

# Kandidatspesiale

## De terapeutiske potensialene av psykedelika- assistert terapi

*og implikasjoner for klinisk praksis*

Rapportens samlede antal tegn: 150 320

**10. Semester, Psykologi**

(inkl. mellomrum & fodnoter, ekskl. forside,

referenceliste og evt. bilag): 62,6

Aalborg Universitet

Svarende til antal normalsider á 2400 tegn:

10.02.2022

Studienr.: 20166541

Navn: Nghia-Thanh Kim-Ngan Hua

Vejleder: Einar Baldvin Baldursson

## **Abstract**

The present master's thesis has sought after uncovering the clinically relevant, therapeutic potentials of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric disorders. The main aim of this thesis has been to uncover the therapeutic potentials of psychedelic-assisted therapy, and secondly on the potential implications of advancement of psychedelic research, on clinical practice, with these being viewed through the lenses of the past's and present's social, political, and clinical climates. The following areas of research within the psychedelic literature have been explored: neurophenomenological and pharmacological aspects, psychological and subjective effects, safety and guidelines for psychedelic-assisted therapy, and finally therapeutic effects; focusing on psychedelic-assisted therapy in the treatment of end-of-life distress in cancer patients, depression, substance dependence and abuse disorders, and post-traumatic stress disorder. The therapeutic potential's of psychedelic-assisted therapy, as demonstrated in case studies and clinical trials were reduced to two generally observed therapeutic potentials: 1) psychedelic-assisted therapy can be effective in treatment resistant populations, and 2) psychedelic-assisted therapy seems to have potentials to be more effective than available, conventional therapies. Considering these potentials, and the current social, political and clinical climate, it could seem that the potential uses of psychedelics as adjuncts to evidence-based therapies could contribute to innovation within the existing psychiatric framework. How and in what way, remains to be seen as the psychedelic research moves closer to the doorstep of clinical practice.

# Innholdsfortegnelse

<b>1 Introduksjon</b> .....	5
<b>1.2 Historisk gjennomgang</b> .....	6
<b>1.3 Begrepsavklaring</b> .....	10
<b>1.4 Innkretsing og problemformulering</b> .....	12
<b>2 Metodologiske overveielser</b> .....	13
<b>2.1 Vitenskapsteoretisk beveggrunn</b> .....	14
<b>2.2 Litteratursøk og dataseleksjon</b> .....	16
<b>2.3 Oppgavens utforming</b> .....	17
<b>3 Nevrofenomenologiske aspekter</b> .....	18
<b>3.1 Agonistiske virkninger på 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer</b> .....	19
<b>3.2 Frigjøring av nevrohormonene serotonin, dopamin og noradrenalin</b> .....	20
<b>3.3 Antagonistiske effekter ved NMDA-reseptorer</b> .....	21
<b>3.4 Nevroplastiske effekter</b> .....	21
<b>3.5 Endret aktivitet og konnektivitet</b> .....	23
<b>3.6 Forklaringsmodell: REBUS</b> .....	24
<b>4 Psykologiske og subjektive effekter</b> .....	26
<b>4.1 Mystiske opplevelser</b> .....	27
<b>4.2 Ego oppløsning</b> .....	28
<b>4.3 Sosial og emosjonell kognisjon</b> .....	29
<b>5 Oppsummering</b> .....	30
<b>6 Trygghet, bivirkninger og negative reaksjoner</b> .....	32
<b>6.1 Retningslinjer for psykedelisk terapi</b> .....	34
<b>7 Terapeutiske effekter</b> .....	36
<b>7.1 Affektive lidelser</b> .....	36
<b>7.1.1 Kreftrelatert psykisk lidelse</b> .....	37
<b>7.1.2 Depresjon</b> .....	42
<b>7.2 Avhengighet- og misbrukslidelser</b> .....	51
<b>7.2.1 Patofysiologisk beveggrunn</b> .....	51
<b>7.2.2 LSD i behandling av avhengighets- og misbrukslidelser</b> .....	53

7.2.3 Psilocybin i behandling av avhengighets- og misbrukslidelser .....	54
7.2.4 Ketamin i behandling av heroinavhengighet.....	55
7.2.5 Terapeutiske potensialer og implikasjoner.....	56
7.3 Post traumatisk stresslidelse (PTSD) .....	57
7.3.1 Patofysiologisk beveggrunn.....	58
7.3.2 MDMA i behandling av PTSD.....	59
7.3.3 Terapeutiske potensialer og implikasjoner.....	60
7.4 Oppsummering.....	61
8 Diskusjon .....	62
8.1 Hva er de terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi? .....	66
8.2 Implikasjoner for klinisk praksis .....	68
10 Konklusjon.....	70
12 Referanseliste.....	72

# 1 Introduksjon

Jeg har bemerket, at nyhets- og folkemunnsomtalen av psykedeliske stoffer (i hvertfall etter min oppfattelse), den siste tiden er blitt mer fremtredende i det offentlige rom enn tidligere. Videre, biter jeg merke i at min bevissthet omkring psykedelika som LSD, fleinsopp og MDMA, den siste tiden har beveget seg fra å være innebærende konnotasjoner til The Beatles, Vietnamkrigen og peace-signs, til å benevne fagtermer og forskningsområder som i større grad virker nærliggende min valgte studieretning og fremtidige profesjon som psykolog, og jeg undrer meg over hvordan denne utviklingen er funnet sted.

I de innledende fasene av denne avhandlingen, surfet jeg internettet for svar på min undren. Et kjapt, innledende Google søk på medieomtalte begreper som “psychedelic underground”, “magic mushrooms” og “microdosing” frembringer et stort antall nyhetsartikler publisert innenfor de siste årene, blant andre i store mediehus som The New York Times (USA), The Guardian (UK), Aftenposten (NO) og DR (DK). Her fant jeg omtaler om psykologer og annet helsepersonell, men også lekfolk, som tilbyr behandling med psykedeliske stoffer “under radaren” (*Norsk Rikskringkasting*, 2021), psykiatriske pasienter som betegner disse behandlingene som transformative for deres psykiske helse på måter hvor konvensjonelle behandlinger ikke har lyktes, og at det var desperasjon som ledet disse individene til å oppsøke den ulovlige psykedeliske undergrund (*The Guardian*, 2021). Det ses også beskrivelser av den stadig voksende mikrodoseringstrenden i særlig USA (*The New York Times*, 2022).

Min første reelle, empiriske introduksjon til psykedelisk terapi var imidlertid gjennom et foredrag arrangert av Norsk Psykedelisk Vitenskap, med kanadiske Dr. Anne Wagner om potensialene av MDMA-assistert parterapi for PTSD (tirsdag 9. mars 2021, webinar). Nysgjerrigheten for psykedelika-assistert terapi hadde allerede fått feste i bakhodet over en lengre periode, men det var dette foredraget som for alvor åpnet øynene mine opp for at det faktisk virket å finnes jordnære potensialer for kliniske intervensjoner med psykedelika som veiledende element.

Parallelt med dette, har verden vært knelet av COVID-19 pandemien, og somatiske, så vel som psykiatriske sengeplasser har vært rapportert overfylte de siste to årene. Verdens Helse Organisasjon (WHO) anslår at helsemyndigheter og systemer verden

over ikke tilstrekkelig dekker gapet mellom etterspørsel og behov, og at tilgjengelige tilbud for den stadig voksende populasjonen psykisk hjelpetrengende ikke var dekkende, også i tiden før pandemien (World Health Organization, 2019). Med dette, undres jeg over hvorvidt psykisk helsevern er i behov for reform, og hvorvidt psykedelika-assistert terapi kan iverksettes som et koeksisterende tilbud til konvensjonelle behandlingsmetoder, på bakgrunn av en overvekt av positive, subjektive vitnesbyrd i media, samt håpefulle forskningsmiljøer. Denne undren bremses imidlertid av kjensgjerningen om psykedeliske stoffers juridiske status – de er ulovlige.

For å forstå den ovennevnte personlige, sosiale, samfunns- og forskningsmessige utviklingen av psykedeliske stoffers tilstedeværelse på 1960 og 70-tallet, den tilsynelatende forsvinningen av samme i de etterfølgende tiår, samt gjenoppstandelsen i moderne tid, vil det i de neste avsnitt foretas en historisk gjennomgang (1.2), som vil munne ut i en innkretsing og problemformulering (2.2) for dette kandidatspesialet.

## **1.2 Historisk gjennomgang**

Psykedeliske stoffer har blitt brukt av urbefolkninger og tidlige sivilisasjoner i religiøs og rituell praksis i århundrer (Nichols, 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Johnson et al., 2008; Marks & Cohen, 2021). Urfolk-kulturer anser psykedeliske planter og sopparter som værende av gudommelig herkomst, og har blitt brukt i overgangsritualer eller for å tilveiebringe spådom og spirituell helbredelse (Johnson et al., 2008). Psilocybin sopp, peyote kaktus, ayahuasca og andre psykedeliske stoffer har stadig en sentral rolle i spirituelle og religiøse samfunn, hvilket har gitt dem beskyttelse til bruk under religionsfriheten, selv i land hvor stoffene ellers er ulovliggjort (Garcia-Romeu & Richards, 2018).

Den første vestlige interessen for psykedeliske stoffer kan imidlertid omtrentlig dateres til slutten av det nittende- og begynnelsen av det tjuende århundre, da virkestoffet *meskalin* for første gang blir oppdaget i peyote kaktusen (Pilecki et al., 2021). Det ble observert at meskalin kunne indusere psykoselignende tilstander, og

hadde strukturelle likheter med det naturlig forekommende kjemikalet noradrenalin, hvilket ledet til nye postulatet om de underbyggende nevrobiologiske aspektene av schizofreniske symptomer (Majić et al., 2015). Imidlertid, var det den noe utilsiktede oppdagelsen av de psykoaktive effektene av *lysergic acid diethylamide* (LSD) av den sveitsiske kjemikeren Albert Hoffman i 1943, som for alvor skulle sette psykedeliske stoffer på den forskningsmessige dagsorden (Nichols, 2016; Pilecki et al., 2021; Garcia-Romeu & Richards, 2018).

LSD ble av produsenten Sandoz fritt distribuert til vestlige forskningsmiljøer (Garcia-Romeu & Richards, 2018), og 1950- og 60-tallet så følgende en markant økt interesse for den psykedeliske tilstand og de tilknyttede terapeutiske potensialene for behandling av psykiske lidelser (Garcia-Romeu & Richards, 2018; Pilecki et al., 2021; Vollenweider & Preller, 2020). Den utbredte forskningsinteressen for LSD ledet blant annet i 1953 til oppdagelsen av serotonin, og dens rolle i nevrokjemi og mental funksjon i pattedyrhjernen (Garcia-Romeu & Richards, 2018; Nichols, 2016).

Forskning på klassiske psykedeliske stoffer som LSD (*lysergic acid diethylamide*), og psilocybin (*phosphoryloxyN,N-dimethyltryptamine*) fokuserte på stoffene i stringens med psykoterapi i psykolytiske (lavdose) og psykedeliske (lav-til-høydose) kliniske forsøk, og omfattet et emnefelt på over tusen vitenskapelige artikler, med undersøkelser av rundt førtitusen subjekter (Vollenweider & Preller, 2020; Nichols, 2016). De tidlige kliniske studiene av psykedelika-assistert terapi antydte effekt og bemerkningsverdige potensialer for især behandling av stemnings- og eksistensielle lidelser ved livstruende sykdom, og avhengighets- og misbruksdiagnoser (Kvam et al., 2018; Nichols, 2016; Krebs & Johansen, 2012; Grof et al., 1973; Bogenschutz, 2015; Majić et al., 2015). Studiene var dog preget av metodologisk inkonsistens, og regnes etter moderne standarder svekket, hva angår konklusjoner om terapeutiske effekter (Garcia-Romeu 2018; Vollenweider & Preller, 2020; Majić et al., 2015).

Innlemmelsen av psykedeliske stoffer på den forskningsmessige dagsorden, ledet i sin tur også til utbredt rekreasjonsbruk. Lekmannserfaringene med psykedeliske stoffer inspirerte utviklingen av motkulturen, og ledet til anti-krig politisk diskurs og hippiebevegelsen på 1960-tallet (Pilecki et al., 2021; Nichols, 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018). Kreftene fra motkulturen, og psykedelikas sentrale rolle i utviklingen derav, ledet i 1970 til politiske vedtak i form av endring av stoffenes

juridiske status til Schedule 1 under den amerikanske Controlled Substances Act, hvilket videre påvirket internasjonal lovgivning under FNs Convention on Psychotropic Substances i 1971 (Kvam et al., 2018; Nutt et al., 2013).

På midten av 1970-tallet ble empatogenet *3,4-methylenedioxymethamphetamine* (MDMA) oppdaget og introdusert til kliniske miljøer som adjunkt til psykoterapi (Nutt et al., 2013; Danforth et al., 2016; Mithoefer et al., 2011). Dog møtte også dette stoffet omsider kulturell og politisk motstand, hvilket ledet til at MDMA, lignende de klassiske psykedeliske stoffene, også ble omfattet av The Controlled Substances Act og klassifisert som et Schedule 1 rusmiddel i 1985 (Pilecki et al., 2021; Phelps, 2017). Denne klassifiseringen gjorde klassiske psykedeliske stoffer og tilknyttede sentralstimulerende rusmidler, som de siste tiårene hadde bidratt til store vitenskapelige fremskritt og fremtidsentusiasme, ulovliggjort på bakgrunn av deres vurderte, manglende medisinske fordeler, og psykedelisk forskning gikk med dette i dvale (Nichols, 2016; Pilecki et al., 2021; Carhart-Harris & Friston 2017; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Kvam et al., 2018; Nutt et al., 2013; dos Santos et al., 2021).

Ketamin ble på 1960-tallet introdusert som et anestetisk legemiddel for å erstatte sin forgjenger *phencyclidine*, dog ble det rapportert uvanlige bivirkninger i form av dissosiative og hallusinerende tilstander, lignende mystiske opplevelser som observert i tilstander fremkalt av klassiske psykedelika (Dore et al., 2019). Selv om ketamin primært ble brukt i bedøvelsesshenseende, ble det rapportert at stoffet også hadde potensialer for antidepressive effekter, og at disse kunne ansføres stoffets psykedeliske egenskaper (Dore et al., 2019). Ketamin ble aldri omfattet av samme juridiske inngripen som de klassiske psykedelika og MDMA, dog ble forskningen på de terapeutiske potensialene av ketamin bremsset av økt, ukontrollert rekreasjonsbruk, og den følgende politiske og kulturelle avskrekkelsen fra psykedeliske stoffer (Dore et al., 2019; Nutt et al., 2013).

Etter en lang periode med psykedelisk forskning nedsatt på sparebluss, har moderne forskningsmiljøer fornyet interessen for psykedelika, og gjenopptatt bestrebelsene fra sine forgjengere. I 1986 stiftet Rick Doblin Multidisciplinary Association of Psychedelic Studies (MAPS), og i 1993 gikk kollegaene David Nichols, George Greer, Dennis McKenna, Mark Geyer og Charles Grob sammen om The Heffter



Research Institute (Phelps, 2017, p. 454). Samtidig, i 1990, hadde den amerikanske regjeringens forskrifter omkring psykedelisk forskning sluppet nok opp til at Rick Strassman kunne foreta kliniske studier på DMT (N,N-dimethyltryptamine) (Strassman et al., 1994; Phelps, 2017). Liester, Grob, Bravo og Walsh (1992) publiserte rundt samme tid positive data samlet fra subjektive opplevelser av 20 psykiatere som hadde tatt MDMA som en del av deres studie (Phelps, 2017, p. 454), og de to amerikanske instansene National Institute on Drug Abuse og Food and Drug Administration (FDA) uttrykker parallelt at klinisk forskning på psykedeliske stoffer kunne gjenstartes (Phelps, 2017, p. 454).

Kombinasjonen av disse forsiktige forskningsmessige og politiske stegene omkring 1990, samt MAPS og Heffters tilveiebringelse av ny psykedelisk forskning, igangsatte *den psykedeliske renessanse* (Majić et al., 2015; Phelps, 2017; Nutt et al., 2013, Nichols, 2016; Sessa, 2018). Denne gangen var det ønskelig å lære av fortidens feiltrinn, ved å fokusere forskningen på psykedeliske stoffer som hadde demonstrert de beste forutsetningene for klinisk effektivitet, og som var mindre tynget av kulturelle, negative konnotasjoner (Phelps, 2017). De metodiske kvalitetsstandardene ble forbedret, og nyvinninger innen nevro-imaging ble en viktig bidragsyter i bestrebelsen etter å avdekke underliggende nevrofenomenologiske aspekter av psykedeliske tilstander (Majić et al., 2015; Nichols, 2016; Sessa, 2018). Den nyere psykedeliske forskningen har satt søkelys på effektiviteten av psykedelika i behandling av en rekke psykiatriske diagnoser, som avhengighets- og misbrukslidelser (Johnson et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015), PTSD (Mithoefer et al., 2011, 2013), angstlidelser (Grob et al., 2010; Danforth et al. 2016; Gasser et al., 2014; Moreno et al., 2006) og depresjon (Carhart-Harris et al., 2016; Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016; Dore et al., 2019).

Nylig har FDA betegnet MDMA-assistert psykoterapi for PTSD, og psilocybin for behandlingsresistent depresjon som *Breakthrough Therapies* (Doblin, Christiansen, Jerome & Burge, 2019). MAPS foretar i skrivende stund fase 3 kliniske studier på MDMA-assistert psykoterapi for alvorlig posttraumatisk stresslidelse, og psilocybin som behandlingsagent i kliniske studier for alkoholbrukslidelse, alvorlig depresjon og behandlingsresistent depresjon (Gorman, Nielson, Molinar, Cassidy & Sabbagh, 2021; Doblin, et al., 2019). Videre, er også ketamin, et lovlig, reseptbelagt

dissosiativt anestetisk middel, undersøkt og anvendt i behandling av depressive lidelser (Dore et al., 2019; Gorman et al., 2021, Doblin et al., 2019).

Den vitenskapelige og kulturhistoriske utviklingen av psykedelika i behandling av psykiske lidelser har vært preget av metodologisk svake rammebetingelser, politisk og kulturell avskrekkelse og juridisk inngripen. Det er dog, på bakgrunn av bestrebelsler av et hengivent forskningsmiljø, igjen åpnet for forskning på området. Det postuleres et paradigmeskifte innen psykiatrisk forskning og klinisk praksis fra flere psykedeliske forskningshold hvor de *terapeutiske potensialene* av psykedelika i konjunksjon med evidensbaserte terapiformer fremheves som lovende og klinisk relevante (Majic et al., 2015; Nichols, 2016; Ly et al., 2018; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Pilecki et al., 2021; Nutt, 2019). Dog gjenstår det stadig politiske, kulturelle og juridiske barrierer, formert ved den psykedeliske spedbarnsalder, dog stadig gjeldene i samtiden, som skal overkommes før psykedeliske stoffer kan anføres koeksisterende med gjeldende, konvensjonelle behandlingsformer.

### 1.3 Begrepsavklaring

Jaffe (1990) beskriver psykedelika som stoffer innehavende kapasiteter som gjør dem særlig adskillelige fra andre klasser av medisiner:

...the feature that distinguishes the psychedelic agents from other classes of drugs is their capacity reliably to induce states of altered perception, thought, and feeling that are not experienced otherwise except in dreams or at times of religious exaltation. (Jaffe, 1990, i: Nichols, 2016, p. 265).

Disse stoffenes særegenhet bunner i kapasitetene for indusering av unike, endrede bevissthetstilstander, som i de tidlige observasjoner, ble beskrevet som psykoselignende (Nichols, 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Majić et al., 2015). Senere anskuelser bestemte at psykosmodelleringen av endrede bevissthetstilstander under psykedelika ikke var høvelig redegjørende, og termen *hallusinogen* ble introdusert (Nichols, 2016). Dette begrepet brukes stadig i mange vitenskapelige publikasjoner, og ses sammenfallende med det mer allment kjente

begrepet *psykedelika*, “mind-manifesting”, som ble formulert av Humphrey Osmond i 1957 (Nichols, 2016, p. 265).

I denne avhandlingen er det vurdert at termen *psykedelika* er best redegjørende for interessefeltet, da denne konseptualiseringen observeres med størst hyppighet i vitenskapelige artikler hvor psykoaktive stoffer brukes som adjunkt til terapi. Psykedelika-assistert terapi vil være oppgavens hovedfokus, og det ses med dette relevant og høvelig å benytte seg av et begrep som både reflekteres i overvekt i litteraturen, samt på folkemunne, i bekjentgjørelsen av emnefeltet. På den annen side, har hallusinogen offere blitt brukt i vitenskapelig henseende hvor flere grupper psykoaktive stoffer grupperes sammen (Nichols, 2016), hvilket er tilfellet i denne oppgaven (se: argumentasjon for inkludering av MDMA og ketamin (1.3)).

Det vurderes imidlertid at oppgavens overordnede søkelys på terapeutiske aspekter og psykedeliske og psykoaktive stoffers rolle i disse, gjør bruken av *psykedelika*-assistert terapi mer høvelig, da denne termen ses mest brukt i henseende med klinisk praksis i pensumlitteraturen. I tilfeller hvor hallusinogen brukes i teksten, vil dette være redegjørende for fenomenologiske beskrivelser og nevrobiologiske effekter av stoffer som ikke anses som værende *klassiske psykedelika*, i tilfeller hvor disse gruppene sammenstilles. I de neste avsnitt vil en mer inngående kategorisering av de gjeldende stoffer redegjøres.

Psykedeliske stoffer betegnes som semi-, syntetiske eller naturlig forekommende stoffer med psykoaktive egenskaper (Nichols, 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018). De *klassiske psykedelika* deles strukturelt inn i to klasser av alkaloider: tryptaminene, som inkluderer psilocybin (utvunnet fra *Psilocybe* fra fleinsopp og andre sopparter), det semi-syntetiske lysergic acid diethylamide (LSD), og DMT (ekstrakt fra urtedrikken ayahuasca), og gruppen fenetylaminer, som meskalin (fra peyote kaktusen) (Johnson et al., 2008). Klassiske psykedelika har sine primære effekter på menneskehjernen gjennom agonist aksjon ved 5HT<sub>2A</sub> reseptorer (Johnson, et al., 2008; legg på flere kilder), hvilket kan produsere omfattende endringer i bevissthetstilstander (Pilecki, et al., 2021). Andre klasser av stoffer med lignende effekter inkluderer empatogenet 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), som både stimulerer frigivelsen av serotonin, dopamin og noradrenalin, og hemmer opptak derav, og dissosiative anestetikum som ketamin, som produserer

sine hovedeffekter ved glutamatergisk N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptor agonisme (Garcia-Romeu & Richards, 2018).

Av hensyn til denne avhandlingen, inkluderes også MDMA og ketamin under paraplybetegnelsen “psykedelika”, da disse anses særlig relevante og aktuelle i behandlingen av avhandlingens avdekking av implikasjoner for klinisk praksis, med hensyn til de pågående, nærliggende kliniske forsøkene som også inkluderer disse som farmakologisk agent i behandling av psykiske lidelser (Doblin et al., 2019). Det vil i deler av oppgaven nødvendigvis skilles mellom nevrobiologiske og subjektive effekter av de klassiske psykedelika og andre hallusinogene stoffer som MDMA og ketamin, der adskilt kategorisering er nødvendig.

## **1.4 Innkretsing og problemformulering**

De ovenstående avsnitt har redegjort for den historiske utviklingen, og den dagsnære forskningsmessige forankringen av psykedelika-assistert terapi. Det vurderes at denne avhandlingen vil trenge å benytte seg av forutgående empiriske og kliniske tradisjoner i behandlingen av moderne forskningsbestrebelsler og sosiale og politiske tendenser. Samtidig, synes det nødvendig å gjennomgå hvilke empirisk rotede kliniske potensialer psykedeliske stoffer forsyner som adjunkter til terapi. Et fremtidsperspektiv synes også høvelig, da det kan antas at en eventuell implementering av psykedelika-assistert terapi i en moderne klinisk kontekst, vil kunne medføre store endringer i klinisk praksis.

Med dette er følgende problemformulering utarbeidet:

*Hva er de terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi, og hvilke implikasjoner kan dette ha for klinisk praksis?*

Den overordnede problemformuleringen er todelt, og vil behandle både forskningsforankrede perspektiver og funn, samt implikasjoner for fremtidig klinisk praksis. Den ses særlig bred, og det vurderes at metoden i denne forbindelse, også bør gjenspeile dimensjonene av problemformuleringen. I det neste kapittel vil de metodologiske overveielser beskrives (2.).

## 2 Metodologiske overveielser

Som det fremgår av problemformuleringens ordlyd, er formålet med denne avhandlingen å undersøke den terapeutiske og kliniske relevansen av psykedelika-assistert terapi. Det vurderes at den psykedeliske renessanse har bidratt til en økt interesse for potensialene for anvendelse av psykedeliske stoffer i behandlingsøyemed, hvilket reflekteres i den stadig voksende empiriske litteratur, med spennvidde over en bred fane helsefaglige miljøer og disipliner. I denne avhandlingen, ønskes nettopp denne forskningsmessige interesse sammenstilt og utforsket i kontekst av mindre definerte, dog observerte tendenser i samtidens tilnærming til psykisk helsevern for en stadig voksende populasjon hjelpetrengende. Det postuleres at dagens konvensjonelle behandlingstilbud i en viss utstrekning kan tjenes av implementering av psykedelika-assisterte terapiformer, og det søkes med denne avhandling å avdekke hvordan bruk av psykedeliske stoffer som adjunkt til terapi kan være en fremtidig klinisk bidragsyter.

Forskningsspørsmålet er i sin formulering *fremtidsalluderende*; begrensningene av psykedelikas nåværende juridiske status, vanskeliggjør besvarelsen av problemformuleringens siste del om *klinisk praksis*. Psykedelika-assistert terapi er stadig i sin spede begynnelse, hva angår manglende utbredt praktisk anvendelse og klinisk erfaring utenfor det kliniske forskningsmiljø. Med dette vurderes det at besvarelsen av problemformuleringen i siste ende vil kreve fortolkning i postulatene om fremtidig klinisk praksis, beroende på fortidens utviklingshistorie og samtidens forskningsmessige bestrebelser og behandlingmessige tendenser. Avhandlingen vil med dette tjenes av en anskuelse av problemformuleringen som et bredt, mangefasettert forskningsspørsmål med nødvendig utdypelse, samt integrering av et mangfold av forståelser. For at avhandlingen skal kunne munne ut i et mulig fremsyn for den kliniske nytteverdien av psykedelika-assistert terapi, må problemformuleringen behandles ut fra både den teoretiske, empiriske, historiske, og samtidige kliniske kontekst.

Videre tilnærmer problemformuleringen seg undrende og åpen til interessefeltet, hvilket reflekterer min personlige stillingtagen som både undersøker og student. Min

interesse, og følgende valg av emne for min avsluttende kandidatavhandling, bygger på en noe begrenset forkunnskap om psykedeliske stoffers bruk i behandling av psykiske lidelser, og en voksende nysgjerrighet for fagområdet. Som en del av den nye generasjonen klinikere, som nå står på det siste, endelige springbrettet inn i en karriere som psykolog, anser jeg kandidatspesialet som en mulighet for å berike min utdanning. Jeg har med dette valgt psykedelisk-assistert terapi som emne, da jeg anser dette som et relevant, oppsiktsvekkende, progressivt, og mulig banebrytende område innen psykisk helsefaglig arbeid – et område som kanskje vil vokse frem parallelt med min praktisering som psykolog.

Både som undersøker og student, vurderes det at avhandlingen vil tjenes av en metodisk bred vitenservervelse, samt en eksplorativ tilgang til forskningsspørsmålet. Den undersøkende, åpne tilgangen vurderes å muliggjøre en helhetlig gjennomgang av et relativt nytt, dog komplekst og flersidig gjenstandsfelt. Videre, synes det fordelaktig å granske den eksisterende teoretiske, kliniske og eksperimentelle litteratur, for å danne grunnlaget for en diskusjon av problemformuleringen mot et fremsyn for psykedelika-assistert terapi i klinisk praksis, som kan bero på, og gi rom for fortolkning.

## **2.1 Vitenskapsteoretisk beveggrunn**

Denne oppgaven er utformet som en teoretisk avhandling, hvor interessefeltet undersøkes med hjelp av utvalgt empiri og teori, hvorpå disse analyseres og diskuteres med henblikk på problemformuleringen. Det er ikke tilstrebet et empirisk prosjekt, men heller en teoretisk gjennomgang, da det forventes at denne tilnærmingen muliggjør en mer uttømmende og bred vitenservervelse, samsvarende med de metodologiske vurderingene som er tatt i utformingen av problemformuleringen (2.).

Innledende metodiske vurderinger inkluderte mulighetene for å utforme et mer systematisk litteraturreview (*Systematic Review*, *Integrative Review*, *Critical Interpretive Synthesis*, bl.a.), da disse sikrer en valid og replikerbar empiriinnsamling og anskuelse, hvilket gjør avhandlingen empirisk rota og øker dens generaliserbarhet

(Flemming, 2010; Dixon-Woods, 2006; Watson & Webster, 2020). Det ble imidlertid vurdert at systematiske metoder ikke var høvelige for dette prosjekt, da disse undersøkelsesprosedyrene best gjennomføres innenfor et avgrenset område. Det har vært ønskelig, med hensyn på formuleringen av det veiledende forskningsspørsmålet og de tilhørende metodiske rammebetingelser, at gjenstandsfeltet granskes på en mer gjennomgripende måte, og bevarer de undersøkende, åpne og fortolkende dimensjonene av problemformuleringen.

Ovenstående tilgang til forskning virker å reflekteres i den humanistiske disiplin, da det legges til rette for en bredere forståelsesramme, hvor bestrebelsen etter intersubjektivitet og objektive sannheter ikke er i fokus (Collin & Kjøppe, 2014; Rønn, 2006). Humanistisk orientert psykologi er ofte preget av metodepluralisme, og trekker blant annet på metoder fra hermeneutikken – et metateoretisk vitenskapsteoretisk paradigme. Hermeneutikken er en allmenn teori om forståelse og fortolkning innen humanistiske fag, og bygger på et rasjonalistisk synspunkt (Rønn, 2006, p. 89). Hermeneutikken behandler det vitenskapelige arbeid etter en menings- og helhetsorientering, og har sikte på å danne idiografiske forståelser av humane fenomener, gjennom integrering av meningsdannelser av kulturelt betingede helheter (Rønn, 2006, p. 179). Den hermeneutiske metode, trekker på det dialektiske samspillet mellom del og helhet, *den hermeneutiske sirkel*, i sin vitenservervelse og fortolkning derav (Rønn, 2006, p. 180).

For gjeldende prosjekt, synes den humanistisk rotede hermeneutikken å være høvelig beskrivende for oppgavens vitenskapsteoretiske forankring, da problemformuleringen sikter på en anskuelse av den psykedeliske litteratur fra en bred innfallsvinkel, hvor delene av denne brukes til å danne en helhetlig forståelse, fortolkning og fremsyn for klinisk praksis i en kulturhistorisk kontekst. Imidlertid, skal det nevnes at den psykedeliske forskningslitteratur i seg selv er forankret i en bred fane av tverrfaglige vitenskapsteoretiske disipliner, som inkluderer farmakologi, nevrobiologi, nevro-imaging, psykiatri, psykologi og legevitenskap, blant andre. Med dette, kan det late til at den humanistiske disiplin, ikke alene kan redegjøre for de mangfoldige områdene av interessefeltet. I praksis, demonstreres det dog at deler av psykologien nødvendigvis må inndra fagkunnskap fra andre forskningsområder;

psykologiens grense til mer eller mindre nærliggende vitenskapelige områder er flytende (Collin & Kjøppe, 2014, p. 10).

Denne avhandlingen vil gjennomgå litteratur fra både humanistiske og naturvitenskapelige forankrede paradigmer, dog argumenteres det for at oppgavens overordnede metodologi er humanistisk forankret. Dette begrunnes med at implikasjoner for *klinisk praksis* benevnes i problemformuleringen som oppgavens hovedfokus (1.1.). Den behandlingmessige tradisjon bygger på humanetiske prinsipper, regulert av lovverk for å ivareta pasienter og sikre evidensbasert psykologisk praksis (Norsk psykologforening, 1998; 2007). Da klinisk psykologisk praksis bygger på tverrfaglig samarbeid og evidensbaserte retningslinjer, er det logisk å anta at en teoretisk gjennomgang med henblikk på klinisk praksis, vil trekke på en integrert, multidisiplinær teoretisk og empirisk beveggrunn.

Videre, synes det ikke fordelaktig å skille mellom nomotetisk og ideografisk rotet vitenskap, da disse anses integrerte i behandlingen av oppgavens problemformulering. Det argumenteres for at denne avhandlingen både vil være *teorianvendende* og *teoriskapende* (Collin & Kjøppe, 2014), da besvarelsen av forskningsspørsmålet i siste ende vil benytte seg av eksisterende teori og empiri, fortolke denne, og forsyne et fremsyn for potensialene av psykedeliske stoffer i behandling av psykisk lidende pasientgrupper, som kan være handleveiledende for fremtidig klinisk praksis.

## **2.2 Litteratursøk og dataseleksjon**

Vurderingene av metodiske fremgangsmåter for dette studentprosjektet bygger på en bred og eksplorativ tilgang til vitenservervelse, da dette vurderes høvelig anvendelig med hensyn til avhandlingens objektive.

Med hensyn til litteratursøk og dataseleksjon er det benyttet en *eksplorativ metode*. Den eksplorative søkemåte har som formål å tilveiebringe læring gjennom søkingsprosessen, og anvendes til å utforske, oppdage og utbygge viten om nye emner (White & Roth, 2009). Lignende den hermeneutiske sirkel, forutsetter denne



søkemethoden at relevante sammenhenger utforskes gjennom hele søkeprosessen. Da den vitenskapsteoretiske forankringen i hermeneutikken, og bruken av den eksplorative metode for litteratursøk og dataseleksjon forsyner meg som undersøker, og følgelig mitt prosjekt, en friere metodisk prosedyre enn ved systematiske tilganger, har det vært nødvendig å utforme noen egne utvelgelseskriterier som sikrer at den utvalgte teori er relevant og lever opp til en vitenskapelig standard.

Da problemformuleringen er formulert med hensyn på en breddeforståelse av emnet og en senere utmunning i en fremtidsorientert perspektivering med en subjektiv, dog informert forfatterstemme, har det vært viktig å sikre at de inkluderte artiklene er peer-reviewed, publisert i anerkjente vitenskapelige tidsskrifter og at det er benyttet primærkilder. Videre er det utført pilotsøk med forskjellige søkestrenger inkluderende begrepet *psychdelic* og mer spesifikke navngivelser av psykedeliske stoffer (*psilocybin*, *DMT* (ayahuasca), *LSD*, *MDMA*, *ketamine*, osv.) i konjunksjon med *therapy*. I videre skum- og nærlesing av tekster har jeg i tilfeller benyttet meg av snowball-effekten (Zhang et al., 2013), hvor referanselister er undersøkt for relevante artikler.

Med den eksplorative tilnærmingen til litteratursøk, veiledet av de ovennevnte retningslinjer er det vurdert at oppgavens referanse- og pensumliste gir en tilstrekkelig redegjørelse av det psykedeliske forskningsfelt, hva angår besvarelse av problemformuleringen. Det tas imidlertid høyde for at relevant litteratur kan være utelatt, da oppgavens interessefelt er særlig bredt og komplekst, og kan komme i fare for å bli overveldende. En uttømmende litteraturgjennomgang er ytterligere vanskelig gjort av tidsrammen og sidetallsbegrensningene en er underlagt ved utarbeidelsen av et studentprosjekt. Dog er det gjennom den eksplorative metode foretatt gjennomgang av store deler av den eksisterende litteratur, og deretter tilstrebet innsamling av et tilstrekkelig redegjørende bakteppe for oppgaven.

### **2.3 Oppgavens utforming**

Oppgaven veiledes av den overordnede problemformulering, og vil inndeles i kapitler, som tar for seg tilknyttede emner og relevant bakgrunns litteratur. På denne måten vil

avhandlingen kunne ta for seg flere deler av den psykedeliske litteratur, da kapitteinndelingen, og den generelt eksplorative og hermeneutiske tilgang, vil muliggjøre en dyptgående iakttagelse av den eksisterende empiri, samt forsyne et bredt innsyn for emnefeltet. Avsluttende vil kombinasjonen av vitenservervelsen fra disse kapitlene, brukes til å besvare problemformuleringen, som i sin tur inngår i et større fremsyn for psykedelika-assistert terapi i klinisk praksis.

Mer spesifikt inndelt, vil kapittel (3.) ta for seg de nevrofenomenologiske aspekter, kapittel (4.) behandler subjektive og psykologiske effekter, og kapittel (5.) vil oppsummere disse. Videre, vil kapittel (6.) ta for seg trygghet, bivirkninger og negative reaksjoner, og kapittel (7.) vil kaste et blikk på de terapeutiske effektene av psykedelika-assistert terapi. Avsluttende, vil det i kapittel (8.) foretas en diskusjon, og besvarelse av problemformuleringen, og en konklusjon vil presenteres i kapittel (10.).

### **3 Nevrofenomenologiske aspekter**

Som nevnt i tidligere kapitler, har den psykedeliske interesse på nytt fått fotfeste innen eksperimentelle og kliniske miljøer. Den tidlige forskningen på psykedeliske tilstander og effekter derav, bar preg av eksplorative metoder, observasjonsbaserte funn og anekdotiske teoridannelser (Garcia-Romeu & Richards, 2018; Vollenweider & Preller, 2020; Majić et al., 2015). Den moderne forskning har motsatt fordelen av nevro-imaging, som har vist seg som en nyttig bidragsyter for mer dybdegående forståelser av nevrale korrelater for den psykedeliske opplevelse, samt øvrige effekter på hjernen (Doblin et al., 2019, Vollenweider & Preller, 2020). I det neste kapittel vil henholdsvis nevrofenomenologiske og -biologiske egenskaper redegjøres for de klassiske psykedelika (3.1), MDMA (3.2), og ketamin (3.3). Videre vil nevoplastiske effekter (3.4), endret aktivitet og konnektivitet (3.5), samt en bærende forklaringsmodell for psykedelikas effekter på hjernen (3.6) presenteres.

### 3.1 Agonistiske virkninger på 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer

Felles for de ovennevnte stoffer er deres evne til å indusere “altered concious states”. I tilfellet av de klassiske psykedeliske stoffene muliggjøres dette av deres agonistiske eller delvis-agonistiske effekter ved primært 5-hydroxytryptamine (serotonin) reseptor type 2A i hjernen, og deres evne til å øke aktiviteten ved disse bindingsstedene (Kvam et al., 2018; Vollenweider & Preller, 2020; Nichols, 2016). Agonistisk eller delvis agonistisk aktivitet ved serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptoren er nødvendig for psykedeliske effekter, og det observeres ingen psykoaktive effekter ved blokkering av disse reseptorene med antagonist ketanserin (Vollenweider & Preller, 2020). For å determinere psykedeliske stoffers påvirkning på hjernen, har det vært et åpenbart objektiv for nevro-imaging studier å undersøke hjerneregioner hvor denne reseptoren forekommer.

I den menneskelige hjerne, er distribusjonen av 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer generelt hyppigst forekommende i kortex (Nichols, 2016). 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer ses tydelig uttrykt i apikale dendritter ved lag 5 pyramidiske nevroner i kortex og prefrontal kortex, en mindre andel ses uttrykt presynaptisk på talamokortikale afferenter mot neokortex, og det ses også reseptorhubs i inhibitoriske GABA-ergiske internevroner i kortex og subkortikale regioner (Vollenweider & Preller, 2020). PFC er området i hjernen hvor sensorisk informasjon og affektiv output fra de limbiske områder treffes, hvilket inngår i høyere kognisjon og skaper den subjektive fornemmelsen av bevissthet omkring en selv og ens omkrets (Nichols, 2016). PFC koordinerer komplekse kognitive og affektive funksjoner, og har tilknytninger til neokortikale, subkortikale og limbiske strukturer (Nichols, 2016). Det at forekomsten av serotoninreseptorområder, hvor klassiske psykedeliske stoffer har sine agonistiske virkninger, er dekkende over kortikale områder, ses konsistent med de kraftige psykoaktive effektene av disse stoffene (Nichols, 2016, p. 300).

LSD har blitt demonstrert å ha en potent effekt på hjernens serotoninssystemer, da stoffet øker globale nivåer av serotonin, og samtidig reduserer nivåer av *acetic acid*, hovedmetabolitten av serotonin (Nichols, 2016). Studier på psilocybin viser at 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer er sentrale i humørregulering og emosjonell ansiktsgjenkjenning hos friske personer, hvilket postuleres å kunne forsyne forklaringsgrunnlag og

kliniske implikasjoner for emosjonell dysfunksjon i psykisk lidende, samt danne et rammeverk for å avgrense mekanismene som underligger psilocybins observerte antidepressive effekter (Komater et al., 2012; Nichols, 2016).

### **3.2 Frigjøring av serotonin, dopamin og noradrenalin**

MDMA er et syntetisk psykoaktivt virkestoff som innehar strukturelle likheter med amfetaminer og psykedeliske fenetylaminer (Danforth et al., 2016), og klassifiseres som et entaktogen eller empatogen grunnet dets empatifremmende egenskaper (Feduccia et al., 2019). MDMA stimulerer frigjøring av serotonin, noradrenalin og dopamin, og kan virke direkte på adrenerge, kolinerge og serotonerge reseptorer, ved å reversere membranbundne transportproteiner og hemming av gjenopptak i mesolimbokortikale kretsløp (Feduccia et al., 2018). MDMA øker nivåene av nevrohormonet oksytocin, en effekt som sannsynligvis medieres gjennom direkte eller indirekte virkning på 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub> og 5-HT<sub>4A</sub>-reseptorer, samt nivåer av prolaktin, arginin vasopressin (AVP), adrenokortikotrofisk hormon (ACTH) og kortisol (Feduccia, et al., 2019). Nevro-imaging studier har funnet at MDMA ytterligere reduserer aktivitet i amygdala og prefrontal cortex (Danforth et al., 2016; Feduccia et al., 2019).

Det beskrives at MDMA's sammensatte farmakologiske profil tilveiebringer ulike positive effekter på affekt og kognisjon i menneskehjernen; aktivering ved 5-HT<sub>1A</sub> reseptorer stimulerer forhøyet positivt stemningsleie, nytenkning tilveiebringes via 5-HT<sub>2A</sub>-aktivitet, økte dopamin- og noradrenalin nivåer stimulerer økt motivasjon, og oksytocinfrigjøring øker empati og medmenneskelig nærhet, da dette hormonet blant annet assosieres med infantil tilknytning og sosial tilhørighet (Sessa, 2018; Danforth et al., 2018). Oksytocinøkning demper også amygdala respons på angstfremkallende stimuli (Danforth et al., 2018).

### **3.3 Antagonistiske effekter ved NMDA-reseptorer**

Ketamin er et blandingsstoff, bestående av like mengder av to speilbildeisomerer: esketamin og arketamin. Begge speilbildeisomerer har antagonistiske effekter ved NMDA-reseptorer innad i glutamat neurotransmitter matriser, dog betegnes esketamin å være en mer potent NMDA-antagonist og dissosiativt hallusinogen (Hashimoto, 2019; Dore et al., 2019; Fond et al., 2014). Basert på dyremodeller, er det antatt av ketamin-indusert synaptisk potensering og proliferering spiller en vesentlig rolle i stoffets antidepressive effekter (Dore, et al., 2019). I behandling av depressive psykiske lidelser, har esketamin (ketamin) blitt utviklet til et antidepressivt middel til intravenøs administrering og som nesespray (Hashimoto, 2019; Dore et al., 2019). Ketamin har også effekter på andre neurotransmitter systemer, og påvirker kolinergiske, monoaminergiske, kappa opioid, og GABA-ergiske funksjoner, i en antatt nedadstrømmende virkning på AMPA-reseptorer, følgende av oppregulering av hjerneavledet nevrotopisk faktor (Brain derived neurotropic factor). Nyere forskning peker på at ketamin også hemmer deler av det limbiske system, heriblant den laterale habenula, og at denne mekanismen også kan være involvert i ketamins antidepressive effekter (Dore et al., 2019; Fond et al., 2014).

Ketamin er det eneste lovlige stoffet på markedet i dag, og er ved høye doser et sterkt anestetikum. Ketamin er ett av to intravenøse generelle bedøvelsesmidler som er inkludert i World Health Organization's Model List of Essential Medicines (2017). Stoffet har imidlertid også demonstrert potensiale som et hurtigvirkende antidepressivt middel, og disse effektene tilskrives stoffets NDMA-resepoter antagonisme og de følgende effekter på nevroplastisitet (Dore et al., 2019).

### **3.4 Nevroplastiske effekter**

Videre er aktiveringen av 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer vist å promotere nevroplastiske tilpassinger, som har blitt foreslått å underligge psykedeliske stoffers observerte potensialer for symptomlindring i psykiatriske lidelser (Ly et al., 2018; Vollenweider & Preller, 2020; Catlow et al., 2013). Det er funnet at LSD øker nivåer av glutamat

og hjerneutledet nevrotropisk faktor (BDNF) i rottekortex, hvilket forsyner hypotesen om at psykedelika befordrer neuroplasticitet gjennom en glutamatdrevet økning i AMPA reseptor aktivering. AMPA reseptor aktivering har blitt vist å følge frigjøring av BDNF, hvilket i sin tur er vesentlig i nevralt remodellering assosiert med læring og hukommelse i både dyr og mennesker (Vollenweider & Preller, 2020). Nylige dyreforsøk viser at psykedelika inducerer både strukturelle og funksjonelle endringer i kortikale nevroner *in vitro* og *in vivo*, i mus (Ly et al., 2018).

Disse endringene inkluderer økt synaptisk regenerering, hvilket virker mediert gjennom aktivering av 5-HT<sub>2A</sub> reseptor, tyrosin reseptor kinase B (TRKB) og rapamycin i pattedyrhjernen (mTOR-signalling pathways) (Vollenweider & Preller, 2020; Ly et al., 2018). Studier på mus har videre vist at stimulering av postsynaptiske 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer stimulerer synaptisk plasticitet via AMPA reseptoravhengig langvarig depresjon av L5p nevron transmisjon, mens stimulering av presynaptiske 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer i talamokortikale synapser tilveiebringer neuroplasticitet og assosiativ læring via NMDA reseptoravhengige mekanismer (Vollenweider & Preller, 2020). Dyremodeller foreslår at neuroplastiske forandringer og tilpassinger er assosiert med psykedeliske stoffers evne til å redusere frykthukommelse (Catlow et al., 2013; Ly et al., 2018).

Serotonergiske klassiske psykedelika og ketamin innehar evner for robust økning av nevralt regenerering og spindel regenerering både *in vitro* og *in vivo*. Disse endringene i nevralt struktur oppstår sammen med økte antall funksjonelle synapser, som sett ved fluorescensmikroskopi og elektrofysiologi (Ly et al., 2018). De strukturelle endringene etter psykedelikaadministrasjon later å forekomme av stimulering av TrkB, mTOR og 5-HT<sub>2A</sub> signaliseringsbaner, og underbygger de klinisk observerte effektene i behandling av psykiatriske lidelser (Ly et al., 2018). MDMA postuleres også å inneha oxytocin-avhengige potensialer for neuroplasticitet under akutt og subakutt effekt av stoffet (Mitchell et al., 2021)

### 3.5 Endret aktivitet og konnektivitet

5-HT<sub>2A</sub> reseptor aktivering, som beskrevet i ovenstående avsnitt som nøkkelgenskapen ved psykedeliske stoffers nevrobiologiske aktivitet, kan ha nevromodulerende effekter. Disse effektene kan angis som observerte endringer i konnektivitet ved nevro-imaging metoder som fMRI. PFC er kjent for å være en involvert kontrollør av høy-level kognitiv og emosjonell prosessering, samt i dannelsen av en opplevet selvfølelse (Vollenweider & Preller, 2020). Psykedeliske stoffer har blitt observert å tilveiebringe en avbrytelse og frakobling av aktivitetsintegriteten mellom PFC, talamiske og limbiske strukturer, hvilket er blitt assosiert med oppløsningen av selvgrensener og endringer i kognitiv og emosjonell prosessering under psykedeliske bevissthetstilstander. Interessant nok, er også disse strukturene implisert i patofysiologien av en rekke psykiatriske lidelser (Carhart-Harris et al., 2013; Vollenweider & Preller, 2020).

Innad i kortikostriato-talamo-kortikale (CSTC) “feedback loops”, er talamus vesentlig i å bane vei for flyten av intern og ekstern sensorisk og kognitiv informasjon til korteks. Talamisk “gating” er kontrollert av glutamatergiske kortikostriatale og kortiko-talamiske baner som projekterer mot spesifikke og non-spesifikke nuclei av talamus, og er samtidig under modulerende påvirkning fra serotonergiske og dopaminergiske nevroner i *raphe* og *ventral tegmentum*, hvilket følgende har projeksjoner mot CSTC (Vollenweider & Preller, 2020). Med dette, foreslår CSTC modellen at psykedelika forstyrrer og avkobler talamusmodulerte baner ved å stimulere 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer i flere deler av CSTC, hvilket leder til informasjonsovervekt til korteks og følgende avbrytelse av kortiko-kortikal integrasjon. Det er foreslått at disse mekanismene leder til økt sensorisk persepsjon, kognitiv forstyrrelse og ego oppløsning under psykedeliske tilstander (Vollenweider & Preller, 2020).

Videre, viser konnektivitetsanalyser at psykedelika som psilocybin reduserer top-down rettet konnektivitet i amygdala til den primære visuelle korteks under trusselsprosessering, og nedsetter funksjonell konnektivitet mellom amygdala og striatum under prosessering av sinte-ansikter-diskriminasjon. Parallelt vises endringer i stemningsleie etter mikrodosering av LSD korrelert med økt hvilestadium

funksjonell konektivitet mellom amygdala og den frontale korteks (Vollenweider & Preller, 2020).

### **3.6 Forklaringsmodell: REBUS**

Under administrasjon av psykedeliske stoffer later det til at hjernen utforsker et større repertoar av mulige tilstander, hvilket kan antas å underligge et utvidet område av mulige opplevelser. I litteraturen tegnes både mekaniske og fenomenologiske forklaringsmodeller for disse fenomener. I det neste vil det redegjøres for en bærende teori og hypotesedannelse av Carhart-Harris og kollegaer (2014, 2018, 2019), omhandlende psykedeliske stoffers entropiske effekt på hjernen, og hvordan denne kan informere de forskjellige nevrobiologiske effektene som observeres under den psykedeliske tilstand.

Entropi er en dimensjonsløs kvalitet som brukes for å måle uvisshet omkring et systems tilstand, dog kan begrepet også implisere fysiske kvaliteter, hvor høy entropi er synonymt med høy desorganisasjon. I denne kontekst, redegjør entropi for bevissthetstilstander og deres assosierte nevrodynamikker, med særlig søkelys på den psykedeliske tilstand. Den psykedeliske tilstand anses som en primitiv eller primær tilstand av bevissthet som gikk forut for utviklingen av den moderne, modne, menneskelige, alminnelige våkne bevissthet (Carhart-Harris et al., 2014, 2018, 2019). Økt entropi har blitt foreslått som psykedeliske stoffers nevralt etikett (Vollenweider & Preller, 2020), og en sammenslåing av “entropic brain hypothesis” og “free-energy principle” danner sammen forklaringsmodellen “relaxed beliefs under psychedelics (REBUS) and the anarchic brain” (Vollenweider & Preller, 2020; Carhart-Harris et al., 2019).

Basert på neuroimaging data fra undersøkelser på blant annet psilocybin, LSD, DMT og ketamin (Vollenweider & Preller, 2020), argumenteres det for at den definerende karakteristikken ved “primære tilstander” er økt entropi i noen aspekter av hjernefunksjon, sett ved et økt repertoar av tilfeldighet og mangfoldig funksjonell tilknytning i hjernen i den psykedeliske tilstand, i sammenligning med våken bevissthet (Carhart-Harris et al., 2019). Det postuleres at hjernen utviser større



kritikalitet ved primære bevissthetstilstander. Primære tilstander beskrives å befinne seg ved et kritisk punkt i en overgangssone mellom orden og desorganisasjon. Dersom primære bevissthetstilstander er kritiske, kan det late til at alminnelig våken bevissthet undertrykker potensialet for entropi, hvilket i sin tur kan bety at hjernen opererer like under kritikalitet (Carhart-Harris et al., 2019).

Det argumenteres for at undertrykkelsen av entropi i den våkne bevissthet skaper begrensninger for funksjonell tilkobling i hjernens nevralt nettverk og moduler, hvilket er en nødvendig forutsetning for assosierte metakognitive funksjoner, som virkelighetstesting og selvbevissthet (Carhart-Harris et al., 2019; Vollenweider & Preller, 2020). For å tilgå primære tilstander, ses det en nødvendig avkobling av den normalt sedvanlige og organiserte aktiviteten innad i "The Default Mode Network", og dens koblinger til mediale temporale hjernehalvdeler, som inkluderer amygdala, hippokampus og hippokampale strukturer (Carhart-Harris et al., 2019).

DMN regioner vises ved neuroimaging å oppta mer blodsirkulasjon og oksygentilførsel enn andre regioner (Vollenweider & Preller, 2020; Carhart-Harris et al., 2019). Videre er DMN regioner sentre for tett tilkobling i hjernen, hvilket impliserer deres funksjon som tilkoblingssentraler for integrasjon og videreføring av informasjon. DMN anses for å være det høyeste nivået av det funksjonelle hierarki, og den innehar en dirigentfunksjon for global hjerneaktivitet, samt høy-nivå metakognitiv aktivitet som f.eks. selv-refleksjon og "Theory of Mind" (Carhart-Harris et al., 2014, 2018, 2019) Det postuleres at DMN innebærer det en kaller det narrative selvet eller som definert i Freudiansk teori, egoet (Carhart-Harris et al., 2019; Nichols, 2016; Vollenweider & Preller, 2020).

Sekundær bevissthet, den bevissthet mennesker antas å tilgå under alminnelig våken bevissthet, sies å ha utviklet en evne til å undertrykke entropi, og med dette organisere og begrense kognisjon, hvilket argumenteres for å befordre realisme, fremtidsanskuelse, refleksjon og overveielse, og evnen til å overkomme ønske- og paranoid tenkning (Carhart-Harris et al., 2014). Det vises til at psykedeliske stoffer er i stand til å deaktivere eller stilne DMN og nettverkets tilkoblinger til f.eks. PCC og MTL, hvilket tillater andre hjerneregioner å aktiveres og kommunisere på vis som fremstår tilfeldige og divergente (Vollenweider & Preller 2020). Denne prosessen

sies å omprogrammere hjernen og dens potensialer for alternativ bevissthet omkring selvet, natur, relasjoner, bla., som i sin tur kan reprogrammere hjernen ut av dårlige vaner og tankemønstre; psykedelika muliggjør en regresjon til primære bevissthetstilstander, som normalt er kontrollert og undertrykket av DMN, hvilket konstituerer menneskets definisjon av ens selvfortelling og persepsjon (Carhart-Harris et al., 2014, 2018, 2019).

## **4 Psykologiske og subjektive effekter**

De klassiske psykedeliske stoffene behandles ofte under en felles gruppering, da disse både har lignende farmakologiske effekter og sammenlignbare fenomenologiske, subjektive virkninger, som endret visuell persepsjon, affektive endringer, endret tidsopfatning, audiovisuell synestesi, derealisasjon, depersonalisering, samt pseudo-hallusinasjoner (Kvam, et al., 2018, p. 3). Dette understøttes av rapporteringen om at erfarne subjekter har vanskelig for å adskille subjektive opplevelser under LSD, meskalin og psilocybinadministrasjon under blinding forhold (Halberstadt, 2015). På den annen side, rapporteres det at klassiske, serotonergiske psykedelika, NMDA antagonister, psykostimulanter og empatogener produserer kvalitativt forskjelligartede subjektive effekter (Halberstadt, 2015).

Undersøkelser av Abnormal Mental States Questionnaire rateringsskalaer, av Studerus og kollegaer (2010), inkluderte en stor sample av 43 eksperimentelle studier på psykisk sunne deltakere som hadde mottatt psilocybin, MDMA og ketamin. Det ble funnet at MDMA har store effekter på “blissful state”, ketamin har størst økning ved “disembodiment”, og at “complex imagery” og “elementary imagery” påvirkes mest av psilocybinadministrasjon (Halberstadt, 2015; Studerus et al., 2010). Med dette synes det nødvendig i dette kapitlet å redegjøre for empiriske og teoretiske anskuelser av subjektive effekter av klassiske psykedeliske stoffer og andre grupper psykoaktive stoffer, for en helhetlig forståelse av deres psykoaktive kapasiteter og terapeutiske effekter.

## 4.1 Mystiske opplevelser

En av de mest undersøkte kvalitative, subjektive effektene av den psykedeliske opplevelse er det som i litteraturen har blitt beskrevet som dypt meningsfulle, spirituelle opplevelser, konseptualisert som *mystical experiences* (Johnson et al., 2008; Richards, 2017; Ross et al., 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Nichols, 2016). Karakteriseringen av mystiske opplevelser, bygger på kvalitative observasjoner av vitnesbyrd fra personer som har gjennomgått en psykedelisk opplevelse, og innebærer en følelse av enhet, transendens mellom tid og rom, dyptfølt positivt stemningsleie, hellighet, uutsigelighet, og en følelse av absolutt sannhet eller virkelighet (Pahnke et al., 1966; Richards, 2017). Brukere kan oppleve møter med gudommelige og utenomjordiske vesener, oppleve følelser av å inngå i en enhet med naturen og universet, samt gjenoppleve tidligere minner og opplevelser fra ens eget liv (Nichols, 2016).

Ketamin produserer lignende effekter, og beskrives å inneha dissosiative og psykedeliske egenskaper. Lignende den psykedeliske "trip", beskriver brukere utenfor-kroppen-fenomener, sterke visuelle bilder og en dyp, ubeskrivelig innsikt (Feifel, 2016). MDMA effekter rapporteres ofte som følelser av eufori og kjærlighet (Phelps, 2017). Disse mystiske fenomenene av endret bevissthet oppstår hyppigere under kliniske, kontrollerte forhold hvor velforbereidte individer administreres moderate til høye doser av psykedeliske stoffer (Bogenschutz et al., 2015; Griffiths et al., 2006; Johnson et al., 2014; Ross et al., 2016). De mystiske opplevelsene kategoriseres ofte som værende blant et individs mest meningsfulle personlige og spirituelle opplevelser (Nichols, 2016; Phelps, 2017; Feifel, 2016).

Ettervirkninger i kjølvannet av en psykedelisk opplevelse har videre blitt demonstrert veiledende for tilstandsendringer. Fenomenet *psychedelic afterglow* benevnes av flere forfattere, og har blitt beskrevet av Pahnke (1969b) som innebærende følelser av forhøyet og energisk stemningsleie, relativt uforstyrret av bekymringer fra fortiden og av skyldfølelse og angst, samt en forsterket villighet til å inngå i nære interpersonelle relasjoner (Majić et al., 2015). Under afterglow-perioden, som sies å ha varighet på mellom to uker og en måned etter en psykedelisk opplevelse,

rapporteres det at psykoterapeutisk innsats og intervensjon innehar økte kapasiteter (Majić et al., 2015).

Et eksperiment foretatt av Griffiths og kollegaer (2006) hvor forskjellige doser av psilocybin eller den aktive kontrollsubstansen *methylphenidate* ble administrert til 30 sunne subjekter, ble det rapportert av subjektene i psilocybin gruppen, at 58% opplevde fullkomne mystiske opplevelser (Griffiths et al., 2006). Ved en fjortenmåneders oppfølging, beskrev 50% av subjektene opplevelsen som værende blant deres mest meningsfulle livsopplevelser, og ytterligere 64% av subjektene hadde økt psykisk trivsel og livstilfredshet (Griffiths et al., 2006). Vedvarende økninger i personlighetsdomenet *åpenhet* ble også observert blant subjektene som hadde oppnådd en mystisk opplevelse (Erritzoe et al., 2019). Det postuleres med dette at vedvarende positive endringer etter en mystisk opplevelse forbigår afterglow-effekten og er bærekraftige i lengre tid (Majić, et al., 2015). Mystiske opplevelser i en klinisk setting har ytterligere blitt funnet assosierte med vedvarende positive personlighetsendringer mer enn et år etter opplevelsen i psykisk sunne populasjoner (Griffiths et al., 2008), angstreduserende og antidepressive effekter i kreftpasienter (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016), antidepressive effekter i behandlingsresistent depresjon (Carhart-Harris et al., 2017; Dore et al., 2019), og positive terapeutiske utfall i behandling av tobakk- og alkoholavhengighet (Garcia-Romeau et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015).

Det gjenstår stadig å utrede hvilke underliggende mekanismer som er foranledigende for mystiske opplevelser, dog er det en tradisjonsrik kjensgjerning innen kliniske forskningsmiljøer at mystiske opplevelser i stor grad medierer terapeutiske vinninger og suksessfull integrasjon, da de tilveiebringer stabile endringer i humør, atferd og holdninger (Garcia-Romeu & Richards, 2018; Nichols, 2016).

## **4.2 Ego oppløsning**

En annen rapportert effekt av psykedeliske tilstander på mennesket omhandler potensialene for endret selv-prosessering (Vollenweider & Preller, 2020; Studerus et al., 2011). Psykedelika kan ha en dyptgående effekt på ens selvopplevelse, hvilket

ofte beskrives som en oppløsning av selvets grenser til omverdenen, enhet, fellesskap og ego oppløsning under den akutte påvirkningen fra psykedeliske stoffer (Vollenweider & Preller, 2020).

Flere eksperimentelle forsøk på granskning av de nevralt substratene av ego oppløsning har blitt foretatt. Blant disse, er det utledet at LSD bidrar til nedsatt differensiering mellom selvet og andre ved nedsatt differensieringsaktivering i kortikale midtlinje strukturer, som ofte er assosiert med konstruksjonen av det subjektive selvet, økning av ens oppfatning av selv-relevans i relasjon til eksterne stimuli, samt korrelasjon mellom LSD relaterte endringer i selvprosessering og global hjerne konnektivitet (Vollenweider & Preller, 2020; Preller et al., 2018). Selvrapporing av ego oppløsning under psilocybin viste seg korrelert med nedsatt alfa-power i Posterior Cingulate Kortex, samt nedsatt funksjonell konnektivitet mellom medial temporal hjernehalvdel og høy-level kortikale regioner (Vollenweider & Preller, 2020; Muthukumaraswamy et al., 2013).

Det postuleres at ego oppløsning og redusert selvfokus bidrar til et bredere spekter av tankemønstre og følelser, hvilket kan være den bærende forklaringen for fordelene av psykedelika-assistert terapi for individer med psykiske lidelser hvor for eksempel ruminerende tenkning og rigide tanke- og handlingsmønstre utgjør deler av symptombildet. Endringer i selvprosessering har også blitt tilknyttet endringer i sosial kognisjon i form av blant annet økt empati (Vollenweider & Preller, 2020; Preller, 2018).

### **4.3 Sosial og emosjonell kognisjon**

Både klassiske psykedelika som LSD og psilocybin og empatogener som MDMA innehar aksjonsegenskaper som er effektive i endring av sosial kognisjon. Dette er særlig interessant og klinisk relevant, da svekket sosial kognisjon konstituerer deler av vanskelighetene ved psykiatiske diagnoser, og det nåtidig ikke eksisterer farmakologiske behandlingsalternativer for disse problematikkene for psykiatiske pasienter (Vollenweider & Preller, 2020). Det rapporteres at LSD og psilocybin har kapasiteter for akutt modulering av sosial prosessering i psykisk sunne deltagere

(Vollenweider & Preller, 2020; Preller et al., 2018). Psilocybin har også demonstrert å nedsette prosessering av følelser av sosial eksklusjon i anterior singuale korteks (Vollenweider, et al., 2020; Preller, et al., 2016). Selvrappoteringskalaer viser ytterligere at følelser av interpersonell nærhet (Vollenweider & Preller, 2020; Griffiths et al., 2018), samt økninger i positive eller altruistiske sosiale effekter var vedvarende opptil fjorten måneder etter administrering av psilocybin eller LSD (Vollenweider & Preller, 2020).

En annen observert effekt, som er særlig fordelaktig i terapeutiske intervensjoner etter psykedeliske opplevelser, viser at LSD og psilocybin også øker emosjonell empati og at denne effekten er vedvarende stabil ved oppfølgende evaluering fjorten måneder senere (Vollenweider & Preller, 2020; Phelps, 2017). Lignende, innehar også MDMA kapasiteter for forsterkning av sosiabilitet, høynet medfølelse og empati for individet selv og andre (Sessa, 2018; Phelps, 2017), hvilket betegner MDMA som en særdeles effektiv adjunkt til terapi, da forsterkede sosialkognitive og emosjonelle evner kan tilveiebringe effektive terapeutiske effekter (Mithoefer et al., 2011).

Ytterligere studier på både psykisk sunne deltagere, samt pasienter med forskjellige psykiatriske lidelser har en påfallende effekt på emosjonell stimulering og sensitivitet og kan lede til emosjonelle gjennomslag i kliniske kontekster (Studerus et al., 2011; Vollenweider & Preller, 2020). LSD, psilocybin og ketamin minker subjekters responser til negativt ladet stimuli, som f.eks. negative eller skremmende ansiktsuttrykk (Vollenweider & Preller, 2020), og psilocybin vises dessuten å styrke subjektive og nevrane responser på positive selvbiografiske minner i psykisk sunne deltagere (Carhart-Harris et al., 2012; Vollenweider & Preller, 2020).

## **5 Oppsummering**

De ovenstående kapitler har forsøkt å skape en redegjørende oversikt over nevrofenomenologiske og -biologiske effekter av psykedeliske effekter på hjernen (3.), samt beskrive psykologiske og subjektive effekter av den psykedeliske bevissthetstilstand (4.).

Klassiske psykedeliske stoffer som LSD og psilocybin innehar samsvarende akutte og subakutte effekter på hjernen, hvilket ses ved økte potensialer for nevroplasticitet, endringer i alminnelig aktivitet og konnektivitet, og forsterkning av kognitiv og emosjonell kognisjon, gjennom agonistiske virkninger på serotonergiske reseptorer av typen 2A i forskjellige domener av hjernen, tilknyttet default mode network (Catlow et al., 2013; Ly et al., 2018; Nichols, 2016; Vollenweider & Preller, 2020; Carhart-Harris et al., 2013, 2019). MDMA innehar forskjelligartede farmakologiske effekter, henholdsvis effekter på global frigjørelse av nevrohormonene serotonin, dopamin, noradrenalin og oxytocin, blant andre, og reduserer følgelig aktivitet og amygdala og PFC. MDMAs akutte effekter vises primært ved forhøyet stemningsleie, og potensialene for nedsatt fryktrelatert prosessering av emosjonelle stimuli. (Danforth et al., 2016, 2018; Feduccia et al., 2019; Sessa, 2018; Vollenweider & Preller, 2020). Ketamin har sine effekter på hjernen gjennom antagonistiske aksjoner ved NMDA-reseptorer, og tilveiebringer følgende akutte antidepressive effekter, samt promotering av nevroplasticitet (Ly et al., 2018; Vollenweider & Preller, 2020; Dore et al., 2019).

Psykologiske og subjektive effekter av de ovennevnte psykedeliske stoffene inkluderer potensialer for oppnåelse av mystiske opplevelser (Johnson et al, 2008; Richards, 2017; Ross et al., 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Nichols, 2016) forhøyet stemningsleie (Phelps, 2017; Vollenweider & Preller, 2020), økt sosial og emosjonell kognisjon (Vollenweider & Preller, 2020; Phelps, 2017; Mithoefer et al., 2011), samt ego oppløsning (Vollenweider & Preller, 2020; Muthukumaraswamy et al., 2013; Studerus et al., 2011).

Både forutgående og moderne studier er i enighet om at de terapeutiske effektene av psykedeliske stoffer nok oppstår som kombinasjon av nevrobiologiske effekter og den subjektive opplevelse av den psykedeliske tilstand (Nichols, 2016). De moderne forskningsbestrebelsene har forsøkt å forene disse to delene av den psykedeliske effekt på mennesket, og har vært suksessfulle i å utlede nevralt substrater av f.eks. mystiske opplevelser, hvilket muliggjør en bedre forståelse av hvordan psykedeliske stoffer kan være klinisk relevante. I det neste vil det redegjøres for nødvendige vurderinger og betraktninger av trygghet, bivirkninger og negative reaksjoner (6.), samt foreslåtte retningslinjer for psykedelika-assistert terapi (6.1).

## 6 Trygghet, bivirkninger og negative reaksjoner

Psykedeliske og hallusinogene stoffer innehar generelt lav fysisk toksisitet og vises ikke å gi nevropsykologiske skader eller skade på organer (Johnson et al., 2008; Bogenschutz & Ross, 2018). Dyreforsøk har vist at MDMA kan ha hjerneskadelige effekter ved særdeles høye doser i rekreasjonsbruk, dog er den generelle konsensus at MDMA er trygt administrert til mennesker i terapeutiske og forskningsanliggende (Johnson et al., 2008). Undersøkelser av ketamin viser lignende ingen vedvarende negative effekter, som nevropsykiatrisk sekvaler, medisinske negative effekter eller potensialer for avhengighet og misbruk (Dore et al., 2019). Klassiske psykedeliske stoffer rapporteres heller ikke å inneha potensialer for hjerne- eller fysiologiske skadeeffekter, avhengighet eller abstinenseffekter (Johnson et al., 2008; Nutt, et al., 2013).

Noen akutte eller sub-akutte fysiologiske symptomer rapporteres imidlertid. Disse inkluderer for de klassiske psykedelika svimmelhet, svakhet, skjelving, kvalme, ørhet, visuell synestesi, senerereflekser, forhøyet blodtrykk og pulsøkning (Johnson et al., 2008; Kvam et al., 2018). Under administrasjon av ketamin ses lignende forbigående symptomer (Dore et al., 2019). Disse fysiologiske virkningene anses som tilknyttede fysiologiske responser på det administrerte medikamentet, og anses ikke som utilsiktede eller uheldige, da de observeres regelmessig og er forbigående (Johnson, et al., 2008, Kvam et al., 2018; Dore et al., 2019).

Psykedeliske stoffer og tilknyttede psykoaktive stoffer, kan på den annen side produsere kraftige psykologiske, kognitive og affektive effekter, hvilket kan inneha negative kvaliteter. Den mest sannsynlige risikofaktoren ved administrering av disse stoffene er kjent på folkemunne som en “dårlig trip”. Disse psykedeliske opplevelsene karakteriseres av angst, frykt eller panikk, dysfori og/eller paranoia (Johnson et al., 2008). Slike forstyrrende, negative effekter kan oppleves i varierende erfaringsmodaliteter og med forskjellige preg, som f.eks. fryktinngytende illusjoner (sensorisk), forstyrrende bevissthet om ens fysiologiske prosesser (somatisk), engstelige tanker og følelser om ens liv (personlige eller psykologiske), eller tanker og følelser om ondsinnede krefter (metafysisk) (Johnson et al., 2008). Det beskrives



dog at deltagere i kliniske forsøk som har opplevd psykedeliske opplevelser av skremmende, ubehagelig karakter, har sett nytteverdien av disse gjennom integrasjon med terapeuter i etterkant av opplevelsen, og at denne på lang sikt har vært fordelaktig. I tilfeller av dårlige psykedeliske opplevelser, er det imidlertid i uovervåkede og rekreasjonelle settinger risikoer for farlig atferd (Johnson et al., 2008).

En annen mulig risiko ved administrering av stoffer med psykedeliske og hallusinogeniske egenskaper er fremprovosering av psykosetilstander. Årsak-virkningsprognoser er vanskelig definerte, dog later det til at individer som opplever slike reaksjoner, har premorbid psykisk sykdom før administreringen (Johnson et al., 2008). Det er imidlertid vanskelig determinert hvorvidt psykedelikabruk alenestående redegjør for psykoseutviklingen, eller om tilstanden ville inntrådt senere i livet, og psykedelikaopplevelsen forårsaket et tidligere, dog uunngåelig tilfelle derav. I velutvalgte, omhyggelig screenede og velforbereidte deltagere er det kun rapportert ett tilfelle av psykotisk reaksjon med lengre varighet enn 48 timer, i en undersøkelse av 1200 eksperimentelle forskningsdeltagere som hadde blitt administrert LSD eller meskalin, hvor det skal noteres at vedkommende var en identisk tvilling til en pasient med schizofreni, og ville vært ekskludert under nyere screeningretningslinjer (Johnson et al., 2008).

Lignende er det gjort kliniske observasjoner av deltagere med varige psykologiske vanskeligheter etter psykedelikaadministrasjon, som negative følelser og psykosomatiske symptomer. I disse tilfellene postuleres det at psykedeliske stoffer kan avdekke ubevisst psykologisk materiale, og at dette skal bearbeides og gjennomgå psykologisk integrasjon med profesjonelt helsepersonell, for å unngå vanskelige psykologiske ettervirkninger (Johnson et al., 2008). Hallusinogen Persistent Perception Disorder (HPPD) er en tilstand kjennetegnet ved akutte persepsjonelle påvirkninger som gjenopplevs lenge etter administrasjon av psykedeliske stoffer. Denne tilstanden har imidlertid hovedsakelig vært observert ved rekreasjonsbruk av LSD, og rapporteres ikke i moderne studier (Kvam et al., 2018, Johnson et al., 2008; Bogenschutz & Ross, 2018).

Som ved alle legemidler, er det risikoer forbundet med bruk av psykedeliske stoffer. Når det gjelder klassiske psykedelika, har det siden 1990-tallet ikke blitt rapportert noen tilfeller av alvorlige bivirkninger eller tilfeller av HPPD i kliniske forsøk (Bogenschutz & Ross, 2018; Kvam et al., 2018). Disse lovende kliniske resultatene kan tilskrives til omhyggelig oppmerksomhet dedikert til screening av deltagere, opplæring og trening av kvalifisert terapeutisk personale, setting, dose og forberedelse, samt integrasjon før og etter administrasjon (Bogenschutz & Ross, 2018).

## **6.1 Retningslinjer for psykedelisk terapi**

Sikker og effektiv gjennomføring av psykedelika-assistert terapi krever viet oppmerksomhet til følgende nøkkelfaktorer: hvilken substans er høvelig brukt i den gitte behandlingskontekst, terapeutiske mål, dose, screening, forberedelse, lokasjon, setting og integrasjon (Johnson et al., 2008; Garcia-Romeu & Richards, 2018).

Pasienter skal screenes for historikk av psykisk sykdom, og det har i moderne kliniske forsøk blitt benyttet eksklusjonskriterier som personlig, eller familiehistorikk med schizofreni, psykose eller mani, alvorlige personlighetsforstyrrelser, nevrologisk sykdom, dårlig lever- eller nyrefunksjon, kardiovaskulære tilstander, samt kvinner som er gravide eller ammer (Nichols, 2016; Johnson et al., 2008; Garcia-Romeu & Richards, 2018). Nylig suicidalitet, disosiative lidelser, samt tidligere eller nylige traumer ses også nødvendig undersøkt og behandlet i forberedelsessesjonene, før eventuell psykedelisk administrering (Garcia-Romeu & Richards, 2018).

Forberedelse og integrasjonsaspekter av terapien er særlig vektlagt i litteraturen. I forberedelsessesjonene, ses det fordelaktig å foreta en personlig anamnese av pasienten, både med hensyn til screening og eksklusjonskriteriene, men også for å sammen med pasienten danne et terapeutisk mål (Richards, 2017; Garcia-Romeu et al., 2018; Phelps, 2017; Johnson, et al., 2008). Etablering av en tillitsbasert og medmenneskelig terapeutisk allianse er også viktig i de tidlige fasene av behandlingsforløpet, og det legges særlig vekt på viktigheten av at pasienten er forberedt på de akutte og subakutte fenomenologiske og subjektive effektene av

psykedelisk administrasjon, forløpende for farmakologiske sesjoner (Garcia-Romeu & Richards, 2018). Disse forberedelsene ses effektive i å tilveiebringe gunstige utfall av den farmakologiske sesjon, da terapeuten er til stede og overvåker, og med dette kan tilby støtte i tilfeller av panikk og paranoia i møte med ubehagelige elementer av den psykedeliske opplevelse (Richards, 2017). I etterkant av den psykedeliske eller mystiske sesjon har det blitt vektlagt at integrasjon- og oppfølgingstimer i en til tre måneders forløp, er sentralt for tilveiebringelse av fordelaktige utfall av psykedelika-assistert terapi (Nichols, 2016; Phelps, 2017; Garcia-Romeu & Richards, 2018; Bogenschutz et al., 2018; Richards, 2017; Johnson et al., 2008). Under disse sesjonene hjelper terapeuten klienten med å integrere elementer fra deres psykedeliske opplevelse med opplevelser fra deres egne liv, mot en ny innsikt som kan være veiledende for endringer i holdninger og atferd (Richards, 2017).

I grove trekk, skisseres et typisk psykedelika-assistert terapiforløp av ovennevnte stoff-frie sesjoner, med en til tre administrasjoner av psykedeliske legemidler (Doblin, 2019; Gorman et al., 2021). Under den farmakologiske sesjonen, er det utviklet retningslinjer omhandlende flere terapeutiske innsatser som medvirkende under sesjonen. Blant disse nevnes musikk, som har blitt funnet å øke sannsynligheten for konstruktive utfall og redusere sannsynligheten for tilknyttet psykologisk problematikk, som angsttilstander (Richards, 2017). Musikk brukes for å danne en non-verbal støttestruktur rundt sesjonen, og muliggjør for pasienten et uforstyrret fokus på de mystiske komponentene av ens opplevelse. Lignende, er det anbefalt at pasienten har øyebind på, og at vedkommende er situert i en liggende, komfortabel stilling (Richards, 2017; Phelps, 2017). Terapirommet bør være dekorert innbydende og hjemlig, og det er fordelaktig at to kvalifiserte terapeuter eller guider er til stede under hele sesjonen for å overvåke, og tilby fysisk eller psykologisk støtte underveis, da effekten av stoffene kan ha varighet mellom 6-12 timer, avhengig av dosering (Garcia-Romeu & Richards, 2018).

De moderne vitenskapelige forsøkene og tilknyttede retningslinjer for trygghet i psykedeliske kliniske forsøk, samt rapporteringen av suksessfulle utfall og minimale skadelige, vedvarende effekter, gir grunn til fremtidsoptimisme for de terapeutiske potensialene og relevansen av psykedelika-assistert terapi i klinisk praksis. Med dette

kan spørsmålet stilles om det finnes rom for psykedelika-assistert terapi i dagens kliniske praksislandskap, og hvilke lidende pasientgrupper kan ha gavn av denne typen behandling?

## **7 Terapeutiske effekter**

De første forskningsmessige bestrebelsene etter den psykedeliske renessanse hadde fokus på å avdekke nevrofenomenologiske og farmakologiske (3.), samt psykologiske og subjektive effekter av psykedeliske stoffer (4.). Senere forskning i det 21. århundre har rettet søkelys på psykedeliske stoffers kliniske og terapeutiske potensialer, hvilket speiler de lovende preliminnære funnene og postulatene fra den psykedeliske forskningens unnfangelse på 1960-tallet (1.2.). Denne avhandlingen har forsøkt å avspeile denne historiske utviklingen av psykedelisk forskning, og vil i det neste kapittel redegjøre for de empiriske og kliniske anstrengelser, hva angår potensialer for fordelaktige terapeutiske utfall i behandling av psykisk lidende grupper. Som beskrevet i tidligere kapitler (3.), (4.), synes effektiviteten av psykedeliske stoffer i behandlingsøyemed rotet i både fysiologisk tilpassede endringer i hjernekjemi (3.), samt psykologiske effekter som observert under forhold som mystiske opplevelser (4.1.) og ego oppløsning (4.2.). Det vil i det neste redegjøres for hvordan samspillet av disse, muliggjør behandling av spesifikke psykiske lidelser.

### **7.1 Affektive lidelser**

Flere psykedeliske stoffer har blitt undersøkt i behandling av affektive lidelser som depresjon, angst og eksistensielle lidelser i pasienter med fremadskridende livstruende sykdom. I denne avhandlingen trekkes de særlige potensialene for behandling av kreftrelaterte psykiske lidelser (7.1.1) og depresjon (7.1.2) frem under dette kapitlet.

### 7.1.1 Kreftrelatert psykisk lidelse

Utvikling av komorbide psykiatriske lidelser og psykologisk nød i kreftpasienter er vanlig forekommende, klinisk signifikant og underbehandlet (Bogenschutz & Ross 2018; Dyck et al., 2019). De vanligste komorbide psykiatriske lidelsene i kreftpasientgrupper er depresjonslidelser, tilpasningsvansker og angstlidelser, og utvikles i hele 40% av pasientgruppen (Bogenschutz & Ross, 2018). Psykologisk nød i kreftpasienter assosieres med en rekke uheldige utfall dersom vanskene forblir ubehandlet; disse inkluderer redusert effekt av kreftrelaterte medisinske behandlinger, hyppigere intensiv innleggelse og lengre opphold på sykehus, utilsiktede medisinske utfall, lavere livskvalitet, nedsatt sosial funksjon, økt uførhet, økt selvmordsrisiko og forsøk, samt minkende overlevelsesrater (Bogenschutz & Ross, 2018).

I dag er det dessverre ingen veletablerte, evidensbaserte behandlingsmodeller som kan være veiledende for gunstig farmakologisk og psykologisk behandling av kreftpasienter med tilhørende affektive problematikker og lidelser; de nåtidige praktiserte behandlingsinnsatsene baserer seg på forskning på kreftpopulasjoner, eller fra studier på andre psykiatriske lidelser (Bogenschutz & Ross, 2018; Doblin et al., 2019). Det skal dog understrekes at utviklingen av disse tilknyttede psykologiske problematikene, ikke alene kan redegjøres av forskning på isolerte kreftpopulasjoner eller for eksempel depresjonsstudier, da symptom- og lidelsesbildet er sammensatt og noe unikt (Doblin et al., 2019).

Behandlingsprosedyrene for disse pasientene omhandler i dag samtaler med klinisk fokus på lindrende psykologiske effekter (Doblin et al., 2019), og det finnes ingen spesifikt rettede farmakologiske behandlingsalternativer (Bogenschutz & Ross, 2018). Imidlertid er det de siste tiårene foretatt empiriske studier på psykedelika-assisterte terapiformer for terminal kreftdiagnose, og disse kan postuleres å inneha potensialer for bedring av de tilknyttede lidelser, og følgelig bedre livskvalitet og fremtidsutsikter.

### **7.1.1.1 Patopsykologisk beveggrunn**

Spirituell eller eksistensiell nød inngår ikke i noe spesifikt diagnostisk rammeverk, dog har det blitt beskrevet av psykoonkologer som karakterisert av alvorlige følelser av nød tilknyttet for eksempel en kreftdiagnose hvor “intaktheten” av personen er truet, smerte forårsaket av denne trusselen for tilintetgjørelse av individet og følgende ens selvfølelse og -mening, eller psykologisk uro, menings- eller hensiktsløshet, maktesløshet, håpløshet, anger, en følelse av å være nytteløs eller uten verdighet, sorg, isolasjon, og demoralisering (Bogenschutz & Ross, 2018).

..., questions of existentialism prevail as some of the most daunting and mysterious of the human experience, and when faced with this acute reality, many are left alone to suffer under the darkened shadow of fear of the ultimate unknown. (Doblin, et al., 2019, p. 95)

I denne beskrivelsen av kreftrelatert psykologisk lidelse, kan en bite merke i at de observerte terapeutiske effektene av psykedeliske stoffer, som i flere kliniske og empiriske studier er vist å bidra til høynet stemningsleie (Garcia-Romeu & Richards, 2018), forbedret sosial kognisjon (Vollenweider & Preller, 2020; Griffiths et al., 2011), empati for en selv og andre (Phelps, 2017; Griffiths et al., 2011; Vollenweider & Preller, 2020), samt endringer i selvoppfattelse (Vollenweider & Preller, 2020; Preller, 2018), blant annet. Dette kan ses sammenfallende med symptom- og lidelsesbildet beskrevet ovenfor. Det vil i det neste redegjøres for observerte terapeutiske effekter av psykedelisk behandling på kreftpasienter med tilknyttede psykiatriske lidelser.

### **7.1.1.2 LSD i behandling av kreftrelatert psykisk lidelse**

En av de mest veldokumenterte og første undersøkte terapeutiske effektene av LSD omkring den spede begynnelse av psykedelisk forskning, var lindring av angst og depresjon i alvorlig syke pasientgrupper (Grof, 1973). LSD ble funnet å ha smertestillende effekter som i motsetning til opiater, var vedvarende også etter de akutte psykologiske effektene (Nichols, 2016). Videre undersøkelser avdekket at pasienter som hadde mottatt LSD hadde forbedret psykologisk tilpassing, lettere for å

inngå i deres familiære relasjoner og omkrets, og i tillegg hadde en større evne til å finne nytelse og glede i hverdagen (Nichols, 2016).

Spring Grove State Hospital i Maryland, USA, utviklet i 1963 et omfattende forskningsprogram for å undersøke psykedelika-assistert psykoterapi i behandling av blant annet pasientgrupper med fremadskridende kreftdiagnoser (Nichols, 2016). De preliminare funn viste at av gruppen livstruede kreftpasienter som mottok LSD behandling, opplevde to tredjedeler forbedret stemningsleie samt redusert angst og frykt for døden (Pahnke, 1969a; Grof, et al., 1973). Systematiske, longitudinelle analyser utført på en gruppe av 31 deltagere fant statistisk signifikante reduksjoner i domeneene depresjon, angst, smerte, isolasjon, samt frykt for døden (Grof et al., 1973).

Videre fant preliminare studier at effekten av psykedelika på dødsangst var rapportert mest slående i tilfeller av en mystisk opplevelse (Pahnke, 1969a). Gjennom denne opplevelsen hadde pasientene oppnådd en følelse av transendens og trygghet, hvilket hadde redusert eller utslettet deres frykt for døden, og videre gitt dem muligheter for å skape mer dyptfølelse interpersonelle forhold med deres nære, og med dette betraktelig bedret livskvaliteten. Det ble imidlertid understreket at disse terapeutiske effektene i stor grad berodde på lokasjon, setting og forberedende, samt oppfølgende sesjoner som tilveiebrakte integrasjon av opplevelsen (Pahnke, 1969a). Lignende observasjoner av forholdet mellom mystiske opplevelser og terapeutiske effekter har blitt observert i lignende studier på LSD og kreftpasienter (Grof et al., 1973; Majić et al., 2015)

Disse lovende første funnene kunne kanskje i sin tid ha bidratt til endringer innen palliativ behandling, hadde forskningen fått muligheten til å utfolde seg uten juridisk inngripen. Dessverre, ble forskningen satt på pause som følge av klassifiseringen av LSD og andre psykedeliske stoffer under kontrollerte substanser og forble dermed passiv i flere tiår (Nutt, et al., 2013). Nyere forskning har dog plukket opp stafettpippen og viet ny oppmerksomhet til psykedeliske stoffer i behandling av kreftsyke pasientgrupper (Gasser et al., 2014, 2015). I den moderne litteratur ses både LSD og psilocybin som egnede behandlingsadjunkter for dette området, som

nåtidig anses utilstrekkelige hva angår dekking av behovene for lindring av angst, depresjon og eksistensiell nød hos livstruede populasjoner (Doblin et al., 2019).

I en nylig randomisert dobbel-blind cross-over studie mottok 12 deltagere den eksperimentelle dosen 220 mcg LSD og den aktive kontrollgruppen 20 mcg LSD, i tilfeldig rekkefølge, i to medikamentadministrasjoner med to måneders mellomrom, i konjunksjon med psykoterapi. I denne mindre kohorten ble det rapportert at LSD med trygghet kunne administreres, da ingen alvorlige bivirkninger eller utilsiktede effekter ble rapportert. Sammenlignet med den aktive kontrollgruppen, så den eksperimentelle ved en to måneders oppfølging, signifikant reduksjon av angst (Gasser et al., 2014). En tolv måneders oppfølging av de samme deltagerne ble foretatt. Denne rapporterte vedvarende reduksjoner i angst, økning i livskvalitet, samt ingen etterfølgende psykologiske eller medisinske plager (Gasser et al., 2015).

### **7.1.1.3 Psilocybin i behandling av kreftrelatert psykisk lidelse**

I moderne forskning er det satt særlig søkelys på psilocybins bidrag til terapeutiske effekter i kreftpasienter med komorbide psykologiske lidelser (Grob et al., 2011; Ross et al., 2016; Griffiths, 2015; Griffiths et al., 2016; Agin et al., 2020). Disse studiene modellerer de tidligere studiene på LSD (Grof et al., 1973; Pahnke, 1969a), dog er det av hensyn til FDAs godkjenning av psilocybin som “Breakthrough Therapy” for kreftpasienter, rettet særlig oppmerksomhet mot dette psykedeliske stoffet med lignende egenskaper i nåtidige forskningsbestrebelse (Doblin et al., 2019).

En nylig within-subject, dobbel-blind, placebokontrollert studie av 12 pasienter med angstproblematikker tilknyttet kreftdiagnoser i alvorlig stadium, hvis behandlingsmodell og setting bygger på de tidlige studiene på LSD-assistert terapi for kreftpasienter ved Grove Clinic på 1960- og 70-tallet, ble en lav til moderat dose psilocybin administrert ved én anledning. Ingen signifikante effekter ble rapportert på smertemål, dog ble det observert angstreduserende effekter 1 og 3 måneder etter behandling (Grob et al., 2011). Forfatterne beskriver at pasientene hadde oppnådd innsikter omkring hvordan sykdommen hadde forandret deres liv, påvirkningen på



sosiale forhold, og deres følelse av trygghet. Psilocybin opplevelsen hadde bidratt til økte følelser av empati og forsterkede bånd til familie og venner (Grob et al., 2011). Det postuleres at opplevelsen av en “ego-fri tilstand” samt transendens av fysisk eksistens hadde ledet til utslettelse av dødsangsten. Studien foreslår at psilocybin åpner opp for sterke terapeutiske bånd og virker på håpløshetsfølelser og demoralisering (Grob et al., 2011). Studien oppnådde imidlertid kun moderate effekter, hvilket tilskrives bruken av lave til moderate doser av psilocybin. Det spekuleres at høyere doser, samsvarende med de tidlige studiene på LSD, har kapasiteter for å inducere mystiske tilstander, hvilket kan være bidragsytende for ytterligere, fordelaktige effekter (Majić et al., 2015).

I en relatert studie, ble effekter av psilocybinassistert terapi målt for 29 pasienter med kreftrelaterte psykologiske vansker på faktorene smerteperspeksjon, depresjon, angst, eksistensiell og psykospirituell nød, nedsatt livskvalitet, samt spirituelle eller mystiske bevissthetstilstander (Ross et al., 2016). Det ble funnet at en enkelt moderat dose psilocybin i konjunksjon med psykoterapi produserte hurtige, hardføre og vedvarende antidepressive samt angstreduserende effekter. Psilocybininduserte mystiske opplevelser var følgende medierende for terapeutisk effekt på depresjon og angst for deltagerne (Ross et al., 2016).

Disse funnene understreker psilocybinassistert psykoterapis potensialer for lindrende effekter på psykisk lidelse (Doblin et al., 2019). Nyere nevro-imaging forskning på psilocybin viser også antydninger til hvordan hjerneaktivitet og konnektivitet kan være assosiert med psilocybins demonstrerte antidepressive effekter (Carhart-Harris et al., 2017).

Som etterspurt i ovenstående avsnitt, er det de siste årene foretatt studier på høy-dose psilocybinassistert psykoterapi for psykologisk lidende kreftpasienter (Doblin et al., 2019; Griffiths, 2011; Griffiths et al., 2016). Høy-dose psilocybin viser store effektstørrelser og statistisk signifikante fordeler over lav-dose psilocybin i kliniker- og selvrapporteringsmål av depresjon og angst. Høy-dose psilocybin produserte ytterligere signifikant bedre vurderinger av positive, vedvarende effekter på holdninger til livet, en selv, sosiale forhold og spiritualitet. Disse effektene ble generelt observert stadig tilstedeværende ved seks måneders oppfølging (Griffiths et

al., 2011). Høy-dose psilocybin ble samsvarende rapportert å tilveiebringe signifikant større personlig mening, spirituell signifikans, samt økt trivsel og livsgnist enn lav-dose opplevelser, vedvarende ved seks måneders oppfølging. Mystiske opplevelser scoren var lineært korrelert med terapeutisk effektivitet. Det ble av forfatterne konkludert at en enkelt moderat eller høy dose av psilocybin, gitt under støttende forhold til omhyggelig screenede og velforbereidte deltagere, ga betydelige og vedvarende avtagelse av angst og depresjon for pasienter med en livstruende kreftdiagnose (Griffiths et al., 2011).

I en annen studie ble det lignende rapportert resultater på en særdeles lav-dose psilocybin sesjon sammenlignet med en høy-dose sesjon for 51 deltagere med livstruende kreftdiagnoser (Griffiths et al., 2016). Med fem uker mellom hver sesjon og seks måneders oppfølging, ble det rapportert at høy-dose betingelsen ga reduksjon av angst, dødsangst og depressivt stemningsleie, og samtidige økninger i livsmening, optimisme og livskvalitet. Klinisk signifikante forandringer var vedvarende for 80% av deltagerne ved seksmåneders oppfølging (Griffiths et al., 2016).

En nylig tilknyttet langsiktig oppfølgingsstudie av effekter av psilocybinassistert psykoterapi, viste reduksjon av angst, depresjon, håpløshet, demoralisering og dødsangst opptil oppfølging ved fire og et halvt år etter behandlingsforløpet; 60-80% demonstrerte klinisk signifikante vedvarende effekter på angst og depresjon (Agin et al., 2020).

### **7.1.2 Depresjon**

Nevropsykiatriske lidelser som depresjon- og angstlidelser er noen av de ledende årsakene til uførhet på verdensbasis og legger en stor økonomisk og helsemessig byrde på samfunnet. Omtrent en tredjedel av pasienter vil ikke respondere på eksisterende psykofarmakologiske behandlinger som SSRI-preparater, og de som har effekt av disse medikamentene, vil trenge 2-4 ukers behandling før de opplever effekt (Ly et al., 2018). Depresjon er en hyppig forekommende sykdom på verdensbasis, og Verdens Helse Organisasjon (WHO) estimerer at 3.8% av populasjonen påvirkes; omkring 280 millioner mennesker i verden lider av depresjon. I tilfeller av moderat

eller alvorlig depresjon, kan tilstanden utvikle seg til en alvorlig helsefarlig tilstand, og i de verste tilfeller, lede til selvmord. Over 700 000 dør som følge av selvmord hvert år, hvilket er den fjerde ledende dødsårsaken blant 15-29 åringer (World Health Organization, 2021).

Den innledende forskningen på psykedeliske stoffer som farmakologiske agenter i behandling av kreftrelaterte psykiske lidelser som depresjon og angst, har lagt føringene for videre forskning på de terapeutiske potensialene av psykedelika i behandling av andre sykdommer (Grof et al., 2013, Pahnke, 1969a). Da depresjon og tilknyttede affektive lidelser ses velbehandlet i komorbide tilfeller med kreftdiagnose, er det grunn til å anta at også selvstendige depresjonslidelser kan ha gavn av psykedelika-assistert terapi.

### **7.1.2.1 Patofysiologisk beveggrunn**

Det eksisterer flere forklaringsmodeller for nevrologisk patofysiologi av depresjon og assosierte lidelser. I dette avsnittet vil det redegjøres for noen av disse. Det vil rettes særlig fokus på forklaringsmodeller som er forenelige med psykedeliske stoffers farmakologiske og nevrobiologiske effekter, som kan danne beveggrunnen for hvorfor, og hvordan, disse stoffene kan være effektive i behandling av denne lidelsen.

Depressive lidelser karakteriseres av negativ kognitiv og emosjonell bias (Vollenweider & Preller, 2020). Amygdala er en sentral hjernestruktur involvert i prosessering av følelser, og serotonergisk transmisjon spiller en vesentlig rolle i amygdala aktivitet, hvilket ses mulig implisert i patogenetiske grunnlag for depresjon (Nichols, 2016). Det er observert at administrasjon av psykedeliske stoffer har egenskaper for oppregulering av nedsatt stemningsleie, samt regulering av overaktiv prosessering og reaktivitet i limbiske strukturer (Kometer et al., 2012)

En studie av Frokjaer et al. (2008) brukte altenserin PET for å avbilde 5-HT<sub>2A</sub> reseptor binding i den menneskelige hjerne hos 83 danske frivillige, som i tillegg ble tildelt et standardisert personlighetsspørreskjema for å vurdere trekk av nevrotisme. Nevrotisme korrelerte positivt med frontolimbisk 5-HT<sub>2A</sub> reseptor binding, hvor

de største korrelasjonene ble funnet i entorhinal korteks, superior frontal korteks, posterior cingulate korteks, og inferior frontal korteks (Frokjaer et al., 2008). Forfatterne postulerer at høy forekomst av frontolimbisk 5-HT<sub>2A</sub> binding i psykisk sunne deltagere med høye nevrotisisme scorere, kunne være et genetisk determinert trekk som i sin tur kunne lede til en depressiv tilstand, dersom subjektet skulle eksponeres for stressende stimuli (Frokjaer et al., 2008).

Videre er det vist at kortikal 5-HT<sub>2A</sub> reseptor hyppighet er mer fremtredende i postmortem sampler av deprimerte og suicidale pasienter, og 5-HT<sub>2A</sub> binding var mindre tilstedeværende i deprimerte pasienters hippocampus (Nichols, 2016). Følgende dette, er det vist at ikke-medisinerte deprimerte pasienter med særlige pessimistiske holdninger har økt 5-HT<sub>2A</sub> reseptor binding i PFC, sammenlignet med psykisk sunne kontrollsubjekter (Nichols, 2016). Nevro-imaging studier assosierer også atrofi av nevroner i PFC som en del av patofysiologien av depresjon og relaterte lidelser, og rapporterer at disse effektene forverres av stress (Ly, et al., 2018). Lignende postuleres det at 5-HT<sub>2A</sub> reseptor systemer er kritisk implisert i emosjonell-, sosial-, og selvprosessering, hvilket kan være veiledende for fordelene av endringer i selvpersepsjon i pasientgrupper med rigide tanke- og følelsesmønstre og økt selvfokus, som sett i symptombildet av depresjon (Vollenweider & Preller, 2020).

Det later med dette til at agonist aktivitet ved 5-HT<sub>2A</sub> reseptorer, kapasiteter for nevroplastiske effekter, samt regulering av hyperaktivitet i limbiske strukturer som amygdala, blant annet, kan være nøkkelforutsetninger for behandling av depresjon.

### **7.1.2.2 Ayahuasca i behandling av depresjonslidelser**

En nylig open-label klinisk undersøkelse av 6 pasienter med alvorlig depresjon, produserte ayahuasca, et sør-amerikansk plantederivativ som inneholder det hallusinogeniske virkestoffet DMT, vesentlig forbedring i depressive symptomer, uten forekomst av mani eller hypomani, i opptil 21 dager etter enkeltdose administrasjon (Osorio et al., 2015). Den gjennomsnittlige baseline Hamilton Depression Scale (HAM-D) score var 17.56, og så en 62% reduksjon en dag etter

administrasjon av ayahuasca; tendenser opptil dag 7 var stadig nedadgående. Medianscoren økte dog ved dag 14 til en ikke-signifikant score, på bakgrunn av en deltager, men var igjen redusert under baseline score ved dag 21. Scorer på Montgomery-Åsberg Depression Scale viste nærmest parallelle effekter som sett ved HAM-D (Osorio et al., 2015).

Denne studien var en open-label studie med en særdeles liten samplestørrelse. Det gjenstår med dette å se om resultatene er replikerbare i en større, randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert klinisk undersøkelse (Nichols, 2016). Det skal dog nevnes at fremstillingen av ayahuasca vanskeliggjør standardiserte, regelmessige ekstraksjoner av virkemiddelet DMT, hvilket virker bremsende for dette stoffets anvendelighet i kliniske forsøk, da doseringen i tilfeller kan bli uklar. Nåtidig forskning på behandling av depresjon og tilknyttede lidelser med psykedeliske stoffer har grunnet dette, viet større oppmerksomhet til ketamin og psilocybin (Nichols, 2016).

### **7.1.2.3 Ketamin i behandling av depressive lidelser**

Strukturelle og atrofiske endringer i PFC, som tilbaketrekking av neuritter, tap av dendrittiske spindler og frafall av synapser, som sett i postmortem undersøkelser av depresjonslidende populasjoner, kan muligvis motvirkes og balanseres av farmakologiske agenter med potensialer for strukturell og funksjonell nevralt plastisitet i PFC (Ly et al., 2018). Kun et fåtall av slike agenter er identifisert, og av disse ses ketamin mest lovende; det antas at stoffets evne til å promotere plastisitet, både strukturelt og funksjonelt, ligger til grunn for de hurtigvirkende antidepressive effektene (Ly et al., 2018; Dore et al., 2019). Ketamin, et FDA godkjent anestetikum med smertestillende og psykedeliske egenskaper har blitt brukt i pasienter med behandlingsresistent depresjon. I kasusstudier og mindre kliniske forsøk, har ketamin vist positive effekter (Byock 2018; Iglewitz et al., 2015; Irwin et al., 2013). Ketamin-assistert psykoterapi (KAP) er voksende blant klinikere og demonstrerer lovende terapeutiske effekter. Det understrekes at selv om ketamin i seg selv kan redusere symptomer i en kort periode etter administrasjon, er integrasjonen av psykoterapi en forutsetning for varende effekter (Dore et al., 2019).

I en studie av 7 subjekter med alvorlig depresjon, ble intravenøs ketamin eller saltløsning som placebokontroll administrert over to testdager under randomiserte, dobbel-blinde forhold (Berman et al., 2000). Denne studien viste signifikant bedring i depressive symptomer innen 72 timer etter ketamindosering, og ingen signifikante effekter under placebokontrollen. For de deprimerte pasientene ble scorer på Hamilton Depression Rating Scale observert redusert med  $14 \pm SD 10$  poeng for den ketamindoserte gruppen, sammenlignet med  $0 \pm 12$  poeng for placebogruppen (Berman et al., 2000).

I en ytterligere randomisert, placebokontrollert, dobbel-blind, cross-over studie med 18 subjekter diagnostisert med alvorlig, behandlingsresistent depresjon, ble det funnet at deltagere som mottok ketamin viste signifikant forbedring 110 minutter etter intravenøs administrasjon, hvilket forble signifikant gjennom den følgende uke (Zarate et al., 2006). Effektstørrelsene var veldig store etter 24 timer, og moderat til store etter 1 uke. Av de 17 deltagerne som ble behandlet med intravenøs ketamin møtte 71% kriterier for behandlingsrespons, og 29% remisjonskriterier dagen etter injeksjon. Videre opprettholdte 35% av subjektene behandlingsrespons i minst en uke. Det ses av denne studien robuste og hurtigvirkende effekter av enkeltdose administrasjon av ketamin, rangert med Hamilton Depression Rating Scale (Zarate et al., 2006).

I en open-label studie på 14 subjekter innlagt på hospice avdelinger med depresjon, eller depresjon og angst komorbiditet, ble det administrert orale doser ketamin i en 28 dagers periode (Irwin et al., 2013). Hospital Anxiety and Depression Scale ble benyttet for generelle depresjon og angst baselinescorer på henholdsvis dag 3, 7, 14, 21 og 28. Etter 28 dager ble det rapportert signifikant forbedring i både depressive- og angstsymptomer for de 8 subjektene som fullførte studien; samtlige av de gjenværende subjektene responderte på behandlingen, og forbedringene forble signifikante til og med dag 28. Ytterligere ble det rapportert sjelden forekomst av bivirkninger, og av de tilfellene hvor bivirkninger ble rapportert var de kun mildt sjenerende (Irwin et al., 2013).

Lignende, ble det foretatt en retrospektiv medisinsk journal review på 31 kasuser av hospice pasienter med depresjon og tilknyttet angst (Iglewitz et al., 2015). Denne

gjorde bruk av Clinical Global Impression Scale for å undersøke terapeutisk effekt av oral ketamin administrasjon. Signifikant terapeutisk effektivitet ble observert gjennom den første uken etter dosering; 93% av subjektene viste positive resultater for dag 0-3, og 80% for dag 4-7 post-ketamindosering. Det ble generelt observert global forbedring, og det ble rapportert “ingen bivirkninger” eller “noen bivirkninger som ikke forstyrret normal funksjon”. Signifikant flere subjekter opplevde deres største terapeutiske respons under dag 0-1 etter ketamindosering enn under andre perioder (Iglewicz et al., 2015). Oral administrasjon er en nyere tilnærming til ketaminbehandling, og det ettersøkes randomiserte og kontrollerte fremtidige studier med større samplestørrelser for å underbygge den kliniske effektiviteten av denne typen ketamindosering i hospice- og andre populasjoner med depresjonslidelser.

Hva angår ketamin som adjunkt til terapi, er det etter min forståelse, kun en kjent analytisk studie som er foretatt på området (Dore et al., 2019). Ketamin-assistert psykoterapi (KAP) har blitt benyttet av privatpraktiserende klinikere i en årrekke, og denne studien søkte etter å undersøke demografier og effekter på disse i et analytisk rammeverk inkluderende data fra 235 pasienter fra 2013-2018, fra tre private psykiatriske praksiser i henholdsvis Nord-California og Austin, Texas. KAP rapporteres å være effektiv i behandling av depresjon og angst i private praksissettinger, og det ses spesielt effekt for eldre pasienter, samt pasienter med alvorlig symptombyrde ved inntak (Dore et al., 2019).

Forfatterne belyser at den sjeldne forekomsten av bivirkninger er viktig belyst, da den vanligste grunnen til avslutning av konvensjonelle farmakologiske behandlinger for depresjon og angst er begrunnet i pasienters manglende evne til å tolerere tilknyttede bivirkninger, som kvalme og seksuell dysfunksjon (Dore et al., 2019). Videre kan ketamin administreres med høy frekvens når symptomer oppleves akutte (opptil hver 48. time), eller periodisk for å vedlikeholde effekter, avhengig av pasientens behov. Episodisk, periodevis bruk er foretrukket, til fordel for daglig eksponering av f.eks. antidepressiva. Forfatterne understreker også at de dissosiative, psykedeliske egenskapene av ketamin er vesentlige for suksessfulle utfall, heller enn en bivirkning av stoffet, som tidligere rapportert. Det rapporteres avslutningsvis at KAP ikke gir fysisk avhengighet, og at pasienter ikke søker ketamin utenom den kliniske praksis (Dore et al., 2019). I dag er ketamin det eneste

psykedeliske stoffet som er lovlig tilgjengelig for psykisk helsepersonell. I 2019 ble intranasal esketamin (s-enantiomeren av stoffet) godkjent av FDA til bruk for behandlingsresistent depresjon (Doblin et al., 2019).

#### **7.1.2.4 Psilocybin i behandling av depressive lidelser**

Psilocybin innehar lignende ayahuasca og ketamin, demonstrerte antidepressive effekter (Kometer et al., 2012; Nichols, 2016; Carhart-Harris et al., 2017; Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016). Menneskelige nevro-imaging studier har funnet at psilocybin signifikant endrer cerebral blodtilførsel og funksjonell konnektivitet under administrasjon, så vel som 24 timer etter administrasjon (Carhart-Harris et al., 2014). Default mode network avkobling observeres lignende, og det postuleres at især reduksjon av konnektivitet mellom amygdala og PFC ligger til grunn for økt reaktivitet og emosjonell prosessering postakutt, hvilket i sin tur kan implisere de antidepressive effektene av psilocybin (Vollenweider & Preller, 2020).

Kometer et al. (2012) rapporterte at psilocybin oppregulerte positivt stemningsleie, svekket gjenkjenning av negative ansiktsuttrykk og økte atferd med tendens for positive sammenlignet med negative stikkord. Amygdalarelatert hyperaktivitet samt negative stemningsleier som observert i det depressive symptom bildet, påvirkes av psilocybinadministrasjon, da dette psykedeliske stoffet innehar egenskaper for normalisering av hyperaktivitet innad i limbiske strukturer i depressive pasientgrupper (Nichols, 2016).

Carhart-Harris et al. (2017) rapporterer økt DMN integritet 1 dag etter psilocybin administrasjon i en gruppe pasienter med behandlingsresistent depresjon, hvilket står i kontrast til DMN avkoblingen som rapporteres under administrasjonseffekter. Videre, var endringer i funksjonell konnektivitet prediktive for antidepressiv respons 5 uker etter behandling. Disse funnene foreslår at selv om psykedeliske stoffer avbryter og avkobler vanlige mønstre i konnektivitet i DMN under akutt påvirkning, kan det imidlertid synes at post-akutte effekter tenderer i motsatt retning. Det at DMN integritet observeres tilbakevendende dagen etter administrasjon, kan forklares som en "reset" mekanisme, hvor akutt disintegrasjon av nevrologiske moduler videre



tilveiebringer en reintegrering og tilbakevending til normal funksjon etterfølgende (Carhart-Harris et al., 2017).

I en open-label mulighetsundersøkelse foretatt på 12 pasienter med moderat til alvorlig, behandlingsresistent depresjon, ble det funnet opprettholdt antidepressiv respons og effekt til og med tre måneder etter psilocybinassistert terapi (Carhart-Harris et al., 2016). Subjektene ble administrert to orale doser av psilocybin (10 mg og 25 mg) med 7 dagers mellomrom, under støttende kliniske forhold. Studien vurderte depressive symptomer fra en uke til tre måneder etter behandling. Alle pasienter viste reduksjon i symptombyrde etter en uke og tre måneder, med størst effekt ved to uker. Etter standardiserte kriterier for remisjon, ble det rapportert at 8 deltagere (67%) oppnådde fullstendig remisjon etter en uke, og 7 deltagere (58%) fortsatte å møte kriteriene for respons etter tre måneder, med 5 (42%) stadig i remisjon ved siste vurdering etter tre måneder (Carhart-Harris et al., 2016). Studien inkluderte imidlertid ikke en kontrollgruppe, og det etterspørres videre undersøkelser av behandlingsresistente depressive pasienter under randomiserte, kontrollerte kliniske rammer.

### **7.1.2.5 Terapeutiske potensialer og implikasjoner**

Som det er beskrevet i de ovenstående underkapitler, demonstrerer LSD og psilocybin robuste, vedvarende, klinisk relevante effekter på psykisk lidelse tilknyttet livstruende kreftdiagnoser, især ved høy-dose administrasjoner hvor mystiske opplevelser tilveiebringes (Grof, 1973; Pahnke, 1969a; Griffiths et al., 2016). Videre ses lignende effekter i psykedelisk behandling av depresjon og tilknyttede lidelser, især i tilfeller av behandlingsresistens, med ketamin (Dore et al., 2019; Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006; Irwin et al., 2013; Iglewicz et al., 2015) og psilocybin (Carhart-Harris et al., 2016). Det skal dog nevnes at de ovennevnte, og per dags dato foretatte studier på området, etter hva som er kjent for meg, inkluderer små samples. Fremtidig forskning på området kan med fordel foranstalte studier med større samplestørrelser, dobbel-blinde betingelser og placebokontrollerte sammenligninger.

Når dette er sagt, ville det være en utjeneste å ignorere de demonstrerte effektene av studier som er blitt foretatt. Som det er nevnt innledningsvis, synes det ikke å eksistere dagsnære behandlingsmodeller for det komplekse symptom bildet for kreftpasienter som lider av komorbide depresjons- og angstlidelser (Doblin et al., 2019; Bogenschutz & Ross, 2018). De demonstrerte effektene av psykedelika-assistert terapi synes å inneha varige, lindrende kapasiteter allerede etter få administrasjoner av den farmakologiske adjunkt og integrerende psykoterapi. Det kan stilles spørsmål ved hvorvidt det er grunnlag for å benevne sosiale, kliniske og etiske ansvar i palliativ omsorg for å akselerere det politiske og juridiske blikk mot forskningsbestrebelsene og tilknyttede funn, slik at tilstrekkelige midler kan dedikeres og videre forskning kan tilveiebringes. Uansett, synes det å eksistere et behov for målrettet, effektiv behandling av disse lidelsene, og det kan late til at LSD- og psilocybin-assistert psykoterapi kan være en kandidat i denne henseende.

I samme spor, er det rapportert at særlig behandlingsresistente populasjoner demonstrerer terapeutisk gagn av psykedelika-assistert terapi. Psilocybin og ketamin trekkes frem som særlig fordelaktige adjunkter til terapi og innehar begge kraftige antidepressive og angstdempende egenskaper, med minimale bivirkninger, sett sammenstilt med konvensjonelle farmakologiske behandlinger, hvor frafall ofte tilskrives nettopp disse stoffenes sjenerende og i noen tilfeller funksjonsnedsettende bivirkninger (Dore et al., 2019). I tillegg opplever en tredjedel ingen effekt av tilgjengelige farmakologiske intervensjoner (Ly et al., 2019). Behandlingsresistens i deprimerte pasienter kan i noen tilfeller lede til institusjonalisering med palliativt preg, hvilket lignede palliativ omsorg for kreftpasienter, ses manglende effektive, målrettede behandlingsmodeller per i dag. Psykedeliske stoffer innebærer få administrasjoner med varig effekt og innehar potensialer for remisjon, hvilket står i kontrast til konvensjonelle farmakologiske behandlingsmetoder. Med dette, ses det i tilfeller av behandlingsresistens at behandling med psykedeliske stoffer er relevant vurdert og undersøkt, da disse demonstrerer effektivitet i populasjoner hvor konvensjonelle behandlingsmetoder ikke er tilstrekkelige.

## 7.2 Avhengighet- og misbrukslidelser

Alkohol, heroin og tobakk er rusmidler som innehar store potensialer for skade på individet, andre og samfunnet. I en rangering av 20 lovlige og illegale rusmidler, var alkohol å finne helt øverst av rangeringen, definert som det aller skadeligste rusmidlet (Nutt et al., 2010). Alkohol og tobakksbruk er svært utbredt globalt da disse rusmidlene er lovlige internasjonalt og kun kontrollert av skattetiltak og aldersgrenser (Nutt et al., 2010). Rusmiddelet alkohol bidrar til 4% av total dødelighet og 5% av uførhet globalt (Krebs & Johansen, 2012). Tobakk, alkohol og heroin er videre vist sterkt korrelerte med livslang avhengighet (Nutt et al., 2010). Avhengighets- og misbrukslidelser medbringer ofte ekstreme individuelle og sosiale konsekvenser, dog finner mange brukere det særdeles vanskelig å slutte, tilbakefallsraten rapporteres å være høy, og mange brukere opplever ikke bedring av eksisterende behandlinger (Krebs & Johansen, 2012).

Interessant nok rangeres fleinsopp helt nederst på listen over de 20 rusmidlene, og LSD og MDMA på henholdsvis tredje og fjerde nederst. Alkohol scores med 72 poeng, heroin 55 og tobakk 26, mens ketamin tildeles en score på 15, MDMA får 9 poeng, LSD 7 og fleinsopp 6 poeng ved balanserte, generelle scorer av skadelighet (Nutt, et al., 2010). Videre, finner en longitudinell studie av Hendricks et al. (2014) på 25,622 individer med kriminelt rulleblad og en tilknyttet bruk av rusmidler, at bruk av psykedeliske eller hallusinogeniske stoffer minket sannsynligheten for supervisjonsfracfall, mens cannabis, kokain, alkohol, opium eller amfetamin bruk motsatt var assosiert med aversiv atferd, hva angår supervisjon under fengselsvesenet. Disse resultatene foreslår at psykedeliske stoffer muligens beforder abstinens fra alkohol og andre rusmidler, og samtidig øker prososial atferd blant en populasjon med ellers høye rater av tilbakefall (Hendricks et al. 2014).

### 7.2.1 Patofysiologisk beveggrunn

Den patofysiologiske beveggrunnen av stoffmisbrukslidelser og avhengighet er vanskelig definert, og innebærer både neurobiologiske, interpersonelle og sosiale dimensjoner. Av hensyn til denne avhandlingen, vil nevrokjemien av spesifikke

stoffer ikke gjennomgås, dog vil det gis en grov skisse av mekanismene bak misbruk og avhengighet, og pekes på hvordan nevrobiologiske og fenomenologiske aspekter av psykedeliske stoffer kan bidra til positive endringer.

Rusavhengighet representeres av en dramatisk dysregulering av motivasjonskretser, hvilket i sin tur forårsaker en kombinasjon av vanedannelse, belønningsoverskudd og svekket eksekutiv funksjon i tre stadier (Koob & Volkow, 2016). De belønnende effektene av misbruksmedisiner og følgende utvikling av rusmiddelsøkende vaner i overstadig omfang impliserer endringer i dopamin- og opioidpeptider i basalgangliene. Økningen av negative emosjonelle tilstander og stresslignende, dysforiske responser i abstinensstadier involverer hyperaktivitet i amygdala og rekruttering av nevrotransmittere som korikotropinfrigjørende faktor og dynorfin. Mangler i eksekutiv funksjon impliseres i forventningsstadiet, og involverer dysregulering av sentrale afferente projeksjoner fra prefrontal cortex og insula, inkludert glutamat, til basalgangliene og amygdala (Koob & Volkow, 2016).

Administrasjonen av psykedeliske stoffer kan på den annen side tilveiebringe endrede kognitive og emosjonelle tilstander, og sammensatt med kognitiv atferdsterapi ses det potensialer for en utfordring av mistilpassede tanke- og atferdsmønstre tilknyttet rusmiddelbruk (Garcia-Romeu & Richards, 2018). Psykedeliske effekter kan sammen med terapeutisk intervensjon bidra til omformulering av negative kognitive skjemaer og identitetskonstrukter mot sunnere mentale mønstre. Den psykedeliske opplevelse har også blitt vist å inneha kapasiteter for endringer og reevaluering av ens selvkonsept gjennom ego oppløsning, samt økte følelser av tilknytning til andre og omverdenen (Vollenweider & Preller, 2020; Studerus et al., 2011). Disse faktorene postuleres instrumentale i endringer av maladaptive, rigide tanke- og handlingsmønstre som sett i de ovenstående avsnitt om affektive lidelser som depresjon (6.1.2.). Disse kognitive skjemaene kan også virke redegjørende for opplevelser av avhengighet og misbruk (Vollenweider & Preller, 2020).

I det neste vil det redegjøres for den historisk forankrede tradisjonen for behandling av særlig alkoholbrukslidelse med psykedeliske stoffer, samt moderne studier på potensialene for behandling av alkohol-, heroin- og tobakkavhengighet.

## 7.2.2 LSD i behandling av avhengighets- og misbrukslidelser

Et av de tidligere fokusområdene for psykedelisk forskning fra 1950- til tidlig 70-tallet var avhengighet. Humphry Osmond og Adam Hoffer var de første til å undersøke avhengighetsbehandling med bruk av LSD og meskalin omkring 1950 (Nichols, 2016). De første forskningsbestrebelsene på området baserte seg på observasjonen om at deliriums tremens, en farlig tilstand som kan fremprovoseres av akutt alkohol abstinens, ofte ledet til edruelighet blant alkoholikere etter opplevelsen av å ha “nådd bunnen” Med dette, ble det postulert at LSD, som på den tiden ble anskuet som induserende av psykoselignende tilstander, kunne modellere tryggere rammer for deliriumopplevelsen, og dermed tilveiebringe edruelighet. Istedenfor, ble det heller observert mystiske effekter, hvilket ledet til skrotingen av psykose-kategoriseringen innen psykedelisk forskning og begrepsdannelse, til fordel for “mind-manifesting” og mystiske egenskaper og opplevelser (Nichols, 2016).

De første undersøkelsene av LSD for alkoholmisbruk var dog preget av usikker klinisk metodologi (Nichols, 2016). Imidlertid viser en nylig meta-analyse av Krebs og Johansen (2012) på seks randomiserte, kontrollerte studier fra 1966-1970, inkluderende 325 individer som mottok LSD i behandling for alkoholisme, at LSD viste signifikant effekt i forhold til kontrollgruppen, med oddsratio 1,96. Effekter av behandlingen ble rapportert ved første oppfølgingsvurdering, hvilket forekom mellom 4 uker og 12 måneder etter behandling, avhengig av studie. Alle studiene benyttet seg av doser mellom 450 og 800 µg LSD, hvilket anses som en høy dose, med samplestørrelser varierende fra 10 til 132 deltagere (Krebs & Johansen, 2012). Forfatterne rapporterer at effektstørrelsen av en enkelt dose LSD i en terapeutisk setting, var sammenlignbar med effekten av naltrexone, acamprosate eller disulfiram, dersom disse hadde blitt administrert daglig gjennom samme tidsperiode. Forfatterne understreker videre at gruppene som demonstrerte effekter hadde mottatt terapeutisk forberedelse og oppfølging, mens grupper som ikke mottok terapeutisk oppfølging og støtte, ikke demonstrerte effekt av behandlingen (Krebs & Johansen, 2012).

I tillegg til de tidlige studiene på alkoholismelidende grupper, ble det foretatt en undersøkelse av hvorvidt LSD hadde effekt på individer med opioid avhengighet (Savage & McCabe, 1973). Denne studien av heroinavhengige individer fant

signifikant lavere biologisk bekreftet heroinbruk i LSD gruppen, sammenlignet med kontrollgruppen ved alle oppfølginger opptil 12 måneder etter høy-dose behandling (Savage & McCabe, 1973). De lovende resultatene fra disse første forskningsbestrebelsene foreslår at psykedelisk behandling kan være en bred behandlingsform for misbruks- og avhengighetslidelser, hvilket står i kontrast til nåværende farmakologiske behandlingstilbud, da disse ofte innebærer spesifikke medisiner for spesifikke stoffklasser, som f.eks. metadon for opioider og nikotinerstatning for tobakkrelatert avhengighet (Nichols, 2016).

### **7.2.3 Psilocybin i behandling av avhengighets- og misbrukslidelser**

Nylige studier har blitt foretatt på psilocybin i behandling av avhengighetslidelser. Bogenschutz og kollegaer (2015) foretok en open-label proof-of-concept studie på psilocybinbehandling i en sample av 10 frivillige med DSM-IV diagnose for alkoholavhengighet. Behandlingen bestod av innledende psykososial behandling uten farmakologisk agent, psykososial behandling sammen med psilocybinadministrasjon, og oppfølging etter behandling. Det ble ikke observert abstinente effekter under de første fire ukene av psykososial behandling. Imidlertid ble det observert økning i abstinent atferd etter psilocybin administrasjon. Generelle mål av subjektive effekter under psilocybinopplevelsen var assosierte og prediktive for bedringer, hva angår drikkeatferd, lyst og mestringstro. Ingen signifikante behandlingsrelaterte negative effekter eller hendelser ble rapportert (Bogenschutz et al., 2015).

Det er også gjort forsøk på psilocybin i behandling av røykestopp. En studie av Johnson et al. (2014) på 15 deltagere med tobakkavhengighet, rapporterte at hele 12 av 15 deltagere var abstinente fra tobakk ved seks måneders oppfølging. Disse utfallene var signifikant korrelerte med rapporteringer om mystiske opplevelser, opplevelsen av økt mening, og spirituell betydning (Johnson et al., 2014). En nylig oppfølgingsrapport av denne pilotstudien viste biologisk bekreftet røykestopp for 10 av 15 deltagere (67%) etter tolv måneder (Johnson et al., 2017). En senere oppfølging ble foretatt ved gjennomsnittlig 2.5 år etter røykesluttsdag, og viste at 9 av disse 10 deltagerne forble røykfrie (60%). Disse resultatene er lovende, da røykestopp typisk har lav suksessrate med konvensjonelle behandlingsmetoder, og ligger på 35% ved seks måneders-merket (Nichols, 2016).

Selv om psilocybins rolle i denne henseende ikke er konklusiv, foretas det i skrivende stund randomiserte komparative effektivitetsstudier med psilocybin og nikotinplastre, med lik fordeling av kognitiv atferdsterapi (Nichols, 2016). Det gjenstår med dette å se om effektiviteten av psilocybin for røykestopp kan underbygges i fremtidige studier.

#### **7.2.4 Ketamin i behandling av heroinavhengighet**

Ketamin har demonstrert kliniske potensialer for hurtigvirkende antidepressive effekter (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2012), og har til og med vist effektivitet i behandlingsresistente populasjoner (Irwin et al., 2013; Iglewicz et al., 2015; Dore et al., 2019). Det foreslås at ketamins potensialer for behandling av en rekke psykiatriske lidelser, bunner i stoffets egenskaper for antidepressive og nevroplastiske effekter (Ly et al., 2018).

Ketamin har blitt undersøkt som adjunkt til psykoterapi i behandling av alkoholisme og heroinavhengighet siden 1980-tallet (Majić et al., 2015). Nyere studier bruker standardiserte prosedyrer for ketaminbehandling av heroinavhengige, innebærende en enkelt sesjon eller repeterte administrasjoner av ketamin ved sub-anestetiske doser, i konjunksjon med opptil 15 eksistensielt orienterte sesjoner psykoterapi som forberedelse og oppfølging. I en dobbel-blind, randomisert, aktiv placebokontrollert studie av 70 heroinavhengige, oppnådde høy-dose gruppen psykedeliske opplevelser, hvilket følgende viste signifikant høyere forekomst av abstinens under de neste 23 månedene etter behandling. Sammenlignet med kontrollgruppen, som ble administrert ikke-psykedeliske ketamindoser, så høy-dose gruppen lengrevarende reduksjoner i craving og forbedring i anhedoni symptomer (Majić et al., 2015).

I en oppfølgende studie med en sample bestående av 59 pasienter med heroinavhengighet som mottok en sesjon ketamin-assistert psykoterapi før de ble utskrevet fra behandlingsinstitusjonen og tilfeldig plassert i en av to behandlingsgrupper. I den første gruppen, mottok deltagerne flere ketaminadministrasjoner sammen med psykoterapi, mens den andre gruppen mottok samme psykoterapeutiske forløp, dog ingen ytterligere ketaminbehandling

(Krupitsky et al., 2007). Ved oppfølging ett år etter behandling, ble det rapportert at 13 av 26 subjekter (50%) i gruppen som mottok flere ketaminadministrasjoner forble abstinente, sammenlignet med 6 av 27 (22.2%) i gruppen som mottok en enkelt administrasjon. Det ble konkludert at tre ketaminsesjoner var mer effektive enn en enkelt ketaminadministrasjon (Krupitsky et al., 2007). Det ble også rapportert at pasientene med suksessfulle utfall viste forbedring i ikke-verbale underbevisste emosjonelle holdninger og virket å ha større selvtillit og emosjonell åpenhet. Forfatterne postulerte at psyko-spirituelle opplevelser hadde ledet til positive endringer i pasientenes holdninger til meningen med livet, livets hensikt og spirituell utvikling (Krupitsky et al., 2007).

### **7.2.5 Terapeutiske potensialer og implikasjoner**

Både den tidlige forskningen på psykedeliske stoffer i behandling av psykiske lidelser, og moderne studier, viser at psykedeliske stoffers effekter på misbruk- og avhengighetslidelser er en tradisjonsrik del av stoffenes antatte kliniske potensialer. LSD, psilocybin og ketamin trekkes frem som farmakologiske adjunkter med potensialer for varende abstinente effekter i alkohol, tobakk og heroinavhengige, og beforder generelle holdningsendringer og emosjonell bias i samme pasientgruppe. Den mystiske opplevelse som tilveiebringes av LSD har faktisk blitt anerkjent av ingen ringere enn Bill Wilson, grunnleggeren av Alcoholics Anonymous, som innehavende vesentlig innvirkning på avhengighet (Phelps, 2017).

Med dette kan en undres hvorfor stoffer blant de lavest rangerte rusmidlene, hva angår skadeeffekter på individ og samfunn, som ikke mindre også innehar abstinente egenskaper i behandling av de øverstrangerende rusmidlene i samme undersøkelse (Nutt et al., 2010), forblir ulovliggjort, og den juridiske inngripen ikke er motsatt. Klassifiseringen av psykedeliske stoffer som kontrollerte stoffer er blitt kritisert (Nutt et al., 2010, 2013), og det postuleres fra flere hold at den psykedeliske renessanse (Majić et al., 2015; Phelps, 2017; Nutt et al., 2013, Nichols, 2016; Sessa, 2018) kan være starten på et paradigmeskifte innen psykiatri. Kan dette også være tilfellet for de psykedeliske stoffenes fremtidige juridiske status?



### 7.3 Post traumatisk stresslidelse (PTSD)

Post traumatisk stress lidelse (PTSD) er en alvorlig og livstruende psykisk lidelse, som er assosiert med død, hjertekomplikasjoner, og selvmordsrisiko. Lidelsen rammer 3 til 4% av populasjonen globalt (Feduccia et al., 2021). PTSD påvirker et individs liv på mange måter, og kan lede til ødelagte sosiale relasjoner, depresjon, nedsatt daglig funksjon, svekket kognitiv og psykososial fungering, og stoffmisbruk (Feduccia et al., 2019). PTSD kan forekomme etter en traumatisk hendelse som krig, fysisk vold, seksuell vold, ulykker, død i nære relasjoner, alvorlige eller stressende hendelser i ens nettverk, samt å være vitne til traumatiske hendelser (Atwoli et al., 2015).

Det eksisterer nåtidig ingen farmakologisk behandling for traumelidelser med direkte effekter på kjerneårsaken for vedvarende traumelidelse (Sessa, 2018). Kun to medisiner, SSRI-preparatene *sertraline hydrochloride* og *paroxetine hydrochloride* er godkjente medikamenter for behandling av PTSD symptomer, dog responderer ikke 40-60% av PTSD pasienter på disse medisinene (Mitchell et al., 2021). Det anbefales også flerfoldige terapimetoder i behandlingen av traumelidende pasientgrupper: psykoterapi, kognitiv atferdsterapi, dialektisk atferdsterapi, samt EMDR (Eye-Movement and Desensitisation Reprocessing), hvilket kun ses delvis effektive, da det forekommer en høy behandlingsresistens hos PTSD lidende (Sessa, 2018). Emosjonell frakobling, fragmentering av traumerelaterte minner, samt manglende evne til å fullføre en sesjon grunnet gjenoppleveling av smertefulle traumerelaterte minner, er noen faktorer som bidrar til frafall og behandlingsresistens i denne pasientgruppen (Feduccia & Mithoefer, 2018).

Av en meta-analyse som evaluerte effekter av psykoterapi sammenlignet med farmakologisk behandling, ble det funnet at traumefokusert psykoterapi resulterte i større og lengrevarende forbedringer enn medisiner (Feduccia et al., 2019). Det ble rapportert at paroxetin hadde bedre effekt enn placebo, men at det ikke var noen forskjell mellom placebo og sertralin. Den gjennomsnittlige frafallsraten var dog 29%, hvilket var begrunnet av at mange individer ikke tålte eller opplevde effekt av

tilgjengelig behandling, inkluderende traumefokusert terapi, hvor drop-out raten varierte mellom 26-68% i de 55 studiene som ble undersøkt (Feduccia et al., 2019).

### **7.3.1 Patofysiologisk beveggrunn**

Det er en kjent at forandringer og skader i hjernefunksjon kan være vedvarende, og i noen tilfeller permanente, etter møter med overveldende psykologiske begivenheter (Bogenschutz & Ross, 2018). Det er postulert at særlig intense opplevelser befordret av psykedeliske stoffer kan ha motsatte effekter, hvilket kan lede til vedvarende, noen ganger permanente, positive endringer i hjernen og følgelig, atferd (Bogenschutz & Ross, 2018).

Serotonin og serotonin transportere er av særlig viktighet i generering, konsolidering, gjenkallelse og rekonsolidering av fryktrelaterte minner (Mitchell et al., 2021). Nedsatte serotonin transporter nivåer har blitt implisert i økt frykt og angstrelatert atferd, og indusering av høyere blood oxygenation level dependent (BOLD) aktivitet i amygdala i respons til skremmende bilder. Det er omfattende serotonergiske nerveforbindelser i amygdala, og amygdalske serotonin nivåer har blitt vist å øke etter eksponering til stressende eller fryktinngytende stimuli. MDMA tilveiebringer utslettelse av fryktrelaterte minner i mus, sett ved økt uttrykkelse av hjerneutledet nevrotropisk faktor (BDNF) i amygdala (Mitchell et al., 2021). Sammen, kan dette foreslå at MDMA's terapeutiske effekter moduleres gjennom en velbevart mekanisme for amygdalsk serotonergisk funksjon, som regulerer fryktbasert atferd og bidrar til vedlikeholdelse av PTSD lidelsen. Dette foregår kanskje ved gjenåpning av en oxytocin-avhengig kritisk periode hvor nevroplasticitet er mulig (Mitchell et al., 2021).

Det er blitt spekulert at de farmakologiske egenskapene til MDMA i konjunksjon med terapi, kan produsere et "toleransevindu", hvori pasienter makter å gjenkalle og prosessere traumatiske minner, uten å bli overveldet av emosjonell overstimulering og dissosiative symptomer (Mitchell et al., 2021; Feduccia & Mithoefer, 2018). MDMA-assistert terapi kan befordre gjenkallelse av negative minner med økt selvmedfølelse, og mindre sykdomsrelatert skam og sinne. De akutt forekommende

prososiale og interpersonelle effektene av MDMA, kan videre bidra til en sterk, tillitsbasert terapeutisk allianse (Mitchell et al., 2021; Feduccia & Mithoefer, 2018). Kliniske observasjoner og subjektive vitnemål er i enighet om de prososiale effektene av MDMA, hvilket sterkt antar at forbedret terapeutisk relasjon under MDMA-assistert psykoterapi er en viktig medierende faktor for positive utfall (Feduccia & Mithoefer 2018).

### **7.3.2 MDMA i behandling av PTSD**

På slutten av 1970- og begynnelsen av 1980-tallet observerte psykiatere som administrerte MDMA som adjunkt til psykoterapi dramatiske forbedringer i pasienter med alvorlig, behandlingsresistent PTSD (Byock, 2018). Innen moderne forskning ses lignende tendenser og behandlingsutfall (Mithoefer, 2011, 2013; Mitchell et al., 2021).

I 2011 publiserte Mithoefer og kollegaer resultatene av en fase 2 randomisert placebokontrollert klinisk pilotstudie på effektiviteten av MDMA på behandlingsresistent PTSD. 20 deltagere med diagnostisert PTSD som hadde gjennomgått andre behandlingsalternativer uten suksessfulle utfall var medtatt i undersøkelsen. Forfatterne rapporterte at 83% av deltagerne som mottok MDMA i konjunksjon med psykoterapi ikke lengre møtte diagnosekriteriene for PTSD to måneder etter behandling, sammenlignet med 25% av deltagerne i kontrollgruppen som kun mottok placebo (Mithoefer et al., 2011). I en omfattende oppfølgingsstudie, ble samtlige av de samme deltagerne funnet å ha oppnådd og vedlikeholdt både statistisk og klinisk signifikant symptomforbedring (Mithoefer et al., 2013).

Etter klassifiseringen av MDMA i behandling av PTSD som en “Breakthrough Treatment” av amerikanske FDA i 2019, er det foretatt en randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert fase 3 studie av Mitchell og kollegaer (2021) for å teste effektiviteten og tryggheten av MDMA-assistert terapi i behandling av alvorlig PTSD, inkludert pasienter med komorbid dissosiasjon, depresjon, historikk for alkohol og andre rusmisbruksdiagnoser, og barndomstraumer. Studien omfattet 91 deltagere, som ble randomisert en-til-en. Begge grupper mottok manualisert terapi

med MDMA eller placebo, kombinert med tre forberedelsessesjoner og etterfølgende ni integrative terapisesjoner. PTSD symptomer, målt med Clinician-Administert PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5), og funksjonssvekkelse, målt med Sheehan Disability Scale (SDS), ble vurdert ved baseline og ved 2 måneders oppfølging etter medikamentell behandling (5 uker etter siste integrasjonsesjon). MDMA ble funnet å signifikant dempe CAPS-5 score sammenlignet med placebo, og å inneha kapasiteter for å minke SDS totalscore. Det ble rapportert at MDMA ikke produserte uheldige hendelser eller effekter, ei heller avhengighetspotensialer, eller suicidalitet. Det ble konkludert at MDMA-assistert terapi var særlig effektiv i behandling av alvorlig PTSD, også med komorbide lidelser, og forfatterne understreker at designeringen av “Breakthrough Treatment” klassifiseringen er underbygget (Mitchell et al., 2021).

Forfatterne definerer avslutningsvis begrensningene av den foregående studie. Det benevnes at COVID-19 pandemien begrenset den opprinnelig tilsiktede deltagerrekrutteringen, dog viser studien tilstrekkelig power med de endelige 91 deltagerne. For det andre, nevnes det at studien er foretatt på en relativt homogen gruppe, og at etnisk diversitet burde være en målsetting for fremtidige studier. Videre, gjenstår det stadig å avdekke de mulige lengrevarende effektene av MDMA-assistert terapi for denne pasientgruppen; longitudinelle data vil samles fra denne studien ved senere oppfølgingstidspunkter. Avsluttende beskrives det at blinding i tilfelle av MDMA og placebo administrasjon var noe vanskelig oppnådd, med tanke på subjektive effekter av MDMA, og det antas at forventning kan ha forekommet blant et fåtall av deltagerne (Mitchell et al., 2021).

### **7.3.3 Terapeutiske potensialer og implikasjoner**

Fremtidig forskning kan med fordel ta Mitchell og kollegaers (2021) begrensningsfordringer i betraktning i videre studier. Imidlertid skal det anerkjennes at en fase 3 studie under regi av FDA og formuleringen av MDMA-assistert terapi for PTSD lidende som en gjennomslagsterapi (Doblin et al., 2019; Mitchell et al., 2021) kan anses håpefull for den fremtidige behandlingen av en særlig lidende, traumatisert pasientgruppe. MDMA-assistert terapi kan tilby denne gruppen et antatt

effektivt, vedvarende og meningsfullt behandlingsalternativ til de nåværende, konvensjonelle metodene, som er fri for de rapporterte bivirkningene og de tilhørende rapporterte tendensene for drop-out og behandlingsresistens.

Det kan med dette late til at MDMA vil være det første psykedeliske stoffet som kommer på markedet som farmakologisk adjunkt i terapeutiske og kliniske henseende, og at denne implementeringen (når den kommer), muligens kan bane vei for viet politisk, juridisk og helsefaglig oppmerksomhet til lignende psykedeliske stoffer i behandlingsøyemed. Uansett, er gjennomføringen av en fase 3 klinisk studie et stort steg for den psykedeliske forskningen, som siden 1950-tallet har forsøkt å trenge gjennom med sitt budskap om psykedelikas enestående kapasiteter for helbredelse og lindring av en rekke psykologiske smerter og funksjonsnedsettende lidelser, til politiske og sosiale krefter som inntil nylig, har manglet lydhørhet.

## **7.4 Oppsummering**

Det er i det ovenstående kapittel foretatt gjennomganger av kliniske og nærliggende studier på psykedeliske stoffer i behandlingsøyemed, henholdsvis for behandling av affektive lidelser (7.1), som kreftrelatert psykisk lidelse og depresjon, avhengighet- og misbrukslidelser (7.2), samt PTSD (7.3). Det er også redegjort for diagnosekarakteriseringer, samt beveggrunner for patofysiologiske og -psykologiske antagelser.

Oppsummert ses det at LSD og psilocybin innehar terapeutiske effekter i behandling av kreftlidende pasienter, at ketamin og psilocybin innehar potensialer for behandling av depresjon, at LSD, psilocybin og ketamin kan være adjunkter i misbruk- og avhengighetsbehandling, samt at MDMA er ledende innenfor behandling av PTSD, og kan være på vei inn i den kliniske praksis.

De utledete terapeutiske effektene og kliniske funnene er avsluttende for hvert underkapittel diskutert, og det er særlig to gjengangere som observeres: 1) psykedeliske stoffer antas effektive i behandlingen av behandlingsresistente grupper,

og 2) psykedeliske stoffer observeres mulig mer effektive enn konvensjonelle, tilgjengelige behandlingsmetoder.

## 8 Diskusjon

Det er gjennom avhandlingen gjort forsøk på en helhetlig, dyptgående anskuelse av det psykedeliske forskningsfelt, med en tilsiktet historisk gjennomgående kronologi. I det neste vil det foretas en diskusjon av historisk forankrede aspekter som på forskjellige måter, anses påvirkende dagsnære områder av den psykedeliske renessanse, og videre kan vurderes handleveiledende for fremtidig klinisk praksis. Denne avhandlingen finner sted ved et særlig interessant punkt i den kulturhistoriske kontekst, da den psykedeliske forskningen både er et tradisjonsrikt, og samtidig, spedit interessefelt. Det flere tiår lange oppholdet i forskningshistorien, som følge av ulovliggjøringen av disse stoffene på 1970-tallet (Nutt et al., 2013), bremset de mulige vitenskapelige fremskrittene som kunne ha vært foretatt i denne perioden. De stegene den psykedeliske forskningen synes å ta fremad i dag, speiler potensialene for hva som kunne ha vært, i en alternativ fortid.

Moderne forskningspraksis, har imidlertid teknologiske fordeler. Nyvinninger innen nevro-imaging teknikker samt tydelige retningslinjer og velutviklede prosedyrer for kliniske, medikamentelle studier på mennesker, tegner det moderne vitenskapspraktiske landskap. Det er med dette begrunnet basis for fremtidsoptimisme, da det observeres at den psykedeliske forskningen, som i sin oppstart synes preget av metodologisk inkonsistens, i dag speiler de preliminare funnene, hva angår potensialer for terapeutiske effekter og bruksområder, innenfor langt mer robuste metodologiske rammer.

Det er imidlertid gjennomgående i oppgaven, dog kanskje mest fremtredende under kapittel (7.) om terapeutiske effekter, understreket at den psykedeliske forskning, inkluderende den tidlige, pre-ulovliggjørelses-æra, samt deler av den moderne, lider under metodologiske svakheter. Det er bemerket at standarden om randomiserte, dobbel-blinde, placebokontrollerte studier, samt tilstrekkelig power, er en forutsetning for konklusjoner om terapeutiske effekter (Nichols, 2016;

Muthukumaraswamy et al., 2021). Mange av de inkluderte studiene kan med fordel anskues som kasusrapporter da deltagerrekrutteringen ses begrenset, med hensyn til statistisk power (Kvam et al., 2018).

Videre har den generelle praksis for randomiserte studier i det psykedeliske forskningsmiljø, blitt kritisert. Muthukumaraswamy et al. (2021) argumenterer for at kliniske studier på psykedeliske stoffer er kommet i fare for å overvurdere effektstørrelser. Dette er beroende på “deblinding” av deltagere og høy responsforventning; deltagere kan ofte fornemme hvilken gruppe vedkommende er blitt plassert i, selv i tilfeller hvor et aktivt placebo er benyttet, da de subjektive og psykologiske effektene av psykedelika er særegne og vanskelig forvekslet med f.eks. andre tilstander av bevissthet (Muthukumaraswamy et al., 2021; Mitchell et al., 2021). Dette ses motstridende med den gyldne standarden for den evidensbaserte medisinske tradisjonen for randomiserte kontrollerte studier. Forfatterne skriver at et forsiktighetsprinsipp bør utøves i tolkning av effektstørrelse estimater i eksisterende randomiserte kontrollstudier, da disse er preget av biasproblematikker (Noormani & Martell, 2021; Muthukumaraswamy et al., 2021).

Av hensyn til opprettholdelsen av rigide, forskningsmessige rammer for kliniske studier, er de ovennevnte forfatteres kritikk, verdt å notere seg. Den psykedeliske forskningstradisjon har vært preget av en historikk av tilsynelatende uforsiktighet, dette særlig sett på 1960-tallet da LSD prematurt “lekket ut fra” laboratoriene og inn i det offentlige, i regi av den infamøse Harvard professoren Timothy Leary (Nichols, 2016). Den moderne psykedeliske forskningen er vokst frem i en annen kulturhistorisk kontekst enn sin forgjenger, dog bærer den stadig med seg arven av sosiale, juridiske og politiske fordommer. Disse skal nødvendigvis overkommes, og med hensyn til dette vil de kliniske forskningsbestrebelse tjenes av å forme seg etter strenge forskningsmessige standarder. Dette både for å unngå lignende fallgruver, samt å sikre en legitim, evidensbasert inngang til fremtidig klinisk praksis.

Når dette er sagt, vil det som nevnt i (7.1.2.5) være en utjeneste å avskrive de rapporterte resultatene av kliniske studier, på bakgrunn av potensialene for oppblåste effektstørrelser og antatt blindingproblematikk. Den psykedeliske forskningen har gjennom hele sin historie, uavhengig av utenfra kommende turbulens, demonstrert

lovende resultater på tvers av forskningsmetodologi, og i nyere tid gjennomgående vedlikeholdt sine lovnader om få problematiske utfall og skadevirkninger (Bogenshutz & Ross, 2018). Eksempelvis har moderne nevro-imaging og dyreforsøk vist samsvarende tendenser som i den kliniske litteratur, og disse kan ytterligere ses å underbygge de observerte kliniske effektene. Det er i denne avhandlingen pekt på en rik, multidisiplinær, evidensbasert litteratur som demonstrerer korrelasjoner mellom neurobiologiske, nevrofenomenologiske og klinisk rotede effekter av psykedeliske stoffer. Videre, er det verdt å nevne at også kvalitativ data er klinisk relevant. Rapporteringer om psykedeliske opplevelser som værende av særegen betydning og mening, samt medierende for positive forandringer i et individs liv (Nichols, 2016; Phelps, 2017; Feifel, 2016), synes også nødvendige å medta i en *helhetlig* vurdering av de terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi.

Psykologien og psykiatrien er som vitenskapsteoretiske paradigmer nærliggende både legevitenskap og hjerneforskning, og trekker i praksis nødvendig på en bred fane av disiplinære standpunkter (Rønn, 2006; Collin & Kjøppe, 2014). Imidlertid kan overstrengte dogmatiske rammer for vitenskapelig praksis komme i skade for å bremse innovasjon og følgelig, vitenskapelige fremskritt. Det anerkjennes at den psykedeliske forskning stadig har en vei å gå, hva angår utarbeidelse av mer robuste metodiske rammer, nødvendige endringer i lovgivning, og reell implementering i klinisk praksis. Dog er det ikke uten grunn at forskningsmiljøet i over 70 år, på tross av et “underdog” ståsted, har vært hengivne i sin formidling av den kliniske relevansen av psykedelika-assistert terapi, på tross av omfattende politisk inngripen og utbredt skepsis, og at psykedeliske stoffer like fullt har vært sterkt forankret i tidlige sivilisasjoner og urbefolkningskulturer i århundrer (Marks & Cohen, 2021; dos Santos, 2021).

Den historiske utviklingen, og da- og nåværende kulturhistoriske kontekster har vært et fokuspunkt i denne avhandlingen, da disse er vesentlige for muligheten for å tilveiebringe en helhetlig forståelse av emnefeltet. Dette har vært særlig relevant i henseende med de psykedeliske stoffers juridiske status, og klassifiseringen under Schedule 1 kontrollerte stoffer. En anskuelse av begrunnelsen “ikke innehavende medisinsk verdi og potensialer for misbruk” (Marks & Cohen, 2021; Nutt et al., 2013; dos Santos, 2021), som det lyder av begrunnelsen for avgrensning av



psykedeliske stoffer til vitenskapelig og klinisk anvendelse, virker særdeles motstridende med de medisinske og terapeutiske virkningene, som er observert og beskrevet i nærværende avhandling.

Nevrovitenskapelige og kliniske funn, samt populasjonsstudier rapporterer jevnt over at psykedeliske stoffer ikke er avhengighetsskapende (Dore et al., 2019; Johnson et al., 2008; Nutt et al., 2010; Mitchell et al., 2021), og enn videre innehar egenskaper for promotering av abstinent atferd (Krebs & Johansen, 2012; Krupitsky et al., 2002, 2007; Bogenschutz et al., 2015; Savage & McCabe, 1973). Videre kan det argumenteres for at nevro-imaging, dyreforsøk og kliniske forsøk, som beskrevet i denne avhandlingen, sammen danner et redegjørende grunnlag for nettopp *medisinsk verdi*, enten som nevroplastisitetpromoterende, (Vollenweider et al., 2020) antidepressive (Kometer et al., 2012; Dore et al., 2019), angstdempende (Danforth et al., 2018; Griffiths et al., 2016; Majić et al., 2015; Grof et al., 1973) eller edruelighetspromoterende stoffer (Krupitsky et al., 2002, 2007; Bogenschutz; 2015; Johnsen et al., 2014, 2017). Med dette synes det ikke høvelig at psykedeliske stoffer omfattes av denne klassifiseringen.

I kapittel (7.2.5) stilles det spørsmål ved den tilsynelatende paradoksale juridisk kontrollerte begrensningen av bruk av psykedeliske stoffer som LSD, psilocybin, ketamin og MDMA i sammenligning med den lovlige, utbredte bruken av rusmidler som alkohol og tobakksvarer globalt. Skadeeffektene av alkohol og tobakk på individ og samfunn er en utbredt kjensgjerning både innen helsefaglige miljøer og i den generelle lekfolksbevissthet (Nutt et al., 2010). Likevel er bruken av disse stoffene utbredt i samfunnet. En kan anskue denne tendensen som et resultat av økonomiske krefter og generelle bruksvaner. Alkohol- og tobakksindustrien forsyner høy omsetning og arbeidskraft til både industri og stat (Nutt et al., 2010). Dog skal det merkes at det i de seneste år er iverksatt tiltak i forsøk på å redusere disse stoffenes utbredelse, ved eksempelvis tydeligere merking av produkter som avhengighetsskapende og helseskadelige, høyere moms- og skattetakster, forbud mot reklame, samt folkeopplysning.

Til sammenligning, kan det synes at det motsatte er skjedd i tilfellet av psykedeliske stoffer. Den juridiske inngripen ble iverksatt i den spede begynnelsen av de

forskningsmessige oppdagelser, og virket ytterligere tilskyndet av økt rekreasjonell bruk og sosiopolitisk uro (Pilecki et al., 2021; Nichols, 2016; Garcia-Romeu & Richards, 2018). Det kan late til at den innledende politiske vurderingen av psykedeliske stoffer som nødvendig avgrensede, fulgte et føre-var-prinsipp, da distribueringen av LSD til befolkningen kan ha vært umoden i forhold til eventuelle kjente skadevirkninger. Videre er det i begrunnelsen for klassifiseringen, som diskutert ovenfor, en misrepresentasjon av de psykedeliske stoffers medisinske verdi og misbrukspotensiale, hvilket kneblet den forskningsmessige utviklingen inntil 1990, begrenser forskning og klinisk bruk av stoffene i dag (Phelps, 2017).

Vurderinger av hvorvidt det i tilfellet av introduksjonen av psykedeliske stoffer i behandlingsøyemed og den ufordelaktige premature rekreasjonelle bruk, er foretatt veloverveide, vitenskapelig forankrede og virkelighetsnære politiske beslutninger er ikke innen min faglige rekkevidde som psykologistudent. Dog vurderes det med henblikk på dette kandidatspesialet nødvendig å diskutere anskuede paradokser, uheldige effekter på vitenskapelige fremskritt samt konsekvensutredning, i det disse ses nødvendige for å informere en samtidsrelevant stillingtagen til psykedelika-assistert terapi, slik denne nå virker å stå ved dørstokken til klinisk praksis.

## **8.1 Hva er de terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi?**

Som det lyder av problemformuleringen, har denne avhandlingen søkt etter å granske *de terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi*. Besvarelsen av dette spørsmålet har blitt foretatt med basis i en trinnvis gjennomgang av bærende bakgrunns litteratur sett i kapittel (3.) og (4.) om nevrofenomenologiske, psykologiske og subjektive effekter av psykedelika på mennesket, samt kapittel (6.) omhandlende trygghet, bivirkninger, negative reaksjoner og retningslinjer for psykedelika-assistert terapi. Kapittel (7.) derimot, adresserer spørsmålet direkte, og vil i det neste benyttes i besvarelsen av problemformulerings første spørsmål.

For det første, ses det at psykedelika-assistert terapi innehar potensialer for behandling av en rekke psykiske lidelser og pasientgrupper. I denne oppgaven er det med hensyn til avgrensning av interessefeltet valgt å fokusere på henholdsvis kreftpasienter med tilknyttet psykisk lidelse, pasienter med affektive lidelser, hvor oppgavens hovedfokus har vært på depresjon, pasienter med avhengighets- og misbrukslidelser, og pasienter med post traumatisk stresslidelse. De terapeutiske potensialene av psykedelika-assistert terapi synes behandlingsspesifikt å kunne i tilveiebringelse av endringer i maladaptive, rigide, tanke- og handlingsmønstre, selvkonsept, og i holdninger og stillingtagen til eksempelvis en selv, ens tilstand og sosiale relasjoner. Psykedelika-assistert terapi vises også å inneha kapasiteter for å bringe økt livs- og spirituell mening, samt empati for en selv og andre. Men hvordan oppstår disse dyptgående, transformative endringene?

Svaret ligger nok i en kombinasjon av de nevrofenomenologiske og psykologiske akutte og etterfølgende effektene av den psykedeliske adjunkt, kombinert med terapeutisk innsats før, under og etter den psykedeliske eller mystiske erfaring. Det kan virke som at den psykedeliske bevissthet åpner for en transendent, "ego fri", empatisk, fordomsløs innsikt, som i seg selv forsyner unike muligheter for selvanskuelse, fri fra psykologisk forsvar og lidelse, og avkoblet fra omverdenen. Dette forsyner følgende individet og terapeuten unike forutsetninger for videre terapeutisk arbeid, og kan synes å ligge til grunn for de lovende terapeutiske effektene. Videre, virker psykedelika-assistert terapi å ha egenskaper for å behandle behandlingsresistente grupper og befordre varig effekt og remisjon for en rekke psykiatriske lidelser. Behandlingsmetodens styrke kan synes å ligge i det unike, tungtveiende individspesifikke fokus, da de psykedeliske og mystiske opplevelsene innebærer elementer av særdeles personlig opphav og det kliniske arbeidet dermed betrakter disse i informeringen av den etterfølgende integrasjon.

Det kan late til at det er nettopp denne humanistiske, holistiske tilgangen til individet som gir psykedelika-assistert terapi en fordel, satt opp mot konvensjonelle behandlingsmetoder. Noormani & Martell (2020) beskriver dette som at psykedeliske stoffer utfordrer reduksjonismen av psykofarmakologisk intervensjon ved å bevege seg vekk fra fokus på symptomer til mer relasjonelle aspekter av omsorg, og et holistisk syn på menneskelig lidelse og meningsdannelser om helse og trivsel (p. 3).

## 8.2 Implikasjoner for klinisk praksis

De ovenstående avsnitt har forsøkt å besvare problemformulerings første spørsmål om *terapeutiske potensialer*. I det neste vil en fremtidsanskuende perspektivering foretas i besvaringen av problemformulerings andre del om *implikasjoner for klinisk praksis*. Som det er beskrevet i innledende kapitler (1.4, 2.) vurderes det at et fremsyn for psykedelika-assistert terapi nødvendig vil trekke på historiske anskuelser. Noen av disse bakenforliggende historiske erfaringene er diskutert ovenfor (8.).

Den psykedeliske renessanse har innenfor de siste tiår gjort store forskningsmessige fremskritt, hvilket ikke er gått upåaktet hen. Parallelt med at regulerende instanser gir grønt lys til fase 3 kliniske studier av MDMA for behandling av PTSD og psilocybin for behandling av alvorlig depresjon, behandlingsresistent depresjon og kreftrelatert psykisk nød (Doblin et al., 2019), ses en økt omtale i media og på folkemunne av psykedeliske stoffer for psykisk helbredelse. Det er logisk å forvente at en eventuell implementering av psykedeliske stoffer innen klinisk praksis, også vil medføre økt uregulert bruk, og det kan late til at denne tendensen allerede er påbegynt. LSD bruk så en økning på 56,4 % mellom 2015 og 2018 (Gorman et al., 2021), og det observeres en nylig økning av treningsprogrammer, henvisningsnettverk og tilstrømming av frivillige deltagere til kliniske forsøk på psykedelika (Pilecki et al., 2021).

Psykedeliske stoffer er stadig omfattet av begrensede klassifiseringer, selv om fase 3 studier er igangsatt, og i tilfellet av MDMA er gjennomført (Mitchell et al. 2013). Det er blitt anslått at MDMA kan bli godkjent innenfor nær tid, dog er det uvisst når en vil se en bred implementering av psykedelika-assistert terapi i alminnelig, klinisk praksis. Uansett, er det profeterte psykedeliske paradigmeskiftet antatt påbegynt i undergrunds og rekreasjonelle settinger, og det foreslås av flere forfattere at klinikere nødvendig må rette seg etter disse sosiale og kulturelle tendenser i påvente av lovfestede retningslinjer.

Det er blant annet postulert at klinikere vil risikere å møtes av pasienter som enten privat bruker psykedeliske stoffer eller er interesserte i disse, under stadig ulovlige

forhold, og at det ses nødvendig å foreslå retningslinjer for hvordan klinikere på etisk og lovlig vis kan møte disse pasientene (Gorman et al., 2021; Pilecki et al., 2021). En skadereduserende (harm reduction) tilnærming til individer som har aktivt rusmiddelbruk er en humanetisk forankret perspektiv på rusbehandling, og postuleres å være høvelig også i tilfeller av psykedelika. Videre, foreslås det at behandlingen av pasienter med privat bruk av psykedelika også kan trekke på retningslinjer for psykedelika-assistert terapi (6.), uten at behandleren selv administrerer stoffet. Det understrekes at de sosiale og kulturelle tendensene peker på økt interesse og etterspørsel, jo flere som blir introdusert for psykedelika, og klinikere har dermed et etisk og profesjonelt ansvar for å hjelpe individer som søker mot dette å foreta informerte, fornuftige valg, og samtidig respektere den enkeltes autonomi, når det gjelder behandlingsalternativer (Gorman et al., 2021; Pilecki et al., 2021).

Vi lever i en tid hvor mange av de tidligere historiske, sosiale og politiske forankrede syn på illegale rusmidler og kriminaliseringen av brukere mottar stor aktivistisk motstand, og spørsmål om avkriminalisering av besittelse og bruk i flere land er blitt satt på den politiske dagsorden (dos Santos et al., 2021). Samtidig, opplever verden en psykisk helse krise, hvor antallet hjelpetrequende er stadig voksende, og behandlingstilbudene er tidkrevende, kostbare og kun delvis effektive (WHO, 2019). Dette er viktig å benevne, da det er denne samtidige kontekst, hvori den psykedeliske renessanse er vokst frem. På bakgrunn av de tidligere nevnte lovende terapeutiske potensialene av psykedeliske stoffer som adjunkter til terapi, kan det virke som en logisk slutning at psykedelika-assistert terapi kan være en del av en løsning på ovenstående problematikker.

Som sett i kliniske studier og kasusrapporter, innebærer psykedelika-assistert terapi kun en eller få administrasjoner av den farmakologiske behandlingsagent, til sammenligning med tilgjengelige behandlinger, hvor medisiner skal tas daglig (Ly et al., 2018; Dore et al., 2019) Det ses også grunnlag for å anta at psykedeliske terapiformer kan være mer effektive enn konvensjonelle behandlinger, da de virker å ha effekt på behandlingsresistente grupper, og virker bedre tolererte, da de ikke rapporteres å ha betydelige potensialer for fysisk toksisitet eller sjenerende, varige bivirkninger. Med dette kan det virke som at et paradigmeskifte innen psykisk

helsevern kan løse både den utbredte folkehelsemessige krise, samt lette den økonomiske byrden på samfunnet som denne medbringer.

For at den forskningsmessige bestrebelse skal kunne bevege seg fremover, og potensielt ende i en reell implementering i klinisk praksis, ses det først og fremst nødvendig at Schedule 1 klassifiseringen revurderes. Det er som nevnt i ovenstående diskusjon, grunnlag for å anta at den høyeste grad av kontroll ikke lenger er høvelig, og at denne vanskeliggjør vitenskapelige fremskritt. Videre, burde det med fordel foretas kliniske studier hvor de ovennevnte power og blindingproblematikker adresseres (Muthukumaraswamy et al., 2021; Noormani & Martell, 2021). Det kan også virke høvelig å etterspørre konsekvensutredninger og utforminger av rammer for utdanning av kvalifisert helsepersonell, samt retningslinjer for hvordan den kliniske praksis skal reguleres, før en reell implementering i klinisk praksis kan foregå.

Med dette sagt kan en vise til at land som Portugal, Nederland og USA (Oregon, Colorado, Oakland og Denver) har dekrimalisert psykoaktive planter og psilocybin, og Canada allerede har godkjent bruken av psilocybin for pasientgrupper med livstruende sykdommer gjennom en “compassionate medical use” regulering (dos Santos et al., 2021; Marks & Cohen, 2021). En studie autorisert av det nederlandske folkehelseinstituttet rapporterte at kommersielt salg av psilocybin medførte minimal risiko for individer og samfunn (Marks & Cohen, 2021). Følgende dette, vil det være spennende å observere hvordan den psykedeliske renessanse kommer til å prege samfunnet og den kliniske praksis i den kommende tid. Jeg er personlig optimistisk til at psykedelika-assistert terapi innehar potensialer for innovasjon innen psykisk helsevern, men hvordan dette vil utarte seg, gjenstår å se.

## **10 Konklusjon**

Denne avhandlingen har foretatt en teoretisk gjennomgang av den empiriske og kliniske litteratur omhandlende psykedelika-assistert terapi, og tilknyttede emner. Det er tiltenkt en helhetlig anskuelse av interessefeltet, som følger en historisk kronologi og behandler den tidlige og samtidige kulturhistoriske kontekst løpende,

da problemformuleringen adresserer terapeutiske potensialer av psykedelika-assistert terapi, samt implikasjoner for fremtidig klinisk praksis. Det ses at psykedeliske stoffer som LSD, psilocybin, ketamin og MDMA innehar terapeutiske potensialer for behandling av psykiske lidelser som kreftrelatert psykisk lidelse, depresjon, avhengighet og rusmisbruk, samt post-traumatisk stress lidelse, og disse vurderes klinisk relevante. Implikasjoner for klinisk praksis er diskutert som et foreslått fremsyn for den psykedeliske forsknings mulige vei inn i den fremtidige kliniske praksis, dog vurderes det at det stadig er hindre som skal overkommes av den fremtidige forskningen på området. Som snart nyutdannet psykolog, synes jeg det blir spennende overvære utviklingen av dette unike behandlingsparadigmet, og hvordan det kan komme til å sette sitt preg på psykisk helsevern, og kanskje også min psykologiske praksis.

## 12 Referanseliste

- 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 Pharmacology*, *34*(2), 155-166.  
<https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Atwoli, L., Stein, D. J., Koenen, K. C., & McLaughlin, K. A. (2015). Epidemiology of posttraumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences. *Current Opinions in Psychiatry*, *28*(4), 307-311. doi:10.1097/YCO.0000000000000167.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Society of Biological Psychiatry (1969)*, *47*(4), 351–354.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Bogenschutz, M. P. & Ross, S. (2018). Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens. *Current Topics in Behavioural Neuroscience*, *36*, 361-391.
- 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>
- Byock, I. (2018). Taking Psychedelics Seriously. *Journal of Palliative Medicine*, *21*(4), 417–421. <https://doi.org/10.1089/jpm.2017.0684>
- Carhart-Harris, R. L. (2018). The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*, *142*, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>
- 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., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V. & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3, 619-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., Brugger, S., Nutt, D. J., & Stone, J. M. (2013). Psychiatry's next top model: cause for a re-think on drug models of psychosis and other psychiatric disorders. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(9), 771–778. <https://doi.org/10.1177/0269881113494107>
- 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. (2012). 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>
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(20), 1-22. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V. & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured

brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), 13187–11.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

Catlow, J. B., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L., & Sanchez-Ramos, J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Experimental Brain Research*, 228(4), 481–491. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>

Collin, F. & K ppe, S. (2014). *Humanistisk videnskabsteori*. Lindhardt og Ringhof.

Danforth, A., Struble, C. M., Yazar-Klosinski, B. & Grob, C. S. (2016). MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 4(64), 237-249. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.011

Dixon-Woods, M., Bonas, S., Booth, A., Jones, D. R., Miller, T., Sutton, A. J., Shaw, R. L., Smith, J. A. & Young, B. (2006). How can systematic reviews incorporate qualitative research? A critical perspective. *Qualitative Research : QR*, 6(1), 27–44. <https://doi.org/10.1177/1468794106058867>

Doblin, R. E., Christiansen, M., Jerome, L. & Burge, B. (2019). The Past and Future of Psychedelic Science: An Introduction to This Issue. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 93-97. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1606472>

Dore, J., Turnipseed, B., Dwyer, S., Turnipseed, A., Andries, J., Ascani, G., Monnette, C., Huidekoper, A., Strauss, N., & Wolfson, P. (2019). Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotehrapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 189-198. doi: 10.1080/02791072.2019.1587556

dos Santos, R. G., Bouso, J. C., Rocha, J. M., Rossi, G. N. & Hallak, J. E. (2021). The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and Challenges. *Risk Management and Healthcare Policy*, 14, 901–910. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S300656>

- Dyck, E. (2019). Psychedelics and Dying Care: A Historical Look at the Relationship between Psychedelics and Palliative Care. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 102–107. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1581308>
- Erritzoe, D., Smith, J., Fisher, P. M., Carhart-Harris, R., Frokjaer, V. G., & Knudsen, G. M. (2019). Recreational use of psychedelics is associated with elevated personality trait openness: Exploration of associations with brain serotonin markers. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 33(9), 1068–1075. <https://doi.org/10.1177/0269881119827891>
- Eschner, K. (2022, 5. januar). The Promises and Perils of Psychedelic Health Care. *New York Times*. <https://www.nytimes.com/2022/01/05/well/psychedelic-drugs-mental-health-therapy.html>
- Feduccia, A. A. & Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 84(Pt. A), 221-228.
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2019). Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 1-9. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00650
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, M. C., & Holland, J. (2021). Discontinuation of medications classified as reuptake inhibitors affects treatment response of MDMA-assisted psychotherapy. *Psychopharmacology*, 238(2), 581-588. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05710-w>
- Feifel, D. (2016). Breaking Sad: Unleashing the Breakthrough Potential of Ketamine's Rapid Antidepressant Effects. *Drug Development Research*, 77(8), 489–494. <https://doi.org/10.1002/ddr.21347>
- Flemming, K. (2010). Synthesis of quantitative and qualitative research: an example using Critical Interpretive Synthesis: Synthesis of quantitative and qualitative research. *Journal of Advanced Nursing*, 66(1), 201–217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05173.x>

- Fond, G., Loundou, A., Rabu, C., Macgregor, A., Lançon, C., Brittner, M., Micoulaud-Franchi, J.-A., Richieri, R., Courtet, P., Abbar, M., Roger, M., Leboyer, M., & Boyer, L. (2014). Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*, *231*(18), 3663–3676. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3664-5>
- Frokjaer, V. G., Mortensen, E. L., Nielsen, F. Å., Haugbol, S., Pinborg, L. H., Adams, K. H., Svarer, C., Hasselbalch, S. G., Holm, S., Paulson, O. B. & Knudsen, G. M. (2008). Frontolimbic Serotonin 2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biological Psychiatry* (1969), *63*(6), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.009>
- Garcia-Romeu, A. & Richards, W. A. (2018). Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry*, *30*(4), 291-316. DOI: 10.1080/09540261.2018.1486289
- 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>
- Gasser, P., Kirchner, K. & Passie, T. (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(1), 57–68. <https://doi.org/10.1177/0269881114555249>
- Gorman, I., Nielson, E. M., Molinar, A., Cassidy, K. & Sabbagh, J. (2021). Psychedelic Harm Reduction and Integration: A Transtheoretical Model for Clinical Practice. *Frontiers in Psychology*, *12*, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.645246>
- 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. *Psychopharmacology*, 218(4), 649–665.

<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006) Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187, 268–283.

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>

Grof, S., Goodman, L. E., Richards, W. A., & Kurland, A. A. (1973). LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *International pharmacopsychiatry*,

8(3), 129–144. <https://doi.org/10.1159/000467984>

Halberstadt A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural brain research*, 277, 99–120.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>

Hashimoto, K. (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*,

73(10), 613-627. <https://doi.org/10.1111/pcn.12902>

- Hendricks, P. S., Clark, C. B., Johnson, M. W., Fontaine, K. R. & Cropsey, K. L. (2014). Hallucinogen use predicts reduced recidivism among substance-involved offenders under community corrections supervision. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 28(1), 62–66. <https://doi.org/10.1177/0269881113513851>
- Hendricks, P. S., Thorne, C. B., Clark, C. B., Coombs, D. W. & Johnson, M. W. (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 29(3), 280–288. <https://doi.org/10.1177/0269881114565653>
- Iglewicz, A., Morrison, K., Nelesen, R. A., Zhan, T., Iglewicz, B., Fairman, N., Hirst, J. M., & Irwin, S. A. (2015). Ketamine for the Treatment of Depression in Patients Receiving Hospice Care: A Retrospective Medical Record Review of Thirty-One Cases. *Psychosomatics (Washington, D.C.)*, 56(4), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.05.005>
- Irwin, S. A., Iglewicz, A., Nelesen, R. A., Lo, J. Y., Carr, C. H., Romero, S. D., & Lloyd, L. S. (2013). Daily Oral Ketamine for the Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care: A 28-Day Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Journal of Palliative Medicine*, 16(8), 958–965. <https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0617>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P. & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983-992. DOI: 10.1177/0269881114548296
- Johnson, M., Garcia-Romeu, A. & Griffiths, R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *American Journal of Alcohol Abuse*, 43(1), 55-60.
- 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., 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>
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. Doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Krebs, T. S & Johansen, P.-Ø. (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>
- Krupitsky, E., Burakov, A. M., Dunaevsky, I. V., Romanova, T. N., Slavina, T. Y., Grinenko, A. Y. (2007). Single Versus Repeated Sessions of Ketamine-Assisted Psychotherapy for People with Heroin Dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 39(1), 13-19.
- Krupitsky, E., Burakov, A., Romana, T., Dunaevsky, I., Strassman, R., & Grinenko, A. (2002). Ketamine psychotherapy for heroin addiction: Immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 23(4), 273-283.  
[https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(02\)00275-1](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(02)00275-1)
- Kvam, T., Stewart L. H. & Andreassen, O. A. (2018). Psykedeliske stoffer i behandling av angst, depresjon og avhengighet. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, 18, 1-6. doi: 10.4045/tidsskr.17.1110
- Lu, D. (2021, 25. september). “Psychedelics renaissance”: new wave of research puts hallucinogenics forward to treat mental health. *The Guardian*.  
<https://www.theguardian.com/society/2021/sep/26/psychedelics-renaissance-new-wave-of-research-puts-hallucinogenics-forward-to-treat-mental-health>
- Ly, C., Gre, A. C., Camero, 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, K., Ori-McKenney, K. O., 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>

- Majić, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *Journal of Pharmacology* 29(3), 245-253.
- Marks, M. & Cohen, I. G. (2021). Psychedelic therapy: a roadmap for wider acceptance and utilization. *Nature Medicine*, 27(10), 1669–1671. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01530-3>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guillbert, K., Ot'alora G., M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27, 1025-1033.
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of  $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 25(4), 439–452. <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T. D. & Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*, 27(1), 28-39. DOI: 10.1177/0269881112456611
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T. M., Errtizoe, 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 : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(38), 15171–15183.
- Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A., & Lumley, T. (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Review of Pharmacology*, 14(9), 1133-1152.  
<https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933434>
- Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355.  
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Noorani, T. & Martell, J. (2021). New Frontiers or a Bursting Bubble? Psychedelic Therapy Beyond the Dichotomy. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-5.
- Norsk psykologforening. (1998). *Etiske prinsipper for nordiske psykologer*.  
<https://www.psykologforeningen.no/medlem/etikk/etiske-prinsipper-for-nordiske-psykologer>
- Norsk psykologforening. (2007). Prinsipperklæring om evidensbasert psykologisk praksis. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 44(9), 1129–1142.
- Nutt, D. (2019). Psychedelic drugs – a new era in psychiatry? *Dialogues Clinical Neuroscience*, 21(2). doi:10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt
- Nutt, D. J., King, L. A. & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet (British Edition)*, 376(9752), 1558–1565.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule 1 drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Neuroscience*, 14, 577-585.
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W. & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet (British Edition)*, 369(9566), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4)

- Osório, F. L., Sanches, R. F., Macedo, L. R., dos Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., de Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria*, 37(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>
- Pahnke, W. N. (1966). Drugs and Mysticism. *The International Journal of Parapsychology*, 8(2), 295-313.
- Pahnke, W. N. (1969a). The Psychedelic Mystical Experience in the Human Encounter with Death. *The Harvard Theological Review*, 62(1), 1–21. <https://doi.org/10.1017/S0017816000027577>
- Pahnke W. N. (1969b). Psychedelic drugs and mystical experience. *International psychiatry clinics*, 5(4), 149–162.
- Phelps, J. (2017) Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 450-487. <https://doi.org/10.1177/0022167817711304>
- Pilecki, B., Luoma, J. B., Bathje, G. J., Rhea, J. & Narloch, V. F. (2021). Ethical and legal issues in psychedelic harm reduction and integration therapy. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00489-1>
- Preller, K. H., Burt, J. B., Ji, J. L., Schleifer, C. H., Adkinson, B. D., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovs, G., Krystal, J. H., Murray, J. D., Vollenweider, F. X. & Anticevic, A. (2018). Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *eLife*, 7, e35082, 1-31. <https://doi.org/10.7554/eLife.35082>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Lieb, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzis, 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>

- Rønn, C. (2006). Almen videnskabsteori for professionsuddannelserne. (1.utg, pp. 177-180). Alinea, København.
- Savage, C. & McCabe, L. (1973). Residential Psychedelic (LSD) Therapy for the Narcotic Addict. A controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 28(6), 808-814.
- Sessa, B. (2018). The 21st century psychedelic renaissance: heroic steps forward on the back of an elephant. *Psychopharmacology*, 235(2), 551-560. doi: 10.1007/s00213-017-4713-7.
- Studerus, E., Gamma, A. & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PloS One*, 5(8), 1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>
- Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Wollenweider, 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>
- Tønset, T. S. & Fehn, A. (2021, 21. november). Tripsitterne. *NRK*. [https://www.nrk.no/osloogviken/xl/hakon-lever-av-a-vaere-tripsitter--vil-helbrede-psykisk-syke-med-ulovlig-mdma-\\_-lsd-og-fleinsopp-1.15679779](https://www.nrk.no/osloogviken/xl/hakon-lever-av-a-vaere-tripsitter--vil-helbrede-psykisk-syke-med-ulovlig-mdma-_-lsd-og-fleinsopp-1.15679779)
- Vollenweider, F. X. & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 21(11), 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>
- Watson, R. T. & Webster, J. (2020). Analysing the past to prepare for the future: Writing a literature review a roadmap for release 2.0. *Journal of Decision Systems*, 29(3), 129-147. DOI: 10.1080/12460125.2020.1798591
- White, R. W. & Roth, R. A. (2009). Introduction. In: *Exploratory Search: Beyond the Query-Response Paradigm*. Morgan & Claypool Publishers. 1-8.
- Williams, M. L., Korevaar, D., Harvey, R., Fitzgerald, P. B., Liknaitzky, P., O’Carroll, S., Puspanathan, P., Ross, M., Strauss, N. & Bennett-Levy, J. (2021). Translating Psychedelic Therapies From Clinical Trials to Community Clinics: Building Bridges

and Addressing Potential Challenges Ahead. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-7.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.737738>

World Health Organization. (2019). *Mental Disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>

World Health Organization. (2021). *Depression*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

Zhang, J., Kørnøv, L. & Christensen, P. (2013). Critical factors for EIA implementation: Literature review and research options. *Journal of Environmental Management*, 114, 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.10.030>