

Aus dem englischen Original übersetzt von Christopher Schmidt, Frank Theil und Henrik Jungaberle

Die mögliche Rolle psychedelischer Substanzen in der psychiatrischen Versorgung der Zukunft

Originaltitel: The Potential Role of Psychedelic Drugs in Mental Health Care of the Future

Autoren

Gerhard Gründer^{1,2}, Henrik Jungaberle^{2,3}

Affiliationen

1. Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Abteilung für Molekulares Neuroimaging, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland
2. OVID Health Systems GmbH, Berlin, Deutschland
3. MIND Foundation gGmbH, Berlin, Deutschland

erhalten: 15.02.2021

revidiert: 06.04.2021

akzeptiert: 13.04.2021

online veröffentlicht: 12.05.2021

Literaturverzeichnis

Pharmacopsychiatry 2021; 54: 191–199

DOI 10.1055/a-1486-7386

ISSN 0176-3679

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469

Stuttgart, Germany

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer, M.D.

Central Institute of Mental Health

J5

68159 Mannheim

Germany

gerhard.gruender@zi-mannheim.de

Zusammenfassung

Serotonerge Psychedelika wie Psilocybin, Lysergsäurediethylamid (LSD) oder Dimethyltryptamin (DMT), sowie psychoaktive Substanzen, die phänomenologisch verwandte Erfahrungen auslösen, wie 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA) und Ketamin, gehören zu den vielversprechendsten Behandlungsansätzen in der zeitgenössischen Psychiatrie. Psychedelika-unterstützte Psychotherapie ist nicht nur ein neues Behandlungsparadigma der Psychopharmakologie, sondern erfordert auch eine Neudefinition psychotherapeutischer Prozesse und die Kontextualisierung von psychopharmakologischen Interventionen innerhalb einer neuen Behandlungsinfrastruktur. Entscheidend für die zukünftige Praxis und Forschung in diesem Feld sind (1) die informierte Überweisung von Patienten zu Ärzten und Psychotherapeuten, die mit Psychedelika behandeln sowie strukturierte Prozesse der Mit- und Begleitbehandlung, (2) das Screening (vor allem die Auswahl geeigneter Patient:innen für diese Therapien), (3) die fachgerechte Vorbereitung der Patient:innen auf die Dosierungssitzungen, (4) die vom Therapeuten unterstützte Dosierungssitzungen selbst sowie (5) Nachsorgemaßnahmen wie die integrationsfokussierte Psychotherapie und (6) eine professionell gestaltete Nachbehandlung, Erhaltungstherapie und gegebenenfalls der Aufbau von Patientenselbsthilfegruppen. Die Bestimmung der zukünftigen Behandlungsinfrastrukturen und der Ausbildungsanforderungen für Therapeut:innen stellen weitere Herausforderungen für Forschung und Praxis dar. Schließlich muss die Implementierung der Psychedelika-unterstützten Psychotherapie in die allgemeine psychiatrische Versorgung und eine öffentliche Kommunikation über das Potenzial und die Risiken dieser innovativen therapeutischen Kombinationsbehandlungen eingebettet sein. Dieser Artikel bietet eine Synopsis der Herausforderungen für Praktiker:innen, Forschende und Regierungsbehörden, die im Rahmen der Zulassungsprozesse für Psychedelika zu berücksichtigen sind.

Einleitung

Psychedelische Substanzen, die 1971 in fast allen Ländern der Welt durch die Konvention über psychotrope Substanzen der Vereinten Nationen verboten wurden, erleben derzeit eine Renaissance in der Psychiatrie. Klassische psychedelische Substanzen wie Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin oder Dimethyltryptamin (DMT) sind Mittel, die tiefgreifende Veränderungen der Wahrnehmung und Emotionen hervorrufen und Bewusstseinsphänomene wie die Selbstwahrnehmung verändern. Obwohl Ketamin und Esketamine sowie 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA) manchmal auch zu den Psychedelika gezählt werden, unterscheiden sie sich von den klassischen Psychedelika in ihrem molekularen Wirkmechanismus. Sie überschneiden sich jedoch mit den klassischen Psychedelika hinsichtlich des phänomenologischen Erlebens und den Verhaltensänderungen im Zusammenhang mit ihrer Verabreichung. Klassische Psychedelika sind Agonisten oder partielle Agonisten am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor, und nur diese lösen zuverlässig eine typische psychedelische Erfahrung aus. All diesen Substanzen ist jedoch gemeinsam, dass sie selbst bei schwerkranken Patient:innen eine rasche Symptomlinderung zu bewirken scheinen und ihre Effekte oft langanhaltend sind. Diese Merkmale charakterisieren diese Vertreter einer neuen „disruptiven Psychopharmakologie“.¹ Zwei dieser Wirkstoffe haben den von der US Food and Drug Administration (FDA) den Status von „Breakthrough“-Forschung erhalten: MDMA gegen posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und Psilocybin gegen Major Depression und therapieresistente Major Depression (TRD). Es ist zu erwarten, dass MDMA von der FDA in

nur wenigen Jahren für die Behandlung von PTBS zugelassen werden wird, da die Ergebnisse von sechs Phase-II-Studien, die sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit mit großen Effektstärken demonstrierten², kürzlich durch eine größere Phase-III-Studie bestätigt wurden (Rick Doblin, persönliche Mitteilung). Die Einführung dieser Wirkstoffe in das Gesundheitssystem wird jedoch unsere derzeitigen Behandlungsparadigmen in der Psychiatrie und Psychopharmakologie in Frage stellen. Noch wichtiger für die klinische Praxis ist die Anforderung, Behandlungsmodelle zu entwickeln, die die Verabreichung eines starken psychotropen Medikaments mit neuen psychotherapeutischen Ansätzen verbinden. In diesem Überblick fassen wir zunächst kurz den aktuellen Stand der Wissenschaft über Psychedelika zusammen. Dann werden wir einige Vorschläge machen, wie eine neue Infrastruktur für psychische Gesundheit, die psychedelische Substanzen integriert, aussehen könnte, welche Herausforderungen sich aus der Implementierung psychedelischer Substanzen ergeben, und wie einige dieser psychedelische Substanzen, die nicht per se patentgeschützt sind, den Patient:innen auf die wirksamste, sicherste und legale Weise zugänglich gemacht werden können.

Kurze Geschichte der Psychedelika in der Psychiatrie

Pflanzen, die psychedelische Wirkstoffe wie Psilocybin, DMT oder Meskalin enthalten, wurden von vielen traditionellen Kulturen weltweit seit Jahrtausenden sowohl in sozialen und religiösen Ritualen als auch in medizinischen Verfahren verwendet. So wurde beispielsweise der Peyote-Kaktus, der das Phenethylamin Meskalin enthält, von amerikanischen Ureinwohnern seit mindestens 5700 Jahren verwendet.³ Meskalin als psychoaktiver Inhaltsstoff des Peyote-Kaktus wurde 1897 von dem deutschen Chemiker Arthur Heffter identifiziert, gefolgt von der ersten Synthese 1918 durch Ernst Späth. Somit war Meskalin das erste synthetische Psychedelikum, das von deutschen Psychiater:innen in den frühen 1920er Jahren zu Forschungszwecken eingesetzt wurde.⁴ Sie nutzten die starke bewusstseinsverändernde Wirkung dieser Substanz, um bestimmte Aspekte von psychischen Erkrankungen, insbesondere Psychosen, zu simulieren, ein Konzept, das in den 1950er Jahren mit der Entdeckung von LSD für die Psychiatrie weitergeführt wurde. Diese Wissenschaftler:innen hatten jedoch bereits entdeckt, dass Psychedelika auch ein therapeutisches Potenzial haben könnten und Selbstversuche führten zu der Erkenntnis, dass diese Substanzen ein besseres Verständnis für das Erleben psychisch kranker Menschen ermöglichen könnten.⁵ Dennoch dauerte es bis zur Entdeckung von LSD im Jahr 1943 durch Albert Hofmann in Basel und den ersten darauf folgenden klinischen Experimenten, die in der Schweiz begannen, bis die Erforschung von Psychedelika weltweit in Schwung kam. Auch hier galt die durch LSD ausgelöste psychedelische Erfahrung, nicht nur als Modellpsychose, die in vielen Merkmalen der Schizophrenie ähnelte; vielmehr wurde schon früh erkannt, dass LSD den psychotherapeutischen Prozess unterstützen könnte.⁶

Klinische Studien mit LSD begannen 1947 und deckten ein breites Spektrum an Störungen, darunter Schizophrenie, Alkohol- und Opiatabhängigkeit, PTBS und terminale Erkrankungen ab.⁴ Die Studien waren meist klein, viele hatten keine Kontrollbedingung und sie waren oft nicht verblindet. Sie endeten in den frühen 1970er Jahren mit der Verabschiedung der internationalen Konvention über psychotrope Substanzen der Vereinten Nationen. Während sporadische Studien zu den biologischen Effekten von Psychedelika auf das Gehirn mit bildgebenden Verfahren bei gesunden Freiwilligen in der Schweiz und in Deutschland in den 1990er Jahren wieder aufgenommen wurden,^{7,8}

begannen in den 2000er Jahren wieder klinische Studien an verschiedenen psychiatrischen Patientengruppen in den USA. Für einen ausführlicheren Überblick über die Geschichte der Psychedelika in der Psychiatrie, siehe Nichols und Walter.⁴

Aktuelles Behandlungsmodell der Psychopharmakologie

Interessanterweise lagen nur wenige Jahre zwischen den ersten Berichten über Erfahrungen mit LSD bei psychiatrischen Patient:innen⁹ und den ersten Veröffentlichungen über die „klassischen“ Wirkstoffe, die später die Ära der Psychopharmakologie einleiteten. Die stimmungsstabilisierende Wirkung von Lithium wurde in den späten 1940er Jahren entdeckt.¹⁰ Roland Kuhn veröffentlichte 1957 die erste Arbeit über die Behandlung depressiver Patient:innen mit Imipramin¹¹ und die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin wurde 1955 von französischen Psychiatr:innen beschrieben.¹² Eine neue Klasse von Sedativa und Hypnotika, die Benzodiazepine, kam schließlich 1960 mit dem ersten Präparat dieser Klasse, Chlordiazepoxid, auf den Markt.¹³ All diese Medikamente, die später als Stimmungsstabilisatoren, Antidepressiva, Antipsychotika und Anxiolytika (oder Beruhigungsmittel) bezeichnet wurden, sind seit den 1950er Jahren eine zentrale Säule in der Behandlung vieler psychiatrischer Störungen. Sie, und nicht die Psychedelika, haben die Praxis der Psychiatrie bis heute geprägt. Während ihre molekularen Wirkmechanismen im Detail bekannt sind, ist jedoch immer noch nur oberflächlich verstanden, wie die Bindung dieser Stoffe an ein spezifisches molekulares Target (z. B. einen Neurotransmitter-Rezeptor oder -Transporter) im Gehirn zu Veränderungen der Stimmung, der Emotionen oder des Verhaltens führt.

Das Paradigma, das die Psychiatrie und Psychopharmakologie seit Jahrzehnten beherrscht, besagt, dass psychiatrischen Störungen spezifische molekulare Defekte zugrunde liegen und dass diese Defekte mit einer kontinuierlichen medikamentösen Behandlung behandelt werden können und müssen - ähnlich wie z. B. bei Typ-1-Diabetes, der durch einen Mangel an Insulin verursacht wird. Nach diesem Konzept werden psychische Störungen als „Stoffwechselstörungen des Gehirns“ betrachtet. Während die auf Neurotransmittern basierenden Erklärungen für die Wirkung von Antidepressiva durch Hypothesen über die Rolle von durch Antidepressiva hervorgerufenen Veränderungen in der emotionalen und sozialen Verarbeitung und der neuronalen Plastizität ergänzt wurden,¹⁴ bleibt die Herausforderung bestehen, zu erklären, wie diese Veränderungen in der Neurobiologie mit dem komplexen subjektiven Erleben der „Depression“ zusammenhängen. Darüber hinaus spricht ein großer Teil der Patient:innen, die mit den derzeit verfügbaren Medikamenten behandelt werden, nicht angemessen auf die Behandlung an und ein noch größerer Teil erreicht keine Remission, d. h. einen Zustand des vollständigen und anhaltenden Wohlbefindens. So erreichen beispielsweise bei einer Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram nur etwa 30 % der Patient:innen mit Depressionen eine Remission der Symptome, und weniger als 50 % sprechen auf die Behandlung an.¹⁵ Nach einer erfolglosen Depressionsbehandlung erreicht nur etwa ein Viertel der Patient:innen eine vollständige Remission, wenn sie auf ein anderes Antidepressivum umgestellt werden.¹⁶ Selbst nach vier verschiedenen aufeinander folgenden Behandlungen erreichen nur zwei Drittel der Patient:innen eine Remission, und die Rückfallquoten sind hoch.¹⁷ Zudem erhalten viele Patient:innen mit psychischen Störungen eine Langzeitbehandlung, trotz unzureichender Kontrolle ihrer Symptome, anhaltenden Leidensdrucks und erheblicher Nebenwirkungen, insbesondere bei kontinuierlicher Behandlung. In präklinischen Modellen gibt es sogar

Hinweise darauf, dass eine medikamentöse Behandlung bei einigen Patient:innen möglicherweise die Therapieresistenz erhöht.¹⁸

Psychedelika haben auch bestimmte molekulare Targets, wovon der 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor vermutlich das wichtigste ist, und zumindest für Psilocybin wurde gezeigt, dass die Bindung seines aktiven Metaboliten an dieses Ziel direkt mit der Intensität des psychedelischen Zustands korreliert.¹⁹ Aber auch hier ist es noch völlig ungeklärt, wie die agonistische Wirkung an einem Neurotransmitter-Rezeptor zu tiefgreifenden Veränderungen der Selbst-, Zeit- und Raumwahrnehmung führt. Unklar ist auch, wie Psychedelika ihre therapeutischen Wirkungen bei psychiatrischen Störungen entfalten,²⁰ die zumindest bei einigen Patient:innen auch nach einmaliger Einnahme erstaunlich lange anhalten.^{21,22} Veränderungen im Selbsterleben, der emotionalen Verarbeitung und der sozialen Kognition könnten zu den potenziellen therapeutischen Wirkungen von Psychedelika beitragen.²³ Psychedelika stellen unser derzeitiges Denken über die Neurobiologie psychiatrischer Störungen, die in der Psychiatrie vorherrschenden biologischen Behandlungsansätze und die Beziehung zwischen Gehirnfunktionen und psychologischen Prozessen im Allgemeinen in Frage.

Die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der psychedelischen Psychiatrie könnte zu einer nüchternen Neubewertung der Entwicklung von Psychopharmaka der letzten Jahrzehnte beitragen. Der traditionelle Ansatz in der Psychopharmakologie könnte die Entwicklung neuer Psychopharmaka sogar in die falsche Richtung gelenkt haben.

Aktueller Stand der Behandlungsforschung

Das rein biologische Verständnis der Behandlung psychischer Erkrankungen als Substitution defizitärer Gehirnmechanismen ist für das Verständnis der Wirkungen psychedelisch-unterstützter Therapien nicht geeignet. Psychedelika können und sollten nicht in täglichen oder wöchentlichen Dosen verabreicht werden. Vielmehr werden sie nur wenige Male im Rahmen einer mehr oder weniger definierten sozialpsychologischen Unterstützung angewandt. Diese ist in der Regel eingebettet in eine Psychotherapie oder ein psychotherapieähnliches Umfeld.²² Die Nachhaltigkeit der psychedelischen Effekte kann durch pharmakologische und nicht-pharmakologische Faktoren beeinflusst werden, wie z. B. durch die Qualität der psychedelischen Erfahrung und soziokulturelle Faktoren, die dazu beitragen, förderliche Einstellungen und förderliches Gesundheitsverhalten des Individuums aufrechtzuerhalten.^{24,25} Psychedelika sind das bisher deutlichste Beispiel für das Argument, dass der psychosoziale Kontext einer pharmazeutischen Behandlung entscheidend ist.²⁶ In der Vergangenheit konzentrierte sich das Modell von Droge (bestimmten biologischen Eigenschaften einer Substanz), Set (der inneren Verfassung eines Menschen) und Setting (dem Umfeld, in dem eine Substanzerfahrung erfolgt) auf die Erklärung pathologischer bzw. nicht-pathologischer Verlaufsformen des Drogenkonsums, die entweder zu Substanzgebrauchsstörungen oder zu nicht-pathologischen Formen des Gebrauchs führen.^{21,27} In den letzten Jahrzehnten wurde dieses Modell bestätigt, auf die Behandlung selbst ausgeweitet und auch in Tier- und Humanstudien weiterentwickelt.²⁸

Die positiven Auswirkungen psychedelischer Behandlungen scheinen stark mit einer Reihe von extra-pharmakologischen „Kontexten“ zu interagieren, in denen die psychedelisch-unterstützten Therapien eingebettet sind. Dazu gehören das Screening geeigneter Patient:innen (d. h. die Identifikation von Patient:innen ohne Kontraindikationen wie z. B. einer Vorgeschichte von Psychosen oder Manien, einschließlich von Schizophrenie oder bipolarer Störung bei Verwandten ersten Grades) sowie die Gestaltung einer

angemessenen Erwartungshaltung bei Patienten in der Vorbereitungsphase der Behandlung. Ebenfalls gehören dazu Methoden der psychosozialen Integration nach der akuten Wirkung, die die Patient:innen bei der Bildung sinnvoller biographischer Interpretationen, epistemischer Narrative und verhaltensrelevanter Einstellungen unterstützen sollen; außerdem zählt dazu die gekonnte Gestaltung der Umgebung während der akuten Erfahrung und die Antizipation bzw. aktive Beeinflussung des kulturellen Umfelds eines Patienten (gesellschaftlicher Normen, Meinungen, und epistemischer Narrative)(siehe das 6-Komponenten-Modell in ►Tabelle 1).

►Tabelle 1 Komponenten einer Implementation von Psychedelika in das Gesundheitssystem, einschließlich von Faktoren, die bei einem Health Technology Assessment (HTA) und einer zukünftigen Formulierung von REMS-Kriterien zu berücksichtigen sind.

1. Überweisungssysteme	<ul style="list-style-type: none"> • Die Zustimmung und Aufklärung des Liaison-Systems (der Mit- und Begleitbehandlung) sicherstellen, die vor, während und nach der Behandlung wichtig ist • Verfügbarkeit von Einrichtungen für die Notfallversorgung sicherstellen
2. Screening und individualisierte Behandlungspläne	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Psychedelika erfolgt erst nach einem psychiatrischen Screening-Verfahren • Überprüfung der sozialen Unterstützungssysteme der Patient:innen erfolgt • Überprüfung des Regimes der medikamentösen Begleitbehandlung: Wechselwirkungen mit klassischen Psychopharmaka, Begleitmedikation • Prozessdiagnostik: Entscheidung, ob ein selbstgesteuerter salutogener Prozess erfolgt oder ob eine Intervention durch das Unterstützungssystem notwendig ist und wer diese durchführt • Screening hinsichtlich des Verständnisses für und der Bereitschaft zur Integration (definiert als Beteiligung an adaptiven Lernprozessen zur Verhaltensveränderung) • Erstellung eines individuellen Behandlungsplans • Verabreichung des Medikaments nur im Rahmen eines Mindestmaßes an psychotherapeutischer Einbettung • Definition der erforderlichen Qualifikationen multiprofessioneller Teams (medizinische Gesamtverantwortung gegenüber der Einzelbehandlungsverantwortung) • Test der Qualität des Screenings

3. Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Informed Consent: Überprüfung der Angaben zur Einwilligung von Patient:innen auf Richtigkeit und Verständnis • Aufnahme von Informationen über soziokulturelle Risikofaktoren in die Patienteneinwilligungsformulare
4. Dosierungssitzung	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung unter ärztlicher Aufsicht (Einrichtung-bezogen) • Das Medikament wird nur in zertifizierten Gesundheitseinrichtungen verabreicht, die in der Lage sind, Patient:innen noch bis zu mindestens 3 Stunden nach Abklingen der Wirkung des Medikaments zu beobachten und im Falle eines unerwünschten Ereignisses (AEs und SAEs) die erforderliche medizinische Versorgung gewährleisten können • Festlegung von Regeln für Einzelbehandlungen, parallele Einzelbehandlungen und Gruppentherapiesitzungen • Epistemische Narrative und Regime: Schaffung eines gemeinsamen Systems von Vorstellungen über psychedelische Behandlungen und ihre Wirkung (Begrenzung von Irrationalität und Esoterik)
5. Nachsorge/Integration	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Begleit- und Nachbehandlungsressourcen, die gegebenenfalls notwendig sein können (nicht auf Psychedelika spezialisierte Therapeut:innen) • Prüfung der Funktionalität epistemischer Narrative von Patient:innen (hilfreich oder schädlich?) • Vorhandensein effektiver Nachsorge- und Patienten-Selbsthilfe-Systeme
6. Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring von Symptomreduktion, Suizidalität, Wohlbefinden und allgemeiner Substanzkonsummuster • Berücksichtigung digitaler Technologien bei Follow-up-Strategien • Prüfung der Notwendigkeit von Nachsorge-Gruppentherapien (online oder vor Ort) und Förderung sozialer Systeme, die zur Erhaltung positiver Behandlungseffekten beitragen können • Evaluierung und Diskussion einer möglichen Selbstverabreichung von psychedelischen Substanzen durch Proband:innen nach der Behandlung

Historisch betrachtet haben die Modellpsychose-Theorie, die Theorie des Gehirns als „Filter“ und die psychoanalytische Theorie eine Rolle beim Verständnis psychedelischer Wirkungen gespielt. Sie leiteten das Verhalten der frühen Therapeut:innen. In jüngster Zeit wurden die „entropic brain“-Theorie, die Theorie „integrierter Informationen“ und die Theorie des „predictive coding“ angewandt, um die Wirkungen psychedelischer Substanzen zu verstehen.²⁹ Swanson (2018) argumentiert, dass „psychedelische Drogen universelle Gehirnprozesse unterbrechen, die normalerweise dazu dienen, neuronale Systeme, die für Wahrnehmung, Emotion, Kognition und Selbstwahrnehmung zentral sind, zu hemmen. Derart ermöglichen sie die Bildung neuartiger neurokognitiver Strukturen.“²⁸

Das derzeit am häufigsten in Phase I-, II- und III-Studien angewandte psychedelische Behandlungsmodell ist das „Standardsetting 1“: Eine einzelne zu behandelnde Person liegt auf einem Sofa oder Bett und hört für die Dauer der psychedelischen Wirkung in der Anwesenheit von ein oder zwei Therapeut:innen Musik. Aktuelle klinische Studien umfassen in der Regel das Screening geeigneter Patient:innen, deren psychoedukative Vorbereitung, ein oder zwei Dosing-Sitzungen mit Psychedelika in mittlerer bis hoher Dosierung sowie verschiedene Nachbereitungssitzungen. Diese werden historisch als „Integration“ bezeichnet.³⁰ Während seit den 1950er-Jahren die Substanzenanwendung im Rahmen von psychoanalytischer Gesprächstherapie, katathym-imaginativer Psychotherapie und hypnotherapeutischen Interventionen stattfand, werden heute auch kognitiv-behaviorale Therapiemodelle (vor allem der Dritten Welle) oder ein unspezifischer psychotherapeutischer Rahmen bei diesen Behandlungen verwendet.^{6,31} In Zukunft sollte die psychedelisch-unterstützte Gruppentherapie im „Standardsetting 2“ (Einzelpersonen werden in einem Gruppenkontext ohne oder mit minimaler Interaktion zwischen den Patient:innen behandelt) und „Standardsetting 3“ (Einzelpersonen, die mit therapeutischer Gruppeninteraktion behandelt werden) untersucht werden.³²

Ein weiteres wichtiges Thema für zukünftige Forschung ist das sogenannte Microdosing von Psychedelika, d. h. die kontinuierliche Verabreichung von etwa einem Zehntel einer psychedelischen Standarddosis. Diese Art der Verabreichung entspricht eher dem klassischen Behandlungsmodell der Psychopharmakologie. Berichte darüber, dass Mikrodosierungen Stimmung und kognitive Leistungsfähigkeit verbessern könnten, stammen zumeist aus der Untersuchung gesunder Proband:innen³³ oder aus naturalistischen Umgebungen, bei denen die Patient:innen Selbstverabreichungen durchführten.^{34,35} Jedoch fehlen hier bislang randomisierte kontrollierte Studien in Patientenpopulationen. Solche Studien werden auch Aufschluss darüber geben, ob eine psychedelische Erfahrung für die therapeutische Wirkung dieser Substanzen erforderlich ist.

Ein anderer Bereich, der weiter erforscht werden sollte, ist schließlich die Rolle, die Psychedelika, insbesondere die empathogene Komponente des Psychedelika-ähnlichen Entaktogens MDMA, bei der Stärkung der Bindung zwischen TherapeutIn und PatientIn spielen könnte. Als "Zur besseren Einsicht in die Gedanken- und Empfindungswelt psychisch Kranker" (Packungsbeilage) geeignet beschrieb die Schweizer Pharmafirma Sandoz 1947 eine von zwei Indikationen für die Anwendung von LSD. Die zweite Indikation lautete "analytischen Psychotherapie".³⁶ Der erste Bericht, dass LSD den Aufbau interpersonaler Beziehungen zwischen Patient:innen und Therapeuten fördern könnte, wurde 1950 von Busch und Johnson veröffentlicht.³⁷ Dieses Forschungsthema berührt die Frage nach der kritischen Distanz zwischen PatientIn und TherapeutIn in der psychotherapeutischen Beziehung und erfordert daher eine besonders sensible Analyse.

Aktueller Stand der Implementierungsforschung

Implementierungsforschung ist der „systematische Ansatz zum Verständnis und zur Bewältigung der Hindernisse für eine wirksame und hochwertige Umsetzung von gesundheitsbezogenen Interventionen, Strategien und Richtlinien“ (WHO, 2014). Es gibt derzeit keine groß angelegten quantitativen Implementierungsstudien, auf die Regulierungsbehörden zurückgreifen können. Das Feld befindet sich noch in einer frühen Phase des Zulassungsprozesses; Phase-II (Psilocybin, LSD) und Phase-III-Studien (MDMA) sind gerade erst angelaufen, und es besteht noch eine bemerkenswerte Ambivalenz hinsichtlich des Verständnisses der Behandlungsmechanismen von Psychedelika und psychedelischer Therapien.^{20,23,38-40} Aufgrund dieser Situation müssen erste Schlussfolgerungen für die Implementierung aus Phase I-, II- oder III-Studien sowie aus einer qualitativen Analyse von nicht-klinischen und traditionellen Kontexten, in denen Psychedelika verwendet werden, gezogen werden. Hier könnte man sogar Beobachtungen aus Untergrundtherapien einbeziehen. Auf der Grundlage einer solchen Analyse kann man bereits mit Sicherheit sagen, dass Psychedelika die Art und Weise, wie psychiatrische Behandlungen durchgeführt werden, in Frage stellen. Man muss demnach von Änderungen ausgehen in (1) der Art der Versorgungsstrukturen und der Konzeptualisierung der Behandlung, (2) bei den Ausbildungsanforderungen und (3) in der Kommunikation über psychedelische Therapien innerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt, der Öffentlichkeit und den Patient:innen.

Unterschiede in den Versorgungsstrukturen, Abläufen und Konzeptualisierungen

Insbesondere in den USA und Kanada gibt es erste Bemühungen, psychedelisch-unterstützte Behandlungen in das Gesundheitssystem zu implementieren - oft unter Verwendung zugelassener, nicht-serotonerger Substanzen wie Ketamin, die in veränderter Dosierung eine ähnliche Phänomenologie wie die klassischen Psychedelika hervorrufen können. ► **Tabelle 2** vergleicht die therapeutische Anwendung von Psychedelika (in normalen oder hohen Dosen) gegenüber einem Behandlungsregime mit Antidepressiva.

► **Tabelle 2** Veränderungen im psychiatrischen Versorgungssystem und in der Konzeptualisierung psychiatrischer Behandlungen, die sich auf das Gesundheitssystem, auf Kliniken und das pharmakologische Behandlungsregime auswirken.

Klinische Elemente und Modalitäten	Klassische Psychopharmakologie (Antidepressivum)	Psychedelische Pharmakologie
Behandlungsregime und Konzeptualisierung	<i>Tägliche oder regelmäßige</i> Einnahme durch Patient:In	<i>Eine bis wenige Dosen jährlich</i> , verabreicht von Therapeut:innen und Co-Therapeut:innen im Rahmen einer mehr oder weniger psychotherapeutisch definierten Behandlung
	<i>Klassische Patient Journey</i>	<i>Erweiterte Patient Journey</i> mit erhöhtem Bedarf an Überweisungsstrukturen, Screening, Vorbehandlung, Unterstützung bei Dosierungssitzungen, Nachbehandlung und Follow-up
	<i>Subjektive Phänomene</i> werden als Epiphänomene dysfunktionaler neurochemischer Prozesse angesehen	Vorübergehende Evokation starker <i>subjektiver Phänomene</i> ist beabsichtigt: als Disruption von Gehirnfunktionen zur Anregung von Lernprozessen ^{25,30,56}
	<i>Lernprozesse</i> sind nicht primär beabsichtigt	<i>Lernprozesse</i> auf psychologischer und verhaltensbezogener Ebene, innerhalb und außerhalb der Sitzung sind primär beabsichtigt und werden therapeutisch gefördert (ebd.)
	<i>Verzögertes Ansprechen auf die Behandlung</i> (Tage bis Wochen)chen)	<i>Unmittelbares Ansprechen auf die Behandlung</i> mit potenziellen Langzeitfolgen ⁵⁷⁻⁵⁸
	<i>Die therapeutische Wirkung lässt mit dem Absetzen der Substanzen nach</i>	<i>Die therapeutische Wirkung kann auch ohne kontinuierliche Anwendung anhalten</i> ^{25,57-58}
	<i>Begleitendes Behandlungsregime</i> mit (anderen) Psychotherapeut:innen möglich, nicht zwingend	<i>Begleitende Behandlung von Patient:innen</i> mit (anderen) Psychotherapeut:innen möglich, erfordert spezifische Kenntnisse

Kontextualisierung und Augmentation der pharmakologischen Behandlung	<i>Augmentation der biologischen Wirkungen</i> mit Psychotherapie optional	<i>Augmentation der biologischen Wirkungen</i> durch Psychotherapie essentiell ⁶
	<i>Augmentation der biologischen Wirkungen</i> durch nonverbale Interventionen nicht üblich	<i>Augmentation der biologischen Wirkungen</i> durch nonverbale Interventionen wie Musik und andere sensorische Elemente üblich (z. B. Aroma, Licht, allgemeine Ästhetik der Behandlungsumgebung)
Therapeut-Patient Interaktion	<i>Interpersonaler Kontakt</i> in der Regel kurz und eher technisch	<i>Interpersonaler Kontakt</i> umfasst temporär Sitzungen von mehreren Stunden, oft intensiver und mit mehr Unterstützung. Erhöhte Bedeutung von Vertrauen und Sicherheit ⁵⁹
<i>Psychologische Dimension</i>		
Emotionen	<i>Stabilisierung von Stimmung und Affekt</i>	<i>Gewünschte vorübergehende Destabilisierung</i> zur Förderung affektiven Lernens ²⁸
	<i>Kathartische Prozesse</i> nicht beabsichtigt	<i>Kathartische Prozesse</i> sind ein wesentliches Element der psychedelischen Erfahrung ⁶⁰
	<i>Zugang zu emotionalen Inhalten</i> nicht beabsichtigt und ungewöhnlich	<i>Zugang zu emotionalen Inhalten</i> erleichtert ⁶¹
Kognition	<i>Veränderung der Imaginationsfähigkeit und Kognition</i> (z. B., assoziatives Denken) nicht beabsichtigt	<i>Vorübergehende Veränderung der Vorstellungskraft und Kognition</i> erwünscht ²⁸ (z. B. assoziatives Denken)
	<i>Veränderungen der Persönlichkeit und der Selbstwahrnehmung</i> nicht beabsichtigt	<i>Veränderungen der Persönlichkeit und der Selbstwahrnehmung</i> sind beabsichtigt und werden häufig erlebt (z. B. Offenheit) ⁶²⁻⁶⁴
	<i>Auseinandersetzung mit existenziellen Themen</i> wie psychospirituellen Dimensionen, Sinnfindung, Werten und Zielen wird nicht gezielt verfolgt	<i>Auseinandersetzung mit existenziellen Themen</i> wie psychospirituellen Dimensionen, Sinnfindung, Werten und Zielen üblich ⁶⁵⁻⁶⁶
	<i>Verbessertes autobiografisches Erinnerungsvermögen</i> nicht üblich	<i>Verbessertes autobiografisches Erinnerungsvermögen</i> möglich oder üblich ⁶¹
Verhalten	<i>Verhaltensenthemmung</i> in der Behandlungssituation nicht üblich	<i>Vorübergehende Verhaltensenthemmung</i> in Behandlungssituationen

		möglich, langfristige Veränderung hemmender Prozesse möglich
	<i>Außergewöhnliche oder normüberschreitende Verhaltensweisen und Verhaltensexperimente</i> in der Behandlungssituation sind ungewöhnlich und werden im Allgemeinen vermieden	<i>Außergewöhnliche oder normüberschreitende Verhaltensweisen und Verhaltensexperimente</i> in der Behandlungssituation treten auf und können für Lernprozesse genutzt werden
Wahrnehmung	Keine unmittelbaren <i>Wahrnehmungsveränderungen</i>	Vorübergehende <i>Wahrnehmungsveränderungen</i> innerhalb der Dosing-Sitzungen
Körperempfinden	<i>Sensibilität für körperliche Prozesse</i> variabel	Vorübergehende Steigerung der <i>Sensibilität für körperliche Prozesse</i> (Interozeption: Propriozeption, Viszerozeption, Nozizeption)
	Verminderte Libido und sexuelle Dysfunktionen häufig	Manchmal akute und vorübergehende Steigerung der Libido

Aus den Unterschieden zwischen klassischen Psychopharmaka und der neuen Klasse der Psychedelika ergibt sich die Notwendigkeit, die Behandlungsstrukturen und -abläufe zu ändern, wie z.B. die Terminierung der Arbeitsabläufe von Therapeut:innen, die Therapiedauer und -häufigkeit, die begleitende Behandlung durch externe Therapeut:innen und die architektonische Konzeption von Behandlungseinrichtungen. Generelle Veränderungen in der Ausbildung und den Einstellungen von Ärzten und Therapeuten, die Psychedelika anwenden, werden im nächsten Abschnitt erörtert. Eine wissenschaftlich fundierte Behandlung mit Psychedelika erfordert sowohl neurobiologische als auch Kompetenzen im Umgang mit den besonderen Phänomenen in der Erfahrung von Patient:innen, die Psychedelika auslösen. Es ist wie bei allen Pharmaka wichtig, die medizinischen Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Substanzen zu kennen und zu verstehen und wie sie mit anderen Medikamenten interagieren. Die Verabreichung normaler und hoher Dosen von Psychedelika löst eine Vielzahl von spezifischen und oft stark immersiven Erfahrungen bei den Patient:innen aus (z. B. intensive Emotionen, die Erfahrungen von „Verbundenheit“ und „Ehrfurcht“, Phasen der Ich-Auflösung). Die Art und Intensivität dieser Erfahrungen hängen offenbar mit den kurz- und langfristigen Behandlungsergebnissen zusammen. Es ist von den Kliniker:innen zu verlangen, dass sie solche Phänomene verstehen, darauf reagieren und die Patient:innen bei der Umsetzung dieser Phänomene in reale Verhaltensänderungen unterstützen.⁴¹⁻⁴³

Ausbildungsanforderungen für psychedelische Therapeut:innen

Die wissenschaftliche Community weiß (noch) nicht mit Sicherheit, wie und welche besonderen therapeutischen Fähigkeiten psychedelische Therapien beeinflussen. Die empirische Literatur zu den Kompetenzen der Therapeut:innen im psychedelischen Bereich ist dünn und betont oft eine kleinere Anzahl von „außergewöhnlichen“ Kompetenzen, wie z.B. eine erhöhte Empathie für die psychedelischen Zustände selbst,

„Präsenz“ und das Verständnis für immersive Erfahrungen. Oft wird auch erwähnt, es sei wichtig, die Patientenspiritualität zu verstehen (ohne dass dieses Phänomen schon genügend untersucht worden wäre). Es wird eine wissenschaftliche Aufgabe der nahen Zukunft sein, zu untersuchen, wie wichtig solche spezifischen Fähigkeiten von Therapeut:innen sind, verglichen mit den allgemeineren therapeutischen Fähigkeiten, die aus den Modellen der Allgemeinen Psychotherapieprozess- und Ergebnisforschung abgeleitet werden können (z. B. den Aufbau der therapeutischen Beziehung, die Ermöglichung von Ressourcen- und Problemaktivierung, die motivationale Klärung und die Förderung von Selbstwirksamkeit bei Patient:innen).^{44,45}

In aktuellen klinischen Studien reichen die psychotherapeutischen Interventionen von manualisierten kognitiv-behavioralen Strategien einschließlich KVT-Konzepten der dritten Welle wie ACT bis hin zu kaum strukturierten Nachsorgegesprächen mit den beteiligten Therapeut:innen.²⁰ In Studien, in denen Psilocybin oder MDMA verwendet wird, wurden maßgeschneiderte Protokolle mit minimalen Interventionen für Therapeut:innen entwickelt. Heute arbeiten Therapeut:innen oft im Rahmen der einschränkenden Bedingungen von Pharma-Zulassungsstudien (z.B. ⁴⁶). Diese spiegeln möglicherweise nicht die psychedelisch-augmentierten Psychotherapien in zukünftigen naturalistischen Kontexten wieder.

Phelps (2017) leistete Pionierarbeit bei der Formulierung von 12 Curriculumsbereichen für die Weiterbildung von Therapeut:innen. Sie können als ein Ausgangspunkt für kritische Diskussionen über Curricula für die Therapeutenausbildung dienen.⁴⁷ Aufgrund der Unterbrechung der psychedelischen Forschung und Therapie seit den 1970er Jahren beinhaltete die Aus- und Weiterbildung von psychedelischen Therapeut:innen viele eigentümliche Ideen. Oft beruhten diese auf der Verallgemeinerung selektiver, keineswegs regelhaft vorkommender Patientenphänomene (wie Wiedergeburtserfahrungen)⁴⁸. Es ist davon auszugehen, dass diese historischen Konzepte keine Grundlage für die Entwicklung von Behandlungs- und Ausbildungsprinzipien in einer zukünftigen psychedelischen Behandlung in der Psychiatrie und Psychotherapie darstellen.

Einige dieser postulierten Therapeutenfähigkeiten wurden in der Vergangenheit aus der Selbsterfahrung von Therapeut:innen mit Psychedelika begründet. Oder sie stammten aus einem globalen „psychonautischen“ Diskurs, der sich seit den 1970er Jahren und später vor allem im Internet entwickelt hat. Bei der Entwicklung neuer psychedelischer Therapien mit wissenschaftlichen und säkularen Rahmenbedingungen, wird dieser Einfluss vermutlich schwinden. So ist die Selbsterfahrung der Therapeut:innen mit Psychedelika wahrscheinlich nur *ein* wichtiges Element der psychedelischen Behandlung. Sie sollte das Einfühlungsvermögen in die veränderten Bewusstseinszustände der Patient:innen verbessern. Die historisch oft angeführte große Bedeutung dieser Selbsterfahrung von Therapeut:innen mit Psychedelika ist jedoch ein kritisch zu diskutiertes Thema, das mehr Aufmerksamkeit und Forschung erfordert.⁴⁹ Es geht wahrscheinlich nicht um das „Erfahrensein“ mit Psychedelika, sondern eher um die Schlussfolgerungen, die Therapeut:innen aus solcher Selbsterfahrung für die therapeutischen Interventionen und die allgemeine Kommunikation mit Patient:innen ziehen. Umfassendere, qualitativ hochwertige Manuale für die Aus- und Weiterbildung psychedelischer Therapeut:innen werden Selbsterfahrung beinhalten. Aber sie werden wohl deren Überbewertung und damit auch den allgemeinen Exzeptionalismus in den psychedelischen Therapiekonzepten der Vergangenheit reduzieren. Es ist davon

auszugehen, dass dies die Fähigkeiten psychedelischer Therapeut:innen mit denen nicht-psychedelisch arbeitender Therapeut:innen und den bekannten Fähigkeiten aus der allgemeinen Psychotherapieforschung in Einklang bringen wird.^{6,44}

Die Ausbildung von psychedelischen Therapeut:innen sollte „Integration“ betonen - also die Fähigkeit, psychedelische *Erfahrungen* (und die daraus resultierenden psychologischen Erkenntnisse) psychologisch zu assimilieren oder zu akkommodieren. Dies sollte dazu dienen das Alltagsleben der Patient:innen zu verbessern, denn es geht in der Therapie nicht um einzelne Erfahrungen, sondern nachhaltige Verhaltensänderungen. Angesichts der Herausforderungen, die sich stellen, wenn Therapeut:innen dabei helfen sollen, außergewöhnliche Patientenerfahrungen in konkrete Verhaltensweisen zu übersetzen, scheinen neuere Entwicklungen wie die Einbeziehung von Verfahren der Dritten Welle kognitiver Verhaltenstherapien vielversprechend zu sein.⁵⁰

Kommunikation über psychedelische Therapien innerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt, gegenüber einer breiteren Öffentlichkeit und mit den Patient:innen

Die Entwicklung von Psychedelika zu verschreibungsfähigen Medikamenten erfordert die aktive Bemühung um einen genauen, verständlichen und kritischen Dialog über Psychedelika in der medizinischen Forschung, der klinischen Praxis und in der Gesellschaft. Psychedelika haben eine komplexe Geschichte in der Psychiatrie.⁴ Diese Geschichte ist zudem eingebettet in sich überschneidende Diskurse innerhalb des größeren wissenschaftlichen, soziokulturellen, wirtschaftlichen und politischen Umfeldes. Daraus eröffnen sich Chancen und Risiken für Patient:innen. ► **Tabelle 3** zeigt eine Zusammenstellung der ungewöhnlich vielfältigen Diskurse im gesellschaftlichen Umfeld von Psychedelika. Sie beeinflussen vermutlich die Entscheidungsfindung eines Teils der Patient:innen und sollten beim Informed Consent sowie der Psychoedukation vor und nach Dosierungssitzungen thematisiert werden. Beide Seiten müssen in der Lage sein das soziale Umfeld zu berücksichtigen, aus dem manche Patient:innen kommen und in dem einige Patient:innen möglicherweise Nachbehandlung suchen.

► **Tabelle 3** Verschiedene Diskurse im Umfeld von Psychedelika, die beim Patientenkontakt im Rahmen psychedelischer Therapien berücksichtigt werden müssen

Wissenschaften	Medizin, Psychiatrie, Neurowissenschaften, Sozialwissenschaften, Kulturwissenschaften, Philosophie des Geistes
Spiritualitäten	Auf Achtsamkeit basierende Formen von Spiritualität, säkulare Formen von Spiritualität, postmoderne Interpretationen östlicher oder paganer Weisheitslehren, Psychotherapie als Lebenseinstellung, postmoderner Schamanismus; Spiritual Healing Gruppen
Religionen	Synkretistische Glaubensgemeinschaften, indigene Gruppen, neochristliche Gruppen, neopagane Gruppen, usw.
Wirtschaft	Unternehmen auf dem Gesundheitsmarkt, in der Arzneimittelentwicklung und in der Biowissenschaft; legale Händler versus Schwarzmarkthändler; Entwickler von neuartigen psychoaktiven Substanzen (NPS)

Kunst und Musik	Menschen, die Psychedelika als Katalysator für den kreativen Prozess nutzen; Architektur und Design, Avantgarde und Folk Art
Psychonaut:innen	Menschen, die sich selbst durch den Gebrauch von Psychedelika oder anderen Methoden zur Veränderung ihres Bewusstseins erforschen; Libertäre, Menschen mit ausgefeilten Selbstmedikationsstrategien, Polydrogenkonsumenten
Exzentriker:innen	Menschen mit einem auf Psychedelika basierenden Lebensstil und Weltbild, Menschen vor dem Beginn oder nach dem Abklingen einer psychotischen Störung, Verschwörungstheoretiker, Krypto-Anarchist:innen
Politik/Aktivismus	Menschenrechtsgruppen, Drogenreformgruppen, ökologische und antimaterialistische Gruppen
Partykulturen	Menschen, die Psychedelika in Festivalkulturen, im Nachtleben und im Rahmen hedonistischer Lebensstile konsumieren

Einige der in ►**Tabelle 2** genannten Gruppierungen suchen Behandlung oder persönliche Potentialentfaltung mit Psychedelika, die über die Behandlung klinischer Störungen hinausgeht. Sie beschäftigen sich mit Psychedelika aus philosophischen oder politischen Gründen, in einem rekreativen, spirituellen oder religiösen Rahmen.^{51,52} Psychiatrie und Psychotherapie sollten diese Praktiken zur Kenntnis nehmen und Grenzen zwischen sicheren und evidenzbasierten klinischen Strategien im Vergleich zur Potentialentfaltung und Freizeitnutzung außerhalb des medizinischen Kontextes ziehen. Zusätzlich tritt eine wachsende Zahl von Unternehmer:innen in den öffentlichen Diskurs ein. Sie gestalten eine sich entwickelnde psychedelische Branche.⁵³ Letcher (2007) vereinfacht dies in zwei konkurrierende Polaritäten.⁵² Auf der einen Seite gäbe es eine Gruppierung, die sich auf die Identifikation, die Diagnose und Regulation von Pathologien, Substanzkonsumstörungen und Drogenkonsumverbot konzentrierte (der „Blick von außen“). Auf der anderen Seite gäbe es eine Gruppierung, deren Schwerpunkt auf Selbstbehandlung, Erholung, Selbsterfahrung und spirituellen Formen des Gebrauchs liege (der „Blick von innen“).

Es besteht die Notwendigkeit herauszufinden, wie solche nicht-klinischen Diskurse und Praktiken auf die Patient:innen einwirken - vor, während und nach der klinischen Intervention. Eine angemessene Kommunikation sollte Patient:innen und Therapeut:innen in die Lage versetzen, rationale Behandlungsentscheidungen zu treffen. Dabei müssen die genannten soziokulturellen Faktoren berücksichtigt werden, die zur langfristigen Resilienz oder Vulnerabilität der Patient:innen beitragen, sodass sie nicht zu einem Hindernis für die wirksame Einführung psychedelischer Therapien im Gesundheitssystem werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Psychedelika zeigen Innovationspotential in wichtigen Bereichen der Behandlung psychischer Störungen. Die ersten Versuche der Implementierung psychedelisch-unterstützter Therapien basieren auf vorläufigen Erkenntnissen aus Phase I-, II- und III-Studien mit klassischen Psychedelika, wie Psilocybin, Ayahuasca, LSD und MDMA. Diese zeigten positive klinische Effekte bei schweren und behandlungsresistenten Depressionen, Angstzuständen am Lebensende, PTBS und einige Substanzgebrauchsstörungen.

Wie jede im zentralen Nervensystem wirkende Substanz, bringen Psychedelika ihre eigenen Herausforderungen mit sich (siehe ►**Tabellen 1** und ►**2**). Die Forschung mit und

die klinische Anwendung von Psychedelika müssen entstigmatisiert werden und öffentliche Finanzierungen sollten zur Verfügung gestellt werden. Generell wird dies dazu beitragen, einen rationalen und patientenorientierten akademischen und öffentlichen Dialog über die Potenziale und Risiken dieser Substanzklasse zu entwickeln.

► **Tabelle 3** fasst die verschiedenen Komponenten zusammen, die bei dem Risikomanagement (REMS) für die Implementierung von Psychedelika in das psychiatrische Gesundheitssystem zu berücksichtigen sind. Wir schlagen vor, einen systematischen Ansatz zu verwenden, der alle wichtigen Faktoren berücksichtigt, die eine erfolgreiche Einführung von Psychedelika in das Gesundheitssystem beeinflussen könnten. Wir sollten die biologischen, sozialen, wirtschaftlichen, politischen, systemischen und umweltbezogenen Faktoren, die die Verbreitung psychedelischer ZNS-Substanzen beeinflussen, ins Auge fassen. Frühzeitig sollte vergleichende Implementierungsforschung in verschiedenen Gesundheitssystemen konzipiert und durchgeführt werden.

Generell kann der Einsatz von Methoden, die ein intensives subjektives Erleben bei Patient:innen auslösen - statt es zu minimieren -, ein zusätzliches Screening, Monitoring und Follow-up erfordern. Den Risiken hierbei könnte durch die Einbeziehung digitaler Monitoring-Technologien in das Behandlungsregime entgegengetreten werden.

Wahrscheinlich wird es einer der bedeutendsten Faktoren bei der Implementierung sein, die Verbesserung und Festlegung evidenzbasierter Aus- und Weiterbildungsstandards zu gewährleisten. Dies gilt auch für Institutionen im Gesundheitssystem, die für die Überweisung von Patient:innen und für die Überwachung der Standards zuständig sind. Zudem sollte sich das Feld weiter in Richtung der Qualifizierung multiprofessioneller therapeutischer Teams bewegen – und nicht nur der Weiterbildung einzelner Ärzt:innen oder Psychotherapeut:innen. Ein multiprofessionelles System ermöglicht es, die ärztliche Verantwortung für die Verschreibung von ZNS-Substanzen zu kombinieren mit der psychotherapeutischen Kompetenz zur Gestaltung der Behandlung und der Nachversorgung.

Ein weiterer Bereich der psychedelischen Behandlung betrifft die salutogenen Wirkungen von Psychedelika.⁵⁴ Patient:innen berichten häufig über klinische Wirkungen, die über die Linderung oder die Remission ihrer eigenen psychiatrischen Diagnose hinausgehen. Dies könnte auf die transdiagnostische Wirkung psychedelischer Substanzen hinweisen. Oft werden therapeutische Prozesse in Gang gesetzt, die gemeinsame Elemente der Psychopathologie über einzelne psychische Störungen hinweg ansprechen.²⁸ Es ist eine eigene Forschung erforderlich, welche die Auswirkungen des Gebrauchs von Psychedelika auf die individuelle Lebenswirklichkeit und die Langzeitfolgen des nicht-klinischen Gebrauchs bei Gesunden oder bei Erwachsenen nach erfolgter Behandlung beschreibt. Hier geht es um Risikominderung und die Gestaltung eines geeigneten rechtlichen Rahmens.

Ein Thema schließlich, das derzeit noch in den Kinderschuhen steckt, ist das Health Technology Assessment (HTA) von psychedelischen Behandlungen. Unter der Annahme, dass diese Therapieformen bei der Behandlung psychischer Störungen wirksam sind, stellt sich die Frage nach einem Vergleich mit den bereits verfügbaren Behandlungen. Die Frage der Kosteneffektivität wird die Kostenträger beschäftigen, und die Beantwortung dieser Frage wird komplexe und möglicherweise langfristige Studien erfordern. Die Diskussion

darüber, wer Psychedelika zukünftig zur Verfügung stellen wird – die vielen Fällen nicht mehr patentierbar sind – und wer die Therapie mit ihnen in einem zukünftigen Gesundheitssystem durchführen wird, hat gerade erst begonnen.

Das Potenzial psychedelischer Behandlungen für die Psychiatrie und Psychotherapie ist die systematische Kombination einer neurobiologischen und psychotherapeutischen Behandlung. Dies wird wahrscheinlich Teile der Psychiatrie von einer arzneimittelzentrierten Behandlung wegführen und zu einer Behandlung bewegen, die sich auf die menschliche Erfahrung und ihre sozialen Rahmenbedingungen konzentriert. Dieses Kombinations-Paradigma könnte auch neue Wege für den Einsatz nicht-pharmakologischer Methoden zur Herbeiführung veränderter Bewusstseinszustände sowie die Einbeziehung von Methoden der virtuellen Realität (VR) für die Behandlung psychiatrischer Störungen eröffnen - möglicherweise sogar in Verbindung mit Psychedelika.⁵⁵

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Gerhard Gründer und Dr. Henrik Jungaberle sind Gründer und CEOs von OVID Health Systems, Berlin. Dr. Jungaberle ist zudem Gründer und CEO der MIND Foundation, Berlin. Prof. Dr. Gründer war in den Jahren 2020-2021 Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der MIND Foundation. Darüber hinaus war Prof. Dr. med. Gründer in den letzten drei Jahren als Berater und Beiratsmitglied für folgende Unternehmen und Institutionen tätig: Allergan, Boehringer Ingelheim, IQWiG, Lundbeck, Otsuka, Recordati, ROVI und Takeda. Er erhielt Honorare als Referent für Gedeon-Richter, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka und Recordati. Er erhielt Mittel für klinische Studien von Boehringer Ingelheim, Lundbeck und Saladax. Er ist der Mitbegründer der Brainfoods GmbH und der Mind and Brain Institute GmbH.

Literaturverzeichnis

- [1] Heifets BD, Malenka RC. Disruptive psychopharmacology. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 775–776
- [2] Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology* 2019; 236: 2735–2745
- [3] El-Seedi HR, De Smet PAGM, Beck O et al. Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol* 2005; 101: 238–242
- [4] Nichols DE, Walter H. The history of psychedelics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2020; 10.1055/a-1310-3990. Online ahead of print
- [5] Guttman E. Artificial psychoses produced by mescaline. *J Ment Sci* 1936; 82: 203–221
- [6] Nayak S, Johnson MW. Psychedelics and psychotherapy. *Pharmacopsychiatry*. 2020; doi: 10.1055/a-1312-7297. Online ahead of print
- [7] Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O et al. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [18F]FDG. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 565–581
- [8] Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C et al. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis.

Neuropsychopharmacology 1997; 16: 357–372

[9] Stoll WA. 11. Lysergsäure-diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1947; 60: 279–323

[10] Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 2: 349–352

[11] Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wochenschr 1957; 87: 1135–1140

[12] Delay J, Deniker J. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. J Clin Exp Psychopathol 1955; 16: 104–112

[13] Sternbach LH. The benzodiazepine story. J Med Chem 1979; 22: 1–7

[14] Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. Lancet Psychiatry 2017; 4: 409–418

[15] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR * D: Implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006; 163: 28–40

[16] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354: 1231–1242

[17] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR * D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905–1917

[18] Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. Mol Psychiatry 2017; 22: 552–561

[19] Madsen MK, Fisher PM, Burmester D et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. GM. Neuropsychopharmacology 2019; 44: 1328–1334

[20] Mertens LJ, Preller KH. Classical psychedelics as therapeutics in psychiatry – current clinical evidence and potential therapeutic mechanisms in substance use and mood disorders. Pharmacopsychiatry 2021; Online ahead of print. doi: 10.1055/a-1341-1907

[21] Hartogssohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. Drug Science, Policy and Law 2017; 3: 205032451668332–doi: 10.1177/2050324516683325

[22] Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E et al. Psychedelics and the essential importance of context. J Psychopharmacol 2018; 32: 725–731

[23] Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci 2020; 21: 611–624

[24] Olson DE. The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. ACS Pharmacology & Translational Science 2020; doi: 10.1021/acscptsci.0c00192

[25] Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. ACS Pharmacology & Translational Science 2020; <https://doi.org/10.1021/acscptsci.0c00194>

[26] Zinberg NE. Drug, Set, and Setting: The Basis for Controlled Intoxicant Use. New Haven: Yale University Press; 1986

[27] Gage SH, Sumnall HR. Rat Park: How a rat paradise changed the narrative of addiction. Addiction 2019; 114: 917–922

[28] Swanson LR. Unifying theories of psychedelic drug effects. Front Pharmacology 2018; 9: 172

[29] Garcia-Romeu A, Richards WA. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. Int Rev Psychiatry 2018; 30: 291–316

[30] Wolff M, Evens R, Mertens LJ et al. Learning to let go: a cognitive-behavioral model of how psychedelic therapy promotes acceptance. Front Psychiatry 2020; 11: 5

[31] Majić T, Jungaberle H, Schmidt T et al. Psychotherapie mit adjuvanter Gabe von serotonergen

- psychoaktiven Substanzen—Möglichkeiten und Hindernisse. *Fortschritte Neurol Psychiatr* 2017; 85: 383–392
- [32] Trope A, Anderson BT, Hooker AR et al. Psychedelic-assisted group therapy: a systematic review. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51: 174–188
- [33] Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC et al. Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 41: 81–91
- [34] Lea T, Amada N, Jungaberle H et al. Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. *Psychopharmacology* 2020; 237: 1521–1532
- [35] Kaertner LS, Steinborn MB, Kettner H et al. Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. *Scientific Reports* 2021; 11: 1941
- [36] Hofmann A. *LSD My Problem Child—Insights/Outlooks*. Oxford: Oxford University Press; 2018
- [37] Busch AK, Johnson WC. L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; Preliminary report of a new drug. *Dis Nerv Syst* 1950; 11: 241–243
- [38] Carhart-Harris RL. How do psychedelics work? *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 16–21
- [39] 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: 513–520
- [40] Liechti ME. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 2114–2127
- [41] Belser AB, Agin-Lieb G, Swift TC et al. Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological analysis. *J Humanist Psychol* 2017; 57: 354–388
- [42] Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA et al. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology* 2011; 218: 649–665
- [43] Millièrè R. Looking for the self: phenomenology, neurophysiology and philosophical significance of drug-induced ego dissolution. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 245
- [44] Orlinsky DE. The “generic model of psychotherapy” after 25 years: evolution of a research-based metatheory. *J Psychother Integration* 2009; 19: 319–339
- [45] Orlinsky DE, Grawe K, Parks BK. Process and outcome in psychotherapy: Noch einmal. In: *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. 4 th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Oxford 1994; 270–376
- [46] Mithoefer MC, Mithoefer A, Jerome L et al. *A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. Version 8.1., May 22, 2017, https://s3-us-west-1.amazonaws.com/mapscontent/research-archive/mdma/TreatmentManual_MDMAAssistedPsychotherapyVersion+8.1_22+Aug2017.pdf, Access: March 22nd, 2021
- [47] Phelps J. Developing guidelines and competencies for the training of psychedelic therapists. *J Humanist Psychol* 2017; 57: 450–487
- [48] Grof S. *LSD Psychotherapy*. 2nd ed. Hunter House; 1994
- [49] Nielson EM, Guss J. The influence of therapists’ first-hand experience with psychedelics on psychedelic-assisted psychotherapy research and therapist training. *J Psychedel Studies* 2018; 2: 64–73
- [50] Luoma JB, Sabucedo P, Eriksson J et al. Toward a contextual psychedelic-assisted therapy: perspectives from acceptance and commitment therapy and contextual behavioral science. *J Context Behav Sci* 2019; 14: 136–145
- [51] Labate BC, Jungaberle H. *The Internationalization of Ayahuasca*. Münster: LIT Verlag; 2011
- [52] Letcher A. Mad thoughts on mushrooms: discourse and power in the study of psychedelic consciousness. *Anthropol Conscious* 2007; 18: 74–98

- [53] Aday JS, Bloesch EK, Davoli CC. 2019: a year of expansion in psychedelic research, industry, and deregulation. *Drug Science, Policy and Law* 2020; 6: 205032452097448
- [54] Jungaberle H, Thal S, Zeuch A et al. Positive psychology in the investigation of psychedelics and entactogens: a critical review. *Neuropharmacol* 2018; 142: 179–199
- [55] Aday JS, Davoli CC, Bloesch EK. Psychedelics and virtual reality: parallels and applications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320948356
- [56] Walsh Z, Thiessen MS. Psychedelics and the new behaviourism: considering the integration of third-wave behaviour therapies with psychedelic-assisted therapy. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 343–349
- [57] Aday JS, Mitzkovitz CM, Bloesch EK et al. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 113: 179–189
- [58] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alc Abuse* 2017; 43: 55–60
- [59] Breeksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E et al. Psychedelic treatments for psychiatric disorders: a systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS Drugs* 2020; 34: 925–946
- [60] Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K et al. Emotional breakthrough and psychedelics: validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 1076–1087
- [61] Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM et al. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 238–244
- [62] Bouso JC, dos Santos RG, Alcázar-Córcoles MÁ et al. Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 118–132
- [63] MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1453–1461
- [64] Wagner MT, Mithoefer MC, Mithoefer AT et al. Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 967–974
- [65] Griffiths RR, Richards WA, McCann U et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 2006; 187: 268–292
- [66] Mackenzie R. What can neuroscience tell us about the potential of psychedelics in healthcare? How the neurophenomenology of psychedelics research could help us to flourish throughout our lives, as well as to enhance our dying. *Curr Drug Abuse Rev* 2014; 7: 136–145