

Psilocybins effekt på mennesket og implikationer for psykologisk diagnostik og behandling: et integrativt review



Rapportens samlede antal tegn: 191.912

Svarende til antal normalsider à 2400 tegn: 79.96

Mark Allan Rytter, Studienummer: 20167125

Vejleder: Einar Baldvin Baldursson

10. Semester, Psykologi,
Speciale afhandling

Aalborg Universitet

Dato: 08.10.2021

1. Abstract

Aims: The aim of this thesis was to examine existing litteratur regarding the current research interest in psychedelics, more specifically psilocybin, as results in this field show promising preliminary results. This was done in an attempt to answer the following research question:

What does research from the psychedelic renaissance show about the effects of psilocybin, and which implications does this entail in regards to psychological diagnostics and treatment?

The general objective of the thesis was to synthesize existing litteratur to enrich and display nuances in the current understanding of psilocybin, in an attempt to provide sufficient preliminary evidence for the drugs potential usefulness in ameliorating symptoms in a wide range of psychological problems in present times.

Methods: The method used to accomplish the objectives was a integrative review framework, focusing on integration of diverse methodological sources in an attempt to provide a satisfactory depiction of both the neurobiological, aswell as the phenomenological effects, that psilocybin has. 2 search strategies were used, differing in the targeted population, either healthy or clinical participants, and where conducted in several databases pertaining to a wide range of health sciences, and databases containing gray litterature

The retrieved articles data were extracted and analysed following the framework provided by Whittemore & Knafl, 2005, by the Constant Comparison-method, and by following a goal of thematical synthesis.

Results: The literature searches resulted in a total of 3.206 articles which ,through the screening process, ultimately got reduced til a selected total of 86 articles, 31 resulting from the search in the clinical population, and 55 from the search in the healthy population.

The final synthesis resulted in 3 themes; the neurobiological effects, the general effects, and the treatment effects, of psilocybin.

The neurobiological effects mainly showed the potential of psilocybin to agonistically target mainly the 5-HT_{2A} receptor, which in turn caused decreases in observed cortical activity, a change in functional connectivity between networks of the brain, and overall effects on cognition.

In regards to general effects were mentioned several acute, subacute and long-term effects, either negative or positive, in regards to the intake of psilocybin. To mention a few; changes in different personality traits, personal values, opinions, moodstates, percepts, prosocial attitudes, altruism, and more.

Finally the treatment effects of psilocybin are mainly shown in clinical populations diagnosed with; anxiety or depression in patients with life-threatening diagnoses, treatment resistant depression or addictions to tobacco or alcohol. Herein are observed clinically significant results in regards to reduction of symptoms, providing a preliminary understanding of psilocybins potential as an adjunct to current treatment paradigms.

Conclusion: The found themes were discussed in regards to current theoretical understandings of the psychedelic state, and the proclaimed necessity of mystical-type experiences and the dissolution of the ego for the observed positive outcomes. Past and present LSD-studies are also compared in an attempt to point out similarities in observed outcomes, so as ascertain whether or not an existing hypothesis regarding the 5-HT_{2A} receptors' main role in amelioration of the clinical diagnoses bears any weight.

Ultimately, implications for future research, current practice, education and policy are discussed, wherein it is mainly noted, that the future research should focus on more validity and reliability of their results through robust scientific practice and an attempt to introduce sufficient blind-conditions. Furthermore, a focus on recruiting bigger and more heterogenous samples in an attempt to heighten generalizability should be adopted.

Indholdsfortegnelse

1. Abstract.....	-2-
2. Introduktion.....	1
2.1. Historik i den vestlige verden.....	2
2.2. Den psykedeliske renæssance og problemformulering	3
2.3. Bevæggrund for emnevalg	4
2.4. Bærende baggrundslitteratur	5
3. Metode	7
3.1. Retfærdiggørelse for valg af litteraturreview som metode.....	7
3.2. Rationale for valget af integrativt review	7
3.3. Metodologisk tilgang	9
3.3.1. Identifikation af problem.....	9
3.3.2. Litteratursøgning.....	10
3.3.3. Dataevaluering	12
3.3.4. Dataanalyse.....	14
3.3.5. Præsentering af data	15
4. Resultater	17
4.1. Resultater fra søgestrategi A og B	17
4.2. Neurobiologiske effekter.....	19
4.2.1. Psilocybins overordnede virkning.....	30
4.2.2. Aktivitetssænkning.....	30
4.2.3. Funktionel forbindelsesevne	31
4.2.4. Kognitive effekter	32
4.2.5. Begrænsninger ved temaets studier.....	33
4.3. Generelle effekter	33
4.3.1. Akutte effekter	34
4.3.2. Negative effekter.....	42
4.3.3. Subakutte effekter	43
4.3.4. Længerevarende effekter	43
4.3.5. Begrænsninger ved temaets studier.....	44
4.4. Behandlingseffekter	45
4.4.1. Angst og psykosocial lidelse forbundet med cancer-diagnose	45
4.4.2. Behandlingsresistent depression	56
4.4.3. Afhængighed.....	57
4.4.4. Diverse	58
4.4.5. Begrænsninger ved temaets studier.....	59

5. Diskussion.....	59
5.1. Overordnede fortolkninger og sammenligning med baggrundslitteratur	60
5.2. Sammenligning med lignende forskning.....	62
5.3. Uventede fund	63
5.4. Resultaternes implikationer.....	64
5.4.1. For forskning	64
5.4.2. For praksis	65
5.4.3. For uddannelse	66
5.4.4. For politiske tiltag	66
5.5. Styrker og svagheder i indeværende review.....	67
6. Konklusion.....	68
7. Pensumopgørelse.....	70

Bilag 1 – QuADS user guide v1.0

Bilag 2 – QuADS kriterier

Bilag 3 – Tabel 1 med komplet datauddragning af neurobiologiske effekt studier

Bilag 4 – QuADS-scorer af studier i tabel 1

Bilag 5 – Tabel 2 med komplet datauddragning af generelle effekt studier

Bilag 6 – QuADS-scorer af studier i tabel 2

Bilag 7 – Tabel 3 med komplet datauddragning af behandlingseffekt studier

Bilag 8 – QuADS-scorer af studier i tabel 3

2. Introduktion

Psykedelika, i daglige tale kendt som psykedeliske stoffer, er psykoaktive stoffer som i hundredevis af år antages at have været brugt af diverse folkefærd gennem historien med henblik på at efterstræbe spiritualitet, mysticisme eller at kurere diverse lidelser (Huxley, 1947; Stace, 1960; Pahnke, 1963).

Stoffernes betegnelse som værende psykedeliske stammer, rent etymologisk fra det græske psyke (sind/sjæl) og delos (at gøre synligt) – denne betegnelse blev brugt for første gang i en udveksling af breve mellem psykiateren Humphrey Osmond og filosofen m.m. Aldous Huxley (to af de første individer som har haft en bærende rolle som fortalere for psykedelikas potentiale for menneskeheden) i følgende citation; ”*To fathom Hell or soar angelic, Just take a pinch of psychedelic*” (Bisbee et. al., 2018, p. 267). Andre termer for stoffernes effekt er sidenhen blevet forslået, eksempelvis *entheogen*, da brugen af stofferne fremmer mødet med det guddommelige, omend dette aspekt foreligger intrinsisk eller ekstrinsisk for mennesket, eller *psykotomimetisk*, da stofferne siges at inducere psykose-lignende symptomer, heriblandt visuelle såvel som auditive hallucinationer (Richards, 2014; Vollenweider et. al., 1998). Kort kan psykedelikas effekt videnskabeligt forklares ved hovedsageligt at inducere akutte og subakutte ændringer i: bevidstheden, herunder den emotionelle og perceptuelle processeringsevne, oplevelsen af selvet, og den implicitte evne og forståelse af socialitet og forbundethed i mennesket (Aday et. al., 2020).

De hyppigst omtalte stoffer der klassificeres som værende psykedeliske må siges at være meskalin, D-lysergysyrediethylamid (LSD), dimethyltryptamine (DMT) og psilocybin. Denne afhandling vil tage udgangspunkt i sidstnævnte, i folkemunde omtalt som ”magiske svampe”. Valget af psilocybin som hovedfokus er foretaget ud fra det faktum, at der på nuværende tidspunkt i højere grad forefindes studier af psilocybin samt ud fra en personlig interesse for stoffet, som vil blive beskrevet nedenfor. Først vil psilocybinens historiske grundlag dog blive beskrevet med henblik på at fremme en kontekstuel forståelse af, hvorfor og hvordan dette stof er kommet på den forskningsmæssige dagsorden.

2.1. Historik i den vestlige verden

D. 29-30. juni 1955 valgte Robert Gordon Wasson (1957) at rejse til Mexico for at indgå i en ceremoni med de såkaldte ”magiske svampe”. Hans oplevelser med svampene inspirerede ham til at spekulere om, hvorvidt disse potentielt kunne hjælpe med håndteringen af psykiske forstyrrelser, hvorfor han valgte at tage nogle af disse med til sit hjemland USA, hvor disse begyndte at brede sig rent eksperimentelt.

Franskmænden Roger Heim var sammen med Wasson i Mexico og valgte også at tage nogle af svampene med til Europa med henblik på at undersøge disse (Wasson, 1957). Han valgte at give nogle til kemikeren Albert Hofmann, hovedsageligt kendt for at være den første der fremstillede LSD, med henblik på at finde frem til det psykoaktive stof i svampene. Dette lykkedes han med i 1958, hvor han isolerede psilocybin og dennes aktive metabolit, psilocin (Hofmann et. al., 1959). Med dette kunne fremstillingen og salget af psilocybin til forskningsmæssig brug begynde, og dette markerede stoffets indtog i den vestlige verden.

Harvard-professorerne Richard Alpert og Timothy Leary oprettede ”Harvard Psilocybin Project”, hvis primære formål var at undersøge stoffets mentale og emotionelle effekter på intellektuelle individer og kunstnere, samt at klarlægge hvorvidt den mystiske indsigt, som kunne opnås gennem indtagelse af stoffet kunne være behjælpelig med at udrydde ”den vestlige mands emotionelle problemer” (Weil, 1963; Wark & Galliher, 2010). På trods af resultater fra 167 trials, hvoraf 95% respondenter rapporterede at den enkelte session med stoffet havde ”ændret deres liv for det bedre”, endte projektet med at være præget af turbolens mellem professorerne og administrationen på Harvard, hovedsageligt grundet Alpert og Leary’s velvilje til at distribuere stofferne i privat og rekreationelt henseende til bachelorstuderende (Weil, 1963). Det første studie under Harvard-projektet omhandlende psilocybin-inducerede mystiske oplevelser blev foretaget af Walter Pahnke (1963) og er i dag kendt som Good Friday-eksperimentet, hvori der blev administreret enten 30 mg psilocybin eller 200 mg nikotinisk syre til 20 deltagere i et double-blind design før en gudstjeneste – dette blev gjort med henblik på at undersøge hvorvidt den psykedeliske tilstand var påvirkelig af det religiøse og mystikale indhold fra gudstjenesten. Som udgangspunkt var resultaterne herfra lovende grundet den aktive gruppes rapportering af psilocybin-oplevelsen som værende bærende for disses positivt-opfattede ændringer i efterfølgende mening og adfærd (Pahnke, 1963).

På trods af ovenstående lovende resultater endte Alpert og Leary's ambitioner med at disse overtrådte deres pålagte grænser og blev fyret fra universitetet i 1963 (Weil, 1963). Dog havde deres verbale og fysiske udbredelse af både psilocybin og LSD dog nået langt nok ud til, at disse efter sigende var medvirkende til grundlæggelsen af hippie-bevægelsen og andre modkulturer i løbet af 1960'erne, hvori brudet med prædominerende vestlige værdier, herunder kapitalisme og kommercialisme var hovedfokus (Byock, 2018). Samtidigt skal det nævnes at den forskningsmæssige interesse for LSD og andre hallucinogener i perioden 1950-1965 havde eksploderet, og dette havde resulteret i udformningen af over 1000 videnskabelige udgivelser, adskillige dusiner bøger, 6 internationale konferencer, og slutteligt var LSD blevet brugt til behandling af over 40.000 patienter (Belouin & Henningfield, 2018; Moreno, 2016; Nutt et al., 2013). Dog endte de amerikanske modkulturers rekreative forbrug af stofferne med at være vitale for skabelsen af *Controlled Substances Act* (CSA) i 1971, hvori det fremgik at brugen af LSD, psilocybin og lign. besad sundhedsskadelige og afhængighedsskabende egenskaber, dette har sidenhen vist sig ikke at være tilfældet (Johnson et. al., 2018). Som en international pendant til ovenstående blev *Convention on Psychotropic Substances* også formet i FN i 1971, hvilket havde afgørende betydning for udelukkelse af forskning i stoffernes påvirkning. Spekulerende kan det nævnes at der er mistanke om at disse love blev dannet med henblik på at være modsvar til den spirende modstand i modkulturerne – omend dette er sandt eller falsk satte det dog stopper for den spæde psykedeliske forskning (Nutt et. al., 2013; Carhart-Harris & Goodwin, 2017).

2.2. Den psykedeliske renæssance og problemformulering

Efter en pause på ca. 25 år opstod der en fornyet interesse i at undersøge de psykedeliske stoffers effekt på mennesket, og i besiddelse af nye metoder til undersøgelsen af dette begyndte man så småt igen at teste effekten af meskalin (Hermle et. al., 1992), DMT (Strassman & Qualls, 1994) og psilocybin (Vollenweider et. al., 1997) på frivillige respondenter. Med en ny generation af forskere i spidsen, som aktivt havde in mente at undslippe skyggen af manglende stillingtagen til korrekt forskningsetik og metodologi, som fortiden bar præg af, blev den *psykedeliske renæssance* igangsat (Moreno, 2016; Belouin & Henningfield, 2018).

Størstedelen af forskningen i den psykedeliske renæssance har fokuseret på psilocybins effekt, og har herigennem påvist lovende resultater i forbindelse med afhjælpning af et antal problematikker, som både det palliative medicinske paradigme samt psykologien overordnet har haft problemer at behandle i en tilfredsstillende grad (Byock, 2018). På nuværende tidspunkt er der forefundet resultater i behandlingen af: behandlingsresistent depression

(Carhart-Harris et. al., 2016, 2018), dødsangst og depression oplevet af patienter med terminal cancer (Grob et. al., 2011; Griffiths et. al., 2016; Ross et. al., 2016; Agin-Liebes et. al., 2020), afhængighed af alkohol (Bogenschutz et. al., 2015) og tobak (Johnson et. al., 2014, 2017) samt behandling af OCD (Moreno et. al., 2006).

I forlængelse af denne forskning er der blevet påpeget flere forskellige effektmekanismer, som umiddelbart tilsammen skaber et billede af en komplet forståelse af stoffets påvirkning af mennesket. At der foreligger en potentiel komplet forståelse af denne påvirkning anfægtes ikke, men denne synes hovedsageligt at være dannet ud fra kvantitative anskuelser af problematikken. Jeg forestiller mig dog at en hensigtsmæssig og omfattende dannelsen af en forståelse af det bevidsthedsudvidende stof, nødvendigvis også behøver at indeholde kvalitative data, for at afdække mere fænomenologisk-betonede mekanismer, og om disse er betydningsfulde for observerede udfald. Dette sammenholdt med en iboende interesse for at fremme en dybere forståelse af feltet, både privat såvel som offentligt har medvirket til skabelsen af følgende problemformulering i indeværende afhandling:

” Hvad viser forskning fra den psykedeliske renæssance, om effekten af psilocybin og hvilke implikationer medfører denne for psykologisk diagnostik og behandling?”

2.3. Bevæggrund for emnevalg

Denne afhandling er et forsøg på en opkvalificering af mit eget projekt fra 9. semester, som reviewede effekten af psilocybin på det raske menneske i en narrativ review-metodologi (Rytter, 2021). Heri blev det konkluderet at der eksisterer adskillige forståelser af psilocybins effekt på mennesket, hovedsageligt kvantitative, men også en smule kvalitative. Dog bar opgaven præg af metodemæssig svaghed grundet valget af det narrative review som metode samt det faktum at den kun undersøgte effektstudier på raske populationer, hvilket medvirkede til en manglende fyldestgørende forståelse. Undervejs i processen på 9. semester blev jeg utroligt nysgerrig på, om stoffet besad potentiale udover dét, som jeg kunne tyde mig frem til gennem tilegnelsen af viden omhandlende effekten på det raske menneske. Det forekommer også relevant at undersøge om der eksisterer valide supplerende alternativer til behandling af nogle af de mest presserende psykologiske diagnoser i samtiden, hvorfor de præliminære fund i den psykedeliske renæssance burde tages seriøst, og derigennem belyses i en tilpas hensigtsmæssig grad for at klarlægge hvorvidt, inkorporeringen af psykedeliske stoffer er en mulig vej at dirigere nuværende praksis. Det er dette fokus på tilvejebringelse af, hvorvidt psilocybin potentielt besidder potentialet til at være et alternativ supplement, som indeværende afhandling vælger at tage

2.4. Bærende baggrundslitteratur

Med henblik på en at garantere hensigtsmæssig forståelse af forekommende resultater, synes det nødvendigt at beskrive og definere den nuværende ledende forståelse af den psykedeliske tilstand, samt facetter som vedrører forekomsten af denne.

Carhart-Harris og Friston (2019) har udarbejdet en teoretisk forståelsesmodel af den psykedeliske tilstand og dennes neurobiologiske funktion kaldet "Relaxed beliefs under psychedelics (REBUS) and the anarchic brain. Heri påstås det at psykedelikas effekt på mennesket forekommer gennem reduktion af hjernens evne til præcis afvejning af fortidige opfattelser, som er implicit indkodet i spontant aktivitet forbundet med neuronale hierarkier, sammenholdt med det faktum at mængden af bottom-up informationsprocessing forøges i den akutte tilstand. Det spekuleres om dette forekommer grundet psykedelikas evne til at inducere en mere sub-kritikal tilstand i hjernen, hvorved en bevægelse fra den normale bevidstheds balance mellem orden og kaos bevæger sig henimod større grad af kaos – dette sker gennem en forøget grad af entropi i de netværk, der normalvis forbindes med menneskets højfunktioner, hvorved der sker det skridt med den normale evne til afvejning af opfattelser og indtryk fra den eksterne verden, hvorfor potentialet for tilvejebringelse af nye og alternative forståelser af verden og selvet stiger (Carhart-Harris, 2018; Carhart-Harris & Friston, 2019; Rytter, 2021). Antageligvis er dette den bagvedliggende force, som muliggør lindring eller opløsning af rigide tankemønstre og adfærd, og er potentielt forklarende for den resulterende lindring af kognitive symptombilleder, som er blevet forefundet i studier med fokus på behandling af bl.a. depression, angst og OCD (Carhart-Harris et al., 2014).

Den psykedeliske tilstand påpeges også som værende i stand til at kunne inducere mystiske oplevelser, hvorigennem potentialet for *kvanteskifte*, pludselige, dramatisk og varige transformationsoplevelser, hvorigennem ændringer af personlige følelser, kognition og adfærd, muliggøres (Miller, 2004). De mystiske oplevelser er normalvis blevet observeret i forbindelse med religiøse og spirituelle ceremonier og praksisser, og er originalt opfundet og beskrevet af Walter Stace (1960), og defineres som indeholdende 7 facetter; (1) oplevelsen af dybtfølt forbundethed med al eksistens, (2) en følelse af hellighed, (3) en følelse af forøget noetisk kvalitet, hvorved en oplevelse af opnåelse af forståelse af fundamental virkelighed og sandhed tilegnes, (4) dybfølt positiv stemning, (5) Udsigelighed forbundet med genfortælling af oplevelsen, (6) paradoksaliteten forbundet med et forsøg på genfortælling af oplevelsen og (7) transcendering af tid og sted. (Rytter, 2021)

I ovennævnte studier af Walter Pahnke var det netop psilocybinens evne til at inducere den mystiske oplevelse, som blev påpeget som værende central for respondenternes positive vedvarende ændringer i op til 25 år efterfølgende (Pahnke, 1963; Doblin, 1991).

Slutteligt skal nævnes ego-opløsningen, også kaldet ego død i folkemunde, hvorved individets fornemmelse af tilstedeværelsen af et ego eller selv udvandes og slutteligt opløses. Dette synes at være et følge af indtagelse af tilpase store mængder psykedelika, og kan potentielt være relevant for ovenstående mystiske oplevelse facet omkringhandlende forbundethed med omverdenen. Rent teoretisk er oplevelsen af en ego-bevidsthed beskrevet af Karl Jaspers som værende:

”bestående af adskillige domæner; ”vitalitet (opmærksomhed på egen eksistens), aktivitet (opmærksomhed på egen præstation), konsistens (multimodale fænomener perciperet som integreret oplevelse), afgrænsning (differentiering af selvet fra den omkringværende verden) og identitet (”mig” som narrativ)” (Lebedev et. al., 2015, p. 3138). Den subjektive oplevelse af ego-opløsning anses derfor som værende udtryk for et brud med den ”komplekse sensoriske oplevelse af at være ”mig”, at være sammenhængende i mentale handlinger og at være adskilt fra den omkringværende verden” (Lebedev et. al., 2015, p. 3138).” (Rytter, 2021).

3. Metode

3.1. Retfærdiggørelse for valg af litteraturreview som metode

Det forekommer relevant at forsøge at finde ud af om resultater fra samtidens psilocybin forskning kan berige hinanden, og potentielt sammenholdes og syntetiseres med henblik på potentielt at danne nye overordnede forståelser af psilocybins potentiale i sundhedsfaglig, samfundsmæssig eller privat øjemed. Med dette fokus for øje opstår behovet for at skrive et litteraturreview, da denne metode kan være medvirkende til at opnå kvalificeret og indgående kendskab til forskningsfeltets eksisterende forståelser af det givne fænomen.

Litteraturreviewet kan udformes på diverse måder alt efter ønsket udfald, strenghed, transparens, replikérbarhed m.m. (Grant & Booth, 2009; Whitemore et. al., 2014). Der eksisterer på nuværende tidspunkt en forståelse af litteraturreviewet som havende en vigtig og bærende rolle i forhold til dannelsen af ny viden gennem syntesen af diverse studiers resultater. Validiteten af reviewet er dog i hovedsædet, hvorfor der i høj grad eftersøges metodisk robusthed i udfærdigelsen af produktet. Dette er forklarende for det faktum at litteraturreviews udformet i henhold til samtidens fokus på, og ønske om, evidensbaseret praksis som udgangspunkt skal være karakteriseret ved en systematisk metodologi (Torraco, 2005; Grant & Booth, 2009). En eksisterende svaghed ved de systematiske reviews er dog at de, grundet deres udelukkende fokus på kvantitative studier, i nogle tilfælde ender med ikke at være omfattende nok til at belyse et fænomen eller koncept i tilpas grad. I modsatte ende af spektrummet af litteraturreviews foreligger det narrative review, der kigger bredt og omfattende på eksisterende empiriske og teoretiske kilder. Dog lider denne form under en manglende inkorporering af en systematisk metodologi med henblik på de egenskaber, der efterspørges for at tilsikre validiteten og reliabiliten af reviews, herunder transparens gennem brugen af en systematisk tilgang til indsamling af data og analysen af denne, samt dokumentering af logiske grundlag for valg af indhentede kilder, analysevalg m.m. (Toronto & Remington, 2020).

3.2. Rationale for valget af integrativt review

Den psykedeliske renæssances opståen sammenholdt med det faktum at tidligere studier og disses resultater har været præget af markante metodemæssige svagheder tænkes at have medført at diverse discipliner har en interesse i at klarlægge psilocybinens effekt på mennesket. Dette understøttes af dannelsen af Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) i 1986, som nu er et af de største og førende foreninger indenfor forskningen af psykedelika i samtiden. Netop på grund af den nyfundne multidisciplinære interesse i at opnå

en mere hensigtsmæssig forståelse af psilocybins effekt, kan det udledes at studier omhandlende denne må være diverse, i forhold til såvel metodologi, population samt teoretisk og disciplinært ståsted. I forlængelse af dette forekommer det nødvendigt at være opmærksom på det faktum, at psilocybin har en markant indflydelse på det enkelte menneskes bevidsthed under disses påvirkning af stoffet. På grund af dette må det tænkes at være relevant at inkludere både kvalitative og kvantitative studier med henblik på at undersøge, hvorvidt det forefindes relationer mellem de observerbare effekter af psilocybin og de fænomenologisk oplevede effekter af psilocybin.

Grundet ovenstående og den relativt spæde karakter af den eksisterende forskning omhandlende psykedelika og psilocybin synes det at være mere hensigtsmæssigt at kaste et bredt blik på denne, og dette kan ikke gøres ved brug af de mest rigide former for litteraturreview, herunder systematiske reviews og meta-analyser, men samtidigt ej heller i de mindst rigide former for litteraturreview, herunder hovedsageligt det narrative litteraturreview. Haddaway og kolleger (2019) omtaler i deres artikel 6 situationer, hvor brugen af andre former for reviews end systematiske opstår; hvis et systematisk review ikke kan formes, hvis ressourcer er begrænset, hvis tid er begrænset, hvis et systematisk review ikke er en accepteret metode i feltet, hvis aspekter ved det systematiske review ikke er nødvendige, eller hvis reviewspørgsmålet ikke kræver et systematisk review. Som nævnt ovenfor umuliggør psilocybinens beskaffenhed at foretage et systematisk review, grundet behovet for at skabe en forståelse af de ændringer i bevidstheden, der forekommer under påvirkning. Dertil kan nævnes det faktum, at ressourcer samt tid er begrænset qua at jeg skriver dette review alene, og at det gøres indenfor den fastsatte tidsramme som det neoliberalistiske fokus i samtidens uddannelsesinstitutioner fordrer.

Derfor er der i denne afhandling taget udgangspunkt i en løsning fra review-kontinuumets midterpunkt, det integrative review. Fokus for denne reviewform er at foretage en kritisk analyse af eksisterende empiriske, metodologiske og/eller teoretiske kilder indenfor et bredt defineret og afgrænset felt, fænomen eller koncept, endog med en systematisk metodologi som muliggør replikation og gør reviewets eksterne validitet mere robust (Elsbach & van Knippenberg, 2020; Toronto & Remington, 2020). Dette gøres med henblik på slutteligt at syntetisere eksisterende litteratur på en integrativ måde, hvorved der potentielt kan opstå nye perspektiver og forståelser af det valgte emne, som potentielt kan være informerende for samtidens praksis eller hvor der kan findes huller i litteraturen, som det forefindes relevant at udforske i fremtidig forskningsøjemed (Snyder, 2019; Torraco, 2005; Whitemore & Knafl,

2005). Det integrative review omtales som værende hensigtsmæssigt at foretage sig enten indenfor et modent felt, hvor der er behov for rekonceptualisering af eksisterende litteratur eller indenfor et spædt felt, hvor der forefindes et behov for holistisk konceptualisering og syntetisering af eksisterende litteratur – behovet der syntes at forefindes i samtidens forskning af psilocybin har karakter af sidstnævnte, hvorfor dette er afhandlingens fokus (Torraco, 2005; Elsbach & van Knippenberg 2020).

3.3. Metodologisk tilgang

Med det integrative reviews tilhørende brede fokus medfølger en øget kompleksitet og problematik i forhold til at kombinere studier med divergerende metodologier, som kan være medvirkende til svækkelse af streghed, og som kan medføre bias og unøjagtighed hos revieweren (Whittemore & Knafl, 2005). Disse kan reduceres ved stillingtagen til, og implementering af, systematiske metodologiske retningslinjer for at gøre reviewet robust, hvorfor dette også er blevet gjort i denne afhandling. Der forefindes kun ét bredt accepteret metodologisk rammeværk til hensigtsmæssig udførelse af det integrative review, fremlagt af Whittemore & Knafl (2005), og denne omhandler stillingtagen til problematikker i følgende 5 faser af reviewets tilblivelse: identifikation af problem, litteratursøgning, dataevaluering, datanalyse og præsentering af data. Disse vil følgende blive gennemgået i forhold til denne afhandlings metodologiske tilgang med henblik på at klarlægge og retfærdiggøre dennes underliggende systematiske tilgang og derafkommande design.

3.3.1. Identifikation af problem

En hensigtsmæssig og passende identifikation af et problem, der skal afdækkes ved brug af et integrativt review, afstedkommes af aktiv stillingtagen til, hvorvidt et felt, koncept, fænomen, og litteratur herom har mangler og derfor kan yderligere kvalificeres og informeres. Dette kan gøres ved brug af en præliminær undersøgelse (i denne afhandling gennem brugen af et narrativt review af effekter af psilocybin på raske respondenter på 9. semester, (Rytter, 2021)), der samtidigt klarlægger om der er mulighed for at stille et bredt fokuseret forskningsspørgsmål, som det integrative review bedst muliggør et kvalificeret svar på (Toronto & Remington, 2020). Såfremt dette er realiteten, følger at en klar og præcis identifikation af problemet lægger et solidt grundlag for en hensigtsmæssig rigorisme gennem resten af reviewet (Whittemore & Knafl, 2005; Haddaway et. al., 2015).

Gennem denne følger en koncis definition af det undersøgte koncept og dertilhørende variable (eksempelvis population) samt dannelsen af en korrekt afgrænset sample ramme ift. valgt litteratur og underliggende metodologi af disse (Whittemore & Knafl, 2005; Toronto &

Remington, 2020). Dette vil slutteligt have indflydelse på den ultimative søgestrategi samt potentielle inklusions- og eksklusionskriterier i forbindelse med indsamling af data til gennemgang i reviewet (Toronto & Remington, 2020).

I praksis kommer ovenstående hovedsageligt til udtryk i introduktionsafsnittet, og dette er også realiteten i denne afhandling. Det giver dog først mening at nævne den bagvedliggende proces i forbindelse med dannelse af søgestrategier og inklusions- og eksklusionskriterier i næstkommende afsnit.

3.3.2. Litteratursøgning

For at tilsikre rigorisme i det integrative review er det nødvendigt at udforme og formulere koncise og veldefinerede søgestrategier. Ideelt set ville inklusion af samtlige relevante kilder være på sin plads, men realistisk set vil indhentning af disse være underlagt en stor grad af sværhed, som regel grundet behovet for at være abonnent på diverse sider (Whittemore & Knafl, 2005). Foreskrevne måder at indhente litteratur på i samtiden må siges hovedsageligt at være ved brug af elektroniske databaser, grundet disses effektivitet. Det er dog nødvendigt at være opmærksom på, at begrænsninger af udvalget af tilgængelig og fundet litteratur kan, og vil, forekomme, hvis følgende ikke tages i betragtning: søgning i mere end én relevant database, at søge såkaldt ”grå litteratur” med henblik på indhentning af ikke-udgivet forskning, teoretisk litteratur eller afhandlinger samt håndsøgning gennem konferencereferater, journaler og/eller referencelister (Haddaway et. al., 2015; Toronto & Remington, 2020). Søgninger i databaser kan opkvalificeres ved brug af tilpas identifikation af relevante koncepter for reviewets emne til brug i søgetråde, brug af boolske operatører (AND, OR, NOT), samt diverse avancerede søge teknikker, eksempelvis wildcards, paranteser, trunkering m.m. (Shaw, 2019; Toronto & Remington, 2020).

Whittemore & Knafl (2005) foreslår, at et tilpas omfattende integrativt review indeholder mindst 2 til 3 søgestrategier, samt at disse gøres transparente og replikérbare ved hjælp af afrapportering af, og argumentation for, søgetråde, søgte databaser, yderligere søgestrategier, samt inklusions- og eksklusionskriterier til bestemmelse af relevante kilder. Derfor vil denne afhandlings litteratursøgning nu blive beskrevet og begrundet.

Det skal først nævnes, at jeg initielt forsøgte at lave et metodologisk optimalt review ved brug af samtlige relevante søgestrategier nævnt ovenfor, men blev for enkelte stoppet af praktiske årsager, herunder mangelfuld indhentning af tilpas grå litteratur, særligt referater af relevante konferencer (Interdisciplinary Conference on Psychedelic Research ICPR 2008/12/16/20)

grundet AAU's manglende adgang til databaser indeholdende disse. Samtidig kan nævnes det faktum af Covid-19 situationen besværliggjorde at møde op på universitetets biblioteket og undersøge potentielt relevante kilder ved brug af håndsøgning – dette sammenholdt med en i forvejen reduceret tidsramme i henhold til udformingen af specialet resulterede i at dette blev udeladt.

På trods af ovenstående blev der i henhold til foreslået fremgangsmåde for et tilpas omfattende review foretaget søgninger i databaser indeholdende primær litteratur, ditto for grå litteratur, og i fundet relevant litteraturs reference lister med henblik på en udtømmende søgning. Grundet interessen i psilocybins effekter på forskellige populationer forekom det relevant at opdele søgningen i to søgetråde for at foretage specifikt afgrænsede søgninger, der ikke ville kaste et net, der var for bredt. Derfor blev der taget brug af følgende søgetråde A og B med tilpas brug af boolske operatører og wildcards for en optimeret indsamling af empiri:

“A: “psilocybin AND effect* AND healthy” og B: “Psilocybin* AND effect* AND clinic*”*

Disse er blevet indtastet i diverse databaser indeholdende både psykologiske og krydsdisciplinære kilder relevante for denne afhandlings emne – disse blev fundet ud fra eksisterende erfaring, reference til Rytter (2021) og en Google søgning over relevante databaser for psykologisk forskning krydsrefereret med tilgængeligt udbud og dertilhørende information fra AUBs hjemmeside. Disse databaser endte med at være: Web of Science, PsycINFO, PubMed, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect og Proquest.

I forhold til potentielt grå litteratur blev der brugt samme søgetråde som ovenstående i følgende databaser primært indeholdende speciale- og bachelor afhandlinger: Networked Digital Library of Theses and Dissertations, Open-Access Theses and Dissertations og Proquest Dissertations & Theses Global.

Yderligere blev referencelisterne på kilder, der blev vurderet som værende fundamentale, nærlæst med henblik på at opfange potentielt udeblevne kilder fra søgestrategierne. Slutteligt skal nævnes at søgning, qua forskningsspørgsmålets interesse for den psykedeliske renæssance, havde fokus på at indhente kilder fra år 1990-2021.

Inklusions og eksklusions-kriterierne for reviewet blev bestemt ud fra stillingtagen til relevante afgrænsninger informeret af både realisme og introduktionsafsnittet.

Der gælder følgende inklusionskriterier for indhentet litteratur:

- Denne omhandler en effekt af psilocybin på enten en klinisk population, en rask population eller begge.
- Denne er empirisk eller teoretisk funderet.
- Denne er skrevet på engelsk.

Dertil gælder følgende eksklusionskriterier:

- Denne er et review, en opinion eller en editorial.
- Denne fokuserer udelukkende på andre psykedelika end psilocybin.

Indhentede kilder blev overført til RefWorks med henblik på sortering og processing.

Slutteligt blev et PRISMA flow diagram udfyldt for at skabe et transparent overblik af litteratursøgningsprocessen, denne, samt bagvedliggende screening-, selektions- og sorteringsprocedure, vil fremgå af resultat-afsnittet (Page et. al., 2020).

3.3.3. Dataevaluering

Med henblik på øgning af rigorisme i den systemiske metodologi bliver der sædvanligvis foretaget en evaluering af de indsamlede kilders kvalitet. Dette gøres med henblik på at afklare, hvorvidt der forefindes metodologiske svagheder eller styrker i de fremskaffede artiklers design (Toronto & Remington, 2020). Dette gøres som regel ved brug af en eller flere vurderingsredskaber, hvor der dog endnu ikke er fundet en overordnet gylden standard for, hvornår en artikel har en god kvalitet, da diverse forskningsdesign i diverse felter har forskellige kriterier, som afgør dette (Whittemore & Knafl, 2005; Toronto & Remington, 2020). Dette kan være en problematik alene for synteser i reviews der udelukkende fokuserer på kvantitative datasæt, og problematikken får en større dimension i det integrative review, grundet dennes omfattende og brede tilgang til inklusion af både kvalitativ og kvantitativ empiri samt teoretisk litteratur. Her foreligger et dilemma, som er prævalent for samtlige forskere der forpligter sig til at designe et integrativt review; skal der tages brug af metodologisk brede kvalitetsvurderinger, hvorved der gives afkald på specificitet, eller skal der tages brug af metodologiske specifikke kvalitetsvurderinger, hvorved der introduceres en større grad af kompleksitet i analysearbejdet (Whittemore & Knafl, 2005; Toronto & Remington, 2020)? Følgende dette dilemma foreligger endnu et valg om, hvorvidt reviewet skal indeholde teoretisk litteratur der, som regel, ikke indeholder empiriske data, hvorved der opstår et behov for at indkorporere teknikker omhandlende kvalitetsvurderingen af disse (Toronto & Remington, 2020).

Uanset hvilket valg der foretages i udfærdigelsen af designet er det samtidigt underlagt revieweren at klargøre, hvilken vægt eventuelle kvalitetsvurderinger skal have for det endegyldige produkt. Disse kan inkorporeres på forskellige måder, eksempelvis i inklusions- og eksklusionkriterierne, udelukkende i analysen-delen af reviewet med henblik på opkvalificering af denne eller i reviews med diverse empiriske kilder, hvor de kan være forklarende for, om kilder med resultater der har status af at være outliers i reviewets empiri, kan forklares ud fra den metodologiske kvalitet af de pågældende studier (Whittemore & Knafl, 2005).

Denne afhandlings design har taget stilling til ovenstående dilemmaer som følger. Der er som udgangspunkt blevet forsøgt indhentet samtlige potentielle kilder, der blev anset som værende relevante for en fyldestgørende og omfattende besvarelse af forskningsspørgsmålet. Med henblik på vurdering af empiriske studiers kvalitet er der, grundet den tidsmæssigt reduceret ramme for udarbejdelse af afhandlingen, blevet taget brug af et vurderingsredskab, der har et multi-metodologisk fokus. Quality Assessment with Diverse Studies (QuADS)-redskabet, er skabt af Reema Harrison og kolleger (2021) som et forsøg på en opkvalificering og raffinering af det eksisterende Quality Assessment Tool for Studies with Diverse Designs (QATSDD), som oprindeligt var udviklet til at vurdere kvaliteten af studier med heterogene design, primært i psykologi, sociologi og sygeplejerske-faget. QATSDD lider dog under ringe reliabilitet samt en betydelig sværhedsgrad ved brug af vurdering af studier fra et bredt sundhedsfagligt felt, hvorfor QuADS anses som værende mere hensigtsmæssigt at tage i brug når det gælder et bredt sundhedsfagligt emne. Quads består af 13 kriterier, som det enkelte studie vurderes ud fra på en skala fra 0-3 for hver enkelt kriterium, hvorfor en maksimumscore på 39 potentielt kan opnås. Hensigten med bestemmelsen af disse pointscorer er ikke at være sigende for hverken inklusion eller eksklusion af studier eller om et studie besidder høj eller lav kvalitet, men derimod at danne grundlag for en vurdering af det pågældende felts overordnede forskning. Det nævnes i QuADS' brugervejledning (se bilag 1) at kriterierne som udgangspunkt er ligevægtige, men det anbefales at revieweren aktivt tager stilling til, hvorvidt nogle af kriterierne potentielt kan være mere sigende for kvaliteten af et studie i det pågældende felt end andre (Harrison et. al., 2021). Såfremt dette er tilfældet foreslås det narrativt at diskutere, hvorfor dette foreligger.

Denne afhandlings emne vurderes som værende tilpas bred til at retfærdiggøre brugen af QuADS fremfor QATSDD, da det tænkes at den indhentede empiri vil være både metodemæssigt og fagligt divers. Som det fremgår af ovenstående, vil scorer fra denne som udgangspunkt ikke danne et cut-off punkt i forhold til eksklusion af litteratur, men vil derimod

danne grundlag for en forståelse af, hvorfor nogle studiers resultater potentielt kan vægtes højere.

Ovenstående kvalitetsvurderinger af indhentet litteratur i dette review vil fremgå af resultatafsnittet og diskussionsafsnittet.

3.3.4. Dataanalyse

Som nævnt ovenfor i afsnit 2.2. er det integrative reviews mission af syntetisere eksisterende viden fra diverse kilder. Denne syntese foretages på baggrund af en analyse af data fra indhentede kilder, og for at overskueliggøre denne, anses det som værende relevant først at inddele, kodificere og kategorisere disse (Torraco, 2005; Toronto & Remington, 2020). For at tilsikre rigorisme i analysen foreslås det at tage udgangspunkt i en klart afgrænset systematisk analyse metodologi, hvorfor denne afhandlings analyse vil tage udgangspunkt i ”Constant Comparison”-metoden fremlagt af Glaser (1978) i Whittemore & Knafl (2005) som strategi til det integrative reviews analyse -en proces indebærende 4 stadier omhandlende henholdsvis reduktion af data, fremvisning af data, sammenligning af data og konklusion samt verifikation. Disse vil blive gennemgået nedenfor med henblik på at belyse, hvordan indeværende reviews analyse vil blive foretaget.

Reduktionen af data indebærer at organisere den indhentede empiris data i hensigtsmæssige subkategorier, dette kan gøres ud fra utallige kategorier eksempelvis kronologi, setting, metodologi m.m., men er som regel bestemt ud fra stillingtagen til, hvordan reviewets forskningsspørgsmål besvares på bedst mulig analytisk vis (Toronto & Remington, 2020). Dernæst uddrages og kodificeres relevant data fra empirien med henblik på at simplificere og organisere disse på en overskuelig måde, hvilket muliggør systematisk sammenligning af kilderne med henblik på senere syntetisering (Whittemore & Knafl, 2005).

Med henblik på overskueliggørelse af de kodificerede data foreslås det at fremvise disse på en måde, som kan skabe grobund for påpegelse af eventuelle mønstre eller relationer. Dette kan gøres ved brug af grafer, matricer eller andre deskriptive virkemidler og disse burde som udgangspunkt være rammesat ud fra valgte subkategorier eller variable med henblik på hensigtsmæssig besvarelse af forskningsspørgsmålet gennem analysens sammenligningsstadie (Whittemore & Knafl, 2005).

Sammenlignings-stadiet udgør den iterative proces, hvor der foretages grundig gennemgang af de udarbejdede datafremvisninger med henblik på identifikation af mønstre, tematikker og relationer i de indhentede kilders data (Toronto & Remington, 2020).

Dette må siges at være den krævende del af analyse arbejdet, hvorfor diverse strategier kan tages i brug for at gøre processen mere overkommelig – heraf kan nævnes bl.a clustering, kontrastering og sammenligning, skelnen mellem almindelige og ualmindelig mønstre m.m. (Whittemore & Knafl, 2005, p. 551). En transparent og rigoristisk tilgang til dette stadie af analysen er afgørende for en omfattende og verificérbar konklusion af denne.

Konklusion og verifikations-stadiet er den sidste del af analysen og bærer præg af den induktive metode, da denne fokuserer på at bruge det deskriptive data til at forme konklusioner som bevæger sig fra det specifikke til det mere generelle (Toronto & Remington, 2020). Det er vitalt at der på dette stadie eksisterer en bevidsthed om nødvendigheden af at verificere de formede konklusioner løbende. Dette gøres ved at bekræfte at disse har grobund i de tilgængelige kilder, så potentielt relevante beviser, værende modstridende eller overensstemmende, ikke bliver overset (Whittemore & Knafl, 2005). Slutteligt skal konklusionerne syntetiseres, og ifølge Torracó (2016, p. 421), kan syntesen udformes alt efter hvilket forskningsspørgsmål, som reviewet forsøger at besvare. De kan tage form af nye forsknings-agendaer, taksonomier, modeller eller konceptuelle rammeværk, meta-analyser eller meta-teorier.

Gennemgående for alle stadier af analysen er, at der eksisterer et behov for analytisk ærlighed, som indeholder en omfattende stillingtagen til samtlige kilders indeholdende data og disses interrelationelle enigheder og uenigheder (Whittemore & Knafl, 2005).

Stadierne i ovenstående process kommer i denne afhandling til udtryk på følgende vis. I data reduktionen blev der uddraget følgende i studierne: primærforfatter og udgivelsesår, QuADS-score, design, sample og procedure, resultater, betydning af fund og metodiske begrænsninger. Disse uddragede data blev overskueliggjort ved brug af Nvivo kodningssystemet, hvori data blev sorteret efter deres fremtrædende karakter. Denne sortering dannede udgangspunkt for sammenligningsstadiet, hvori tematikker med underkategorier blev dannet, hvorefter disse blev visualiseret grafisk med henblik på at fremme fortolkning overskuelighed, og opkvalificering af dannede konklusioner. Slutteligt blev dannet konklusioner, hypoteser og konceptualiseringer omhandlende effekten af psilocybin på mennesket.

3.3.5. Præsentering af data

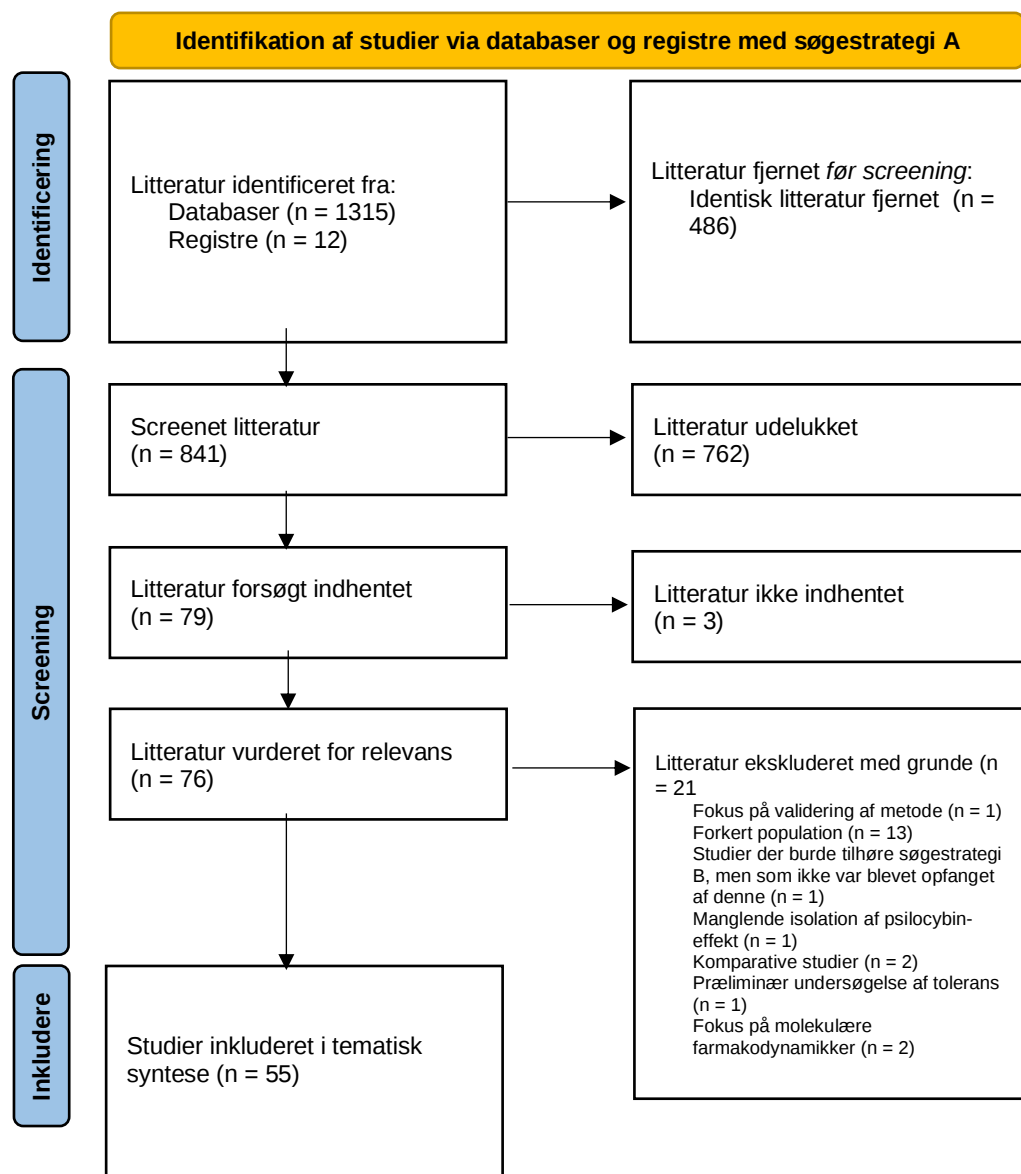
Et krav for at ovenstående konklusioner m.m. bærer tilpas vægt for at kunne være valide er at disse kan tilbageføres til de fremstående tematikker fra reviewets analyse. Dette kan tilsikres ved skabelsen af tabeller eller diagrammer, hvoraf relevante eksplicite detaljer fremstår med henblik på understøttelse og validering af konklusionerne (Whittemore & Knafl, 2005). Dette

sker som udgangspunkt i reviewets diskussionsdel, hvor der præsenteres forklaringer for de fremskaffede synteser og konklusioner fra analysen, samtidig med at der diskuteres fortolkninger af disse ud fra baggrundslitteratur, teoretiske forståelser og/eller lignende forskning (Toronto & Remington, 2020). Ideelt set skal reviewets resultater samtidigt være informerende for forskningsfeltets nuværende helhed samt være understøttende for eventuelle forslag til fremtidig praksis, forskning, uddannelse og/eller politiske tiltag (Whittemore & Knafl, 2005; Torraco, 2016; Elsbach & van Knippenberg, 2020). Slutteligt er det også nødvendigt for reduktion af bias samt tilsikring af validitet, at gøre opmærksom på reviewets svagheder samt eventuelle styrker (Hopia et al., 2016; Toronto & Remington, 2020).

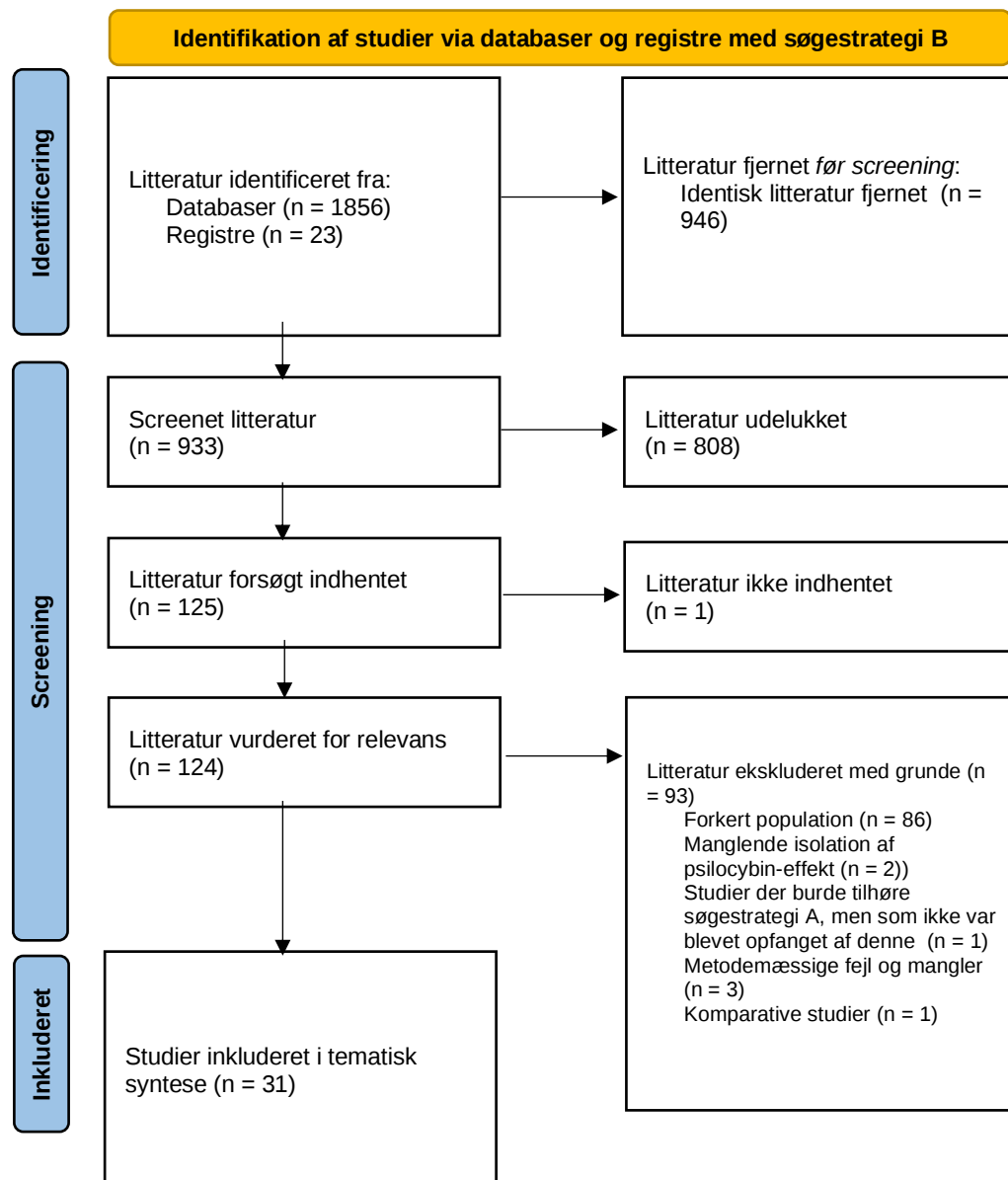
Ovenstående punkter er der i dette review blevet taget stilling til i forhold til udformningen af reviewets analyseproces, resultatafsnit, diskussionsafsnit, samt derafkomende konklusion – denne løbende stillingtagen menes at have været informerende og opkvalificerende for samtlige afsnit.

4. Resultater

4.1. Resultater fra søgestrategi A og B



Figur 1. Tilpasset fra Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



Figur 2. Tilpasset fra Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Ovenstående figurer 1 og 2 skildrer antallet af artikler identificeret som værende overensstemmende med dette reviews problemfelt, effekterne af psilocybin på mennesket. Fra den initiale søgning i hver strategi blev i alt 3.206 artikler fundet. Ved læsning af abstracts blev 1.570 artikler udelukket grundet en vurdering af disses manglende relevans for forskningsspørgsmålet. Derefter blev de resterende artikler forsøgt indsamlet til tekstnær gennemlæsning, her forholdte det sig umuligt at indhente enkelte, grundet manglende tilgængelighed til databaserne gennem Aalborg Universitetsbibliotek og dennes licensaftaler.

De indhentede artikler blev tekstnært gennemlæst og slutteligt reduceret til i alt 86 artikler som fandtes at opfylde reviewets inklusionskriterier. Dertil kan nævnes, at den primære grund til eksklusion i den sidste fase af litteratursøgningen, var forkert population i studierne, da disse hovedsageligt omhandlede psilocybins effekter på dyr (strategi A) eller andre psykedeliske stoffers effekter på mennesket (strategi B).

På baggrund af Constant Comparison-metoden blev studierne, efter gennemlæsning og datauddragning, inddelt i 3 tematikker, som blev fundet relevante for en hensigtsmæssig besvarelse af afhandlingens problemformulering: 1) Neurobiologiske mekanismer (n = 38), 2) Studier over generelle effekter (n = 20), og 3) Studier med fokus på behandlingseffekter (n = 28). Deskriptivt for studierne kan nævnes, at alle er skrevet på engelsk, og at de i følgende årrækker siden 1990 er blevet udgivet således: 5 artikler i 1995-2005 (5,8%), 29 artikler i 2006-2015 (33,7%), og 52 i 2016-2021 (60,5%).

4.2. Neurobiologiske effekter

Der blev identificeret 38 studier med hovedsageligt fokus på de underliggende neurobiologiske mekanismer forbundet med psilocybins effekt på mennesket. En andel af datauddragningen af disse fremgår af tabel 1, hvoraf den komplette tabel kan findes i bilag 3. Metodemæssigt kan nævnes at fokus i studierne hovedsageligt har været at indhente data vha. fMRI (n=17) og EEG (n = 9), hvor de resterende var 4 studier med fokus på PET-data, 3 på MRI, 1 på MEG og 1 på EMG. Derudover skal nævnes at 31 studier, designmæssigt, brugte en placebo-betingelse, hvor de resterende 7 tog brug af et open-label design.

Tabel 1: Uddrag af studier med fokus på neurobiologiske effekter

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Barrett, 2020a	32/39	Open-label within-subjects pilotstudie med psilocybins længerevarende effekt på negativ affekt og associeret hjernefunktion som primære outcomes	N = 12, 5 mænd, mean alder = 32.1 ± 7.5 ; 1 høj dosis psilocybin (25mg/70kg) med psykologisk støtte før, under og efter, måling med spørgeskema testbatteri ved 1 dag før, 1 uge efter og 1 måned efter psilocybin, hvile samt aktiveringsskanninger under løsning af emotionel- diskriminations, -genkendelses, og -konflikt Stroop opgaver på samme dage	4 vedvarende effekter af en enkelt høj dosis psilocybin: 1) reduktion af negativ affekt 1 uge efter psilocybin, som nærmede sig baseline niveauer ved 1 måned og stigning i positiv affekt 1 måned efter, 2) reduktioner i amygdala responser til emotionelle stimuli 1 uge efter psilocybin, som nærmede sig baseline ved 1 måned, 3) i løbet af inkongruente trials i emotionel konflikt Stroop opgave blev observeret stigning i BOLD responser i DLPFC og MOFC 1 uge efter, og i somatosensorisk korteks og fusiform gyrus 1 måned efter psilocybin, 4) observeret stigning i RSFC på tværs af hjernen både ved 1 uge og 1 måned efter psilocybin	Studiet bibringer præliminært bevis på at psilocybin kan lede til længerevarende ændringer i både affekt og affektiv processering; Reduktion af denne kan potentielt være underminerende for ruminative processer som bidrager til vedligeholdelse af affektive lidelser; Resultaterne ift. affekt og hjernemæssige responser vidner om at psilocybin påbegynder en dynamisk og neuroplastisk proces, hvori potentielle tiltag mhp. mere længerevarende ændringer mod positive affekt forekommer	Lille sample besværliggør generaliserbarhed; Mangel på kontrol-betingelse kan potentielt medføre expectancy bias, læringseffekter, tilvænnings effekter eller kravkarakteristikker
Barrett, 2020b	34/39	Placebo-kontrolleret within-subjects studie med psilocybins påvirkning af claustrum aktivitet og funktionel hjerne forbindelse som primære outcomes	N = 15, 10 mænd, Mean (SD) alder = 51.3 (12.3); 1 dosis placebo først, 1 middel dosis (10mg/70kg) psilocybin 4 timer efter med psykologisk støtte før, under og efter; hviletilstands EPI-skanninger ca. 100 minutter efter dosis administrering; subjektive effektmålinger foretaget efter skanninger	Psilocybin reducerede varians i BOLD signaler i begge claustrum og venstre putamen samt reduktion af ALFF i begge claustrum og venstre putamen; Psilocybin sænkede tilslutningsevne mellem venstre claustrum og FPTC, og højre claustrum og AN samt DMN, derudover blev observeret stigning i tilslutningsevne mellem højre claustrum og FPTC; Tilslutningsevne mellem højre claustrum og DMN var positivt associeret med netværksintegritet i DMN; Tilslutningsevne mellem højre claustrum og FPTC var negativt associeret med netværksintegritet i FPTC og tilslutningsevne mellem venstre claustrum og FPTC var negativt associeret med FPTC modularitet	Målingerne viser psilocybins egenskab til at reducere aktivitet i begge claustrum under akut påvirkning samt ændringer i begge claustrums tilslutningsevne til netværk i hjernen der styrer sensoriske og kognitive processer	Rækkefølge af doseringer var fastlåst, hvorfor carry-over effekter potentielt kan have indflydelse; Mangel på flere doser udelukker mulighed for analyse af dosisafhængige effekter; Sample var udvalgt og relativt ældre end de fleste andre studier på området

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Bravermanová, 2018	32/39	Double-blind, placebo-kontrolleret within-subjects crossover studie med psilocybins effekter på ERP som primær outcome	N = 20, 10 mænd, mean alder = 36.81, aldersspænd 28-48; 1 middelhøj dosis psilocybin (0.26 mg/kg) og 1 dosis placebo i randomiseret orden med mindst 28 dages mellemrum mellem sessioner, APZ og HRS udfyldt 360 min. efter administrering, målinger af ERP foretaget ved 100 min. (P300) og 125 min. efter administrering (MMN) med henholdsvis oddball, og enkelt afvigende auditive paradigmer	13 MMN analyser, 10 P300 analyser; subjektivt oplevet psilocybin effekter var signifikant i alle skalaer i APZ og HRS; P300 paradigmet viste signifikant effekt af behandling og interaktion mellem behandling og elektroder på N100 amplitude ($F_{1,8} = 6.1, p = 0.039$; $F_{2,16} = 11.32, p < 0.001$) samt signifikant effekt af behandling på P300 amplitude ($F_{1,8} = 11.77, p = 0.009$); Negative korrelationer mellem P300 amplitude og total af subjektive måle-redskaber ($r = -0.66, p = 0.04$); Ingen signifikante effekter i MMN paradigmet; Korrelationsanalyser mellem P300 og MMN viste en stærk negativ korrelation mellem P300 amplitude og absolut MMN amplitude ($r = -0.813, p = 0.014$)	De observerede effekter af psilocybin viser af stoffet forstyrrer højere kognitionsevne (P300) samt tidlig perceptuel processeringsevne (N100), dog uden af have effekt på auditiv pre-opmærksomheds processeringsevne (MMN); Resultaterne vidner om forstyrrelse af aktivitet i høj-niveau områder i hjerne	Lille sample i ultimative analyser; Anmodning om intern tælning vist antal toner i P300 paradigme kan ikke præciserer respondents evne til samarbejde
Carthart-Harris, 2012a	33/39	Placebo-kontrolleret within-subjects crossover studie med psilocybins facilitering af autobiografisk genkald som primær outcome	N = 10, 9 mænd, mean alder (SD) = 31 (7.5); 1 dosis psilocybin (2 mg i saltvand) og 1 dosis placebo (saltvand) med mindst 7 dages mellemrum i balanceret orden, skanninger foretaget før og under autobiografisk hukommelses opgave med målinger af hukommelser efter skanninger	Erindringer vurderet som værende mere livlige, visuelle, emotionelle og positive under psilocybin; I tidlig erindringsfase aktiveres limbisk/medial temporallap og striatale regioner, mid-cingulate kortex, pre-sensorimotor område og precuneus; I sen erindringsfase aktiveres limbiske og paralimbiske regioner, den temporale pol, mPFC og frontal pol; Signifikant korrelation mellem emotionsscorer og aktivering af bilateral parahippocampalt område i sen fase; Signifikant stor senfase aktivering i 3 klynger: venstre occipital pol og visuelle associations-områder, og venstre og højre halve-klynger med midt insula, primære og sekundære auditive kortex, temporal pol, primære og sekundære somato-sentrorisk kortex og superior parietale områder; Aktivering af alle 3 klynger forekom under psilocybin	Psilocybin aktiverer visuelle og sensoriske områder og kan forklare hvorfor hukommelser kan føles mere livlige under påvirkning; Resultater understøtter psilocybins potentielle rolle i PAP mhp. aktivering af positive hukommelser for at modarbejde pessimisme	Lille sample; Selvselektionsbias; Respondenter havde positiv indstilling til psilocybin grundet tidligere kendskab

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Carhart-Harris, 2012b	24/39	Placebo-kontrolleret within-subjects crossover studie med den psykedeliske tilstands neurale korrelater som primær outcome	2 forskellige samples, 1: n = 15, 10 mænd, mean alder (SD) = 34.1 (8.2) skannet 2 gange med ASL under 1 middel dosis psilocybin (2 mg i saltvand) og 1 dosis placebo (saltvand) 2: n = 15, 13 mænd, mean alder (SD) = 32 (8.9) skannet 2 gange med BOLD under 1 dosis psilocybin og 1 dosis placebo med ca. 14 dages mellemrum i balanceret rækkefølge, løbende måling af subjektive oplevelser	Begge skanningsparadigmer viste signifikant sænkning af CBF og BOLD signaler i subkortikale (bilateral thalamus, putamen og hypothalamus) og kortikale (PCC, retrospleniale korteks, precuneus, bilateral angulære gyrus, supramarginale gyrus, rostrale og dorsal ACC, paracingulate gyrus, mPFC, frontoinsulaire korteks, lateral orbitofrontale korteks, frontal operculum, precentrale gyrus og superior, middel, og inferior frontale gyrus) områder; Sænkningen i CBF korrelerede positivt intensitet af subjektive effekter fra psilocybin; Med PPI analyse blev observeret signifikant sænkning i positiv kobling mellem PCC og mPFC efter psilocybin	Den subjektive effekt af psilocybin vises at være resultat at sænkning i aktivitet og tilslutningsevne i hjernens forbindelses-knudepunkter, sænkning af aktivitet i PCC og mPFC potentielt grund til lindring i andre studier	Ingen nævnte
Carhart-Harris, 2017	32/39	Open-label within-subjects proof-of-concept studie med forhold mellem skanninger og klinisk forbedring som primær outcome	N = 19, diagnosticeret med behandlingsresistent depression, n = 16, 12 mænd, (mean alder = 42.8 ± 10.1,) i ASL analyse-paradigme, n = 15, 11 mænd, (mean alder = 42.8 ± 10.5) i BOLD analyse-paradigme; 1 pre-behandlingsskanning og 1 post-behandlingsskanning; procedure fra Carhart-Harris, 2016	Reduktion af depressive symptomer i samtlige deltagere (Mean QIDS-ændring = -10.2 ± 5.3, t = -6.4, p < 0.001) ved uge 1, (ændring = -9.2 ± 5.6, t = -6.7 p < 0.001) ved uge 5; Reduktion i CBF i temporal cortex og amygdala, denne korrelerer med reduktion i depressive symptomer post-behandling; Stigning af RSFC i DMN post-behandling; Stigning i vmPFC-bilateral inferior parietal cortex RSFC og parahippocampal-PFC RSFC var forudsigende for behandlingsrespons ved 5. uge; Post-hoc analyse antyder at akut "peak" eller mystiske oplevelser under psilocybin muligvis medierer post-akutte ændringer i parahippocampal RSFC	Bibringer med ny forståelse af PAPs effekt på hjernen post-behandling	Lille sample; Mangel på kontrolgruppe; Manglende korrektion for multiple tests på specifikke ROI analyser

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Grimm, 2018	32/39	Double-blind placebo-kontrolleret within-subjects crossover studie psilocybins akutte effekt på amygdala forbindelsesevne som primær outcome	N = 18, 12 mænd, mean alder (SD) = 23.94 (2.69); 1 session med psilocybin (0.16 mg/kg), 1 session med placebo; Brug af modificeret version af emotional face discrimination opgave under skanning ved begge sessioner	Der blev observeret signifikante reduktioner i reaktionstid under udførelse af opgaven ($F(1,17) = 24.03$, $p < 0.001$), men dog ingen reduktioner i antal af korrekte svar; Ved processering af vrede ansigter blev observeret en signifikant reduktion i kobling mellem venstre striatum og højre amygdala; Ved processering af glade ansigter blev observeret en reduktion i kobling mellem højre amygdala og medial frontol pol, denne reduktion korrelerede signifikant med angst efter indtagelse ($r(16) = -0.63$, $p = 0.005$) og depressivt stemningsleje ($r(16) = -0.6$, $p = 0.008$)	Reduktionen i reaktionstid, men ikke svarrate, sammenholdt med de observerede reduktioner i koblinger under psilocybin understøtter forståelse af amygdala som værende betydningsfuld i emotionel processering og opmærksomhed; Bemærkelsesværdigt er korrelationen mellem sænket angst eller depressivitet og reduktion i kobling mellem amygdala og frontal-polen; Muligvis besidder effekt på amygdalas tilslutningsevne antidepressive egenskaber	Grundet at sample består af raske mennesker er det svært at klarlægge om psilocybin har antidepressivt potentiale
Kometer, 2012	30/39	Randomiseret double-blind placebo-kontrolleret within-subjects studie med psilocybins effekt på emotionelle processerings-bias som primær outcome	N = 17, 11 mænd, mean alder = 26.0 ± 4.36 , ved 4 forskellige sessioner med mindst 2 ugers mellemrum blev doseret enten placebo eller ketanserin (50 mg) efterfulgt af enten placebo eller psilocybin (215 ug/kg); testning vba. emotionel ansigtsgenkendelsesopgave efterfulgt af emotionel go/nogo opgave påbegyndt 130 efter indtagelse af aktiv-betingelse	Psilocybin påvirkede fejlrate i emotionel ansigtsgenkendelsesopgave afhængigt af valens af ansigtet – kun stigning i fejlrate ved identifikation af negative ansigter; Psilocybin medførte bias imod valg af positive valens ord; Reaktionstid på korrekte responser i go/nogo opgave blev forøget af psilocybin, dog i meget højere grad ved negative og neutrale ord, end ved positive; Fejlraten for identifikation af neutrale ord blev øget signifikant af psilocybin; Psilocybin fandtes at svække N2 komponent amplitude uafhængigt af valens eller betingelse, men dog sås højere amplitude ved neutrale stimuli; P300 amplitude blev også reduceret efter psilocybin, dog mest ved neutrale stimuli, dernæst negative, og så positive	At psilocybin findes at producere adfærdsmæssige og elektrofysiologiske ændringer modsat dysfunktionel emotionel processeringsevner observeret i depressive populationer taler for stoffets potentielle antidepressive effekt	Ingen nævnte

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Kraehenmann, 2015	30/39	Randomiseret double-blind placebo-kontrolleret within-subjects crossover studie med psilocybins effekt på amygdala reaktivitet til negative stimuli som primær outcome	N = 25, 16 mænd, mean alder = 24.2 ± 3.42 ; 1 session med placebo og 1 session med psilocybin (0.16 mg/kg) med mindst 2 ugers mellemrum, fMRI målinger foretager under emotionel amygdala reaktivitets-opgave	Psilocybin fandtes at signifikant reducere højre amygdalas aktiveringstid overfor negative og neutrale stimuli, og venstre amygdalas aktiveringstid i lavere grad over negative stimuli; I forhold til hel-hjerne analyse blev der observeret signifikante reduktioner i aktivering i bilateral occipal gyri, lingual gyrus, fusiform gyrus og temporale gyri ved processing af negative og neutrale stimuli; Slutteligt blev fundet signifikant korrelation mellem svækkelse af amygdala reaktivitet og stigning i positivt stemningsleje efter psilocybin	Bibringer med en mekanistisk forståelse af psilocybins effekt på emotionsprocessing, og derigennem antidepressive potentiale	Ingen nævnte
Kraehenmann, 2016	33/39	Yderligere analyse af Kraehenmann, 2015 studie med psilocybins modulerende effekt på forbindelsesevne i visuel-limbisk-prefrontale netværk under trusselsprocessing som primær outcome	Samme sample og procedure som Kraehenmann, 2015	En model bestående af bi-direktionelle endogene forbindelser mellem V1 og amygdala, og mellem amygdala og LPFC med trussels modulerende ved både fremad- og bagudrettede forbindelser blev fundet at være optimal; I forlængelse heraf blev der observeret en signifikant reduktion af amygdala-til-V1 forbindelsesevnen efter psilocybin	Psilocybins påvirkning af top-down trussels-processingsevne fra amygdala til visuel cortex kan være forklarende for psilocybins potentiale til at forårsage skifte i fokus af emotionsprocessing fra negativ henimod positiv valens	Der blev taget brug af et relativt simplificeret underliggende neuralt netværk for trussels-relateret forbindelseseffektivitet, da andre områder kendt for at være involveret i dette (ACC, OFC eller fusiforme gyrus), ikke var inkluderet i modellen; Udelukkende fokus på højre hemisfære i analyse har udelukket potentielle resultater omhandlende venstre LPFC-til-højre amygdala forbindelsesevne

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Lebedev, 2015	33/39	Placebo-kontrolleret within-subjects studie med neurale korrelater af ego-opløsning under psilocybin som primær outcome	N = 15, 13 mænd, mean alder = 32 ± 8.9 ; 1 dosis placebo (saltvand) med 12 minutters opgavefri fMRI skanning med øjne lukket, 1 dosis intravenøst psilocybin (2 mg) midt i 12 minutters skanning i modbalanceret rækkefølge; testning med 22 visuelle analog skala-items efter skanning	Vba. PCA blev 36.37% af datavarians forklaret af første principal komponent, som var stærkt associeret med egoopløsnings-fænomener, samt fænomener med fokus på mystiske oplevelser; Sekundære komponent forklarede 13.97% af variansen og var relateret til emotionel valens under oplevelsen; Stærk negativ korrelation mellem intensitet af egoopløsnings-fænomener og reduktion i ekstern funktionel tilslutningsevne i anterior parahippocampal cortex; Stærk association mellem stor diversitet i retrospenialt område og øget sandsynlig for ubehagelige oplevelser; Lavere diversitet i venstre frontoparietale regioner ved baseline var prediktive for større sandsynlig for egoopløsning under psilocybin; Egoopløsning var stærkt associeret med disintegrering af salience-netværk; Oplevelse af egoopløsning var associeret med reduceret interhemisfærisk sammenspil og afkobling af medial temporallap-områder fra parietallapperne	Afkobling mellem MTL og cortikale områder, reduktion i salience-netværk integritet og reduceret interhemisfærisk kommunikationsevne under psilocybin-induceret egoopløsning tyder på at opretholdelsen af selvet som perceptuelt fænomen hviler på disses funktionsgrad; Bibringer med yderligere forståelse af endogene psykotiske tilstandes neurodynamiske mekanismer	Lille sample; Brugen af PCA har bibragt med en umiddelbar forståelse af egoopløsning, men mere arbejde er krævet for at udvikle konstruktets validitet; Den udledte score af egoopløsning beskriver muligvis både fænomenologisk- og fysiologisk-relateret processer, hvor fænomenologiske processer var studiets egentlige mål
Lewis, 2020	34/39	Randomiseret double-blind placebo-kontrolleret studie med cingulat tykkelse og dennes forudsigende evne for subjektive effekt af psilocybin som primær outcome	N = 55, 33 mænd, mean alder (SD) = 25 (3,96) (range = 20-37); 1 dosis placebo (maltose) og 1 dosis psilocybin (lav (0,16 mg/kg) eller høj (0,215 mg/kg) med mindst 10 dages mellemrum, anatomisk skanning 60 min. efter indtagelse og 5D-ASC vurdering 360 min. efter indtagelse	Der blev observeret positiv forbindelse mellem højre hemisfæriske rostrale anterior cingulat tykkelse og alle skalaer forbundet med emotionel oplevelse af psilocybin (følelse af forbundethed, lykke, spirituel oplevelse og indsigthedsfuldhed)	Tykkelse på højre rostrale anterior cingulat er medierende for oplevede emotionelle effekter af psilocybin, hvorfor hjerneskanninger potentielt kan forudsige positivt terapeutisk udfald i højere grad end udelukkende forberedelse mhp. set og setting	Design tillader ikke påpegelse af kausalitet mellem hjernemorfologi og subjektive psilocybin tilstande; begge aktive dosis-størrelse kan siges at være variende medium-størrelse, hvorfor effekter af dosisstørrelser ikke kan påpeges

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Madsen, 2021	33/39	Blindet between-groups studie med ændringer af netværks-integritet og adskillelse foranlediget af psilocybin som primær outcome	N = 15, 9 mænd, mean alder ($\pm$ SD) = 34.3 $\pm$ 9.8; 1 dosis psilocybin (0.2 mg/kg (n = 4) og 0.3 mg/kg (n = 11)); fMRI skanninger før og efter (ca. 40, 80, 130 og 300 min.) psilocybin, subjektive effektintensitets målinger samt psilocin plasma-niveau målinger efter hver skanning; psykometriske målinger ved afslutning	PPL og SDI korrelerede positivt ($R^2 = 0.73$, EC_{50} [95%CI]=7.2 [6.2;8.4] μ g/L, Hill factor=2.1); PPL og SDI korrelerede signifikant positivt med gennemsnitligt mellem-netværk RSFC (PPL: R[95%CI]=0.42[0.19;0.60], β [95%CI]=0.002[0.0008;0.004], $p_{FWER}=0.01$, SDI: R[95%CI] = 0.59[0.37;0.74], β [95%CI]= 0.005[0.003;0.007, $p_{FWER}=0.0001$); Begge korrelerede signifikant negativt med intern DMN RSFC; Intern RSFC i SAN var signifikant negativt korreleret med PPL; Derudover sås der, som funktion af PPL, signifikant reduktion i adskillelse for 1) DMN med både SAN og ECN og 2) DAN med AN og SM; Som funktion af SDI blev observeret signifikant reduktion i ditto for 1) DMN med SAN, ECN og DAN, 2) ECN med SM og 3) DAN med AN og SM	Understøttelse af forståelse af psilocybins effekt som værende ændrende for intern DMN RSFC og mellem-netværk RSFC for diverse områder i hjernen som forklarende for den fænomenologiske psykedeliske tilstand; omvendt også informerende for betydning af disses integritet og adskillelse for normal bevidsthed; Bibringer med potentiel forståelse af netværkernes betydning for kliniske udfald i PAP	Lille sample; mangel på placebo
Muthukumara-swamy, 2013	33/39	Single-blind within-subjects studie med psilocybins effekt på neural oscillatorisk aktivitet som primær outcome	N = 15 mænd, mean alder (SD) = 34.5 (2.3); først placebo (10 ml saltvand), derefter psilocybin (2 mg i 10 ml saltvand); målinger foretager undervejs i procedure: baseline periode på 5 minutter, 60 sekunder med psilocybin infusion, derefter postinfusionsperiode på 5 minutter; visuomotorisk opgave 6 minutter efter infusion, og udfyldelse af spørgeskema for subjektive effekter efter målinger	Der blev observeret reduktion i oscillatorisk kræft over en bred række af frekvenser, hovedsageligt i assotiations-mæssige cortex og med mærkbare reduktioner i DMN-associerede områder; Mere specifikt blev der i posteriore områder observeret reduktioner i delta, theta, alfa, beta og lave gamma frekvensbånd; I bilaterale prefrontale cortex blev der observeret reduktion fra alfa til høje gamma frekvensbånd; Vba. DCM og parret t-tests blev observeret en psilocybin-afhængig stigning i excitabilitet i dybt-lageret pyramidale celler; Slutteligt blev der eksplorativt fundet signifikant positive korrelationer mellem PCC reduktioner i alfa-kræft frekvensen og den subjektive oplevelse af ego-opløsning, og at oplevelsen havde en overnaturlig kvalitet	Bibringer med model til forståelse af psykedelikas påvirkning af PCC – excitation af 5-lags pyramidale neuroner påvirker cortical desynkronisering og sænker integritet i hjerne netværk, potentielt gennem stimulation af 5-HT _{2A} R; Den mærkbare effekt på PCC og dennes korrelation med ego-opløsning kan være sigende for DMNs rolle i opretholdelsen af egoet	Alle respondenter havde tidligere oplevelser med psykedelika, hvorfor generaliserbarhed til psykedelika-naive respondenter er reduceret; Fast orden og brug af single-blind i design

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Roseman, 2014	30/39	Analyse af resultater fra Carhart-Harris et al., 2012a & b med psilocybins effekt på mellem-netværk RSFC som primær outcome	Samples og procedurer fra Carhart-Harris et al., 2012a & b; analyser af data foretaget mhp. indhentning af mellem-netværk FC i RSN	Der blev observeret signifikant sænkning i mellem-netværks FC i følgende RSN-par: SM-VisM, SM-VisL og SM-VisO; Omvendt blev observeret signifikant stigning i kobling mellem følgende RSN-par: VisM-IFP, VisM-DAN, VisM-rFP, VisM-DAN2, VisM-Cerebellum, VisL-DMN, VisL-IFP, VisL-rFP, VisL-DAN2, VisO-DAN2, AN-DMN, AN-ECN, AN-IFP, AN-rFP, AUC-DAN2, SM-ECN, SM-IFP, SM-rFP, SM-DAN2, DMN-IFP, DMN-DAN, DMN2-ECN, DMN2-IFP, DMN2-DAN, DMN2-DAN2, ECN-IFP, ECN-rFP, IFP-DAN, rFP-DAN og DAN-DAN2	Bibringer med neuro-biologisk forståelse af psilocybins påvirkning af bevidsthed – hovedsageligt i retning mod højere global kobling i forskellige hjerne-netværk; Potentielt taler dette for bevægelse for hjernen og bevidsthed imod kritikalitet eller sub-kritikalitet	Potentielt har hoved-bevægelser under skanning indflydelse på resultater, hvorfor replikation med større fokus på begrænsning af mulighed for dette er hensigtsmæssigt
Roseman, 2018	29/39	Open-label within-subjects studie med ændringer i amygdala responser til emotionelle ansigter som følge af PAP-behandling til depression som primær outcome	Sample data fra Carhart-Harris, 2018, n = 19, 13 mænd kvinder, mean alder ($\pm$ SD) = 44.7 $\pm$ 10.9; baseline fMRI skanninger foretaget før intervention og fMRI efter behandling blev foretaget morgen efter høj dosis session; foretagelse af ansigts og emotionsprocesseringsopgave i block-design task i 8 minutter	Stigning i BOLD responser i højre amygdala overfor ansigter med frygt ($p = 0.001$) og glæde ($p = 0.022$) og trend-niveau effekt ved neutrale ($p = 0.066$) efter behandling; stigning i amygdala responser for bange over neutrale ansigter efter behandling fundet at være relateret til succesfulde kliniske udfald 1 uge efter	Psilocybin med psykologisk støtte synes at have en effekt på forøgelse af amygdala responser til emotionelle stimuli; denne effekt er modsat SSRI effekter, som dæmper; ergo kan psilocybin muligvis være redskab til patienters konfrontation og arbejde med negative emotioner	Mangel på data over længere sigt; mangel på kontrol fjerner mulighed for at differentiere psilocybin effekt fra psykologisk støtte

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Tagliazucchi, 2014	29/39	Analyse af Carhart-Harris 2012, 2013 - Placebo-kontrolleret within-subjects crossover studier med neurale korrelater for den psykedeliske oplevelse som primær outcome	N = 15, 13 mænd, mean alder (SD) = 32 (8.9) skannet 2 gange med BOLD under 1 dosis psilocybin og 1 dosis placebo med ca. 14 dages mellemrum i balanceret rækkefølge, løbende måling af subjektive oplevelser	Der blev observeret øget varians i BOLD signaler i bilateral hippocampi og ACC efter psilocybin, også intra-hippocampal varians fandtes at stige post-psilocybin; Ift. spontane BOLD udsving blev der observeret udbredte sænkninger i lav-frekvens kraft i frontale og parietale regioner – disse fandtes at overlape signifikant i følgende RSN: DMN, Eksekutiv kontrol netværk og opmærksomhedsnetværk; Slutteligt blev observeret forøgelse i entropi i distributionen af forbindelses-tilstande i et netværk bestående af to ACC ROI og bilaterale hippocampi – heri blev der fundet psilocybin-eksklusive kryds-hemisfæriske forbindelser mellem hippocampale og ACC ROI og overordnet sås et større repertoire af tilstande under psilocybin end ved normal bevidsthed	Forøgelse i signal amplitude antyder forøget synkronisering og korreleret aktivitet i de påvirkede strukturer, og bibringer med neuro-fysiologisk forståelse af psilocybins effekt, og at den ellers antaget desynkroniserende effekt af psilocybin ikke kan generaliseres til dybere strukturer	Potentielt modificerer psilocybin kobling mellem neuronale kilder og hemodynamisk aktivitet; Et begrænset antal regioner inkluderet i analysen kan potentielt betyde at ændringer i strukturer kan forekomme fra områder der ikke er inkluderet
Umbricht, 2003	28/39	Single-blind placebo-kontrolleret within-subjects studie med psilocybins effekt på MMN, sensoriske ERP og AX-CPT scorer som primære outcomes	N = 18, 10 mænd, mean alder = 25.1 ± 4.3 ; 1 dosis psilocybin (0.28/kg) og 1 dosis placebo i mod-balanceret rækkefølge; EEG skanninger foretaget under udførelse af auditorisk test-paradigme og AX-CPT	Psilocybin var associeret med signifikant sænkning af N1 spidspunkt-amplitude (session x tid interaktion: $F_{1,17} = 6.03, p < 0.5$); Der blev observeret en signifikant mindre tidspunkts-amplitude for N1 ERP under psilocybin sammenlignet med baseline ($p = 0.05$); Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer på MMN under psilocybin; Respondenters evne til at svare rigtigt på AX-CPT blev signifikant sænket under psilocybin for begge ISI (kort: $p < 0.001$, lang: $p < 0.001$)	At psilocybin findes at sænke N1 ERP og evnen til at svare korrekt i AX-CPT vidner om effekt på auditive og opmærksomhedsmæssige kognitive funktioner	For lille sample til at måle potentiel effekt på MMN

Tabel 1 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Vollenweider, 1999	26/39	Single-blind placebo-kontrolleret within-subjects studie med psilocybins effekt på D2 receptorer som primær outcome	N = 7, 7 mænd, mean alder = 27 ± 2.3 ; 1 dosis psilocybin (0.25 mg/kg) og 1 dosis placebo med ca. 1 måneds mellemrum i randomiseret rækkefølge; PET skanninger 140 min. efter stof og APZ-OAV målt derefter	Psilocybin reducerede [11C]raclopride receptor bindingspotentiale i striatum sammenlignet med placebo, heraf kan udledes at en stigning i D2-dopamin receptor; Mere specifikt blev observeret signifikant reduktion af [11C]raclopride receptor bindingspotentiale i caudate nucleus (venstre: $p < .01$, højre: $p < .05$) og putamen (venstre: $p < .05$, højre: $p < .01$); Korrelationelt blev fundet at sænkning af [11C]raclopride receptor bindingspotentiale i ventrale striatum korrelrede med stigning i depersonisering subscorer i OB dimensionen i APZ-OAV	Viser at psilocybins stimulation af 5-HT ₂ /1AR også medfører stigning af striatal dopamin, som potentielt medvirker til psykotomimetiske effekter	Ingen nævnte

Forkortelser: 5D-ASC: 5-dimensional altered state of consciousness scale, ACC: Anterior cingulate cortex, AED: Anxious ego dissociation, AG: Angular gyri, AGr: Angular gyri, right, ALFF: Amplitude of low-frequency fluctuations, aMCC: Anterior midcingulate cortex, AN: Auditory network, APZ/APZ-OAV: Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness in Humans, ASC: Altered state of consciousness, ASL: arterial spin labelling, avDMN: Antero-ventral default mode network, AX-CPT: AX-continuous performance test, BOLD: Bold-oxygen-label-dependant imagery, CBF: Cerebral blood flow, CSD: Current source density, DAN: Dorsal attention network, DAN2: Dorsal attention network 2, DCM: Dynamic causal modelling, DLPFC: Dorsal lateral prefrontal cortex, DMN: Default mode network, DRT: Delayed response task, ECN: Executive control network, EEG: Electroencephalogram, EMG: Electromyography EPI: Echo-planar imaging, ERP: Event-related potential, FA: Focused attention, FAIR: Frankfurt attentional inventory, FC: Functional connectivity, fMRI: functional magnetic resonance imaging, FPTC: Fronto-parietal task control network, GBC: Global brain connectivity, GFP: Global field power, HRS: Hallucinogen rating scale, ISI: Interstimulus interval, IFP: Left frontoparietal network, LPFC: Lateral prefrontal cortex, MAAS: Mindful attention awareness scale, MCC: Middle cingulate cortex, MFG: Middle frontal gyrus, MMN: Mismatch negativity, MOFC: Medial orbitofrontal cortex, mPFC: Medial prefrontal cortex, MTL: Medial temporal lobe, NEO PI-R: NEO personality inventory-revised, OA: Open attention, OB: Oceanic boundlessness, OCD: Obsessive compulsive disorder, OFC: Orbitofrontal cortex, PANAS: Positive and negative affect schedule, PAP: Psilocybin-assisteret psykoterapi, PCA: Principal component analysis, PCC: Posterior cingulate cortex, PEQ: Persisting effects questionnaire, PET: Positron emission tomography, PFC: Prefrontal cortex, PPI: Prepulse inhibition, PPL: Psilocybin plasma level, rFP: Right fronto-parietal network, ROI: Region of interest, RSC: Retrosplenial cortex, RSFC: Resting state functional connectivity, RV: Reduction of vigilance, SAN: Salience network, SDI: Subjektive drug intensity, SM: Sensorimotor Network, SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor, TPN: Task positive network, VisL: Visual-Lateral network, VisM: Visual-Medial network, VisO: Visual-Occipital pole network, vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex, VR: Visionary Restructuralization

4.2.1. Psilocybins overordnede virkning

Grundlæggende for psilocybins effekt på mennesket er, at stoffet metaboliseres til psilocin, som pågæses som værende partiel agonist for diverse serotonin (5-HT) receptorer, herunder 1, 2, 5 og 7, samt dopamin D2-receptorer, som potentielt også medvirker til psykotomimetiske effekter (Vollenweider et al., 1998, 1999). Af disse pågæses 2A receptorer, hvoraf flest forefindes i diverse kortikale og sub-kortikale strukturer, hovedsageligt som værende fundamentale for inducering af den psykedeliske tilstand, hvor denne er karakteriseret af 3 faser: begyndende indtræden af psykoaktiv effekt, et spidspunktsoplevelses (peak) plateau og efterfølgende tilbagevenden til den normal bevidsthed (Stenbæk et al., 2021; Vollenweider et al., 1998). I forlængelse er 1A receptorer også blevet påpeget som værende betydningsfulde for induceringen af visuelle stimuli, forstyrrelser i evnen til at bibeholde opmærksomhedsevne, sænkning af evne til at processere social smerte og sænket evne til at processere sensorisk information (Pokorny et al., 2016; Preller et al., 2016, 2020; Vollenweider et al., 1999, 2007). Det spekuleres ydermere at den hallucinogene effekt, som psilocybin medfører, forårsages af stimulation af serotonin 2A receptorer placeret på pyramidale neuroner i det 5. kortikale lag i påvirkede områder, hovedsageligt occipitale og parietale, da der observeres glutamat-afhængige forøgelser af aktivitet i disse neuroner efter indtagelse (Carhart-Harris et al., 2014; Mason et al., 2020; Muthukumaraswamy et al. 2013; Scharfner et al., 2017). I forlængelse heraf påpeger Carhart-Harris og kolleger (2012a) også, at psilocybin aktiverer visuelle og sensoriske områder i forbindelse med autobiografisk genkald, hvorved hukommelser føles mere livlige og visuelle. Det er også blevet fundet, at psilocybin potentielt besidder en neuroplastisk effekt, grundet reduktioner i negativ affekt og amygdala responser til emotionelle stimuli 1 uge efter indtagelse (Barrett et al., 2020a). Slutteligt skal nævnes at tykkelse af højre hemisfæriske rostrale anterior cingulat potentielt er medierende for oplevede emotionelle effekter af psilocybin (Lewis et al., 2020).

4.2.2. Aktivitetssænkning

En dyberegående forklaring for psilocybins effekt på mennesket er at finde i, hvad der lader til at være inducering af gennemgående reduktion af aktiviteter i et antal påvirkede kortikale områder. Overordnet er der, i studier med brug af fMRI og EEG, blevet observeret signifikante korrelationer mellem subjektive oplevelser af den psykedeliske tilstand og sænkning i blodgennemstrømning, venøs iltning og kortikale oscillationer (Barrett et al., 2020b; Carhart-Harris et al., 2012b, 2017; Komter et al., 2015; Lebedev, 2015; Muthukumaraswamy et al., 2013). De mest påvirkede områder som pågæses i litteraturen er begge claustrum, anterior cingulære cortex (ACC), hippocampus, posterior cingulære cortex (PCC), amygdala, medial

præfrontale cortex (mPFC), thalamus samt diverse gyri (Barrett et al., 2020b; Carhart-Harris et al., 2012b; Komater et al., 2015; Kraehenmann et al., 2015; Lebedev et al., 2015; Tagliazucchi et al., 2014).

4.2.3. Funktionel forbindelsesevne

Ovenstående er relevant grundet de observerede medfølgende effekter af aktivitetsænkning, herunder disintegration af netværk i hjernen, reduktioner i funktionel forbindelsesevne i, og imellem, områder, samt en stigning i hviletilstands funktionel forbindelsesevne mellem områder i hjernen der almindeligvis er afskærmet fra hinanden. Adskillige netværks interne og eksterne funktionelle forbindelsesevne findes at blive påvirket af psilocybin; Salience netværket (SAN) det auditive netværk (AN), task-positive netværker (TPN, DAN1/2), eksekutiv kontrol netværket (ECN), frontoparietale netværk, visuelle netværk (VisL, VisM, VisO), sensorimotorisk netværk (SM) og default mode netværket (DMN). Den interne funktionelle forbindelsesevne findes at blive reduceret i hovedsageligt DMN og TPN, men ydermere i visuelle og auditive netværk (Carhart-Harris et al., 2012b; Madsen et al., 2021; Mason et al., 2020; Muthukumaraswamy et al., 2013). Yderligere blev der, af Preller og kolleger (2020) observeret intern hypo-konnektivitet i subkortikale og bilaterale kortikale områder som omfatter associative netværk.

Samtidigt med reduktionen af intern funktionel forbindelsesevne observeres også stigninger i et utal af netværks eksterne funktionelle forbindelsesevner. Mest presserende skal nævnes en observeret stigning i forbindelsesevne mellem DMN og TPN i den psykedeliske tilstand – relevant er dette grundet disses normale forhold som værende ortogonalt af natur, da de spekuleres som varetagende væsentligt forskellige funktioner, hhv. introspektion og eksternt fokuseret opmærksomhed (Carhart-Harris et al., 2013). Det antages at den psykedeliske tilstand grundlæggende opstår på baggrund af denne forøgelse, da den givetvis forårsager en dosisafhængig reduktion i individets evne til at skelne mellem grænserne i egen interne verden og det omkringliggende eksterne miljø – en evne der også siges at være manglende for skizofrene patienter samt individer med forhøjet risiko for psykoser, hvorfor den psykedeliske tilstand i sin natur også bærer præg af en psykotisk tilstand (Carhart-Harris et al., 2013; Vollenweider et al., 1998, 1999). I forlængelse heraf spekuleres det også, om dette er mekanismen for den subjektive oplevelse af opløsning af egoet, som siges at være et af de grundlæggende principper i den psykedeliske tilstand. Rent neurobiologisk påpeges dog en association mellem den subjektive opløsning af egoet og sænkning i funktionel forbindelsesevne mellem medial temporal lappen og DMN, reduceret inter-hemisfærisk kommunikation, samt en disintegration

af SAN – sidstnævne medierer angiveligvis skiftet mellem DMN og TPN, hvorfor disses ortogonale forhold forstyrres og potentielt medfører udviskning af egoet og sammensmeltning med omverdenen i den psykedeliske tilstand (Lebedev et al., 2015).

Andre stigninger i funktionel forbindelsesevne mellem netværk forefindes også, herunder kan nævnes Madsen og kollegers (2021) observation af forøgelse mellem DMN, SAN og ECN, mellem DAN, AN og SM, samt stigninger i et væsentligt antal hviletilstandsnetværk-par, beskrevet i Roseman og kolleger (2014), dog med undtagelse af sensorimotorisk netværk og visuelle netværk, hvor der blev observeret reduktion i forbindelsesevne. Det synes dog plausibelt at antage at psilocybins hovedsagelige virkning i henhold til funktionel forbindelsesevne, er forårsagelse af bevægelse henimod højere global koblings-potentiale mellem diverse netværker i hjernen.

4.2.4. Kognitive effekter

Sideløbende med ovenstående studiers fokus på overordnede neurobiologiske effekter, er også foretaget studier med et mere dybdegående fokus på psilocybins påvirkning af emotionelle og kognitive processers funktionalitet. Først er det relevant at nævne, at det faktum at psilocybin findes at påvirke affekt i en positiv retning på baggrund af ændringer i dysfunktionelle emotionelle processer, potentielt er forbundet med det faktum, at det også dæmper evnen til genkendelse af negative ansigtsudtryk (Vollenweider et al., 1998; Komater et al., 2012). Grundet den velkendte ændring i affekt har der efterfølgende været udpræget fokus på psilocybins påvirkning af amygdala, grundet dennes rolle i affektregulering, og i forlængelse heraf, dennes rolle i depressions patofysiologi (Mertens et al., 2020). Udspringede fra dette fokus er studier, der finder frem til at højre amygdala udviser reduceret reaktionsevne- og tid overfor negative- og neural stimuli, og at dette var associeret med forøget akut positiv affekt efter indtagelse af psilocybin (Bernasconi et al., 2014; Kraehenmann et al., 2015). Den bagvedliggende grund til dette påpeges at være forstyrrelser af amplitude i aktionspotentiale-komponenterne N100 og P100, forbundet med tidlig perceptuel processingsevne, og derfor også potentielt dannelsen af hallucinationer, N170, forbundet med processing af ansigter, familiære objekter eller ord og P300, forbundet med højere kognitionsevne og beslutningstagning (Bernasconi et al., 2014; Bravermanová et al., 2018, Komater et al., 2011, 2013; Schmidt et al., 2013; Umbricht et al., 2003). Mere specifikt skal nævnes at reduktioner forekom i det limbiske systems responstid på neutrale og negative ansigtsudtryk, men dog også reduktioner i det limbiske system og højre temporo-occipitale hjerneområders evne til emotionel processing af glade ansigtsudtryk efter indtagelse af psilocybin (Bernasconi et al.,

2014). I forhold til funktionel forbindelsesevne observerede Grimm og kolleger (2018) reduktioner i forbindelsesevne mellem amygdala og striatum under processering af vrede ansigtsudtryk, men også reduktion mellem amygdala og frontallappen under processering af glade ansigtsudtryk. I forlængelse heraf er der også blevet påvist reduktioner i funktionel forbindelsesevne mellem amygdala og den primære visuelle cortex under processering af trusler, reduktioner i processering af social eksklusion og social smerte i diverse områder i medial anterior cingulære cortex, samt reduktioner i blodgennemstrømning i amygdala korrelerende med reduktion i depressive symptomer – disse reduktioner tænkes potentielt at være betydningsfulde for psilocybins potentielle rolle i et medierende skifte fra negative emotionelle bias til nogle, der er mere positivt betonet (Carhart-Harris et al., 2017; Kraehenmann et al., 2016; Preller et al., 2016; Roseman et al., 2018).

4.2.5. Begrænsninger ved temaets studier

Gennemsnitligt scorer studierne 30,29 ud af 39 mulige i QuADS-scorer (se bilag 4), hvilket vidner om relativt redeligt videnskabeligt arbejde, dog med enkelte lavpunkter, hovedsageligt i stillingtagen til sample-størrelser, offentliggørelse af rekrutteringsdata, samt seriøs diskussion af iboende begrænsninger. Generelt kan det dog siges at forskningen med fokus på neurobiologisk mekanismer gennemgående er karakteriseret af robuste metoder ifm. dataindsamling, her hovedsageligt gennem brug af fMRI og EEG. Dog synes feltet overordnet at lide under det faktum, at mange af studierne ($n = 25$) samples er relativt små, hvilket medfører lav statistisk power, lav reproducerbarhed og lav generaliserbarhed af fundne resultater. Enkelte studiers ($n = 7$) manglende brug af en placebo kan potentielt også have medført forventningsbias i respondenterne – hertil kan også nævnes at brugen af open-label designs også højst sandsynligt har medført selv-selektionsbias i samplen.

4.3. Generelle effekter

Der blev identificeret 20 studier med hovedsageligt fokus på mere generelle effekter end strengt neurobiologiske, herunder effekter af akutte, subakutte og længerevarende karakter indenfor de fænomenologiske, personlighedsmæssige og sociale domæner, disse værende både positive og negative. En andel af datauddragningen af disse fremgår af tabel 2, hvoraf den komplette tabel kan findes i bilag 5. Metodemæssigt kan nævnes at fokus i studierne hovedsageligt består af randomiserede kliniske trials ($n = 13$). Dernæst kan nævnes 3 kliniske trials, 2 interview studier, 1 survey studie og 1 krydssektionelt arkivdata studie. Designmæssigt er der brugt placebo-betingelser i 6 studier, og open-label i 3 af studierne.

4.3.1. Akutte effekter

Psilocybin observeres at inducere en psykedelisk tilstand, karakteriseret af ændringer i perceptuelle evner (tid, sted, selv og sensorisk), subjektive oplevelser, kognition og labile stemningslejer, herunder bl.a. forøgelse af eufori, harmoni, arousal og angst, emotionel ophidselse, drømmelighed, affekt og følsomhed (Carter et al., 2005; Griffiths et al., 2006; 2011; Hasler et al., 2004; Studerus et al., 2011). Dertil er blevet påpeget følgende tematikker i forbindelse med den fænomenologisk subjektive oplevelse af indtagelse af psilocybin: inducering af spirituelle eller mystiske oplevelser, potentiel negativ påvirkning fra scanningsapparatet og studiemiljøet, sammenligninger med andre lignende oplevelser, intensiteten og begyndelse af effekter, individuelle fortolkninger af oplevelsen, dybtgående skifte i opmærksomhed, forbundet bevidsthed, forøget introspektion, positive emotionel tilstand og transcendental oplevelse (Turton et al., 2014; Zamaria, 2016). Social eksperimentalt blev der, ved brug af ultimatum-spillet, observeret reduktioner i sandsynligheden for afvisning af unfair tilbud efter psilocybin – en potentiel forklaring for dette kan være at finde i psilocybins forøgende effekt på implicit empati (Gabay et al., 2018; Pokorny et al., 2017). Prædiktivt for de akutte effekter af psilocybin forefindes en dosis-afhængig association med de oplevede effekter i eskalerende grad, omend der dog nærmes et effektivt loft i de højere dosis-størrelser (Nicholas et al., 2018; Studerus et al., 2011, 2012). Andre fundne prædiktive faktorer forbundet med oplevelsen af akutte effekter er: optimisme omkring livet, scorer i personlighedstrækket Openness to experience (Openness herefter), hvorvidt man er naiv for psilocybin, emotionel ophidselsesevne, grad af psykopatologi, og scorer indenfor Absorption-personlighedstrækket (Madsen et al., 2020; Smigielski et al., 2019a; Studerus et al., 2012).

Tabel 2: Uddrag af studier over generelle effekter						
Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Barrett, 2017	27/39	Krydssektionelt arkivdata studie med association mellem neuroticisme og udfordrende oplevelser med psilocybin som primær outcome	N = 2974, 1993 fra Carbonaro et al., 2016, 981 fra Barrett et al., 2016; multivariat analyse af responser til CEQ og FFM i begge studier ved brug af faktor scorer estimer fra TIPI til FFM i studie 1, og faktor scorer estimer fra BFI til FFM i studie 2	Fra studie 1: emotionel stabilitet var signifikant og negativt associeret med scorer på hver af CEQs latente variable, på nær den latente variabel for død, scorer for total af CEQ latente variable var signifikant negativt associeret med emotionel stabilitet ($B = -0.250$, $SE = 0.030$, $Z = -8.380$, $p < 0.0001$); Fra studie 2: Neuroticisme var signifikant og positivt associeret med scorer på hver af CEQs latente variable, på nær den latente variabel for død, scorer for totalt af CEQ latente variable var signifikant associeret med neuroticisme ($B = 0.259$, $SE = 0.042$, $Z = 6.091$, $p < 0.0001$)	De resulterende associationer vidner om at grad af neuroticisme har en påvirkning på oplevelser med psilocybin, hvilket ultimativt kan medføre til større grad af udfordrende oplevelser, såfremt tilpas forberedelse ikke finder sted	Datasættets krydssektionelle natur umuliggør undersøgelser af kausalitet mellem neuroticism og udfordrende oplevelser
Carbonaro, 2016	31/39	Survey studie med karakterisering af udfordrende oplevelser med psilocybin og konsekvenser deraf som primære outcomes	N = 1993, 78% mænd, mean alder = 29.8; dataindsamling fra januar til juli, 2013; spørgsmål omhandlende livstidsbrug af hallucinogener, spørgsmål omkring oplevelse af sessionen, kvalitative vurderinger af psilocybin oplevelsen, negative psykologiske eller emotionelle oplevelser før og efter sessionen, og mulighed for at skrive åbne kommentarer	31% svarer at den dårlige oplevelses varighed var 1 time eller mindre, 25% svarede 1-2 timer og 40% svarede 2 timer eller længere; 62% anså oplevelsen som værende iblandt de 10 mest psykologisk svære og udfordrende oplevelser i deres liv, oplevelsen blev af 34% og 31% set som værende iblandt de 5 mest personligt meningsfulde og spirituelle signifikante oplevelser i deres liv, grad af sværhed korrelerede positivt med grad af oplevet mening ($r = 0.41$); 84% svarede at have haft gavn af oplevelsen, 76% oplevede stigning i velvære og livstilfredshed på grund af oplevelsen; multipel regressionsanalyse viste at grad af sværhed var positivt associeret, og at længde var negativt associeret med vedvarende stigninger i velvære; emotionel tilstand, fysisk komfort og miljømæssig sikkerhed og social støtte samt tillid fra andre under sessionen korrelerede signifikant negativt med grad af sværhed og længde af udfordrende oplevelse;	Viser at potentiale for akutte og vedvarende negative effekt er prævalent ved adminstrering af psilocybin; understøtter forståelse af set og setting som værende fundamental for undgåelse af negative bivirkning ved administrering af psilocybin; vedvarende positive effekter kan opnås på trods af udfordrende oplevelse	Det vides ikke, om anonyme respondenter har svaret sandfærdigt; graden af manglende gennemførelse var høj; sample var relativt homogent; indsamling af enkeltstående tilfælde af udfordrende oplevelse vidner ikke om prævalens efter enkelttallig eller flertallig eksponering; potentielt bias i respondenter grundet reklamering af survey på hjemmesider med psykodelisk fokus

Tabel 2 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Carter, 2005	26/39	Double-blind placebo kontrolleret within-subjects studie med psilocybins effekt på opmærksomhedsfunktionsevne som primær outcome	N = 8, 5 mænd, mean alder (SD) = 27 (2.7), testet 1 gang under psilocybin dosis (215 ug/kg), 1 gang under ketanserin (50 mg), 1 gang under placebo (laktose) og 1 gang under psilocybin og ketanserin (215 ug/kg – 50 mg) i modbalanceret orden med mindst 14 dages mellemrum; multipel objektsporingsopgave samt spatiel arbejdshukommelsesopgave 120 min. efter stof	I forhold til objekt sporing blev der ved brug af 2-faktor ANOVA fundet en signifikant ændring af evne til opmærksomhedsmæssig sporingsevne af psilocybin [$F(3,21) = 3.38, p < .05$] og tid [$F(1,7) = 18.06, p < .01$]; I forhold til spatiel arbejdshukommelse blev der ved brug af 2-faktor ANOVA fundet en lille, men ikke signifikant ændring ved begge opgaveresultater	At psilocybin påvises som havende effekt på manglende evne til ikke at blive distraheret, men derimod ikke at have effekt på reel arbejdshukommelse bryder både med tidligere forståelse af disse to som værende korrelerende; I forlængelse kan det antages at psilocybin forårsager en svækkelse af evne til at filtrere irrelevante stimuli fra	Lille sample; Det kan ikke udelukkes at forskellen i resultater mellem opgaverne kan være påvirket af forskellig sværhedsgrad
Dudysová, 2020	33/39	Randomiseret double-blind within-subjects crossover studie med ændringer i søvn forårsaget af psilocybin som primær outcome	N = 20, 10 mænd, mean alder = 36 ± 8.1 , 1 middelhøj dosis psilocybin (0.26 mg/kg) og 1 dosis placebo i randomiseret orden med mindst 28 dages mellemrum mellem sessioner, helnats polysomnografiske EEG målinger samt efterfølgende subjektive evalueringer af søvn dagen derpå	Resultater fra 17 respondenter påviste en signifikant stigning af latenstiden for REM søvn natten efter administration af psilocybin, $z = -1.66, p = 0.048$ med en lille effekt størrelse ($r = -0.28$); Ingen andre signifikante resultater blev påvist efter korrektion for multiple sammenligninger; Slutteligt blev påvist en trend reduktion af REM søvn varighed	Psilocybins effekt på latenstid for REM søvn samt varigheden af denne stemmer overens med serotonergiske antidepressivers lignende effekt; Det antydes at psilocybins potentielle antidepressive egenskaber er relateret til ændringer i søvnmønstre	Lille sample; Studiet kigger kun på korttidseffekt, hvorfor langtidsvarende ændringer ikke kan udledes pålideligt

Tabel 2 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Gabay, 2018	30/39	Open-label within-subjects studie med psilocybins effekt på beslutninger i UG som primær outcome	N = 20, alle mænd, mean alder (SD) = 26.6 (7.1), testet 1 gang under intravenøs psilocybin dosis i (2 mg) og 1 gang uden dosis med mean (SD) dage mellem sessioner = 36.0 (33.6)	Sammenlignet med kontrol-betingelsen sås blev der ved psilocybin observeret signifikant reduktion i sandsynligheden for at afvise unfair tilbud givet både af mennesker ($\chi^2_{(1,18)} = 5.53$, $OR = 0.48$, $p = 0.018$) og en computer ($\chi^2_{(1,18)} = 8.63$, $OR = 0.30$, $p = 0.009$)	Psilocybin påvirker menneskets prosociale adfærd i UG; Dette kan potentielt være relevant til behandling, da forringet prosocial adfærd observeres i depression	Manglende blinding og modbalancering; Lille sample; Samtlige respondenter var mænd; Potentielt expectancy bias grundet alle respondentes tidligere positive erfaringer med psilocybin
Griffiths, 2006	30/39	Double-blind between-groups crossover studie med psilocybins akutte og længerevarende psykologiske og affekt-ændrende effekt som primære outcomes	N = 36, 14 mænd, mean alder = 46 (range 24-64), n = 15 i gruppe med høj dosis psilocybin (30 mg/70 kg) først og metylfenidat hydroklorid (40 mg/70) dernæst, n = 15 i modsat rækkefølge, og n = 6 med 2 gange metylfenidat hydroklorid og open-label psilocybin sidst mhp. opnåelse af blinding, begge aktive gruppers sessioner var med 2 måneders mellemrum, testning ved 7 timer efter stof og 2 måneder efter hver session	Resultater fra aktive grupper påviste signifikante resultater indenfor en stor mængde af spørgeskema skalaerne ved subjektive effekter af psilocybin, herunder perceptuelle ændringer (hallucinationer m.m.), labile stemningslejer (sorg, glæde, angst, følelse af transcendens) og kognitive ændringer (opfattelse af mening m.m.); 22 ud af 36 havde en komplet mystisk oplevelse ved psilocybin (10, 9 og 3 deltagere i første, anden og tredje gruppe); ift. vedvarende effekter rapporterede 67% at oplevelsen var i blandt top 5 mest meningsfulde oplevelser i livet, 33 % af dem svarede med meningsfulde oplevelse; 79% rapporterede at psilocybin øgede deres oplevelse af personligt velvære og tilfredshed med livet moderat (50%) eller meget (29%)	At psilocybin pålideligt fremprovokerer mystiske oplevelser muliggør yderligere undersøgelse af disses frembringelse; samtidigt vidner svarrate ang. vedvarende positive effekter om, at psilocybin potentielt kan have længere vedvarende positiv indvirken på mennesket qua mystiske oplevelser	Svært at klarlægge generaliserbarhed af sample grundet relativ homogenitet; måske har faktum at sample gruppe består af religiøse og spirituelle mennesker påvirket muligheden for mystiske oplevelsers indtræffen

Tabel 2 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Griffiths, 2011	28/39	Double-blind between-groups crossover studie med karakterisering af akutte og længerevarende effekter af variende doser psilocybin som primære outcomes	N = 18, 8 mænd, mean alder = 46 (range 29-62); 5 sessioner med psilocybin (0, 5, 10, 20 og 30 mg/70 kg) i stigende (n = 9) eller faldende (n = 9) dosis sekvens; testning ved 7 timer efter indtagelse, 1 måned efter hver session og 14 måneder efter sidste session	Signifikante stigninger i samtlige skalaer omhandlende subjektive effekter af psilocybin, herunder perceptuelle ændringer, labile stemningslejer og kognitive ændringer, i stigende grad afhængigt af dosisstørrelse; Ditto i målinger af mystiske oplevelser, hvor 72,2% havde komplette mystiske oplevelser ved 20 og 30 mg/70 kg dosis sessioner; ved 1 måneds follow-up rapporteres dosis-afhængige signifikante stigninger i vedvarende positive ændringer, herunder mening om selv, Stemning, sociale effekter og adfærd; 83% vurderede oplevelsen som top 5 mest betydningsfulde ved 20 og 30 mg doser og 94 % vurderes oplevelsen som havende en positiv virkning på velvære og livstilfredshed; ved 14 måneder follow-up vurderede 83% og 17 % oplevelsen iblandt top 5 mest personligt betydningsfulde ved henholdsvis 30 og 20 mg doser	Yderligere understøttelse resultater fra Griffiths, 2006, 2008 med ny viden omhandlende dosisafhængig pålidelig inducering af mystiske oplevelser og disses betydning for vedvarende positive ændringer	Lille sample; Sample var overvejende homogen, hvor generaliserbarhed er begrænset; Måske har faktum at sample gruppe består af religiøse og spirituelle mennesker påvirket mulighed for mystiske oplevelsers indtræffen
Hasler, 2004	27/39	Double-blind placebo-kontrolleret within-subjects studie med psilocybins psykologiske og fysiologiske effekt som primære outcomes	N = 8, 4 mænd, mean alder = 29,5 (range 22-44); 1 session med placebo og 4 sessioner med variende doser psilocybin (45, 115, 215, 315 ug/kg) i tilfældig rækkefølge med mindst 2 ugers mellemrum; testning løbende undervejs og 24 timer efter indtagelse	Akutte effekter af psilocybin var ændringer i stemningsleje, sensorisk perception samt ændringer i perception af tid, sted og selv – disse indtraf ved 20-40 minut, nåede højdepunkt efter 60-90 minutter og varede i 60-120 minutter mere, hvorefter effekterne gradvist forsvandt indtil 6. time; Intensiteten af effekterne var afhængig af dosis størrelse, og det samme viste sig ved resultater fra ASC scorer; 4 ud af 7 affektive skalaer scorer fra AMRS var signifikante ved højdepunkt for 315 ug/kg: generel inaktivering, extroversion-interversion, emotionel ophidselse og drømmelighed, sidstnævnte forblev signifikant 24 timer efter sessionen; Scorer ift. opmærksomhedsopgaven FAIR var signifikant reduceret i sessionerne med 215 & 315 ug/kg doser	Det findes at psilocybin induceret psykedeliske tilstande er tolereret og integreret godt af raske respondenter; at drømmelighed forblev signifikant 24 timer efter sessioner vidner om potentiale for en periode med integration af oplevelse/formbarhed i det enkelte menneske	Lille sample; potentielt er højeste dosis i dette studie ikke højt nok til at inducere alle oplevelser som en tilpas høj dosis ville

Tabel 2 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Johnson, 2012	25/39	Double-blind between-groups crossover studie med psilocybins forårsagelse af hovedpine som primær outcome	Samme sample og procedure som Griffiths, 2011; spørgsmål ang. hovedpine blev stillet ved follow-up	Der blev rapporterede dosis-afhængig stigning af forekomst af hovedpine efter indtagelse af psilocybin, ved regression blev fundet signifikant effekt af dosis ($F_{4,64} = 12.74, p < 0.0001$); varighed og smertegrad af hovedpine var begge dosis-afhængige i stigende grad, men smertegrad oversteg ikke moderat niveau	Den dosis-afhængige forekomst af hovedpine kan potentielt være betydningsfuld for dosisstørrelse i patienter eller respondenter med genetisk predisposition for migræne; overordnet bliver gjort opmærksom på sandsynligheden for forekomst af hovedpine efter psilocybin indtagelse	Ingen nævnte
MacLean, 2011	32/39	Analyse af datasæt fra 2 Double-blind between-groups crossover studier (Griffiths et al., 2006, 2011) med psilocybins effekt på ændringer af personlighedsdomæner som primær outcome	N = 52, 22 mænd, mean alder = 46 (range = 24-64); procedure i Griffiths, 2006, 2011; vurdering mba. NEO-PI ved screening, 1-2 måneder efter hver session og 14 måneder efter sidste session; fokus på analyse af data fra høj-dosis (30 mg/kg) sessioner	Repeated measures ANOVA påviser signifikante stigninger i Openness fra screening til post-test ($M = +2.8, F(1, 51) = 5.47, p = 0.023, \eta_p^2 = 0.10$); Mean scorer af skalaer repræsentative for mystiske oplevelser korrelerer signifikant med stigninger i Openness ($r = 0.42, p = 0.002$); Respondenter der opfyldte kriterier for en komplet mystisk oplevelse påviste signifikante stigninger i Openness fra screening til post-test ($M = +5.7; t(29) = 3.44, p = 0.002$) – en stigning gruppen uden komplet mystisk oplevelse ikke påviste; Openness-niveau for komplet mystiske oplevelse-gruppen ved follow-up ($M = 16$ måneder) var faldet i lav grad, dog uden signifikant forskel fra Openness-niveau ved post-test, og forblev højere end ved screening ($M = +4.2; F(1, 29) = 4.17, p = 0.050, \eta_p^2 = 0.13$) – gruppen uden mystisk oplevelse påviste næsten identisk niveau ved follow-up som ved screening	At psilocybin kan mediere vedvarende stigninger i Openness, (dog kun ved komplette mystiske oplevelser) kan potentielt være forklarende for terapeutisk effekt; Overordnet er måske fundet en måde hvorpå man pålideligt kan forårsage stigninger i Openness	Ingen nævnte

Tabel 2 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Mason, 2019	32/39	Open-label within-subjects studie med psilocybins subakutte effekter på kreativitet, empati og subjektivt velvære som primære outcomes	N = 55, 29 mænd, mean alder (SD) = 34.8 (8.9); 1 dosis psilocybin (15 g trøfler = gns. 27.1 mg psilocin); n = 55 fuldførte tests ved baseline, n = 50 fuldførte tests morgenen efter psilocybin, n = 22 fuldførte tests 7 dage efter psilocybin	Respondenter var bedre til at svare korrekt på associationer forbundet med CT 7 dage efter psilocybin ($p = .01$, $d = .46$); ved DT sås flere associationer og originalitet i scorer morgenen efter psilocybin sammenlignet med baseline; EksPLICIT EE steg signifikant for negative emotioner morgenen efter fra baseline til morgenen efter ($p = .01$, $d = .49$); Implicit EE steg for alle valenser fra baseline til morgenen efter; men forblev kun forøget for negative stimuli 7 dage efter psilocybin ($p = .05$, $d = .41$); Livstilfredshed steg signifikant fra baseline til både morgenen efter ($p < .001$; $d = .77$) og 7 dage efter ($p = .001$; $d = .50$); Stigning i både implicit og eksPLICIT EE korrelerede positivt med stigning i livstilfredshed	Stigning i DT og CT kan være behjælpelige i den terapeutiske proces; At stigning i EE korrelerer med livstilfredshed informerer potentiel terapeutisk mekanisme til behandling	Lille sample; Høj drop-out rate fjerner power fra resultater ved 7. dags follow-up; Selektionsbias grundet individers egne grunde til at melde sig til studiet; mangel på randomisering og placebo kontrollerer ikke for potentielle forventningsbias
Nicholas, 2018	30/39	Open-label within-subjects studie med positivt subjektive effekter på baggrund af eskalerende doser psilocybin som primær outcome	N = 12, 10 mænd, median alder (range) = 43 (24-61); 3 eskalerende høje doser psilocybin med mindst 4 ugers mellemrun; n = 12 v. dosis 1 (0.30 mg/kg), n = 11 v. dosis 2 (0.45 mg/kg), n = 10 v. dosis 3 (0.60/kg); MEQ efter hver dosis, og PEQ 30 dage efter sidste dosis	MEQ scorer steg fra dosis til dosis, men ikke i signifikant grad; Scorer i transcendering af tid og sted-subskala i MEQ var signifikant højere ved 3. dosis end ved 1. dosis; Der blev ikke fundet nogen forskel i vurderinger af komplette mystiske oplevelser iblandt de 3 dosisstørrelser; mean positive sammensatte scorer i PEQ var signifikant højere end sammensatte negative scorer efter psilocybin; scorer på sidste spørgsmål i PEQ "har oplevelsen forårsaget ændringer i oplevelse af velvære eller livstilfredshed" havde signifikant højere responsrate efter psilocybin fra 0 til 2,1 (-3 – 3 mulig); Signifikant association mellem svar på sidste PEQ spørgsmål og maksimum score i MEQ blev også fundet, men denne var dog ikke afhængig af dosisstørrelse	Mangel på signifikante effekter mellem dosisstørrelser på højt niveau vidner om potentielt loft for dosis; Manglende ændring på opnåelse af komplet mystisk oplevelse ved eskalerende dosis sammenholdt med association mellem sidste spørgsmål i PEQ og maximum MEQ scorer kan muligvis betyde at komplet mystisk oplevelse ikke er nødvendig for positivt terapeutisk udfald	Lille sample; Selektionskriterier for respondenter kan have medvirket til lavere rate af mystiske oplevelser; Potentielt har forskningssetting reduceret svarrater; Mulig manglende validitet af svar i MEQ grundet dennes brug af referencer til kristne fænomener, hvor størstedelen af respondenter var ateister

Tabel 2 fortsat						
Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Zamaria, 2016	30/39	Fænomenologisk interview studie med positive effekter og vedvarende eftervirkninger som primære outcomes	N = 8, 6 mænd, mean alder = 32, range 27-43; enkeltstående interviews varende mellem 45 og 75 minutter	Vba tematisk analyse blev fundet 3 kategorier, hver med indholdende tematikker: Kategori 1, set, indeholdende 1) præliminær angst og 2) betydelig forberedelse – kategori 2, oplevelse af psilocybin effekt, indeholdende 3) dybtgående skifte i opmærksomhed, 4) forbundet bevidsthed, 5) forøget introspektion, 6) positiv emotionel tilstand og 7) transcendentale oplevelse – kategori 3, vedvarende eftervirkninger, indeholdende 8) kortsigtet reduktion af angst, 9) vedvarende indsigt, 10) assistance med psykologisk pinsel og 11) inspireret adfærdssændring	Fund af gennemgående tematikker i informanternes fortælling om psilocybin effekter kan være informerende for opkvalificering af forberedende fase i psilocybin forløb	Stor diversitet i faktorer forbundet med informanternes oplevelser (alene, sammen med andre, udenfor, indenfor m.m.); Informanter har skullet genkalde oplevelse; Det vides ikke, hvor store forskelle har eksisteret i dosisstørrelser på tværs af informanter; Potentiel selv-selektionsbias har muligvis udelukket informanter med dårlige oplevelser

Forkortelser: 5D-ASC: 5-dimensional altered states of consciousness scale, AMRS: Adjective mood rating scale, APZ/APZ-OAV: Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness in Humans
 ASC: Altered state of consciousness, ASL: Arterial spin labelling, BFI: Big five inventory, CEQ: Challenging experience questionnaire, CT: Convergent thinking, DED: Dread of ego dissolution, DT: Divergent thinking, EE: Emotional empathy, EEG: Electroencephalogram, EWL-60-S: Adjective word lists, nyere version, EWL-K: Adjective word lists, ældre version, FAIR: Frankfurt attention inventory, FFM: Five factor model, FMI: Freiburg mindfulness inventory, HPPD: Hallucinogen persisting perception disorder, HRS: Hallucinogen rating scale, LC: List of complaints, LCI-R: Life changes inventory, revised, MDT: Moral dilemma task, MEQ: Mystical experience questionnaire, MET: Multifaceted empathy test, M-scale: Mysticism scale, NEO-PI: NEO Personality inventory, OB: Oceanic boundlessness, OBN: Oceanic boundlessness, PANAS: Positive and negative affect schedule, PASI: Passive-spontaneous imagination, PEQ: Persisting effects questionnaire, REM: Rapie eye movement, SCL-90-R: Symptom check-list-90-revised, TAS: Tellegen absorption scale, TIPI: Ten item personality inventory, UG: Ultimatum game, VAS: Visual analogue scale, VR: Visionary restructuring, ZKPQ: Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire

4.3.2. Negative effekter

Ovenstående akutte effekter har overvejende karakter af positivitet, hvorfor der også forekommer relevant at påpege potentialet for negative akutte effekter, som sædvanligvis er karakteriseret ved præliminær eller akut oplevet angst eller frygt i individet (Zamaria, 2016). I forhold til fund af disse kan nævnes, at der i Studerus og kollegers (2011) studie af 8% af respondenter blev rapporteret negative ændringer i velvære og/eller mentale funktioner som følge af en dosis psilocybin, dog kun ved 1 tilfælde var der behov for behandling af disse, da de andre tilfælde viste sig at være forbipasserende – yderligere nævnes også oplevelt træthed og mangel på energi. I forlængelse heraf oplevede en tredjedel af deltagere i Griffiths og kollegers studie (2006) akut oplevet angst eller frygt i sessioner med en høj dosis af psilocybin, omend disse var forbipasserende og/eller reducérbare ved brug af psykologisk støtte undervejs i doseringssessionen. Slutteligt kan også nævnes at der i Johnson og kollegers (2012) studie rapporteres forsinkede, men dog forbipasserende hovedpiner forårsaget af psilocybin. Prædiktivt for oplevelsen af negative effekter påpeges også her en positiv association mellem dosis-størrelse og potentialet for negative effekter, samtidigt med at Barrett og kolleger (2017) påpeger, at personligheds-trækket neuroticisme er positivt associeret med oplevelsen af negative effekter (Carbonaro et al., 2016; Studerus et al., 2012).

Hvad angår potentielt skadelige effekter skal dog så nævnes hvad der i folkemunde kaldes bad trips, og i videnskabeligt regi kaldes udfordrende oplevelser. Ved manglende reduktion af ovenstående begyndende negative effekter, kan disse potentielt udvikle sig i retning af overvældende angst eller panik, aggressivitet med tilhørende mulighed for voldshandlinger, forvirring, paranoide vrangsforestillinger eller depression med følgende suicidale tanker eller forsøg (Griffiths et al., 2006; Carbonaro et al., 2016). I Carbonaro og kollegers (2016) survey studie blev der, af 62% respondenter, rapporteret at oplevelsen var iblandt de 10 mest udfordrende i deres liv – yderligere blev rapporteret at 11% udsatte sig selv eller andre for fare, at 7,6% var nødsaget til at søge behandling for vedvarende psykiske symptomer og at 8% oplevede reduktion i oplevet velvære. Interessant er dog også, at 84% af respondenterne rapporterede at oplevelsen samtidigt var gavnlig, at 76% oplevede stigning i subjektivt oplevet velvære og livstilfredshed, og at 46% ville gennemgå oplevelsen igen, hvis de fik muligheden, desuagtet at oplevelsen var udfordrende. Disse udfordrende oplevelser er hovedsageligt observeret ved rekreationelt brug, men vidner dog om det iboende potentiale for negative bivirkninger, som psilocybin også besidder.

4.3.3. Subakutte effekter

Den psykedeliske renæssances fokus på subakutte effekter, værende effekter der forekommer i tidsperioden 24 timer til ca. 1 uge efter psilocybin, er sparsom, hvorfor der kun forefindes enkelte studier ($n = 3$), der har fokus på, eller nævner disse former for effekter. Dudysová og kolleger (2020) fandt at psilocybin forårsagede en stigning i latenstiden for REM søvns indfinden natten efter psilocybin samt en trend reduktion af REM søvn varighed. Fænomenologisk nævner informanter i Zamarias (2016) studie ved tema 8, at de oplever en kortsigtet reduktion i angst forbundet med privat brug af psilocybin, og i forlængelse rapporterede respondenter i Hasler og kollegers (2004) studie en vedblivende oplevelse af drømmelighed, som forblev i 24 timer efter psilocybin-sessionen. Slutteligt, og muligvis mest relevant for denne afhandlings interesse, kan nævnes Mason og kollegers (2019) studie, der undersøgte hvorvidt psilocybin havde effekt på kreativitet, empti og subjektivt velvære. Her blev der observeret stigninger i både konvergerende og divergerende tænkning, begge komponenter af overordnet kreativitet, samt stigninger i eksplicit og implicit empati, og livstilfredshed – de sidstnævnte forøgninger fandtes også at korrelerede med hinanden, og samtlige stigninger fandtes at vedblive i op til 7 dage efter psilocybin.

4.3.4. Længerevarende effekter

I forhold til længerevarende effekter forårsaget af psilocybin, disse værende effekter, der består efter 14 dage og indtil et uvist tidspunkt, forefindes 7 studier af raske respondenter, som har haft dette som fokus. Mest skelsættende kan nævnes Griffiths og kollegers (2006) studie, hvori det blev rapporteret, at oplevelsen med psilocybin havde været medvirkende til en forøgelse i oplevet velvære og tilfredshed med livet i moderat (50%) eller højere (29%) i op til 2 måneder – disse subjektivt oplevede effekter blev også opbakket af såkaldte *community ratings*, hvori personer i respondentens sociale sfære også rapporterede deres oplevelse af ændringer i denne. I forlængelse af oplevede længerevarende effekter kan også nævnes stigninger i indsigt, inspiration til ændring af adfærd, samt ændringer af personlige værdier og holdninger, herunder: højere selv-accept og -forståelse, mere værdsættelse for livet og døden, mere tolerance overfor medmennesker og mere værdsættelse af musik, kunst og natur, samt mindre egocentricitet, mindre materialistisk og aggressiv orientering i livet (Griffiths et al., 2006, 2018; Smigielski et al., 2019a; Studerus et al., 2011; Zamaria, 2016). Sidst skal nævnes at der, i MacLean og kollegers (2011) studie observeres vedvarende ændringer i personlighedstrækket Openness som følge af psilocybin, og at disse ændringer også var til stede ved follow-up mere end 1 år efter, og i Smigielski og kollegers studie (2019a, 2019b) også blev observeret stigninger i mindfulness som træk.

I forlængelse af ovenstående Griffiths og kolleger studier, blev der også foretaget yderligere follow-ups ved 6. og 14. måned, og også her fandtes effekterne fra psilocybin-oplevelsen i henhold til positiv ændring af velvære eller livstilfredshed immervæk at være til stede i hhv. 72% (Griffiths et al., 2018) og 64% af respondenterne (Griffiths et al., 2008). Sidst kan nævnes at en stor andel af respondenterne også rent subjektivt påpeger psilocybin oplevelsen som værende betydningsfuld for deres liv. Henholdsvis 67%, 83%, 96% og 35% vurderede psilocybin oplevelser induceret af enten en moderat (20 mg/kg) eller høj (30 mg/kg) dosis, som værende iblandt deres top 5 mest betydningsfulde og meningsfulde oplevelser i deres liv, og at dette korrelerede med de observerede ændringer i adfærd og velvære (Griffiths et al., 2006, 2008, 2011, 2018; Smigielski et al., 2019a). I forlængelse af dette bliver mystiske oplevelser påpeget af mange som værende den bærende prædiktør for både muligheden for inducering af, men også vedholdenhed af de observerede ændringer – muligheden for denne inducering er angiveligvis associeret med dosis-størrelse i eskalerende grad (Griffiths et al., 2006, 2008, 2018; MacLean et al., 2011; Smigielski et al., 2019a).

Mere specifikt observerer Smigielski og kolleger (2019a), at der forefindes facetter af den mystiske oplevelse, som kan være specifikt prædiktive for diverse velvære- og adfærdsmæssige udfald: Oplevet hellighed i den akutte fase var associeret med livsværdsættelse, hellighed sammen med manglende evne til at genfortælle oplevelsen var associeret med ændringer i mening og opfattelse af mening fremadrettet og oplevelse af forbundethed var associeret med ændringer i selv-accept. Der forefindes dog tvivl om, om dette er nødvendigt, da Nicholas og kollegers (2018) resultater påviste vedvarende positive subjektive effekter i op til 30 dage efter psilocybin-doser, der ikke var tilpas store til at inducere mystiske oplevelser.

4.3.5. Begrænsninger ved temaets studier

Gennemsnitligt scorer studierne 30,2 ud af 39 mulige i QuADS-scorer (se bilag 6), hvilket vidner om relativt redeligt videnskabeligt arbejde, men lignende lavpunkter som dem der karakteriserede tema 1: stillingtagen til sample-størrelser, Offenliggørelse af rekrutteringsdata og seriøs diskussion af iboende begrænsninger. Gennemgående for RCT'erne forefindes god design- og metodemæssig praksis med overvejende brug af double-blinds, placebo og modbalanceret rækkefølger i dosis sessioner. Dog bærer mange af studierne præg af, at der enten åbenlyst er søgt deltagere til psilocybin studier eller at der er blevet rekrutteret med henblik på inducering af bevidsthedsmæssige tilstande med psykoaktive substanser, og dette kan potentielt have medvirket til variende grad af selv-selektions, og expectancy bias.

Mange af samples'ne er desværre også præget af lavt antal respondenter samt relativt homogene grupper, hvilket besværliggør generaliserbarhed.

4.4. Behandlingseffekter

Der blev identificeret 28 studier med hovedsageligt fokus på effekter forbundet med brugen af psilocybin i et psykoterapeutisk behandlingsforløb. En andel af datauddragningen af disse fremgår af tabel 3, hvoraf den komplette tabel kan findes i bilag 7. Metodemæssigt arbejder størstedelen af studierne med en klinisk trial-ramme, hvoraf 7 er randomiseret, og 10 er open-label. Derudover forefindes 4 interviewstudier, 3 casestudier, 2 follow-up studier af ovennævnte trials, og 2 kvalitative indholdsanalyser af interviews efter sessionerne i studierne. De lidelser, der har været forsøgt behandlet med psilocybin, er hovedsageligt angst og psykosocial lidelse forbundet med cancer-diagnoser (n = 7), behandlingsresistent/svær depression (n = 10), og afhængighed (n = 7) – de sidste 4 studier forholder sig mere divers, 2 med fokus på OCD, 1 på demoralisering, og 1 på migræne-anfald.

4.4.1. Angst og psykosocial lidelse forbundet med cancer-diagnose

Til behandling af opstået stress, angst, generaliseret angst, depression eller overordnet psykosocial lidelse, på baggrund af en fremskredne eller terminale cancerdiagnoser, er der forefundet mulighed for lindring ved dosering af psilocybin i 3 kliniske studier. Grob og kollegers (2011) studie var det første i den psykedeliske renæssance, som forsøgte at påvise potentiel sikkerhed forbundet med dosering af psilocybin til 12 patienter med ovenstående lidelser, erhvervet gennem fremskredne cancer diagnoser. Udfaldet af dette var signifikante reduktioner af angst ved 1. og 3. måned efter psilocybin, forbedring i depression ved 6. måned samt udeblivelsen af klinisk signifikante aversive oplevelser i behandlingsforløbet.

Tabel 3: Uddrag af studier med fokus på behandlingseffekter

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Agin-Liebes, 2020	30/39	Langsigtet follow-up af within-subjects efter færdiggørelse af Ross, 2016 med ændringer i cancer-relateret angst og depression som primære outcomes	N = 15, 6 mænd, mean alder ved første follow-up = 53 ((SD) = 16 år); 93 % led af dødsangst og/eller depression, 7% af generaliseret angst, alle ifm. diagnosticering med livstruende cancer; Follow ups ved 3.2 og 4.5 år	Reduktion af angst, depression, håbløshed, demoralisering og dødsangst var vedligeholdt ved begge follow-ups; Ved 4,5 årspunkt opfyldte 60-80% af deltagere krav for klinisk signifikante anti-depressive, eller -angst responser	Resultater viser at PAP har potentiale for langsigtet lindring af cancer-relateret psykologisk lidelse	Det er umuligt at isolere effekten af medicineret psilocybin fra de psykoterapeut sessioner; Svært generaliserbar grundet kulturel demografi; Crossover design betyder mangel på kontrolgruppe; Lille sample
Al-Naggar, 2021	14/39	Interviewstudie med Grounded Theory og tematikker omhandlende effekten af psilocybin til behandling af depression som primær outcome	N = 10, 18 år eller derover, køn ikke oplyst	Fundne tematikker: forøgning af sanseindtryk, forbundethed med universet, stemningslejestabilisering, øgning i optimisme og emotionel kontrol, sundere emotionelle forbindelser med andre, forbedring af sindsro og fred, og dannelse af nye forbindelse i hjernen der fremprovokerer nye perspektiver	Subjektive opfattelser af psilocybins effekt efter én dosis bibringer med forståelse af indhold i eventuel terapi-paradigmer	Mangel på etnisk, kulturel og uddannelsesmæssig diversitet i sample; Lille sample
Anderson, 2020	33/39	Open-label within-subjects proof-of-concept studie med grad og alvorlighed af bivirkninger samt ændring i demoralisering som primære outcomes	N = 18 mænd, mean alder = 59,2 år ((SD) = 4,4 år)), score på mindst 8/32 på DS-II; 1 mellemhøj dosis (0.3-0.36mg/kg) psilocybin i midten af 3 måneders gruppeterapiforløb	0 alvorlige bivirkninger, 2 ventede bivirkninger, 14 moderat-alvorlige bivirkninger; Klinisk signifikant ændring i demoralisering fra baseline til 3-måneders follow-up (mean forskel - 5.78 [SD 6.01], $\eta_p^2 = 0.47$, 90% CI 0.21-0.60)	Resultater viser potentiel effekt og relativ sikkerhed af psilocybin-assisteret gruppeterapi.; Bibringer med potentiel løsning på iboende problematik ift. påkrævet terapitimer ved normalt PAP-forløb	Lille sample; Mangel på kontrolbetingelse; demoralisering er ikke et særligt udbredt begreb; Selektionsbias tilstede grundet deltagernes foregående kendskab til psykedelika
Belser, 2017	33/39	Semi-struktureret interviewstudie med IPA og vurdering af sikkerhed og effektivitet af psilocybin i forbindelse med psykoterapi på psykosocial lidelse forbundet med cancer som primær outcome	Undersample fra Ross, 2016: N = 13, 7 mænd, mean (SD) alder = 50 (15.77) år; Procedure i Ross, 2016, 5 interviews foretaget 1 uge efter anden psilocybin session, 8 resterende ved ca. 1 års follow-up	Generelle (n = 12-13), typiske (n = 7-11) og variende (n = 2-6) tematikker udledes alt efter n-antal oplevelser fra informanter, de generelle var relationel indlejring, emotionel rækkevidde, musikkens rolle i oplevelsen, meningsfulde visuelle fænomener, visdomslektioner, reviderede livsprioriteter og et ønske om at prøve psilocybin igen	Viser at PAP accepteres i høj grad af respondenter og har potentiale som intervention i behandling af eksistentiel og psykologisk lidelse forårsaget af en cancer diagnose	Interviewguide fokuserede primært på doserings-session; Tidspunkt for interview (1 år efter for 8 respondenter) kan være underlagt problemer med genkaldelse af oplevelse; Der tages ikke højde for patient-behandler relationens potentielle betydning; Relativt homogen sample; Mulig selv-selektionsbias

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Bogenschutz, 2015	35/39	Open-label, within-subjects proof-of-concept studie med præliminær sikkerhed og effektivitet af psilocybin ifm. behandling af alkoholafhængighed som primære outcomes	N = 10, 6 mænd, mean alder = 40.1 (SD = 10.3), diagnosticeret alkoholforbrugsforstyrrelse efter DSM-IV; 1 middel dosis psilocybin (0.3 mg/kg) ved 4. uge i behandlingsforløb, mulighed for 1 høj dosis (0.4 mg/kg) ved 8. uge	Signifikant stigning i overordnet abstinensadfærd efter psilocybin ($p < 0.05$); Intensitet af oplevede effekter ved første session var stærkt prædiktive for ændringer i drikkeadfærd ($r = 0.76$ til $r = 0.89$)	Viser at psilocybin kan medføre vedvarende lindring for alkoholbrugsforstyrrelse under rette forhold og til korrekt screenede patienter	Lille sample; Mangel på kontrolgruppe og blinding; Mangel på biologisk bekræftelse af alkoholforbrug
Bogenschutz, 2018	12/39	Casestudie med indblik i terapeutisk process i psilocybin-assisteret behandling af afhængighed som primær outcome	N = 3, kaukaskisk mand i 20erne, sort mand i 40erne og latinamerikansk kvinde i 50erne, krav for DSM-IV alkoholforbrugsforstyrrelse opfyldt	2 cases beskriver komplet abstinens efter første psilocybin-session grundet divergerende subjektive oplevelser; sidste case fortæller om vedvarende reduktion i alkoholindtag efter behandling	De præsenterede case rapporter skildrer høj variabilitet i oplevelser, men uniformt udfald i reduktion af alkoholindtag	Metodevalg medfører mangel på generaliserbarhed
Carhart-Harris, 2016	32/39	Open-label within-subjects proof-of-concept studie med patient-målt subjektiv intensitet af effekt af psilocybin som primær outcome	N = 12, 6 mænd, moderat-til-svær depression; 2 doser (lav (10 mg), høj (25 mg) med 1 uges mellemrum, psykologisk støtte før, under og efter doseringssessioner; follow-up efter 1, 2, 3 og 5 uger samt 3 måneder	Akutte psykedeliske effekter indtræffer ved 30-60 min., topper ved 2-3 timer, aftager efter 6 timer; Mean egenvurderet intensitet 0.51 (SD 0.36) ved lav, 0.75 (SD 0.27) ved høj; Ingen seriøse bivirkninger; Signifikant reduktion af QIDS-scorer efter 1 uge (Mean forskel = -11.8, 95% CI -9.15 - -14.35, $p = 0.002$, Hedges' $g = 3.1$) og 3 måneder (-9.2, 95 CI -5.69 - -12.71, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2$) efter høj dosis	Viser præliminært at psilocybin kan bruges sikkert og effektivt til behandling af TRD	Forbedringer blev ikke universalt opretholdt efter 3 uger; 5 ud af 12 oplevede tilbagefald ved 3 måneder; Lille sample medvirker til potentiel oppustet effektstørrelser; Potentiale for forventningsbias grundet manglende blinding samt potentiel selv-selektionsbias
Carhart-Harris, 2018	32/39	Open-label within-subjects proof-of-concept studie med gns. ændring i grad af selv-rapporterede depressive symptomer som primær outcome	N = 20, 14 mænd, mean (SD) alder = 44.1 (11); procedure i Carhart-Harris, 2016, tilføjelse af follow-up efter 6 måneder	Ingen seriøse bivirkninger efter behandling; Reduktioner i depressive symptomer første 5 uger (Cohens $d = 2.2$ ved uge 1 og $d = 2.3$ ved uge 5, $p < 0.001$ for begge); 9 og 4 patienter responderede og remitterede ved 5. uge; Stadig reduktion ved 3. og 6. måned ($d = 1.5$ og $d = 1.4$, $p < 0.001$ for begge; Ingen efterspørgsel efter konventionel antidepressiv behandling i op til 5 uger efter psilocybin; Kvalitet af akut oplevelse var prædiktiv for reduktioner i depressive symptomer ved 5. uge	Understøtter Carhart-Harris, 2016 resultater ved at vise at psilocybin har potentiale for behandling af TRD med resulterende længerevarende anti-depressive effekter	Mangel på blinding og kontrol-betingelse; Reduceret generaliserbarhed af resultater grundet tilføjelse af 8 mænd siden 2016-studie; Problem med indhentning af varighed af respondenteres nuværende depressive episode

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Davis, 2020	33/39	Randomiseret venteliste-kontrolleret between-subjects klinisk studie med ændring i grad af alvorlighed af depression som primær outcome	N = 27, 11 mænd, mean (SD) alder = 39.8 (12.2) med mean (SD) baseline score på GRID-HAMD på 22.8 (3.9); 15 i testgruppe (20 mg/70 kg ved 1. session; 30 mg/70 kg. ved 2.); løbende psykoterapi (ca. 11 timer)	24 ud af 27 færdiggjorde intervention og vurdering ved 1. og 4. uge; mean (SD) GRID-HAMD ved baseline = 22.8 (3.9); mean (SD) GRID-HAMD scorer ved 1. og 4. uge = 8.0 (7.1) og 8.5 (5.7), disse dignifikant lavere end kontrolgruppes ved sammenligningspunkter (23.8 (5.4 og 23.5 (6.0); effektstørrelser store ved uge 5 og 8 (Cohens $d = 2.5$; 95 CI, 1.4-3.5; $p < 0.001$ og Cohens $d = 2.6$; 95 CI, 1.8-3.5; $p < 0.001$); 17 respondenter med signifikant respons til intervention ved 1. og 4. uge; 14 ved 1. uge og 13 ved 4. uge var i remission	PAP er i stand til at medvirke til store, hurtige og vedligeholdte antidepressive effekter; Understøtter tidligere forskning på respondenter med cancer og depression samt TRD og viser potentiale for behandling af MDD	Kontrolbetingelse kontrollerer ikke for andre aspekter af psilocybin; Kortsigtet follow-up; Lille sample, homogen gruppe; Enkelte facilitatorer af sessioner manglende formel klinisk træning
Erritzoe, 2018	31/39	Open-label within-subjects proof-of-concept studie med ændring i personligheds-parametre i TRD-patienter som primær outcome	N = 19, 13 mænd, mean alder = 44.7 ± 10.9 ; procedure i Carhart-Harris, 2016, NEO-PI-R målt ved baseline og 3. måned	Neuroticisme faldt signifikant (T-score ændring = -5.7 , $p = 0.002$), extraversion steg signifikant (T-score ændring = 6.5 , < 0.001) og openness steg signifikant (T-score: 4.9 , $p = 0.012$) efter psilocybin; Grad af oplevet indsigtsfuldhed under sessionen var prædiktiv for ændringer i neuroticisme og extraversion ($r = -0.47$, $p = 0.043$ og $r = 0.54$, $p = 0.017$)	Viste ændringer i personlighed er delvist overensstemmede med konventionel behandling ved brug af antidepressiver, men stigninger i extraversion og openness er potentielt specifikt og unikt for PAP	Lille sample ; Manglende blinding- og kontrol-betingelse; 2/3 af respondenter var mænd og resultater er derfor besværligt generaliserbare, da TRD er mere prævalent i kvindelig population
Garcia-Romeu, 2015	27/39	Analyse af Open-label within-subjects pilotstudie, Johnson, 2014, med udledning af potentielle psykologiske mekanismers medierende betydning for outcome i psilocybin-assisteret afhængigheds-behandling som primær outcome	N = 15, 10 mænd, mean alder (SD) = $51 (10.5)$, mean (SD) antal cigaretter om dagen = $19 (2.9)$ i mean (SD) = $31 (9.9)$ år med mean (SD) = $6 (3.6)$ forsøg på at stoppe i livstid; 15 ugers rygestopsbehandling med psilocybin ved 5. og 7. uge (20mg/70kg) samt valgfri session ved uge 13 (30mg/70kg)	Signifikante korrelationer mellem rygestopsmålinger og mystiske oplevelser samt retrospektive vurderinger af personlig mening og spirituel signifikans af sessioner; Signifikant forskel i mean (SD) SOCQ scorer mellem abstinente ($65.8 (2.8)$) og ikke-abstinente ($52.1 (7.9)$) ($t = 2.02$; $df 40$; $p < 0.049$)	Bibringer med forståelse af mystiske oplevelser som værende prædiktiv for vedvarende ændringer i psilocybin-assisteret afhængighedsbehandling med CBT; Høj grad af personlig opfattelse af mening med psilocybin oplevelser har potentielt også betydning for abstinens	Lille og homogen sample; Potentielt har andre mystisk-type effekter haft kausal role i abstinens adfærd; Ikke alle respondenter der havde komplette mystiske oplevelser stoppede med at ryge

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Griffiths, 2016	34/39	Randomiseret double-blind crossover studie med effektivitet af brug af psilocybin til behandling af depression og angst i psykologisk forpinte cancerpatienter som primær outcome	N = 51, 27 mænd, mean (SE) alder = 56.3 (1.4), diagnosticeret med livsstruende cancer og tilvænningsbaseret angst og/eller depression iflg. DSM-IV; 1 dosis placebo (1-3 mg/70 kg) og 1 dosis psilocybin (22-30 mg/70 kg) med 5 ugers mellemrum og follow-up ved 6. måned	Psilocybin havde signifikante og vedvarende effekter på størstedel af sekundære angst og depressions-scoring; signifikant effekt på HAM-A fra mean baseline (SD) (25.73 (1.11)) til post høj-dosis session (8.48 (1.16, $p < 0.001$) og på GRID-HAMD-17 fra baseline (22.84 (0.97) til post høj-dosis session (6.64 (1.04), $p < 0.001$)); Ved 6. måned påviste ca. 80% stadig klinisk signifikante reduktioner i depressiv stemningsleje og angst; Grad af mystisk oplevelse påpeges som værende medierende for dosis effekt på terapeutisk udfald	Psilocybin og psykologisk støtte i sammenspil kan have stor og vedvarende lindrende effekt for cancerbetonet angst diagnoser; Samtlige ratings fra patienter selv, klinikere, og omkring-værende observatører vidner om en mindst 6-måned lang effekt-periode	Krydsning til alternativ dosis ved 5. uge udelukker double-blind vurdering af effekt af høj dosis baseret på sammenligninger på tværs af grupper efterfølgende; Positive ændringer fra respondent og observatører mangler uafhængig validering; Mangel på komplet blinding gør resultater fra kliniker-vurderinger mindre valide; Relativ lille og homogen sample
Grob, 2011	24/39	Double-blind, placebo-kontrolleret within-subjects pilotstudie med sikkerhed og effektivitet af psilocybin i cancer-patienter med reaktiv angst som primær outcome	N = 12, 1 mand, alder fra 36-58 år, diagnosticeret med avanceret stadier af cancer og tilvænningsbaseret angst iflg. DSM-IV; 2 randomiserede sessioner med placebo (250 mg niacin) og psilocybin (0.2 mg/kg) med flere ugers mellemrum	Overordnet fysiologisk og psykologisk sikre responser under psilocybin-session; Ingen klinisk signifikante bivirkninger; Signifikant reduktion af angst-scoring ved 1. måned ($t = 4.36$, $p = 0.001$) og 3. måned ($t = 2.55$, $p = .003$); BDI viste signifikante forbedringer af stemningsleje fra baseline i 6. måned ($t = 2.71$, $p = 0.03$); forbedringer i POMS, men ingen signifikante	Moderate doser psilocybin påvises at være sikker og gennemførlig til behandling af mennesker med avanceret stadier af cancer og viste forbedringer i stemningsleje og angst	Mangel på uafhængig kontrol-betingelse; Potentielt observer-expectancy bias grundet udstrakt opmærksomhed fra forskere; Variabilitet i kontakt til respondenter grundet forskellige funktionelle stadier af cancer-diagnose
Johnson, 2014	29/39	Open-label within-subjects pilotstudie med sikkerhed og effektivitet af psilocybin til brug i behandling af ryge-afhængighed som primær outcome	N = 15, 10 mænd, mean alder (SD) = 51 (10.5), mean (SD) antal cigaretter om dagen = 19 (2.9) i mean (SD) = 31 (9.9) år med gennemsnitligt (SD) = 6 (3.6) forsøg på at stoppe i livstid; 15 ugers rygestopsbehandling med psilocybin ved 5. uge (20mg/70kg), 7. uge og valgfrit ved uge 13(30mg/70kg)	Ingen klinisk signifikante bivirkninger; 12 viste lavere mean (SD) urin-cotinin niveauer = 1513 (443) ng/mL end ikke-abstinente = 2329 (771) ng/mL ved 6. måned; Signifikante reduktioner i selv-rapporteret daglig rygning fra baseline til 6. måned ($t = 11.1$, $p < 0.001$); 13	Resultater viser psilocybins potentielle supplerende effekt i CBT til behandling af rygestop; 80% abstinens væsentligt højere end andre former for terapi (typisk <35%)	Lille og homogen sample; manglende kontrol-betingelse; Mere psykologisk støtte end ved andre behandlingsformer; Umuligt at differentiere mellem fordele ved dosisstørrelser

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Johnson, 2017	28/39	Langtidssigtet within-subjects follow-up studie af Johnson, 2014 med grad af abstinensadfærd samt vedvarende psykologiske effekter som primære outcomes	Sample i Johnson, 2014; follow-up ved 12. måned og langtidsfollow-up ved ≥ 16 måneder	15 mødte op til 12. måned, 12 til langtidsfollowup, med mean interval på 30 måneder (range = 16-57 måneder); 10 abstinente ved 12. måned fra mean (SD) baseline CPD 16.5 (4.3) til 3.3 (6.5), ($t = 9.2$, $p < 0.001$); 9 abstinente ved sen follow-up, CPD 4.3 (6.6), ($t = 9.1$, $p < 0.001$); Samtidigt vurderes sessionerne af 13 respondenter ved 12. måned at være iblandt de 5 mest personligt og spirituelt betydningsfulde oplevelser i deres liv	Yderligere understøttelse af umiddelbare resultater fra Johnson, 2014; Graden af subjektive oplevelser har potentielt betydning for forbedring	Lille og homogen sample; Manglende kontrol-betingelse; Selv-selektionsbias i forhold til at deltage i follow-up potentiel indflydelse på resultater
Lugo-Radillo, 2021	13/39	Casestudie	N = 1, 30 år, 90-kg, gift, tidligere klinisk behandling af OCD over 1 år	Patienten indtager rekreationelt 2 g (lav-middel) tørret psilocybin svampe, oplever lindring i symptomer op til 2 uger efter; gør dette med 2 ugers mellemrum uden markante bivirkninger; 6 måneder efter første gang rapporteres betydningsfuld reduktion i OCD symptomer; Y-BOCS-scorer ved 3 dage før første indtag, samt 1 og 6 måneder efter = 35, 18 og 13 (63% reduktion)	Casen klarlægger psilocybins potentiale for lindring af OCD-mæssige symptomer; Peger samtidigt på at hallucinationer potentielt ikke er nødvendige for lindring, da disse udeblev grundet anden behandling som patienten modtog	Anekdotisk bevis hindrer generaliserbarhed
Lyons, 2018a	30/39	Open-label between groups pilotstudie med ændringer i natur-forbundethed og politisk perspektiv som følge af psilocybin-behandling til TRD som primære outcomes	N = 14, 7 mænd, undersample fra Carhart-Harris, 2016, 7 raske som kontrol, 2 mænd, mean alder (SEM) 45.8 (3.9); Procedure samme som Carhart-Harris, 2016; Follow-up ved 7-12 måneder	Testgruppe viser signifikant stigning i natur-forbundethed ved 1. uge ($M = 4.14$, $SD = 0.75$) sammenlignet med baseline ($M = 3.67$, $SD = 1.00$), $t(6) = -4.242$, $p = 0.003$, 95% CI $[-0.75, 0.2]$; Signifikant ændring opretholdt ved follow-up ($M = 4.12$, $SD = 0.60$, $t(5) = -2.707$, $p = 0.021$, 95% CI $[-1.15, -0.03]$); Ingen signifikant forskel mellem grupper; Sænkning i autoritarisme ved 1. uge ($M = 2.43$, $SD = 0.73$), Ellers trend sænkning ved follow-up; Ingen ændring i kontrol og ingen signifikant forskel mellem grupper	Viser psilocybins potentielle påvirkning af meninger og holdninger, her i forhold til natur-forbundethed og autoritarisme	Lille sample; manglende blinding; Kontrolgruppe var ikke underlagt samme procedure som testgruppe; Svært at isolere effekt til psilocybin grundet psykologisk støtte i intervention; Alle i testgruppe var mænd, hvorfor generaliserbarhed sænkes

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Lyons, 2018b	32/39	Open-label between groups pilotstudie med ændring i pessimisme bias som følge af psilocybin i patienter med TRD som primær outcome	N = 30, 20 mænd, 15 raske i kontrolgruppe, mean alder (SEM) = 41.5 (2.4), testgruppe diagnosticeret med moderat til svær TRD; samme psilocybin procedure by Carhart-Harris, 2016; dertil udfyldning af POFLE 30 dage før og 30 dage efter doseringssessioner	Testgruppe udviste høj grad af pessimisme ved baseline ($t(14) = -3.260, p = 0.006$; 95% CI $[-0.16, -0.03]$, $g = 1.1$); Denne var signifikant sænket 1 uge efter psilocybin ($t(14) = -2.714, p = 0.0017$; 95% CI $[-0.21, -0.02]$, $g = 0.7$) samtidig med signifikant forbedring af depressive symptomer ($t(14) = 7.900, p < 0.001$; 95% CI $[16.17, 28.23]$, $g = 1.9$), ændringerne i begge scorer korrelerede signifikant ($r = -0.57, p = 0.014$); Testgruppe blev bedre til at forudsige fremtidige livsbegivenheder ($t(14) = 1.857, p = 0.042$, 95% CI $[-0.01, 0.12]$, $g = 0.6$)	Viser at reduktion i depressive symptomer også lindrer pessimisme samt forbedrer faktuelle evner til bedre og realistisk forudsigelse; overordnet understøttes psilocybins potentiale for afhjælpning af central kognitive bias i den depressive lidelsestilstand	Lille sample; Manglende blinding; Kontrolgruppe var ikke underlagt samme procedure som testgruppe; Potentielt har naturligt fald i depressive symptomer medvirket til observerede effekter; Svært at isolere effekt til psilocybin grundet psykologisk støtte i intervention
Malone, 2018	20/39	Mixed-method case rapport med data fra Ross, 2016, og interviews fra Belser, 2017 og Swift, 2017	N = 4, 2 kaukasiske mænd i 20'erne og 50'erne, 2 kaukasiske kvinder i 50'erne og 60'erne, Cancer-afledt angst diagnoser; procedure kan ses i Ross, 2016	Der rapporteres unikke oplevelser, men disse har til fælles at være forankret i adskillige universelle tematiske områder samtidigt med at besidde personligt og meningsfuldt indhold; På trods af forskellene observeres kvantitative forbedringer på tværs af samtlige informanter	Forbedringer på tværs af cases på trods af subjektivt divergerende oplevelser vidner om at psilocybin ikke påvirker på samme oplevelsesmæssige måde, men endog besidder evne til lindring af angst symptomer	Metodevalg medfører mangel på generaliserbarhed
Moreno, 2006	25/39	Double-blind within-subjects proof-of-concept studie med evaluering af sikkerhed, tolerabilitet og potentielt terapeutisk effekt af psilocybin i OCD patienter som primære outcomes	N = 9, 7 mænd, mean alder ($\pm$ SD) = 40.9 ± 13.2 , alle diagnosticeret med OCD iflg. DSM-IV med baseline mean score ($\pm$ SD) på YBOCS = 24.1 ± 5.9 med range = 18-36, alle havde mindst 1 oplevelse med behandlingsmæssigt nederlag, mean nederlag ($\pm$ SD) = 3.4 ± 1.9 ; 4 psilocybin i eskalerende dosis med mindst 1 uges mellemrum: lav (100 ug/kg), mellem (200 ug/kg), høj (300 ug/kg) og meget lav	Forbigående hypertension ikke forårsaget af angst eller somatiske symptomer, ellers ingen seriøse bivirkninger; Samtlige respondenter oplevede sænkning af OCD symptomer i varierende grad efter 1 eller flere sessioner med en range på 23%-100% sænkning i YBOCS scorer (88.9% med $\geq 25\%$ sænkning, 66.7% med $\geq 50\%$ sænkning); Signifikant hovedeffekt af tid på Wilks lambda ($F = 9.86, df=3,3; p = 0.046$), men ingen signifikant effekt af dosis eller interaktion mellem dosis og tid; forbedringer blev af 2 rapporteret som værende prævalente i det meste af den kommende uge efter testning	Resultaterne tyder på at psilocybin, i et støttende klinisk miljø er sikkert og muligt at tolerere; Akutte og forbigående reduktion af OCD symptomer i patienter med behandlingsresistent OCD blev observeret; Potentielt kan psilocybin bruges supplerende til behandling af OCD i stedet for andre mere byrdefulde interventioner	Lille sample; Meget lav dosis havde større effekt end forventet, hvorfor rolle som blinding-betingelse blev hindret; Nødvendighed af sikkert miljø i form af indlæggelse natten over har muligvis medført selektionsbias grundet eksklusion af potentielle respondenter der ikke har kunnet kapere indlæggelse

Tabel 3 fortsat						
Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
			(25 ug/kg) doseret tilfældigt som kontrol-betingelse efter 1. dosis, tests foretaget ved 4., 8. og 24. time			
Nielson, 2018	27/39	Kvalitativ indholdsanalyse af debriefing sessioner fra Bogenschutz, 2015	Sample data fremgår af Bogenschutz, 2015; Debriefing sessioner foretaget efter endt forløb med psilocybin-assisteret behandling for alkoholafhængighed	Der blev fuldført 17 debriefing sessioner, 2 for 7 respondenter, og 1 for de resterende 3; Fundne tematikker var: mystikomimetiske oplevelser (bestående af items fra MEQ30), ego-opløsning, forhold til alkohol, motivation til forandring, engagement til forandring, dysforiske oplevelser og løsning af disse samt stigma omhandlende behandlingsform	Tematikker understøtter hidtidige koncepter af psilocybins fænomenologisk effekt, hovedsageligt forståelse af mystikomimetiske oplevelser som vigtige, nyt concept i stigmas betydning for opfattelse af behandlingsformen	Transkriptionsdokumenter lider under betydelig variation i længde, indhold, emner og format; der blev ikke differentieret i analysen af disse baseret på forskel i ovenstående faktorer, transkriptioner blev udført af kandidatstuderende, hvorfor kvalitet og nøjagtighed kan variere
Noorani, 2018	29/39	Kvalitativ indholdsanalyse af retrospektive follow-up interviews efter Johnson, 2014 med karakterisering af oplevede mekanismer forbundet med ændringer i rygeadfærd efter psilocybin-assisteret afhængighedsbehandling som primær outcome	Sample i Johnson, 2014; Procedure i Johnson, 2017	4 tematikker (med undertematikker): psilocybin-relaterede faktorer medvirkende til rygestop (indsigt i selv-identitet, indsigt i rygeadfærd, oplevelser af forbundethed, reduceret abstinenssymptomer og trang), andre faktorer medvirkende til rygestop (forberedende CBT, rapport med forskningshold, momentum, terapeutisk hensigt), refleksioner over forskningsprotokol (afhængighed af psilocybin, musik under session, meningsdannelse på tværs af sessioner) og effekter udover rygning (æstetisk påskønnelse, altruisme og pro-social adfærd)	Forståelse af et flertal af oplevede mekanismer medvirkende til ændring af rygeadfærd, dog påpeges hovedsageligt fremprovokeret selvindsigt, følelser af ærefrygt og nysgerrighed, og reduktion af abstinenssymptomer som værende centrale for rygestopssucces; Samtidigt blev der observeret positive følgevirkninger	3 udeblevne informanter fra orig. studie Johnson, 2014, opnåede ikke rygestop, hvorfor interview med disse ville have givet data omkring manglende effekt af intervention; Studies retrospektive natur kan medvirke til mangelfuld erindring af oplevelse grundet tid
Roseman, 2017	28/39	Analyse af Carhart-Harris', 2016, 2018, Open-label within-subjects proof-of-concept studie med OBN * tid og DED * tids interaktioners betydning for længerevarende ændringer i TRD patienter som primære outcomes	Sample data fremgår af Carhart-Harris, 2018; Procedure fremgår af Carhart-Harris, 2016	Ved interaktioner af OBN og DED med tid, med QIDS-SR-16 som afhængig variabel, blev observeret signifikante effekter af hoved effekter og effekter ved hvert tidsnedslag sammenlignet med baseline ($p = 0.002$ og $p = 0.003$); tilsammen forudsiger høj OBN og lav DED 54% af varians af ændringer ved 5. uge	Skaber forståelse af at kvalitet af akut psykedelisk oplevelse er medierende for længerevarende ændringer af mentalt helbred; Høj grad af OBN og lav grad af DED under psilocybin sessioner forudsiger positive varige forbedringer i PAP til behandling af TRD	Lille sample

Tabel 3 fortsat

Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Ross, 2016	34/39	Double-blind, placebo-kontrolleret, crossover studie med ændringer i oplevet angst og depression mellem grupperne før crossover som primære outcomes	N = 29, 11 mænd, mean (sd) alder = 56.28 (12.93); alle diagnosticeret med livstruende cancer; 90% diagnosticeret med tilvænningsmæssig angst og/eller depression, 10 % med generaliseret angst ifgl. DSM-IV; 1 middelhøj dosis psilocybin (0.3 mg/kg) og 1 dosis niacin (250 mg) som placebo, 1. dosis 2-4 uger efter baseline, crossover og 2. dosis 7 uger efter 1. dosis, vurderinger foretages ved baseline, 1 dag før 1. dosis, 7 timer, 1 dag, 2 uger, 6 uger og 7 uger efter 1. dosis, yderligere vurdering 1 dag før samt 7 timer, 1 dag, 6 uger og 26 uger efter 2. dosis, psykoterapi før, under og efter	Ingen seriøse bivirkninger; Signifikante forskelle mellem testgruppe og kontrol gruppe indtil crossover ved 7. uge for hvert outcome; Testgruppe viste omgående, betydelige og vedligeholdte kliniske forbedringer i forhold til reduktion af symptomer for angst og depression; Psilocybin-først gruppen udviste signifikante within-group reduktioner i angst og depression omgående efter psilocybin for hvert outcome, og disse reduktioner forblev signifikante indtil 26. uge efter dosis 2; Samme signifikante reduktion blev observeret for 5 ud af 6 outcomes efter dpsilocybin dosis for niacin-først gruppen, reduktioner påvist indtil 26. uge efter dosis 2; anti-depressive/angst responsrater var ca. 60-80% ved 26. uge; Reduktioner i cancer-relateret demoralisering og håbløshed, forbedring af spirituelt velvære, forøget livskvalitet, og forbedret forhold til døden; Psilocybin-induceret mystisk oplevelse sås at signifikant mediere den terapeutiske effekt på angst og depression	Viser at psilocybin kan bruges i sammenhæng med psykoterapi til at producere akutte, robuste og vedligeholdende kliniske forbedringer i forhold til reduktion af angst og depression; psilocybin oplevelser rapporteret som værende meningsdannende både spirituelt, adfærdsmæssigt, affektivt og kognitivt	Relativt lille sample; Ikke repræsentativ for national cancer patient population; Crossover design indskrænkede muligheden for at fortolke kliniske forbedringer efter crossover; Kontrol-betingelse havde begrænset grad af blinding
Swift, 2017	33/39	Semistruktureret interviewstudie med IPA og tematikker forbundet med PAP behandling af cancer-relateret lidelse som primær outcome	Undersample fra Ross, 2016, N = 13, 7 mænd, mean (SD) alder = 50 (15.77); Testprocedure i Ross, 2016, 5 interviewet indenfor 1 uge efter anden psilocybin session, 8 ved ca. 1 års follow-up	10 tematikker fundet med overordnet fokus på cancer, død, og narrativer om helbredelse: angst og traume relaterede til cancer før psilocybin behandling, mangel på tilgængelig emotionel støtte, fordybende og foruroligende effekter af psilocybin, forsoning med døden, anerkendelse af cancerens plads i livet, emotionel frakobling fra cancer, spirituelle eller religiøse fortolkninger af oplevelsen, genforbindelse med livet, genvindelse af tilstedevær og større selvtillid i mødet med tilbagevendende cancer	Bibringer med beskrivelser af subjektive oplevelser af psilocybin behandling og derigennem understøttelse af PAP paradigme til reduktion af angst og depression samt anledning til meningsfulde oplevelser og tilegnelse af nye perspektiver til tilvænnning af cancer som del af livet	Interviewguide fokuserede primært på doserings-session; Tidspunkt for interview (1 år efter for 8 respondenter) kan være underlagt problemer med genkaldelse af oplevelse; Der tages ikke højde for patient-behandler relationens betydning; Relativt homogen sample; Mulig selv-selektionsbias

Tabel 3 fortsat						
Primær forfatter, år	QuADS-score	Design	Sample/procedure	Resultater	Implikationer af fund	Begrænsninger
Watts, 2017	32/39	Interviewstudie med tematisk analyse med tematikker forbundet med patienters oplevelser med PAP behandling af TRD som primær outcome	N = 20, 14 mænd, mean (SD) alder = 44.1 (11), sample fra Carhart-Harris, 2018; Testprocedure i Carhart-Harris, 2018, interviews foretaget 6 måneder efter psilocybin dosis	3 tematikker identificeret: første omhandlende forandring fra frakobling (fra selv, andre og verden) til forbindelse, anden omhandlende forandring fra undgåelse af emotioner til accept af disse, tredje omhandlende sammenligning mellem psilocybin og konventionelle behandlingsformer; i sidstnævnte blev der lagt fokus på at konventionelle behandlingsformer havde tendens til at forstærke frakobling og undgåelse, hvorimod psilocybin opfordrede til forbindelse og accept	De fundne tematikker bibringer til en forståelse af, hvordan PAP adskiller sig fra konventionelle behandlings-former ift. TRD; Samtidigt fordrer tematikkerne forståelse af fænomenologiske effektmekanismer	Patient-behandler forhold har potentielt medført expectancy bias; Mulig selv-selektionsbias i orig. studie (Carhart-Harris, 2018); hovedfokus på positive udfald; Kan være underlagt problemer med genkaldelse af oplevelse

Forkortelser: BDI: Beck depression inventory, CBT: Cognitive behavioral therapy, CPD: Cigarettes per day, DED: Dread of ego dissolution, DEER-T: Dynamically changing facial expression task, DS-II:

Demoralization scale-II, DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders vers. 4, GRID-HAMD: GRID Hamilton rating scale for depression, HAM-A: Hamilton anxiety rating scale, IPA: Interpretive phenomenological analysis, MDD: Major depressive disorder, MEQ30: 30-item revised Mystical experience questionnaire, NEO-PI-R: NEO Personality inventory-revised, OBN: Oceanic boundlessness, OCD:

Obsessive compulsive disorder, PAP: Psilocybin-assisteret terapi, POFLE: Prediction of future life events task, POMS: Profile of mood states, QIDS-SR-16: 16-item Quick inventory of depressive symptomatology-self-reported, SHAPS: Snaith-Hamilton pleasure scale, SOCQ: States of consciousness questionnaire, TRD: Treatment resistant depression, Y-BOCS: Yale-Brown obsessive compulsive scale test

På baggrund af disse resultaters karakter af sikker gennemførlighed af behandling, blev igangsat 2 metodisk opkvalificerende studier med dosering af psilocybin samt psykologisk støtte undervejs til behandling af cancer-relateret angst og depression. Ross og kollegers (2016) samt Griffiths og kollegers (2016) studier gjorde begge brug af randomiserede double-blind placebo-kontrolleret cross-over designs og rekrutterede væsentligt flere end Grob og kollegers (2011) gennemførligheds studie – henholdsvis 29 og 51 respondenter. Begge af disse fandt at en høj dosis psilocybin omgående inducerede betydelige kliniske forbedringer i forhold reduktion af depressive og angst-mæssige symptomer, og ditto i psykometriske scorere. Mest præserende i forhold til resultaterne er dog den længerevarende påviste virkning af behandlingsforløbene – begge studier rapporterer signifikante reduktioner i angst og depression ved 26. uge for 60-80% af respondenterne, hovedsageligt ud fra reduktioner i cancer-relateret demoralisering, håbløshed samt forbedringer af spirituelt velvære, livskvalitet og forhold til døden (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016). I et senere follow-up studie med opfølgning 3,2 og 4,5 år senere fandtes 60-80% af respondenterne immervæk at møde kriterierne for klinisk signifikante reduktioner, og i subjektiv forlængelse heraf, udtalte 71-100% at de tilskrev oplevede ændringer som værende frembragt af deres oplevelse med den psilocybin-assisterede terapi (Agin-Liebes et al., 2020). Prædiktivt for ændringerne påpeges, ligesom i forrige afsnit, at induceringen af en mystisk oplevelse er medierende for de påviste resultater (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016).

I forlængelse af ovenstående subjektive forståelser for oplevede ændringer, forefindes også kvalitative studier med fokus på tematisering af disse. Her fandtes de mest hyppigt nævnte tematikker i forbindelse med oplevelsen af psilocybin at være: relationel indlejring, emotionel rækkevidde, musiks vigtige rolle i oplevelsen, meningsfulde visuelle fænomener, visdomslektioner, reviderede livsprioriteter og et ønske om at prøve psilocybin igen, og i forlængelse heraf afstedkom disse følgende tematikker med fokus på helbredelse: angst og traume relaterede til cancer før psilocybin behandling, mangel på tilgængelig emotionel støtte, fordybende og foruroligende effekter af psilocybin, forsoning med døden, anerkendelse af cancerens plads i livet, emotionel frakobling fra cancer, spirituelle eller religiøse fortolkninger af oplevelsen, genforbindelse med livet, genvindelse af tilstedevær og større selvtilid i mødet med tilbagevendende cancer (Belser et al., 2017; Swift et al., 2017).

Interessant at påpege i forhold til den individuelle oplevelse af tematikkerne, er at denne potentielt bærer præg af personligt, meningsfuldt og håndgribeligt indhold fra det enkelte individs eget liv, hvorfor oplevelsen altså forbliver personlig, selvom den tilegnede forbedring kan måles på tværs af respondenter (Malone et al., 2018).

4.4.2. Behandlingsresistent depression

I et forsøg på at behandle nogle af de mest alvorlige tilfælde af svær depression, med dertilhørende manglende respons på tidligere alternative former for behandling, blev det, af Carhart-Harris og kolleger (2016a) testet, hvorvidt et behandlingsforløb assisteret med psilocybin var gennemførligt. Herigennem viste det sig, at ingen alvorlige bivirkninger blev oplevet, på nær nogle af forbigående karakter, herunder angst, kvalme og hovedpine, og at depressive symptomer fandtes at blive markant reduceret 1 uge, og 3 måneder efter behandling med en høj dosis på 25 mg. 8 ud af de 12 medvirkende respondenter kvalificerede til komplet remission ved 1. uge, og ved 3. måned sås at 7 medvirkende opfyldte kriterier for respons af behandlingen, hvoraf 5 af disse stadig var i remission – også ved follow-up foretaget 6 måneder efter behandlingsforløbet fandtes resultaterne i henhold til reduktion af depressive symptomer at vedblive (Carhart-Harris et al., 2016, 2018).

Ovenstående studies resultater led under deres valg af et open-label design, hvorfor der sidenhen er blevet fuldført et randomiseret klinisk forsøg. Heri rapporteres resultater med samme karakter som ovenstående: subakut antidepressiv virkning af psilocybin allerede dagen efter første session, at aktiv-gruppens depressive symptomer var signifikant lavere end kontrolgruppen ved 1. og 4. uge, 17 ud af 24 respondenter udviste kliniske signifikante responser til behandlingen ved begge follow-ups, og at 14 og 13 respondenter var i remission ved hhv. 1. og 4. uge (Davis et al., 2020).

Udover reduktioner i depressiv symptomatologi fandtes også et væld af andre effekter af den psilocybin-assisterede psykoterapi i den depressive population. Personlighedstræksmæssigt blev observeret reduktioner i neuroticisme, samt forøgelser i openness og extraversion i op til 3 måneder efter psilocybin terapi (Erritzoe et al., 2018). Yderligere fandtes der reduktioner i autoritarisme samt pessimistiske bias i forhold til realistisk forudsigtelse af fremtiden, stigninger i forbindelse til, og værdsættelse af naturen, samt forøgelse af processeringsevne til genkendelse af emotionel valens i ansigter (Lyons & Carhart-Harris, 2018a, 2018b; Stroud et al., 2018). Subjektivt fra informanternes oplevelse af psilocybins effekt påpeges tematikker omhandlende bl.a.: forbundethed, stemningslejestabilisering, øgning i optimisme og emotionel kontrol, forbedring af sindsro, øget accept af negative emotioner, dannelse af nye forbindelser

i hjernen der medfører nye perspektiver og en sammenligning med psilocybin og konventionelle behandlingsformer, hvor sidstnævnte forstærker frakobling og undgåelse, og førstnævnte opfordrer til det modsatte (Al-Naggar et al., 2021; Watts et al., 2017).

Slutteligt skal nævnes, at ligesom i ovenstående tematik, rent prædiktivt, findes at kvaliteten/intensiteten af oplevelsen af den psykedeliske tilstand medierer for de observerede længerevarende effekter i studierne – mere specifikt ses det at inducering af mystiske oplevelser samt frygt for opløsning af egoet er mest sigende for, i hvor høj grad den psilocybin-assisterede terapi-behandling er effektiv eller ej (Roseman et al., 2017).

4.4.3. Afhængighed

Den sidste store undertematik fundet befinder sig i feltet omkringhandlende behandling af afhængighed, dette værende både i forhold til enten indtagelse af alkohol eller tobak.

Johnson og kollegers (2014) resultater fra et pilotstudie med brugen af psilocybin i et open-label design peger på, at psilocybin brugt i et 15 uger langt kognitivt adfærdseterapi-forløb, kan være medvirkende til markant forøgelse i abstinensadfærd. Heri blev doseret moderate (20 mg/70kg) og høje doser (30 mg/kg) psilocybin over 3 sessioner i forløbet med dertilhørende forberedelse samt psykologisk støtte undervejs og efterfølgende, til 15 respondenter. Udfaldet af forløbet var signifikant reduktion af antal røget cigaretter om dagen i 12 af respondenterne ved follow-up 6 måneder senere – denne reduktion var vedligeholdt af 10 respondenter ved et senere follow-up efter 12 måneder, og ved endnu senere (ca. 30 måneder efter sidste session) follow-up fandtes 9 respondenter immervæk at være abstinent (Johnson et al., 2014, 2017). Subjektivt blev det berettet af 13 respondenter, at psilocybin oplevelsen var iblandt de 10 vigtigste øjeblikke i deres liv, og at psilocybin-sessionen havde resulteret i forøgelse af deres velvære og livstilfredshed, og at 9 havde haft en komplet mystisk oplevelse, forefundet gennem under mindst 1 psilocybin-session (Johnson et al., 2014; Garcia-Romeu et al., 2015).

Dette kunne tyde på, ligesom i tema 2, og andre undertematikker i tema 3, at den mystiske oplevelse potentielt er medierende for vedvarende effekter, men dog skal det nævnes, at 5 respondenter var abstinent ved 6. måned uden at have haft en mystisk oplevelse karakteriseret som komplet (Garcia-Romeu et al., 2015). Et alternativt kvalitativt svar på den vedvarende abstinensadfærd forefindes i Noorani og kollegers (2018) indholdsanalyse af interviews ved follow-ups, hvori udvalgte subjektivt oplevede ændringsmekanismer fremprovokeret af psilocybin-doseringen fremgår: forøgelse af indsigt i selv og rygeadfærd, oplevelser af forbundethed, betydningen af forberedelse, rapport med terapeut, og hensigten med terapien,

samt musiks betydning under sessionen – der blev også forefundet tematikker omhandlende yderligere overordnet effekter af psilocybinen, dette værende forøgelse af æstetisk påskønnelse samt stigning i altruistisk og pro-social adfærd.

I forhold til behandling af alkoholafhængighed blev også observeret signifikante stigninger i 10 respondenter overordnet abstinensadfærd efter psilocybin-assisteret *Motivational Enhancement Therapy* – ændringerne fandtes først at indtræffe efter psilocybin-sessionen, og ikke i løbet af de 4 første forberedende uger af behandlingen, men blev derefter bibeholdt i op til 36 uger (Bogenschutz et al., 2015). Intensiteten af oplevelsen af første psilocybin-session var associeret med ændringer i drikke-adfærd i uge 5-8, samt ændringer i trang og selv-opfattet evne til abstinens. En indholdsanalyse af debriefing interviews, samt kliniske fortolkninger foretaget efter behandlingsforløbet påpegede, at psilocybin inducerede underliggende ændringerne gennem inducering af psykotomimetiske oplevelser og oplevelser af ego-opløsning, samt forårsagede ændringer i motivation og engagement til ændring af egen drikkeadfærd – interessant for disse gennemgående ændringstematikker er dog at disse ikke rent fænomenologisk kommer til udtryk på samme måde, men indeholder ekstrem varians alt efter det enkelte individ og disses iboende værdier, menings og derigennem spontant-opstående fokuspunkter undervejs i sessionerne (Bogenschutz et al., 2018; Nielson et al., 2018).

4.4.4. Diverse

Slutteligt skal nævnes de studier med mere diverse foki, som blev fundet gennem litteratursøgningen. Moreno og kolleger (2006) fandt at psilocybin medvirkede til reduktioner i OCD-symptomer i variende grad alt efter dosis størrelse (0.10/0.20/0.30 mg/kg) ved 9 respondenter – 88.9% udviste et fald på 25% eller mere score af Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), og 66.7% udviste et på fald på 50% eller mere i score. Til understøttelse af resultaterne kan nævnes, omend ved brug af et metodologisk svagt casestudie, at et individ med rekreationel indtagelse af 2g psilocybin med 2 ugers mellemrum til behandling af egne OCD-symptomer også udviste en reduktion på 63% af scorer i YBOCS – interessant herved er dog, at individet ikke oplevede nogle hallucinogene eller psykedeliske effekter på baggrund af indtagelsen, hvorfor dette potentielt ikke er relevant for lindring af OCD (Lugo-Radillo & Cortes-Lopez, 2021).

Yderligere forefindes Anderson og kollegers (2020) studie af psilocybin i gruppe-terapi til behandling af demoralisering, eksistentiel lidelse forbundet med manglende evne til at håndtere livet, håbløshed, og manglende mening i livet, forbundet med en langvarig AIDS-diagnose i ældre mænd. Heri blev det fundet at psilocybin i en gruppe-terapeutisk kontekst med tilpas

forberedelse og løbende psykologisk støtte for det første var sikkert dosere uden alvorlige bivirkninger, men også medvirkende til klinisk signifikante reduktioner i demoralisering i op til 3 måneder efterfølgende.

Sidst, og senest forefindes Schindler og kollegers (2021) eksplorative studie, hvori det undersøges om psilocybin besidder migræne-undertrykkende egenskaber. Resultaterne herfra fremviste signifikante reduktioner i frekvens af migræner i op til 2 uger efter enkeltstående lav dosering (0.143 mg/kg) af psilocybin. Derudover blev der ikke forefundet korrelation mellem akutte effekter af psilocybin og reduktion af migrænefrekvens, hvorfor det altså ikke, til potentiel behandling af migræne, er nødvendigt at inducere en psykedelisk tilstand.

4.4.5. Begrænsninger ved temaets studier

Gennemsnitligt scorer studierne 27,85 ud af 39 mulige i QuADS-scorer (se bilag 8). Gennemgående begrænsninger i studierne må siges at være lave sample-størrelser grundet manges karakter af at være proof-of-concept og gennemførlighedsstudier. Derudover er mange af studiernes samples overvejende homogene, hvorfor generaliserbarheden af resultaterne reduceres. I forlængelse af mange af studiernes brug af open-label har medvirket til potentialet for selv-selektion, og forventningsbias – dette er selvfølgelig beklageligt, men også overvejende nødvendigt i tidlig klinisk forskning med psilocybin grundet etiske overvejelser, samt ud fra et forsigtighedsprincip. Specifikt for behandlingseffekterne skal også nævnes, at effekten af psilocybin må siges at være svært isolérbar grundet den forberedende, løbende og efterfølgende psykologiske støtte i forløbene, hvorved relationelle faktorer potentielt kan medvirke til observerede forbedringer.

5. Diskussion

Formålet med denne afhandling var at syntetisere eksisterende viden omkringhandlende psilocybins effekt på mennesket med henblik på at skabe og fremme en fyldestgørende forståelse af stoffet, velvidende at det besidder evnen til at effektuere både biologiske såvel som fænomenologiske ændringer. Ved brug af tematisk syntetisering af den eksisterende litteratur blev skabt 3 overordnede tematikker omkringhandlende psilocybins neurobiologiske mekanismer, generelle effekter samt behandlingseffekter. Der forefindes mange huller i den eksisterende vidensbase samt uenigheder internt, eksempelvis ift. betydningen af mystiske oplevelser for effekter, som potentielt kan danne grundlag for fremtidig forskning. Dette må overordnet siges at være forventeligt grundet både den psykedeliske renæssances spæde alder samt psilocybins beskaffenhed, som kræver en etisk forsvarlig og forsigtig tilgang til forskning indenfor stoffets effekter. I forlængelse af dette forefindes også nogle betydelige

metodologiske problematikker, som den fremtidige forskning helst skal have in mente i forhold til opkvalificering af potentielle resultater. Overordnede fortolkninger af resultaterne vil blive præsenteret nedenfor sammenholdt med baggrundlitteraturen præsenteret i introduktionen og med lignende forskning i LSDs effekt. Dernæst vil besvarelse af problemformuleringens interesse for resultaternes implikationer for psykologisk diagnostik og behandling forekomme. Slutteligt vil indeværende afhandlings begrænsninger og metodologiske svagheder blive diskuteret.

5.1. Overordnede fortolkninger og sammenligning med baggrundslitteratur

Mest presserende i forhold til de resulterende tematiske synteser er disses egenskaber til at supplere, informere og opkvalificere hinandens forskning og grundforståelser for derigennem at opnå et mere komplet billede af psilocybins effekt på mennesket.

Som det blev spekuleret i introduktionsafsnittet, fandtes psilocybin at besidde egenskaben til at bevirke effekter i to dimensioner af mennesket; den neurobiologiske og den fænomenologiske. Den fundamentale neurobiologiske forståelse synes at udspringe fra psilocybins hovedsagelige agonistiske påvirkning af 5-HT_{2A} receptorerne, hvoraf flest forefindes i kortikale områder forbundet med højfunktionel processingsevne. Denne påvirkning resulterer i en markant reduktion i aktivitet i disse områders signaldiversitet og blodgennemstrømning, hvilket medfører at sædvanligt afskærmet områder begynder at udvise højere forbindelse, hvorigennem den subjektive oplevelse af den akutte psykedeliske tilstand opstår.

Der synes at forefinde en gennemgående forståelse af, at psilocybins fænomenologiske effekt har en markant betydning for potentialet for længerevarende effekter, både i raske populationer såvel som i kliniske. Herigennem påpeges induceringen af den mystiske oplevelse som værende den bedste prædiktør for forbedring i mennesket. Derfor forekommer det relevant kort at diskutere, hvorvidt Walter Staces (1960) 7 facetter kan kobles til nogle af de resultater, som forefindes i dette reviews valgte litteratur.

Første facet omhandlende oplevelse af dybtfølt forbundethed med al eksistens må tænkes at kunne forklares ud fra den interne aktivitetssækning i DMNs påvirkede områder, samt det faktum at DMN og TPNs orgonale forhold til hinanden bliver disintegreret i den akutte psykedeliske tilstand, hvorved evnen til at differentiere mellem selv og omverden bliver reduceret. Dette forholds disintegration tænkes også at være grundlæggende for oplevelsen af opløsning af egoet. Kognitivt kan også spekuleres, om forøgelsen af affekt i mennesket

forårsaget af reduktion i amygdalas reaktionsevne og reaktionstid overfor trusler, social smerte og social processering potentielt har en effekt på ”realistisk” anerkendelse af den omkringliggende verden, hvorved en forhøjet oplevelse af forbundethed kan opstå. At forbundethed også opleves i de kliniske populationer vidner samtidigt om at psilocybins effekt potentielt ikke bliver markant reduceret af psykopatologiske symptomatologier. I forlængelse af resultaterne omhandlende psilocybins reduktion af amygdalas processeringsevne samt det faktum, at psilocybin er serotonergisk qua psilocins rolle som agonist for forskellige serotonin receptorer, kan det også spekuleres, at dette har indflydelse på forekomsten af dybfølt positiv stemning, jf. facet 4, som hyppigt er rapporteret af størstedelen af respondenterne i de fundne studier.

Som det nævnes i Smigielski og kollegers (2019a) resultater bliver der fundet prædiktiv værdi af grad af oplevet hellighed for udfald i forbindelse med livsværdsættelse og ændringer af meningspercepter samt mening fremadrettet. Dog er oplevelsen af hellighed som konstrukt svær at koble sammen med specifikke neurobiologiske resultater – overordnet kan det dog spekuleres, i tråd med REBUS and the anarchic brain-teoriens hypotese om reduceret intern integritet i områder forbundet med højfunktionelle evner, som nødvendiggør mere bottom-up processering, at der opstår et behov for alternative forklaringer for den subjektive oplevelse (Carhart-Harris & Friston, 2019). Yderligere kan det tænkes, at netop fremtvingelse af højere grad af bottom-up processering også kan være forklarende for den manglende evne, og iboende paradoksalt forbundet med at genfortælle oplevelsen jf. facet 5 og 6, da det kan tænkes at der ikke nødvendigvis eksisterer et ”sprog” til at indkapsle den komplette subjektive oplevelse. Til understøttelse af dette er det relevant at påpege enkelte af de kvalitative studiers fund, at respondenter havde subjektivt forskellige oplevelser, som var forankret og formet af personlig historik, som også kan tænkes at besværliggøre evnen til genfortælling af noget, som muligvis er indlejret i individets unikke forståelseshorisont. Slutteligt kan kort nævnes at oplevelsen af transcendering af tid og sted højst sandsynligt er et udfald af psilocybins reduktion af opmærksomhedsevne gennem stimulation af serotonin 1A receptorer og derafkommande reduktion af ACCs aktivitetsniveau.

I henhold til REBUS and the anarchic brains hypotese om psykedelikas reduktion af højere hierarkiske processeringsbias gennem ”afslappelse” af præcis afvejning af hidtidige forudindtagelser samt forøgelse af entropi i spontan kortikal aktivitet, kan denne understøttes i høj grad af både de neurobiologiske og fænomenologiske resultater i reviewet. Af disse kan påpeges de observerede akutte ændringer i aktivitet i områder forbundet med højere

processering, hvorved evnen til at vedligeholde forudindtagelser bliver reduceret og i stedet erstattes med nødvendigheden af stillingtagen til bottom-up informationer i højere grad end i den normale bevidste tilstand. Eksempler på dette forefindes bl.a. i respondenteres rapportering af ændring af holdninger, perceptioner og revidering af prioriteter, og disse kan tænkes at forekomme netop på grund af ovenstående nødvendige umiddelbare stillingtagen til diverse oplevelser i den psykedeliske tilstand. Herigennem kan forøgelsen i mange netværkers eksterne forbindelsesevne påpeges som værende igangsættende for associative netværks processering af oplevelserne på ny, fremfor at denne er farvet af tidligere opfattelser. Det forestilles at være herigennem, at negative bias i psykopatologiske tilstande forbundet med høj grad af rigiditet, momentant kan blive sat ud af spil, hvorved muligheden for tilegnelse af nye opfattelser kan forekomme. Dette tænkes også at være grundlaget for de observerede effekter i behandlingen af depression, angst og afhængighed, da det antages at disse, rent symptomatologisk, alle sammen udviser negativt betonedede selv-opfattelser og rigiditet, hvorfor muligheden for fremprovokering af en ”nulstilling” af disse, potentielt er den underliggende mekanisme, som muliggør fremtidig forbedring samt ændring af selv-refleksive processer.

5.2. Sammenligning med lignende forskning

Til understøttelse af ovenstående kan også nævnes dyreforsøg, som har påvist at psilocybin, og andre psykedelika bevirker forøget neurogenese, spinogenese og synaptogenese in vivo og in vitro i mus (Catlow et al., 2013; Ly et al., 2018; Shao et al., 2021). Herigennem forekommer forøgelse i neuroplasticitet, og dette påpeges som værende underliggende for psykedelikas evne til at fordre længerevarende virkninger. Det er blevet spekuleret at den neuroplastiske effekt af psykedelika specifikt fordres gennem stimulering af 5-HT_{2A} receptorerne, og at det er herigennem at de påviste vedvarende ændringer i reviewets studier bliver muliggjort (Carhart-Harris & Nutt, 2017). Relevant for en komparativ diskussion af psilocybins inducering af den psykedeliske tilstand er det at sammenligne studier omhandlende LSDs effekt på mennesket, da denne også findes at udspringe fra agonisme af 5-HT_{2A} receptorer (Nichols, 2016; Preller et al., 2017). Indenfor dette felt forefindes resultater nært lignende indeværende reviews resultater omhandlende forøgelser i entropi i kortikale områder, Openness, stemningsleje, positive subjektive effekter omkringværende liv, selv, altruisme og velvære samt reduktioner i angst i patienter med diverse livstruende sygdomme (Carhart-Harris et al., 2016b; Gasser et al., 2014; Lebedev et al., 2015; Schmid & Liechti, 2017). LSD findes også at kunne inducere mystiske oplevelser og ego-opløsning, samt at have lignende reducerende effekt på evnen til emotionsprocessering qua effekter på amygdalas reaktions-tid,

og -evne (Dolder et al., 2016; Liechti et al., 2016). At LSD påviser effekter nærtstående dem observeret i indeværende review understreger at de observerede effekter i høj grad er foranlediget af agonisme af 5-HT_{2A} receptorerne.

I forhold til klinisk forskning med LSD har det hidtidige fokus været på alkoholafhængighed, og her er der, ved meta-analyse af 6 RCT med n = 536 respondenter, fundet positive effekter af LSD i behandlingen af misbrug af alkohol, også nært lignende psilocybin, med vedvarende effekter i op til 12 måneder efter afslutning af behandlingsprogrammet (Krebs & Johansen, 2012). Dog observeres det også, LSD-forskningsfeltet lider under metodemæssige problematikker med hensigtsmæssige blinding-betingelser samt homogenitet i samples (Krebs & Johansen, 2012; Fuentes et al., 2020).

5.3. Uventede fund

Det forekommer relevant at nævne, at enkelte uventede fund forekom i litteratursøgningen, disse var hovedsageligt i forhold til eksisterende uenighed omkringværende subjektive og mystiske oplevelsers betydning for potentialet for opnåelse af vedvarende effekter samt effekterne omkringværende lindring af OCD symptomer.

Som det påpeges at MacLean et al., 2011, Smigielski et al., 2019a, Roseman et al., 2017 og samtlige af Griffiths og kollegers studier (2006, 2008 & 2018), synes den mystiske oplevelse at være forudsigende for, hvorvidt vedvarende effekter bibeholdes i længere perioder efterfølgende indtagelse af psilocybin – dette understøttes yderligere af kvalitative afrapporteringer fra informanter (Al-Naggar et al., 2021; Noorani et al., 2018; Turton et al., 2014; Zamaria, 2016). Dog rapporteres der i Nicholas og kollegers studie fra 2018, at vedvarende effekter i op til 30 dage efterfølgende, ikke var medieret af induceringen af mystiske oplevelser, og i Garcia-Romeu og kollegers studie (2015), at 5 respondenter udviste abstinent adfærd i op til 6 måneder, uden at have haft en komplet mystisk oplevelse, samt at nogle respondenter der oplevede disse, ikke udviste markant reduktion i abstinens. Dette har medvirker til opstanden af en diskussion i forskningsfeltet, som omhandler, hvorvidt de subjektivt oplevede effekter af psilocybin er nødvendige for at inducere vedvarende ændringer, eller om det hovedsageligt er psilocins agonisme af 5-HT_{2A} receptorerne, og den derafkommende neuroplastiske effekt, som medierer for positive ændringer (Olson, 2020; Yaden & Griffiths, 2020). Overordnet synes understøttelse af førstnævnte argument at forefindes i størstedelen af den eksisterende litteratur, men det er værd at nævne resultaterne fra Moreno og kollegers (2006) OCD studie, hvori lindring af symptomatologi blev rapporteret ved doser, der ikke havde psykoaktiv effekt – en observation der også understøttes af Lugo-

Radillo & Cortes-Lopez (2021). Disse resultater påviste dog også højere grad af lindring af symptomer som funktion af eskalerende dosis-størrelse, hvilket også kan siges at være understøttende for den subjektive effekts betydning. Dét, som studierne kan være enige om, er at der synes at eksistere et forhold mellem dosis-størrelse af psilocybin og positive kliniske udfald. Implikationerne for dette i forhold til fremtidig forskning vil blive belyst nedenfor.

5.4. Resultaternes implikationer

5.4.1. For forskning

I forlængelse af ovenstående diskussion mellem betydningen af mystiske oplevelser for potentialet for vedvarende ændringer forekommer det relevant at have dette som et fokus for fremtidige studier med henblik på at isolere den bærende virksomme effekt af psilocybin, og derigennem opnå en forstærket fundamental forståelse af denne. En måde hvorpå dette potentielt kunne gøres, ville være gennem dosering af psilocybin til mennesker, der ikke er ved fuld bevidsthed, eksempelvis gennem bedøvelse, hvorved de subjektive effekter udelades, og dernæst observere løbende, om positive ændringer forekommer på baggrund af psilocybins formodede neuroplastiske virkning. I forlængelse heraf forekommer det også relevant at have fokus på yderligere klarlæggelse og præcisering af 5-HT_{2A} receptorernes funktionelle rolle i den menneskelige hjerne.

Derudover forefindes det præserende for feltet i sin helhed på nuværende tidspunkt at have fokus på metodologisk opkvalificering af studierne og replikation af disse ved brug af større samples. Som det fremgår af resultatafsnittet forefindes begrænsninger i stor grad ved mange af studierne, og disse anses bl.a. som værende udspringende fra det faktum, at det er en ualmindelig svær opgave at vedligeholde en tilpas grad af blinding i studierne, grundet psilocybins fænomenologiske beskaffenhed, hvorved muligheden for bias opstår. Derudover forefindes stor grad af homogenitet i samples, medvirkende til reduceret generaliserbarhed af resultaterne, og at muligheden for selv-selektionsbias var prævalent grundet nogle studiers brug af open-label design. Ved brug af RCT-designs med tilpas store og diverse samples vil størstedelen af dette kunne undgås, hvorfor fremtidigt studier burde tilstræbe sig dette i så høj grad som muligt. I forlængelse heraf kan også nævnes at studierne med fokus på behandling fremviser præliminære gode resultater, dog på baggrund af etisk-forsvarlige små samples i henhold til et fokus på skadereduktion, hvorfor replikation af disse med større samples foreslås. Nogle af disse findes også på clinicaltrials.gov at være undervejs, eksempelvis NCT03866174, der forventer at rekruttere 100 deltagere til undersøgelse af psilocybins effect på svær depression, NCT04670081, der forventer at rekruttere 144 deltagere til undersøgelse af dittos

effect på behandlingsresistent depression, og NCT04141501, der forventer at rekruttere 60 deltagere til undersøgelse af kliniske og mekanistiske effekter af psilocybin i individer med alkoholafhængighed.

5.4.2. For praksis

At psilocybin findes at have så markant indflydelse på individets subjektive oplevelse af verden, og derigennem besidde muligheden for at inducere akutte og længerevarende negative effekter, foreskriver at der skal tages højde for dette bedst muligt i forsøget på at inkorporere stoffet i den kliniske praksis. Heldigvis findes denne mulighed at blive reduceret i tilfredsstillende grad med tilpas mængde psykologisk støtte før, under og efter indtagelse af psilocybin. Der bør derfor være fokus på forberedelse og undervisning af modtageren i forhold til den psykedeliske oplevelse samt opbygning af en god alliance mellem terapeuten og klienten for at førstnævnte kan agere som tillidsfuld facilitator af den akutte oplevelse. I forlængelse heraf foreslås det, af facilitatoren agerer non-direktivt i forhold til den akutte oplevelse, og udelukkende opfordrer til aktiv coping med de potentielt besværlige og negative subjektive oplevelser, gennem følelsesmæssig støtte. Her kan det nævnes at nuværende praksis med SSRI-præparater, hvis neurobiologiske effekt er en antagonisering af 5-HT_{2A} receptorer, som supplement til behandlingsforløb findes af informanter i Watts og kollegers (2017) at bevirke tilbøjelighed imod frakobling og undgåelse af stillingtagen til underliggende problemer som kan være fundamentale for den subjektive forståelse af egen sygdom og dennes ætiologiske afsæt. Psilocybin findes potentielt at fordre det modsatte, muligvis grundet agonisme af 5-HT_{2A} receptorer og derigennem øget neuroplasticitet, hvormed muligheden for at klarlægge, konfrontere og arbejde med disse opstår. Efterfølgende støtte burde derfor tage brug af behandlingsparadigmer med iboende fokus på dannelse og styrkelse af nye, og mere, positivt betonet selvopfattelser. Sidstnævnte tænkes også at være grunden til, at behandlingsstudierne har taget brug af terapiformer såsom CBT og MET, hvorfor det også forestilles, at det overordnede kognitive behandlingsparadigme vil være mest hensigtsmæssigt at arbejde indenfor, når det omhandler det efterfølgende integrative arbejde med oplevelsen.

Fundet af diverse prædiktive faktorer kan potentielt også være informerende for, hvordan den forberedende fase af et psykedelisk-assisteret terapiforløb kan opkvalificeres, eksempelvis ved brug af forberedende indførsel i mindfulness praksisser for at afstedkomme øget accept og håndteringsevne af de akutte subjektive effekter i den psykedeliske tilstand. Det skal nævnes at den stor del af disse refleksioner er blevet foretaget og har resulteret i retningslinjer for, hvordan man bedst muligt tilsikrer hensigtsmæssig forskning med psilocybin eller andre

psykedelika, og heraf kan udledes mange grundliggende principper for inkorporeringen af disse i et behandlingsforløb (Johnson et al., 2008).

Ud fra ovenstående skal det dog også nævnes, at inkorporeringen af psykedelika i praksis også synes at kræve flere tidsmæssige og økonomiske ressourcer end konventionelle terapiformer – sidstnævnte er relevant for potentielle uddannelsesmæssige implikation nedenfor. Herigennem opstår et relevant spørgsmål, om hvor alvorlig en case skal være, før det kan lade sig gøre at tage brug af psilocybin-assisteret terapi, fremfor mere konventionel terapi, hvis det vurderes at sidstnævnte vil medføre lindring i symptomer. Dette er svært at sige med sikkerhed, men det kan antages, at hvis fremtidige forskningsresultater i forhold til behandlingseffekter også indikerer vedvarende ændringer i op til flere måneder, at der deraf også kan udledes et hensigtsmæssigt ”cut-off” point, hvor brugen af psilocybin-assisteret terapi ultimativt vil ende med at være mindre omkostningsfuldt.

5.4.3. For uddannelse

I umiddelbar forlængelse af ovenstående implikationer for praksis udspringer også et dertilhørende behov for at uddanne eventuelle psykedeliske terapeuter til at kunne varetage opgaverne omhandlende forberedelse og løbende psykologisk støtte. Herigennem vil den allerede lave mulighed for inducering af negative akutte effekter i modtageren blive yderligere reduceret. Yderligere vil denne også være bedre udrustet til at håndtere eventuelt forbigående aversive effekter, som gennemgående også noteres i reviewets studier. Denne implikation for opstanden af en specialiseret terapeutisk uddannelse afstedkommer også spørgsmål omhandlende, hvem der anses at være tilpas kvalificeret til at kunne efterstræbe denne. Som det fremgår af reviewet, besidder psilocybin også en egenskab til at kunne afstedkomme tilpas negative effekter, hvorfor det i hvert fald kan konkluderes, at ikke alle individer burde kunne uddanne sig til at kunne varetage et psykedelisk-assisteret terapi-forløb. Et forestillet krav til disse individer kan tænkes at være besiddelse af evner til både forståelse af psilocybins effekter og/eller evner til facilitering af ovenstående nødvendighed af løbende psykologisk støtte. Heraf kan det udledes at det øjensynligt bør være individer med en social- eller sundhedsmæssig uddannelsesbaggrund som kvalificerer til at kunne blive uddannet til at varetage psykedelisk-assisteret terapi.

5.4.4. For politiske tiltag

Den nuværende forskning af psykedelika og disses effekter synes overvejende at være positivt betonedet, hvorfor de potentielt også besidder en mulighed for at bryde med det politiske stigma, som forefindes i samtiden omkringværende usikkerhed og manglende brugbarhed af

disse. Såfremt den eksisterende tendens imod positive videnskabelige fund fortsætter, kan denne potentielt medføre en debat omkring lovgivning af forskning i svampe i videnskabeligt øjemed, da der synes at eksistere en barriere i samtiden, som indskrænker og, antageligvis, demotiverer forskere fra at bedrive forskning i feltet. En stor grad af påpasselighed må dog også nævnes, da feltet netop befinder sig i en status af præliminære fund med manglende generaliserbarhed af resultaterne, hvorfor det overordnet må siges, at før sådan snak kan forekomme, bør der akkumuleres en meget større grad af robuste fund. Dette må også tænkes at være nødvendigt set ud fra et etisk perspektiv, hvor skadesreduktion er det vigtigste øjemed, da psilocybin netop besidder evnen til at afstedkomme signifikante negative oplevelser, såfremt manglende preventive foranstaltninger ikke tages i brug.

5.5. Styrker og svagheder i indeværende review

Med henblik på at forhøjne troværdigheden af indeværende review vil der nu blive nævnt iboende begrænsninger i den måde, jeg har planlagt og udformet reviewet på.

Først skal nævnes det faktum at reviewet er skrevet alene, hvorfor kvalitetsvurdering af de valgte studier kan tænkes at være underlagt egne personlige bias, intellektuel kapacitet, overblik eller lign., hvorfor der opstår et potentiale for, at nogle potentielt brugbare indhentede kilder er blevet fravalgt, eller omvendt at irrelevante kilder er blevet tilvalgt. Det kan argumenteres at opmærksomhed på egne bias er den bedste måde at undgå disse på, men dette må siges at kunne være undgået i højere grad ved brug af yderligere reviewere i processen. I et forsøg på at reducere den potentielle fejlmargen i kvalitetsvurdering, samt skabe et overblik over iboende begrænsninger i litteraturen blev det besluttet at tage brug af QuADS-værktøjet, hvilket tænkes at have medvirket til en mere hensigtsmæssigt forståelse af kvaliteten af de valgte kilder, end hvis det modsatte var tilfældet (Harrison et al., 2021).

Som det er nævnt adskillige steder i reviewet lider mange af de valgte studier under homogene og små samples, hvilket også resulterer i, at dette reviews generaliserbarhed reduceres i en tilsvarende grad. Yderligere kan nævnes det faktum, at den brugte søgestrategi kun har været i stand til at indhente kilder skrevet på engelsk, hvorfor potentielt brugbare kilder skrevet på andre sprog er blevet udelukket.

Som det hentydes til i metode-afsnittet kan det slutteligt nævnes, at valget af en integrativ review-metodologi har medvirket til at kvalitative aspekter af den subjektive oplevelse med psilocybin blev tilpas belyst, da der findes at foreligge en relativ konsensus om, at disse er betydningsfulde for de observerede effekter i studierne.

6. Konklusion

Indeværende review havde til hensigt, ved brug af en integrativ metodologi, at belyse følgende spørgsmål:

Hvad viser forskning fra den psykedeliske renæssance, om effekten af psilocybin og hvilke implikationer medfører denne for psykologisk diagnostik og behandling?

Forskningsspørgsmålet blev udformet delvist på baggrund af en erhvervet interesse for feltet gennem et 9. semesters projekt samt en interesse for den såkaldte psykedeliske renæssance, hvori forskning med psykedeliske stoffer og disses potentiale for lindring og behandling af presserende samtidige psykologiske problemstillinger forefindes. Valget af det integrative review som metode bevirkede at den fundne litteratur tog brug af kvantitativ, såvel som kvalitative metoder, da dette fandtes at være relevant grundet psilocybins egenskab til at kunne induce en psykedelisk bevidsthedstilstand. Grundet interessen for at belyse både overordnede, såvel som behandlingsspecifikke effekter, blev der foretaget to forskellige søgninger, divergerende i forhold til deres interesse for en henholdsvis rask eller klinisk population.

Disse søgninger resulterede i 3.206 hits gennem søgning i Web of Science, PsycINFO, PubMed, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, Proquest, Networked Digital Library of Theses and Dissertations, Open-Access Theses and Dissertations og Proquest Dissertations & Theses Global. Disse blev gennem screening af abstracts samt tekstnær gennemlæsning reduceret til henholdsvis 55 og 31 artikler for søgninger efter studier på raske og kliniske populationer.

Ved brug af tematisk syntetisering blev de i alt 86 studier inddelt i 3 tematikker omhandlende psilocybins effekt på mennesket. Disse var: 1) neurobiologiske effekter, 2) generelle effekt og 3) behandlingseffekter.

I henhold til neurobiologiske effekter blev fundet resultater omhandlende psilocybins overordnede effekter på diverse serotonin receptorer, mest specifikt 5-HT_{2A} receptoren, aktivitetssænkning i de påvirkede hjerneområder, ændring i funktionel forbindelsesevne mellem de påvirkede hjerneområder, og effekter på kognition. Af generelle effekter blev belyst akutte effekter, og muligheden for negative akutte effekter, subakutte effekter og længerevarende effekter efter dosering af psilocybin, hvori resultater omhandlende ændringer i diverse personlighedstræk, personlige værdier, holdninger og stemningsleje fremgår. Af sidste tema omhandlende behandlingseffekter af psilocybin i forbindelse med behandling af enten angst og psykosocial lidelse pådraget i forbindelse med cancer-diagnoser,

behandlingsresistent depression eller afhængighed, fremgår klinisk signifikante og markante forbedringer af symptomer.

Disse blev sammenlignet med eksisterende teoretiske forståelser af den psykedeliske tilstand, set ud fra REBUS and the Anarchic brain-modellen, samt induceringen af mystiske oplevelser og opløsning af egoet, hvorigennem der findes at foreligge tvivl omkring hvorvidt inducering af mystiske oplevelser er nødvendig for tilegnelsen af længerevarende effekter. Sammenligninger med studier fra forskning med LSD findes også at inducere lignende effekter som psilocybin, hvorfor en hypotese om agonisme af 5-HT_{2A} receptorerne er grundlæggende for de påviste behandlingseffekter

Slutteligt blev resultaternes implikationer for fremtidig forskning, nuværende praksis, uddannelse, og politiske tiltag, samt reviewets overordnede metodologiske svagheder diskuteret. Fremtidig forskning foreslås at fokusere på metodologisk og overordnet videnskabelig opkvalificering af eksisterende studiers foki grundet disses små, og homogene samples, samt disses mangler på blinding-betingelser.

7. Pensumoppgørelse

Aday, J. S., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., Davoli, C. C., & Davis, A. K. (2020). Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 113, 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.017>

Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 34(2), 155-166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>

Alshaikhli, H., Al-Naggar, R. A., & Erlam, G. (2021). *Effectiveness of Psilocybin on Depression: A Qualitative Study*. Modestum Publishing Ltd. <https://doi.org/10.29333/ejgm/10862>

Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, P. R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., Trope, A., Boden, M. T., Dilley, P. J., Mitchell, J., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*, 27, 100538. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100538>

Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020a). *Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>

Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Personality and Individual Differences*, 117, 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.06.004>

- Barrett, F. S., Krimmel, S. R., Griffiths, R. R., Seminowicz, D. A., & Mathur, B. N. (2020b). Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage (Orlando, Fla.)*, 218, 116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Swift, T. C., Terrana, S., Devenot, N., Friedman, H. L., Guss, J., Bossis, A., & Ross, S. (2017). Patient Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy: An Interpretative Phenomenological Analysis. *The Journal of Humanistic Psychology*, 57(4), 354-388. <https://doi.org/10.1177/0022167817706884>
- Bernasconi, F., Schmidt, A., Pokorny, T., Kometer, M., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2014). Spatiotemporal brain dynamics of emotional face processing modulations induced by the serotonin 1A/2A receptor agonist psilocybin. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. 1991)*, 24(12), 3221-3231. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht178>
- Bisbee, C. C., Bisbee, P., Dyck, E., Huxley, A., & Osmond, H. (2018). *Psychedelic prophets*. McGill-Queen's University Press.
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 29(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>

- Bogenschutz, M. P., Podrebarac, S. K., Duane, J. H., Amegadzie, S. S., Malone, T. C., Owens, L. T., Ross, S., & Mennenga, S. E. (2018). Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00100>
- Bravermanová, A., Viktorinová, M., Tylš, F., Novák, T., Androvičová, R., Korčák, J., Horáček, J., Balíková, M., Griškova-Bulanova, I., Danielová, D., Vlček, P., Mohr, P., Brunovský, M., Koudelka, V., & Páleníček, T. (2018). *Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing—study on P300 and mismatch negativity in healthy volunteers*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4807-2>
- Byock, I. (2018). *Taking Psychedelics Seriously*. Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/jpm.2017.0684>
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 30(12), 1268-1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M. M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R. R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M. M., Giribaldi, B. B., Bloomfield, M. M., Pilling, S. S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A. A., Taylor, D. D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month*

follow-up. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316-344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>

Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic drugs: Past, present, and future. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 42(11), 2105-2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>

Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Bolstridge, M., Williams, T. M., Williams, L. T., Underwood, R., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2016). The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychological Medicine*, 46(7), 1379-1390. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002901>

Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Williams, T. M., Erritzoe, D., Abbasi, N., Bargiotas, T., Hobden, P., Sharp, D. J., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012a). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *British Journal of Psychiatry*, 200(3), 238-244. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103309>

Carhart-Harris, R., & Nutt, D. (2017). *Serotonin and brain function: a tale of two receptors*. SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A.,

- Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012b). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carter, O. L., Burr, D. C., Pettigrew, J. D., Wallis, G. M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2005). *Using Psilocybin to Investigate the Relationship between Attention, Working Memory, and the Serotonin 1A and 2A Receptors*. MIT Press - Journals. <https://doi.org/10.1162/089892905774597191>
- Catlow, B. J., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L., & Sanchez-Ramos, J. (2013). *Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 78(5), 481-489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Doblin, R. (1991). Pahnke's Good Friday experiment: A long-term follow-up and methodological critique. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 23(1), 1. <https://search.proquest.com/docview/1312139826>
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Müller, F., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2016). LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 41(11), 2638-2646. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.82>

- Dudysová, D., Janků, K., Šmótek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J., Bušková, J., Mander, B. A., Brunovský, M., Zach, P., Korčák, J., Andrashko, V., Viktorinová, M., Tylš, F., Bravermanová, A., Froese, T., Páleníček, T., & Horáček, J. (2020). *The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602590>
- Elsbach, K. D., & Knippenberg, D. (2020). Creating High-Impact Literature Reviews: An Argument for ‘Integrative Reviews’. *Journal of Management Studies*, 57(6), 1277-1289. <https://doi.org/10.1111/joms.12581>
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., Maclean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). *Effects of psilocybin therapy on personality structure*. Wiley. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farré, M., & Torrens, M. (2020). *Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00943>
- Gabay, A. S., Carhart-Harris, R. L., Mazibuko, N., Kempton, M. J., Morrison, P. D., Nutt, D. J., & Mehta, M. A. (2018). *Psilocybin and MDMA reduce costly punishment in the Ultimatum Game*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26656-2>
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R., & Johnson, M. (2014). Psilocybin-Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(3), 157-164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>

- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513-520.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113>
- Grant, M. J., & Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal*, 26(2), 91-108.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. Springer Science and Business Media LLC.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., Jesse, R., MacLean, K. A., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2018). Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of

- prosocial attitudes and behaviors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 32(1), 49-69. <https://doi.org/10.1177/0269881117731279>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Griffiths, R., Richards, W., Johnson, M., McCann, U., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 22(6), 621-632. <https://doi.org/10.1177/0269881108094300>
- Grimm, O., Kraehenmann, R., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2018). Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 691-700. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.016>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Haddaway, N. R., Woodcock, P., Macura, B., & Collins, A. (2015). Making literature reviews more reliable through application of lessons from systematic reviews. *Conservation Biology*, 29(6), 1596-1605. <https://doi.org/10.1111/cobi.12541>

- Harrison, R., Jones, B., Gardner, P., & Lawton, R. (2021). Quality assessment with diverse studies (QuADS): an appraisal tool for methodological and reporting quality in systematic reviews of mixed- or multi-method studies. *BMC Health Services Research*, 21(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06122-y>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). *Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose?effect study*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Hermle, L., Fünfgeld, M., Oepen, G., Botsch, H., Borchardt, D., Gouzoulis, E., Fehrenbach, R. A., & Spitzer, M. (1992). *Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: Experimental psychosis as a tool for psychiatric research*. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90059-9)
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., . . . Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica chimica acta*, 42(5), 1557-1572. doi:10.1002/hlca.19590420518 Retrieved from <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-TVWHLDVD-S/fulltext.pdf>
- Hopia, H., Latvala, E., & Liimatainen, L. (2016). Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 30(4), 662-669. <https://doi.org/10.1111/scs.12327>
- Huxley, A. (1947). *The Perennial Philosophy*. Chatto & Windus & Oxford University Press

- Johnson, M. W., Andrew Sewell, R., & Griffiths, R. R. (2011). Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug and Alcohol Dependence*, 123(1), 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.10.029>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 28(11), 983-992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2016). *Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation*. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the controlled substances act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 22(6), 603-620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Kometer, M., Cahn, B. R., Andel, D., Carter, O. L., & Vollenweider, F. X. (2011). The 5-HT_{2A/1A} Agonist Psilocybin Disrupts Modal Object Completion Associated with Visual Hallucinations. *Biological Psychiatry* (1969), 69(5), 399-406. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.002>

- Kometer, M., Pokorny, T., Seifritz, E., & Vollenweider, F. (2015). Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology*, 232(19), 3663-3676. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4026-7>
- Kometer, M., Schmidt, A., Bachmann, R., Studerus, E., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2012). Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors. *Biological Psychiatry* (1969), 72(11), 898-906. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.005>
- Kometer, M., Schmidt, A., Jäncke, L., & Vollenweider, F. X. (2013). Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *The Journal of Neuroscience*, 33(25), 10544-10551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3007-12.2013>
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. 78(8), 572. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage Clinical*, 11(C), 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.009>

- Krebs, T. S., & Johansen, P. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 26(7), 994-1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Lebedev, A. V., Kaelen, M., Lövdén, M., Nilsson, J., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2016). LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3203-3213. <https://doi.org/10.1002/hbm.23234>
- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping*, 36(8), 3137-3153. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Lewis, C. R., Preller, K. H., Braden, B. B., Riecken, C., & Vollenweider, F. X. (2020). *Rostral Anterior Cingulate Thickness Predicts the Emotional Psilocybin Experience*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020034>
- Liechti, M. E., Dolder, P. C., & Schmid, Y. (2017). Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berlin, Germany)*, 234(9-10), 1499-1510. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4453-0>
- Lugo-Radillo, A., & Cortes-Lopez, J. L. (2021). Long-term Amelioration of OCD Symptoms in a Patient with Chronic Consumption of Psilocybin-containing Mushrooms. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(2), 146-148. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1849879>

- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports (Cambridge)*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018a). Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 32(7), 811-819. <https://doi.org/10.1177/0269881117748902>
- Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018b). More realistic forecasting of future life events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychology*, 9, 1721. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>
- MacLean, K. A., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 25(11), 1453-1461. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
- Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Arvidsson, A., Armand, S., Marstrand-Joergensen, M. R., Johansen, S. S., Linnet, K., Ozenne, B., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). *Psilocybin-induced changes in brain network integrity and segregation correlate with plasma psilocin level and psychedelic experience*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.429325>

- Madsen, M. K., Fisher, P. M., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Burmester, D., Lehel, S., Páleníček, T., Kuchař, M., Svarer, C., Ozenne, B., & Knudsen, G. M. (2020). A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT_{2A} receptor binding. *European Neuropsychopharmacology*, 33, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.001>
- Malone, T. C., Mennenga, S. E., Guss, J., Podrebarac, S. K., Owens, L. T., Bossis, A. P., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Individual Experiences in Four Cancer Patients Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 256. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00256>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D. H. Y., Toennes, S. W., Hutten, N. R. P. W., Jansen, J. F. A., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2020). Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 45(12), 2003-2011. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
- Mason, N. L., Mischler, E., Uthaug, M. V., & Kuypers, K. P. C. (2019). Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 123-134. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1580804>
- Mcculloch, D. E., Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Ozenne, B., Jensen, P. S., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). *Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2021.01.28.428377>

Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L.

(2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 34(2), 167-180.

<https://doi.org/10.1177/0269881119895520>

Miller, W. R. (2004). The phenomenon of quantum change. *Journal of Clinical Psychology*,

4(4), 453-460. <https://doi.org/10.1002/jclp.20000>

Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Keolani Taitano, E., & Delgado, P. L. (2006). Safety,

tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.

<https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>

Moreno, J. D. (2016). Acid brothers: Henry beecher, timothy leary, and the psychedelic of the century. *Perspectives in Biology and Medicine*, 59(1), 107-121.

<https://doi.org/10.1353/pbm.2016.0019>

Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T.

M., Errizoe, D., Sessa, B., Papadopoulos, A., Bolstridge, M., Singh, K. D., Feilding, A., Friston, K. J., & Nutt, D. J. (2013). Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *The Journal of Neuroscience*, 33(38), 15171-15183.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013>

- Nicholas, C. R., Henriquez, K. M., Gassman, M. C., Cooper, K. M., Muller, D., Hetzel, S., Brown, R. T., Cozzi, N. V., Thomas, C., & Hutson, P. R. (2018). High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 32(7), 770-778.
<https://doi.org/10.1177/0269881118780713>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nielson, E. M., May, D. G., Forcehimes, A. A., & Bogenschutz, M. P. (2018). The Psychedelic Debriefing in Alcohol Dependence Treatment: Illustrating Key Change Phenomena through Qualitative Content Analysis of Clinical Sessions. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00132>
- Noorani, T., Garcia-Romeu, A., Swift, T. C., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2018). Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 32(7), 756-769.
<https://doi.org/10.1177/0269881118780612>
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(8), 577-585. <https://doi.org/10.1038/nrn3530>
- Olson, D. E. (2020). *The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects*. American Chemical Society (ACS).
<https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00192>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>
- Phd, R. L. C., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen Bsc, M., Nutt, D. J., & , D. M. (2016). *Carhart-Harris et al., 2016 Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression an open-label feasibility study*
- Pokorny, T., Preller, K. H., Kometer, M., Dziobek, I., & Vollenweider, F. X. (2017). Effect of Psilocybin on Empathy and Moral Decision-Making. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(9), 747-757. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx047>
- Pokorny, T., Preller, K. H., Kraehenmann, R., & Vollenweider, F. X. (2016). Modulatory effect of the 5-HT_{1A} agonist buspirone and the mixed non-hallucinogenic 5-HT_{1A/2A} agonist ergotamine on psilocybin-induced psychedelic experience. *European Neuropsychopharmacology*, 26(4), 756-766. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.005>
- Preller, K. H., Duerler, P., Burt, J. B., Ji, J. L., Adkinson, B., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovš, G., Krystal, J. H., Murray, J. D., Anticevic, A., & Vollenweider, F. X. (2020). Psilocybin Induces Time-Dependent Changes in Global Functional Connectivity. *Biological Psychiatry (1969)*, 88(2), 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.027>

- Preller, K. H., Herdener, M., Pokorny, T., Planzer, A., Kraehenmann, R., Stämpfli, P., Liechti, M. E., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2017). The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Current Biology*, 27(3), 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.030>
- Preller, K. H., Pokorny, T., Hock, A., Kraehenmann, R., Stämpfli, P., Seifritz, E., Scheidegger, M., & Vollenweider, F. X. (2016). Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, 113(18), 5119-5124. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524187113>
- Quednow, B. B., Komater, M., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2012). Psilocybin-Induced Deficits in Automatic and Controlled Inhibition are Attenuated by Ketanserin in Healthy Human Volunteers. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 37(3), 630-640. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.228>
- Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>
- Roseman, L., Leech, R., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 204. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00204>

- Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2017). Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 974.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 30(12), 1165-1180.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rytter, M. A. (2021) *Psilocybinens hemmeligheder: Et review af litteratur omhandlende effekter og potentialer for ændringer forårsaget af psilocybin indtagelse* [Upubliceret opgave afleveret i TPV-projekt modul 9. Semester]. Aalborg Universitet
- S. Turton, D.J. Nutt, & R.L. Carhart-Harris. (2014). A Qualitative Report on the Subjective Experience of Intravenous Psilocybin Administered in an fMRI Environment. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(2), 117-127.
<https://doi.org/10.2174/1874473708666150107120930>
- Schartner, M. M., Carhart-Harris, R. L., Barrett, A. B., Seth, A. K., & Muthukumaraswamy, S. D. (2017). Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Scientific Reports*, 7(1), 46421.
<https://doi.org/10.1038/srep46421>

- Schindler, E. A. D., Sewell, R. A., Gottschalk, C. H., Luddy, C., Flynn, L. T., Lindsey, H., Pittman, B. P., Cozzi, N. V., & D'souza, D. C. (2020). *Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00962-y>
- Schmid, Y., & Liechti, M. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, 235(2), 535-545. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>
- Schmidt, A., Komater, M., Bachmann, R., Seifritz, E., & Vollenweider, F. (2013). The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions. *Psychopharmacology*, 225(1), 227-239. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2811-0>
- Shao, L., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). *Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2021.02.17.431629>
- Shaw, R. (2019) Conducting literature reviews. In: C. Sullivan and M. A. Forrester: *Doing Qualitative Research in Psychology. A Practical Guide*. 2nd edition. Pp. 78-96, London: Sage
- Smigielski, L., Komater, M., Scheidegger, M., Krähenmann, R., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2019a). Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Scientific Reports*, 9(1), 14914-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50612-3>

Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019b). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *196*, 207.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, *104*, 333-339.

<https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>

Stace, W. T. (1960) *Mysticism and Philosophy*. Macmillan and company limited.

Stenbæk, D. S., Madsen, M. K., Ozenne, B., Kristiansen, S., Burmester, D., Erritzoe, D., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). Brain serotonin 2A receptor binding predicts subjective temporal and mystical effects of psilocybin in healthy humans. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, *35*(4), 459-468.

<https://doi.org/10.1177/0269881120959609>

Strassman, R. J., & Qualls, C. R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: I. neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry*, *51*(2), 85-97. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020009001>

Stroud, J. B., Freeman, T. P., Leech, R. R., Hindocha, C. C., Lawn, W. W., Nutt, D. J., Curran, H. V., & Carhart-Harris, R. L. (2017). *Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression*. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4754-y>

- Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PloS One*, 7(2), e30800.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>
- Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 25(11), 1434-1452.
<https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
- Swift, T. C., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Devenot, N., Terrana, S., Friedman, H. L., Guss, J., Bossis, A. P., & Ross, S. (2017). Cancer at the Dinner Table: Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Cancer-Related Distress. *The Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 488-519.
<https://doi.org/10.1177/0022167817715966>
- Tagliazucchi, E., Carhart-Harris, R., Leech, R., Nutt, D., & Chialvo, D. R. (2014). Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5442-5456. <https://doi.org/10.1002/hbm.22562>
- Toronto, C. E., & Remington, R. (2020). *A Step-By-Step Guide to Conducting an Integrative Review* (1st ed.). Springer International Publishing AG.
- Torraco, R. J. (2005). Writing Integrative Literature Reviews: Guidelines and Examples. *Human Resource Development Review*, 4(3), 356-367.
<https://doi.org/10.1177/1534484305278283>
- Torraco, R. J. (2016). *Writing Integrative Literature Reviews*. SAGE Publications.
<https://doi.org/10.1177/1534484316671606>

- Umbricht, D., Vollenweider, F. X., Schmid, L., Grübel, C., Skrabo, A., Huber, T., & Koller, R. (2003). Effects of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin on mismatch negativity generation and AX-continuous performance task: implications for the neuropharmacology of cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 28(1), 170-181. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300005>
- Vollenweider, F. X., Csomor, P. A., Knappe, B., Geyer, M. A., & Quednow, B. B. (2007). The Effects of the Preferential 5-HT_{2A} Agonist Psilocybin on Prepulse Inhibition of Startle in Healthy Human Volunteers Depend on Interstimulus Interval. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 32(9), 1876-1887. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301324>
- Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Hell, D., & Leenders, K. L. (1999). *5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [11C]raclopride*. Springer Science and Business Media LLC. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(98\)00108-0](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00108-0)
- Vollenweider, F., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M., Bähler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897-3902. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00024>
- Wark, C., & Galliher, J. F. (2009). Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin. *The International Journal of Drug Policy*, 21(3), 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2009.08.004>

- Wasson, R. G. (13. maj 1957). Seeking the magic mushroom: A new York banker goes to Mexico's mountains to participate in the age-old rituals of Indians who chew strange growths that produce vision. *Life magazine*, 106-120
- Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 520-564.
<https://doi.org/10.1177/0022167817709585>
- Weil, A. T. (8. november 1963). The strange case of the Harvard drug scandal. *Look* 38, 43-44, 46, 48
- Whittemore, Robin, PhD, APRN, FAAN, Chao, Ariana, MSN, RN, FNP-BC, Jang, Myoungock, MSN, RN, Minges, K. E., MPH, & Park, Chorong, MSN, RN. (2014). Methods for knowledge synthesis: An overview. *Heart & Lung*, 43(5), 453-461.
<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.05.014>
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- William A Richards. (2009). THE REBIRTH OF RESEARCH WITH ENTHEOGENS: LESSONS FROM THE PAST AND HYPOTHESES FOR THE FUTURE. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 41(2), 139.
<https://search.proquest.com/docview/366310287>
- Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2020). *The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects*. American Chemical Society (ACS).
<https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>

Zamaria, J. A. (2016). A Phenomenological Examination of Psilocybin and its Positive and Persisting Aftereffects. *NeuroQuantology*, 14(2), 285.

<https://doi.org/10.14704/nq.2016.14.2.943>