

Psilocybin mit Psychotherapie zeigt bedeutsame Wirkung bei behandlungsresistenten Depressionen

Die Ergebnisse der EPIsoDE-Studie zeigen, dass Psilocybin eine bedeutsame antidepressive Wirkung haben kann. Wichtig ist die Einbettung in eine psychotherapeutische Vor- und Nachbereitung.

Bei mehr als 30 Prozent der Menschen mit Depressionen wirken die aktuell verfügbaren Medikamente nicht zufriedenstellend. Bei bis zu 80 Prozent der Betroffenen kehrt die Erkrankung nach einer Therapie innerhalb von zwölf Monaten wieder zurück. Neue Ansätze zur Behandlung von Depressionen sind also dringend erforderlich.

Verschiedene Studien haben in den vergangenen Jahren bereits Hinweise darauf gegeben, dass das Psychedelikum Psilocybin in Kombination mit einer Psychotherapie positive Effekte auf eine Depression haben kann. Hieran anschließend hat das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Zusammenarbeit mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der MIND Foundation die EPIsoDE-Studie (Efficacy and Safety of Psilocybin in Treatment-Resistant Major Depression – Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin bei behandlungsresistenter schwerer Depression) durchgeführt. In dieser großen klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin in Kombination mit Psychotherapie untersucht.

Von 2021 bis 2024 wurden im Rahmen der Studie insgesamt 144 Menschen mit therapieresistenten Depressionen behandelt. Die Ergebnisse wurden nun in der Fachzeitschrift JAMA Psychiatry veröffentlicht.

Psilocybin in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo

In der Studie wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von Psilocybin eingesetzt: 25 Milligramm (mg) als vermutlich antidepressiv wirksame Dosierung und 5 mg als wahrscheinlich nicht therapeutisch wirksame Kontrolldosis. Zusätzlich wurde zum Vergleich ein Scheinpräparat (Placebo) gegeben. Damit alle Teilnehmenden mindestens einmal eine hohe Dosis Psilocybin erhalten, wurden sie zufällig in vier Gruppen eingeteilt: Diese erhielten in unterschiedlicher Abfolge zu zwei festgelegten Zeitpunkten hochdosiertes Psilocybin sowie niedrig dosiertes Psilocybin oder Placebo. Jeweils vor und nach der Einnahme des Psilocybins fanden psychotherapeutische Sitzungen zur Vor- und Nachbereitung statt.

Jeweils eine Woche vor und nach den Psilocybin-Sitzungen sowie sechs Wochen danach wurde eine Vielzahl von Messwerten erhoben. Das Interesse der Forschenden richtete sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie, aber auch auf mögliche psychologische und biologische Wirkmechanismen. Bei 97 Teilnehmenden wurde zudem die Gehirnaktivität- und -struktur mit Hilfe von Hirnbildgebung (Magnetresonanztomografie) untersucht. Die längerfristigen Effekte der Therapie wurden durch Nachuntersuchungen sechs und zwölf Monate nach der ersten Psilocybin-Sitzung erfasst.

Wichtige Einflussfaktoren: Set und Setting

In der Therapie mit Psychedelika spielen sowohl der innere psychische Zustand der PatientInnen – etwa ihre Gefühle, Erwartungen und Wahrnehmungen (*Set*) – als auch die therapeutische Umgebung (*Setting*) eine wichtige Rolle. Um für beides möglichst gute Bedingungen zu schaffen, fanden vor den Sitzungen mit Psilocybin (oder Placebo – daher im Folgenden: Substanzsitzungen) jeweils psychotherapeutische Vorbereitungssitzungen statt. Auf die Substanzsitzungen folgten weitere psychotherapeutische Sitzungen, in denen das Erlebte verarbeitet und Bezüge zum Alltagsleben hergestellt wurden. Die Substanzsitzungen fanden in einer angenehmen, ruhigen Atmosphäre und begleitet von Musik statt. Sowohl am ZI in Mannheim als auch an der Charité in Berlin wurden hierfür spezielle Therapieräume eingerichtet. Jeweils zwei TherapeutInnen waren während der sechs- bis achtsündigen Substanzsitzungen im Therapieraum anwesend. „Mit Hilfe eines Therapiemanuals, spezifischer Schulungen und regelmäßiger Supervision ist es uns gelungen, eine hohe und möglichst einheitliche Qualität der psychotherapeutischen Begleitung zu erreichen“, betont Dr. Michael Koslowski, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie Koordinator und Studententherapeut am Standort Berlin.

Ansprechen auf die Therapie und Verringerung der Symptome

Als Hauptzielgröße (so genannter primärer Endpunkt) für die Wirksamkeit wurde vor Studienbeginn das Ansprechen auf die Therapie sechs Wochen nach der ersten Dosis festgelegt. Das Ansprechen wird definiert als Verringerung des vor der ersten Substanzsitzung gemessenen Gesamtwerts der Depressionsskala HAMD-17 (Hamilton-Depressionsskala mit 17 Symptom-Kategorien) um mindestens die Hälfte. Das Therapieansprechen wird dabei als Ja-oder-Nein-Kriterium erfasst: Eine Person spricht entweder auf die Behandlung an oder nicht.

Eine Woche nach Einnahme von 25 mg Psilocybin war die Ansprechrates deutlich höher als nach der Einnahme von Placebo. Sechs Wochen nach der Einnahme zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Psilocybin und Placebo mehr. Somit wurde der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht.

Weitere Zielgrößen (sekundäre Endpunkte) waren die Verringerung der Depressionssymptome nach sechs und nach zwölf Wochen, gemessen mit dem hierfür üblichen HAMD-17-Fragebogen. Nach sechs Wochen zeigte sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen 25 mg Psilocybin und Placebo: Bei den Teilnehmenden, die 25 mg Psilocybin eingenommen hatten, war die depressive Symptomatik im Durchschnitt um 4,6 Punkte auf der HAMD17-Skala stärker reduziert als in der Placebo-Gruppe. Nach zwölf Wochen, nachdem alle Teilnehmenden mindestens einmal 25 mg Psilocybin erhalten hatten, waren die Depressionssymptome über alle Behandlungsgruppen hinweg deutlich um durchschnittlich 7,5 Punkte reduziert. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen mehr.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Einnahme von 25 mg Psilocybin mit begleitender Psychotherapie in bedeutsamen Maß antidepressiv wirksam ist. Für gesicherte Erkenntnisse sind allerdings weitere Studien notwendig.

Sicherheit: unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen klinischer Studien werden so genannte unerwünschte Ereignisse systematisch und standardisiert erfasst. Dabei versteht man unter einem unerwünschten Ereignis „jedes nachteilige Vor-kommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, welche unerwünschten Ereignisse möglicherweise auch förderlich für den therapeutischen Effekt von Psilocybin sein können.

Die Einnahme von 25 mg Psilocybin führte während der Substanzsitzungen zu unerwünschten Ereignissen, die vor allem die Wahrnehmung und die Emotionen betrafen, wie Affektlabilität (rasche und starke Stimmungsschwankungen – bei 62 % aller 25 mg-Sitzungen), lebhafte innere Bilder (56 %) und Dissoziation (Auseinanderfallen von Bewusstseinsbereichen – 22 %). Aber auch körperliche Phänomene wie Kopfschmerzen (55 %), Bluthochdruck (51 %), Übelkeit (34 %) und Schwindel (19 %) traten auf. Innerhalb der folgenden Tage verschwanden diese Phänomene in den meisten Fällen und es wurde am häufigsten über Kopfschmerzen (20 %) und Kraftlosigkeit (8 %) berichtet.

Nach der Gabe von 25 mg Psilocybin sind in zwei Fällen schwerwiegende unerwünschte Reaktionen aufgetreten: starker Blutdruckanstieg bei einem Teilnehmer sowie eine länger fortbestehende Wahrnehmungsstörung bei einem anderen Teilnehmer. Die angemessene Versorgung wurde sichergestellt und der Verlauf dieser Ereignisse sorgfältig nachverfolgt. „Insgesamt bewerten wir die Sicherheit der Behandlung als gut. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten nur vorübergehend auf und entsprachen in Art und Intensität den Erwartungen. In zwei Fällen kam es jedoch zu schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen. Das unterstreicht, wie entscheidend eine sorgfältige psychotherapeutische Einbettung für die sichere Anwendung ist“, fasst Lea Mertens, Psychologische Psychotherapeutin am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit sowie Koordinatorin und Studenttherapeutin am Standort Mannheim, zusammen.

Auf der Suche nach den Mechanismen

Erste Hinweise darauf, wie Psilocybin seine antidepressive Wirkung entfaltet, ergab die Auswertung der Angaben der PatientInnen zu so genannten emotionalen Durchbrüchen. Darunter versteht man Zustände hoher emotionaler Öffnung und tiefer Einsichten, während eine psychedelische Substanz wirkt. In der Auswertung zeigte sich, dass möglicherweise Zusammenhänge zwischen der Psilocybin-Dosis, emotionalen Durchbrüchen und der antidepressiven Wirkung von Psilocybin bestehen. So wurde in der Hochdosis-Gruppe häufiger von emotionalen Durchbruchserfahrungen berichtet. Je höher der Messwert der Durchbruchserfahrungen war, desto stärker war auch die antidepressive Wirkung. „Aktuell analysieren wir weitere Daten, die ebenfalls Aufschluss über Biomarker sowie psychologisch-psychotherapeutische Wirkmechanismen geben können. Die Ergebnisse werden wir so schnell wie möglich veröffentlichen“, stellt Mertens in Aussicht.

Relevante antidepressive Wirkung bei gutem Sicherheitsprofil

Obwohl die Ergebnisse keine signifikante Wirkung auf den primären Endpunkt (Ansprechen) zeigten, war die Gabe von 25 mg Psilocybin in Kombination mit einer begleitenden Psychotherapie mit einer bedeutsamen antidepressiven Wirkung verbunden. Die Behandlung wurde von den meisten Teilnehmenden gut vertragen. „Unsere Studienergebnisse erweitern die bisherigen

Erkenntnisse über das Potenzial der Psilocybin-Behandlung bei Depressionen“, sagt Studienleiter Prof. Dr. Gerhard Gründer.

Publikation

Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F. et al. Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression: the EPISODE randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. Published online March 18, 2026.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0132

Pressemitteilung

19.03.2026

Quelle: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)

Weitere Informationen

► [Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim](#)