Ego-Identifikation und die Ego-Grenzen und vermitteln somit eine einzigartige und reichhaltige Möglichkeit zur Selbstreflexion.^{35,36} Diese Substanzen sind jedoch nicht ohne Risiko: Patienten können unter Substanz Einfluss in Zustände erhöhter Vulnerabilität und Suggestibilität kommen, was ein hohes Mass an Integrität und Achtsamkeit des Therapeuten bedarf. Für den Erfolg einer psychedelischen Erfahrung massgeblich ist somit das Zusammenspiel aus dem mentalen Zustand des Patienten («Set») und seiner Umgebung («Setting»)³⁷, wozu auch der Therapeut gehört.

Neurobiologische Mechanismen

Klassische Psychedelika wie LSD und Psilocybin entfalten ihre Hauptwirkung über die Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Die Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors in einer therapeutischen Umgebung kann die kognitive Flexibilität erhöhen, kreatives Denken erleichtern, die Neuroplastizität fördern, die Stresstoleranz erhöhen und die Stimmung verbessern und dadurch Depressionen und Angstzustände reduzieren.³⁸ Durch die vorübergehende Schaffung eines neuroplastischen (entropischen, unvorhersehbaren) Gehirnzustands wird das Gehirn in die Lage versetzt, sich anzupassen, zu verändern und zu re-kalibrieren. Psychedelika können die funktionelle Konnektivität in und zwischen bestimmten Gehirnetzwerken erhöhen, während sie andere entkoppeln, was die Integrität des Default Mode Network beeinträchtigt, das vermutlich ein neurologisches Funktionskorrelat für das Selbstgefühl ist.^{39,40} Das Default Mode Network ist bei verschiedenen Pathologien wie Depressionen, Angstzuständen und posttraumatischen Belastungsstörungen sowie bei chronischen Schmerzstörungen dauerhaft überaktiviert.⁴¹ Die Hemmung des Default Mode Networks durch Psychedelika ermöglicht es dem «festgefahrenen», pathologisch selbstreferenziellen Gehirn, sich zu befreien und neue Assoziationen mit anderen, stärker umweltbezogenen Gehirnbereichen herzustellen. Dadurch ist das Gehirn in der Lage, die Selbstreferenz zu verringern und die verlorene Beziehung zur Umwelt wiederherzustellen.⁴²

Psychologische Mechanismen

Interessanterweise wird häufig von langanhaltenden psychologischen Veränderungen nach nur einer einzigen oder wenigen Einnahme von Psychedelika berichtet.⁴³ Einige Studien deuten darauf hin, dass die positiven psychologi-

schen Effekte von Psychedelika hauptsächlich durch positive Persönlichkeitsveränderungen wie z.B. zunehmende Offenheit vermittelt werden.⁴⁴ Ein weiterer wichtiger Aspekt der psychedelischen Erfahrung kann die tiefgreifende spirituelle und mystische Natur einer Erfahrung sein.⁴⁵ Menschen, die unter Angstzuständen, Depressionen oder existentiellen Leid leiden und lebensbedrohlich erkrankt sind, erwarten häufig Negatives. Psychedelika können diese negative Erwartung aufweichen, indem sie den Menschen ermöglichen, sich der Freuden des gegenwärtigen Augenblicks bewusster zu werden.⁴⁶ Qualitative Studien zeigen auf, dass die PAT sogar zu einer Überwindung oder Transzendenz der (Todes-)Angst verhelfen kann.⁴⁷ Durch die Intensivierung der Affektivität und die Schwächung der Ego-Grenzen kann eine PAT zudem als «Öffner» wirken, der den Patienten «tiefere» Einsichten und perspektivenverändernde Ansichten ermöglicht.⁴⁸ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wirkung der PAT nicht auf die alleinige Wirkung des Medikaments beschränkt ist, sondern vielmehr auf Erkenntnissen und Erinnerungen beruht, die durch die einzigartige Phänomenologie der psychedelischen Erfahrung vermittelt werden und die Möglichkeit bieten, neue Perspektiven in Bezug auf die Natur des Selbst, des Todes und des Bewusstseins zu entdecken.

Evidenzlage

Die Evidenz der PAT zur Behandlung von Angst, Depression und existentiellen Leid wurde durch die Autoren dieses Artikels in einem zur Publikation angenommen Cochrane Review analysiert.⁴⁹ Diese systematische Untersuchung hatte zum Ziel, alle verfügbaren Erkenntnisse zur PAT bei Erwachsenen mit lebensbedrohlichen Krankheiten zusammenzufassen. Wir identifizierten sechs hochwertige (prospektive, kontrollierte, randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete) klinische Studien, die den Einsatz von LSD, Psilocybin oder MDMA bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung zur Behandlung von Angstzuständen, Depressionen und existenziellen Leid untersuchten.⁵⁰⁻⁵⁵ Diese rekrutierten insgesamt 149 Erwachsene. Die meisten Studien hatten einen Nachbeobachtungszeitraum von sechs bis zwölf Monaten. Gemäss dieser Daten führt die PAT mit den klassischen Psychedelika Psilocybin und LSD im Vergleich zum Placebo zu einer Verringerung von Angstzuständen und zu einer Reduktion von Depressionen. Jedoch sind diese Daten aufgrund der kleinen Studienpopulation mit grosser Vorsicht zu geniessen, und die Evidenz muss als unsicher eingestuft werden; d.h. zukünftige Studien könnten die Schlussfolgerung noch ändern. Für PAT mit MDMA zur Verringerung von Angst und Depression gibt es nur eine einzige Studie⁵⁵ mit Tendenz zu einer Reduktion von Angst und Depression, aber Konfidenzintervallen, die «keinen Effekt» mit einschliessen. Wichtig in diesem Kontext zu erwähnen ist, dass die verabreichten Medikamente nur wenige und transiente und höchstens leichte bis mittelschwere Neben-

wirkungen verursachen, und weder psychische noch physische langanhaltende Schäden beschrieben wurden. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren erhöhter Blutdruck, Übelkeit, Angstzustände (v.a. in der Anfangsphase der Substanzwirkung), emotionale Belastungen und Psychose-ähnliche Symptome (z.B. (Pseudo)-Halluzinationen). Sämtliche Nebenwirkungen waren komplett rückgängig, sobald die Wirkung des Medikaments nachliess.

Schlussfolgerung

Psychedelika-assistierte Therapie mit klassischen Psychedelika (Psilocybin, LSD) könnte künftig eine Option zur Behandlung von gewissen Patienten mit Total Pain darstellen. Grund für diese Annahme ist, dass PAT als wirksame Therapie zur Behandlung von Faktoren, die massgeblich für Total Pain sein können (Angst, Depression und existenzielles Leid), bei Patienten mit einer lebenslimitierenden Erkrankung erfolgreich eingesetzt wurde. Aufgrund der kleinen Stichprobengrössen in den Metaanalysen und der geringen bis sehr geringen Beweissicherheit sollten diese Ergebnisse im Hinblick auf die Generalisierbarkeit aktuell jedoch noch mit Vorsicht interpretiert werden. PAT ist wahrscheinlich eine sichere Therapieform, sofern sie in einem medizinischen Umfeld durchgeführt und von geschulten Therapeuten begleitet wird. Es sind mehr Studien mit grösseren Stichproben erforderlich.

An mehreren Standorten (z.B. Spital Uster, Palliativzentrum Basel) in der Schweiz wird bei Patienten mit entsprechender Indikation Psychedelika-assistierte Therapie inner- und ausserhalb vom klinischen Studienkontext angeboten. Bei Rückfragen stehen die Autoren dieses Artikels gerne zur Verfügung.

Anmerkung; Zur besseren Lesbarkeit wurde in diesem Artikel das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Literatur

- Van Den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070–1090. e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
- Corsi N, Roberto A, Cortesi L, Nobili A, Mannucci PM, Corli O. Prevalence, characteristics and treatment of chronic pain in elderly patients hospitalized in internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2018;55:35–39. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.031
- World Health Organization. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization; 2018. Accessed July 29, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/279700>
- Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV «real life» trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1107–1115. doi:10.1093/annonc/mdw097
- Clark D. «Total pain», disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–1967. *Soc Sci Med*. 1999;49(6):727–736. doi:10.1016/S0277-9536(99)00098-2
- Total Pain in der Palliativen Geriatrie - 2024 - Vom Umgang mit dem existenziellen Schmerz im hohen Alter | Hogrefe. Accessed July 29, 2024. <https://www.hogrefe.com/ch/shop/total-pain-in-der-palliativen-geriatrie-97685.html>
- Smith EM, Gomm SA, Dickens CM. Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2003;17(6):509–513. doi:10.1191/0269216303pm781oa
- Austin P, Wiley S, McEvoy PM, Archer L. Depression and anxiety in palliative care inpatients compared with those receiving palliative care at home. *Palliat Support Care*. 2011;9(4):393–400. doi:10.1017/S1478951511000411
- Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55(12):1000–1006. doi:10.1136/thorax.55.12.1000
- Roth AJ, Massie MJ. Anxiety and its management in advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007;1(1):50–56. doi:10.1097/SPC.0b013e32813aeb23
- de Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(5):544–562. doi:10.1017/S2045796018000227
- Clarke DM, Kissane DW, Trauer T, Smith GC. Demoralization, anhedonia and grief in patients with severe physical illness. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2005;4(2):96–105.
- Symptoms – Clinical depression. nhs.uk. Published February 15, 2021. Accessed June 21, 2022. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/clinical-depression/symptoms/>
- Rayner L, Loge JH, Wasteson E, Higginson IJ, EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative. The detection of depression in palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(1):55–60. doi:10.1097/SPC.0b013e328326b59b
- Chochinov HM, Tataryn D, Clinch JJ, Dudgeon D. Will to live in the terminally ill. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9181):816–819. doi:10.1016/S0140-6736(99)80011-7
- Boston P, Bruce A, Schreiber R. Existential suffering in the palliative care setting: an integrated literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(3):604–618. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.05.010
- Best M, Aldridge L, Butow P, Olver I, Webster F. Conceptual analysis of suffering in cancer: a systematic review. *Psychooncology*. 2015;24(9):977–986. doi:10.1002/pon.3795
- Saunders C. Into the Valley of the Shadow of Death: A Personal Therapeutic Journey. eweb:170517. Published December 21, 1996. Accessed June 22, 2022. <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/898833>
- Wilson KG, Chochinov HM, McPherson CJ, et al. Suffering with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(13):1691–1697. doi:10.1200/JCO.2006.08.6801
- Philipp R, Mehnert A, Müller V, Reck M, Vehling S. Perceived relatedness, death acceptance, and demoralization in patients with cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(6):2693–2700. doi:10.1007/s00520-019-05088-2
- Vehling S, Mehnert A. Symptom burden, loss of dignity, and demoralization in patients with cancer: a mediation model. *Psychooncology*. 2014;23(3):283–290. doi:10.1002/pon.3417
- Vehling S, Kissane DW. Existential distress in cancer: Alleviating suffering from fundamental loss and change. *Psychooncology*. 2018;27(11):2525–2530. doi:10.1002/pon.4872
- Bovero A, Botto R, Adriano B, Opezzo M, Tesio V, Torta R. Exploring demoralization in end-of-life cancer patients: Prevalence, latent dimensions, and associations with other psychosocial variables. *Palliat Support Care*. 2019;17(5):596–603. doi:10.1017/S1478951519000191
- Vehling S, Tian Y, Malfitano C, et al. Attachment security and existential distress among patients with advanced cancer. *J*

- Psychosom Res. 2019;116:93-99. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.11.018
25. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Burney S. A systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: a decade of research. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(3):595–610. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.07.008
 26. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical Applications of Hallucinogens: A Review. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016;24(4):229–268. doi:10.1037/pha0000084
 27. Oehen P, Gasser P. Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. *Front Psychiatry.* 2022;13:863552. doi:10.3389/fpsy.2022.863552
 28. Schmid Y, Gasser P, Oehen P, Liechti ME. Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2021;35(4):362–374. doi:10.1177/0269881120959604
 29. Cormier Z. The Brave New World of Legalized Psychedelics Is Already Here. Published online March 21, 2022. Accessed June 23, 2022. <https://www.thenation.com/article/society/legal-drugs-psychedelics-corporate/>
 30. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):391–410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035
 31. Mithoefer MC. A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Published online 2016:75.
 32. Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol.* 2018;9:733. doi:10.3389/fphar.2018.00733
 33. Holze F, Ley L, Müller F, et al. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(6):1180–1187. doi:10.1038/s41386-022-01297-2
 34. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264–355. doi:10.1124/pr.115.011478
 35. Grof S. LSD Psychotherapy. Hunter House; 1980.
 36. Leuner H. Die Experimentelle Psychose. Vol 95. Springer Berlin Heidelberg; 1962. doi:10.1007/978-3-642-86258-8
 37. Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2016;30(12):1259–1267. doi:10.1177/0269881116677852
 38. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2017;31(9):1091–1120. doi:10.1177/0269881117725915
 39. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 4):1265–1283. doi:10.1093/brain/awq010
 40. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(17):4853–4858. doi:10.1073/pnas.1518377113
 41. Otti A, Gündel H, Wohlschläger A, Zimmer C, Sorg C, Noll-Husong M. «Default-mode»-Netzwerk des Gehirns: Neurobiologie und klinische Bedeutung. *Nervenarzt.* 2012;83(1):16–24. doi:10.1007/s00115-011-3307-6
 42. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(6):2138–2143. doi:10.1073/pnas.1119598109
 43. Schmid Y, Liechti ME. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):535–545. doi:10.1007/s00213-017-4733-3
 44. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2011;25(11):1453–1461. doi:10.1177/0269881111420188
 45. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187(3):268–283. doi:10.1007/s00213-006-0457-5
 46. Richards W, Grof S, Goodman L, Kurland A. LSD-assisted psychotherapy and the human encounter with death. *J Transpers Psychol.* 1972;4(2):121–150.
 47. Grob CS, Bossis AP, Griffiths RR. Use of the Classic Hallucinogen Psilocybin for Treatment of Existential Distress Associated with Cancer. In: Carr BI, Steel J, eds. *Psychological Aspects of Cancer.* Springer US; 2013:291–308. doi:10.1007/978-1-4614-4866-2_17
 48. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2015;29(1):57–68. doi:10.1177/0269881114555249
 49. Schipper S, Nigam K, Piechotta V, et al. Psychedelic/entactogen-assisted therapy for treatment of anxiety, depression and existential distress in adult palliative care. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(11). doi:10.1002/14651858.CD015383
 50. Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(7):513–520. doi:10.1097/NMD.000000000000113
 51. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, 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 (Oxf).* 2016;30(12):1181–1197. doi:10.1177/0269881116675513
 52. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(1):71. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
 53. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biol Psychiatry.* 2023;93(3):215–223. doi:10.1016/j.biopsych.2022.08.025
 54. Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2016;30(12):1165–1180. doi:10.1177/0269881116675512
 55. Wolfson PE, Andries J, Feduccia AA, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):20442. doi:10.1038/s41598-020-75706-1



**Dr. med. Sivan Schipper,
MSc Palliative Care**

Facharzt für Innere Medizin,
Interdisziplinärer Schwerpunkt
Palliativmedizin (SIWF)
Schmerztherapie SPS,
Leitender Arzt Medizin und ärztlicher
Leiter Palliative Care Spital Uster
Department für Innere Medizin

sivan.schipper@spitaluster.ch
ORCID: 0009-0004-3232-914X



Prof. Dr. med. Jan Gärtner

Facharzt für Anästhesiologie (FMH),
Interdisziplinärer Schwerpunkt
Palliativmedizin,
Spezielle Schmerztherapie (D)
Palliativzentrum Basel
Department für Klinische Forschung
Universität Basel,
Fakultät Humanmedizin, Universität
Basel

jan.gaertner@pzh.ch
ORCID: 0000-0002-1176-3164



**PD Dr. med. Christopher Böhlke,
MSc Palliative Care**

Facharzt für Innere Medizin
und Nephrologie (D),
Interdisziplinärer Schwerpunkt
Palliativmedizin (SIWF)
Palliativzentrum Basel,
Department für Klinische Forschung
Universität Basel

christopher.boehlke@unibas.ch
ORCID: 0000-0002-6985-0201

Thérapie assistée par psychédéliques en cas de «total pain» en fin de vie

Une perspective thérapeutique pour l'avenir? (Résumé)

Sivan Schipper, Jan Gärtner et Christopher Böhlke

«**T**otal pain» (la souffrance globale) englobe les aspects physiques, psychologiques, sociaux et spirituels de la souffrance qui nécessitent des approches thérapeutiques multimodales. Des essais contrôlés randomisés (ECR) montrent, chez des patients souffrant d'une maladie mettant leur vie en danger, un avantage de la thérapie assistée par psychédéliques (TAP) pour le traitement de l'anxiété, de la dépression et de la souffrance existentielle, qui sont des aspects essentiels de la souffrance globale. Contrairement à l'utilisation de psychotropes traditionnels, qui sont généralement pris quotidiennement, les psychédéliques ne sont administrés la plupart du temps qu'une seule fois ou que quelques fois, généralement dans un contexte thérapeutique et/ou cérémoniel. La TAP se compose de trois phases qui se succèdent dans le temps: préparation, expérience psychédélique et intégration. Pendant la phase de préparation, les intentions et le but de la TAP sont discutés, et une alliance thérapeutique et une relation de confiance sont établies entre le patient et le thérapeute qualifié. En outre, des informations détaillées sont fournies sur la substance, le type d'expérience et les éventuels effets aigus et secondaires qui peuvent survenir. De plus, on discute en détail des interventions physiques souhaitées ou non, par exemple tenir la main, pose d'une main sur l'épaule, etc. Au cours de la deuxième phase, la séance de prise de substance proprement dite, le patient prend une substance psychédélique ou entactogène en présence d'un ou de plu-

eurs thérapeutes dont le rôle consiste à apporter un soutien non dirigé au patient tout au long de l'expérience. Les séances de thérapie de groupe avec plusieurs patients en même temps sont également courantes. Selon la substance, la séance de thérapie peut durer une journée entière. La séance de prise de substance se déroule dans un environnement et une atmosphère agréables et calmes. Le patient est allongé sur un canapé ou un lit. Le thérapeute propose souvent au patient un masque pour les yeux et de la musique, ceci afin de favoriser l'introspection, ce qui est le but ultime de la TAP. Pour cette raison, on communique verbalement le moins possible, le thérapeute est présent, transmet la sécurité et veille au bon déroulement. Dans la troisième phase, après l'expérience psychédélique, l'expérience est intégrée dans la vie du patient. L'accent est mis ici sur la signification personnelle de l'expérience et sur la manière dont le patient peut intégrer les connaissances acquises dans sa vie quotidienne, y compris de nouvelles significations, perspectives, attitudes et comportements.

L'expérience psychédélique se caractérise par des sensations somatosensorielles, visuelles, auditives et proprioceptives modifiées. Les expériences psychédéliques affaiblissent l'identification et les limites du moi, fournissant ainsi une occasion unique et riche de réflexion sur soi. Ces substances ne sont toutefois pas sans risque: sous l'influence de celles-ci, les patients peuvent se retrouver dans des états de vulnérabilité et de suggestibilité accrus,

ce qui requiert un haut degré d'intégrité et d'attention de la part du thérapeute.

Les psychédéliques classiques tels que le LSD et la psilocybine déploient leurs principaux effets via l'activation du récepteur 5-HT_{2A}. Son activation dans un environnement thérapeutique peut augmenter la flexibilité cognitive, faciliter la pensée créative, favoriser la neuroplasticité, augmenter la tolérance au stress et améliorer l'humeur, réduisant ainsi la dépression et les états d'anxiété. En créant temporairement un état cérébral neuroplastique (entropique, imprévisible), le cerveau est capable de s'adapter, de changer et de se recalibrer. Les psychédéliques peuvent augmenter la connectivité fonctionnelle dans et entre certains réseaux cérébraux, tout en en découplant d'autres. Cela permet au cerveau «dans l'impasse», pathologiquement autoréférentiel, de se libérer et d'établir de nouvelles associations avec d'autres zones du cerveau davantage liées à l'environnement. Le cerveau est ainsi en mesure de réduire l'autoréférence et de rétablir la relation perdue avec l'environnement.

Il est intéressant de noter que des changements psychologiques durables sont souvent rapportés après une seule ou quelques prises de psychédéliques, tels que des changements positifs de la personnalité, par exemple une ou-

verture d'esprit croissante. Un autre aspect important de l'expérience psychédélique peut être la nature profondément spirituelle et mystique d'une expérience. Les personnes qui souffrent d'anxiété, de dépression ou de souffrance existentielle et dont la vie est menacée par une maladie s'attendent souvent à des choses négatives. Les psychédéliques peuvent atténuer ces attentes négatives en permettant aux personnes de devenir plus conscientes des joies du moment présent.

La TAP avec des psychédéliques classiques (psilocybine, LSD) pourrait constituer à l'avenir une option pour le traitement de certains patients souffrant de «total pain» (souffrance globale). Il s'agit probablement d'une forme de thérapie sûre, à condition qu'elle soit réalisée dans un environnement médical et accompagnée par des thérapeutes qualifiés. Davantage d'études avec des échantillons plus importants sont nécessaires. Sur plusieurs sites en Suisse (par exemple l'Hôpital d'Uster, le Centre de soins palliatifs de Bâle), la thérapie assistée par psychédélique est proposée aux patients présentant une indication appropriée, dans le cadre ou en dehors du contexte des études cliniques. Les auteurs de cet article se tiennent volontiers à votre disposition en cas de questions.

Annonce



HomeCare
Votre partenaire avec des années d'expertise dans les soins palliatifs



Nos prestations

- Conseils individuels et personnalisés
- Formation par nos spécialistes diplômés
- Service de piquet 24h/24 pour les personnes concernées avec des traitements contre la douleur, des perfusions et/ou des antibiotiques ainsi qu'avec de la nutrition entérale et/ou parentérale
- Offre de produits de différents fabricants
- Commandes et livraisons simples en 24 h
- Livraison régulière du matériel à l'adresse souhaitée par notre propre logistique
- Facturation directement auprès des caisses et des offices de l'AI
- Guides d'informations dans différentes langues nationales

Nous sommes à votre disposition à tout moment et nous nous occupons personnellement de vos besoins.

HomeCare bichsel


Laboratorium
Dr. G. Bichsel AG
www.bichsel.ch

Terapia assistita da psichedelici per il «Total Pain» al termine della vita

Una prospettiva terapeutica per il futuro? (Riassunto)

Sivan Schipper, Jan Gärtner e Christopher Böhlke

Il «Total Pain» comprende aspetti fisici, psicologici, sociali e spirituali della sofferenza che richiedono approcci terapeutici multimodali. Studi controllati randomizzati (RCT) mostrano un beneficio della terapia assistita da psichedelici (PAT) per il trattamento dell'ansia, della depressione e della sofferenza esistenziale nei pazienti con una malattia potenzialmente letale: sono questi tutti aspetti essenziali del «Total Pain». A differenza degli psicofarmaci convenzionali, che di solito vengono assunti quotidianamente, gli psichedelici vengono somministrati solo una o poche volte in totale, di solito in un contesto terapeutico e/o cerimoniale. Il PAT consiste in tre fasi successive: preparazione, esperienza psichedelica e integrazione. Durante la fase di preparazione, si discutono le intenzioni e l'obiettivo del PAT e si stabilisce un'alleanza terapeutica e un rapporto di fiducia tra il paziente e il terapeuta qualificato. Inoltre, vengono fornite informazioni dettagliate sulla sostanza, sul tipo di esperienza e sui possibili effetti acuti e collaterali. Si discute anche in modo dettagliato su quali interventi fisici sono desiderati o meno, come tenersi per mano, appoggiare una mano sulla spalla, ecc. Durante la seconda fase, la seduta vera e propria con la sostanza, il paziente ingerisce una sostanza psichedelica o entactogena in presenza di uno o più terapeuti, il cui ruolo è quello di fornire un supporto non direttivo al paziente durante l'intera esperienza. Sono frequenti anche le sessioni di terapia di gruppo con più pazienti contemporaneamente. A seconda della sostanza, la sessione di terapia dura un'intera giornata. La seduta sotto effetto della sostanza si svolge in un ambiente e in un'atmosfera piacevoli e tranquilli. Il paziente si sdraia su un divano o su un letto. Spesso il terapeuta offre al paziente una maschera per gli occhi e della musica per incoraggiare l'introspezione, che è l'obiettivo finale del PAT. Per questo motivo, la comunicazione verbale è ridotta al minimo; il terapeuta è presente, trasmette sicurezza e mantiene lo spazio. Nella terza fase, dopo l'esperienza psichedelica, avviene l'integrazione dell'esperienza nella vita del paziente. L'attenzione si concentra sul significato personale dell'esperienza e sul modo in cui il paziente può integrare le conoscenze acquisite nella sua vita quotidiana, compresi nuovi significati, prospettive, atteggiamenti e comportamenti.

L'esperienza psichedelica è caratterizzata da alterazioni delle sensazioni somatosensoriali, visive, uditive e propriocettive. Le esperienze psichedeliche attenuano l'identificazione dell'ego e i suoi confini, offrendo un'opportunità unica e ricca di riflessione su sé stessi. Tuttavia, queste

sostanze non sono prive di rischi: i pazienti sotto l'effetto di queste sostanze possono entrare in stati di maggiore vulnerabilità e suggestionabilità, il che richiede un alto grado di integrità e attenzione da parte del terapeuta.

Gli psichedelici classici, come l'LSD e la psilocibina, esercitano il loro effetto principale attraverso l'attivazione del recettore 5-HT_{2A}. La sua attivazione in un ambiente terapeutico può aumentare la flessibilità cognitiva, facilitare il pensiero creativo, promuovere la neuroplasticità, aumentare la tolleranza allo stress e migliorare l'umore, riducendo così la depressione e l'ansia. Creando temporaneamente uno stato cerebrale neuroplastico (entropico, imprevedibile), il cervello è in grado di adattarsi, cambiare e ricalibrarsi. Le sostanze psichedeliche possono aumentare la connettività funzionale all'interno e tra determinate reti cerebrali, mentre altre vengono scollegate. Ciò consente al cervello patologicamente autoreferenziale e «bloccato» di liberarsi e di creare nuove associazioni con altre aree cerebrali maggiormente legate al proprio contesto. In questo modo il cervello è in grado di ridurre l'autoreferenzialità e ripristinare la relazione perduta con l'ambiente circostante.

È interessante notare che già dopo solo una o poche dosi di psichedelici vengono spesso riportati cambiamenti psicologici di lunga durata, come ad esempio cambiamenti positivi della personalità o una maggiore apertura mentale. Un altro aspetto importante dell'esperienza psichedelica può essere la profonda natura spirituale e mistica dell'esperienza. Le persone che soffrono di ansia, depressione o sofferenza esistenziale e che hanno malattie potenzialmente letali spesso si aspettano cose negative. Gli psichedelici possono attenuare questa aspettativa negativa permettendo alle persone di diventare più consapevoli delle gioie del momento presente.

La PAT con psichedelici classici (psilocibina, LSD) potrebbe in futuro rappresentare un'opzione per il trattamento di alcuni pazienti che soffrono di «Total Pain». Si tratta probabilmente di una forma di terapia sicura, a condizione che venga effettuata in un ambiente medico e accompagnata da terapeuti qualificati. Sono necessari più studi con campioni più ampi. In Svizzera, in diverse località (ad esempio l'Ospedale di Uster, il Centro di cure palliative di Basilea), la terapia assistita con psichedelici viene offerta ai pazienti che presentano indicazioni appropriate sia all'interno che all'esterno del contesto della sperimentazione clinica. Gli autori di questo articolo si mettono volentieri a disposizione per rispondere a qualsiasi ulteriore domanda.