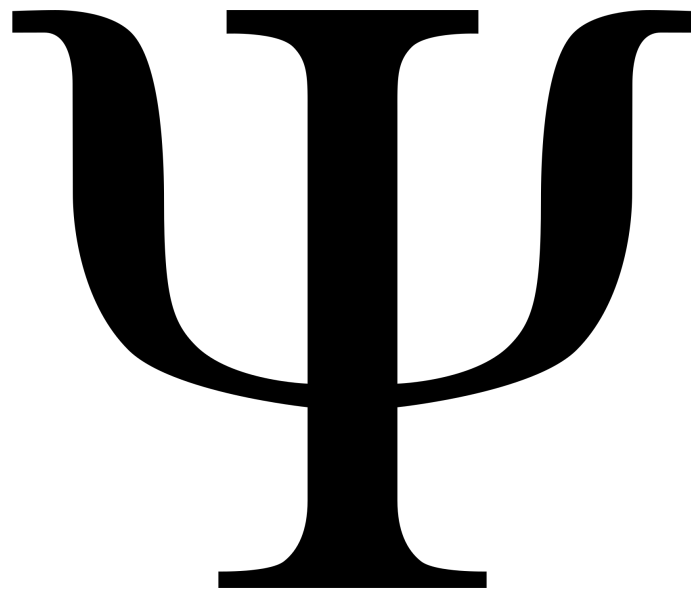


Psykedelisk-assisteret terapi til behandling af depression - et integrativt litteraturreview



Rapportens samlede antal tegn (inkl. mellemrum og fodnoter): 101.198

Svarende til antal normalsider à 2400 tegn: 42,17

Navn: Andreas Bang Nielsen

Studienummer: 20174624

Vejleder: Einar Baldvin Baldursson

10. semester, psykologi

Specialeafhandling, cand.psych.

Aalborg Universitet

Dato: 01.06.23

Abstract

Background: Psychedelic-Assisted Therapy (PAT) refers to the psychotherapeutic use of psychedelics - such as psilocybin, LSD and ayahuasca - in the treatment of psychiatric disorders. Throughout the recent 20 years or so, there has been a renewed scientific interest in psychedelics' therapeutic potentials for treating a wide range of disorders, including cancer-related distress, anxiety, OCD, eating disorders and depression. Particularly, PAT has yielded impressive results in treating major depressive (MDD) and treatment-resistant depressive (TRD) populations, which indicates its promising potential as a novel, effective means of psychological treatment. To this date, most studies have focused on identifying biochemical and neurological causal mechanisms involved in PAT, whereas the psychological mechanisms of action have received less attention.

Aim: This paper aims to review available theoretical and empirical literature on the psychological and phenomenological mechanisms of action involved in psychotherapeutic treatment of MDD and TRD with psychedelics.

Method: In the present integrative review, a systematic search of relevant literature is conducted across the databases PsycInfo, Embase and PubMed. Given the broad scope of the research question, the review seeks to identify methodologically diverse studies with the aim of providing a holistic picture of the psychological mechanisms of PAT. Thus, the review includes empirical studies characterized by quantitative and qualitative methodologies, as well as theoretical studies, which aim to explain the putative therapeutic mechanisms of PAT for depression.

The process of article selection was based on empirically informed inclusion- and exclusion criteria, which emphasized contemporary, peer reviewed, empirical and theoretical studies on the psychological mechanisms of PAT published since 2017. Data from the included articles are extracted and analyzed with regards to relevant sample characteristics as well as primary results, and these are synthesized and categorized in general themes.

Results: A total of 11 studies were included in the data analysis. The results revealed several general themes of psychological mechanisms of action. Overall, psychedelics appear to induce acute, psychological insights, which promotes increased self-acceptance as well as a reduction of avoidance-related strategies for regulating emotionally distressing thoughts and emotions. This process might be explained by psychedelics' potential for creating a temporary disintegration of the neurological hierarchical organization, which in

turn allows for the revision of pathologically relevant beliefs and behaviors, characterized by depressive self-rumination and negative attitudes about the self.

With regards to the meaning of mystical-type experiences for the antidepressant effects of psychedelics, the review yielded mixed results. Future studies should test the validity of this construct as a putative antidepressant mechanism of PAT through the application of more well-controlled scientific designs.

Discussion: The findings are discussed and compared internally as well as with existing literature on the putative mechanisms of PAT. Furthermore, strengths and limitations of the included studies are discussed. Limitations include small sample sizes as well as a lack of control groups, which limits the generalization of the findings. Lastly, practical implications of the identified results are discussed with regards to the therapists' role in PAT as well as a general discussion on the differences between psychedelics and standard antidepressant pharmacological interventions for depression.

Abstract	1
1. Indledning	4
1.1. Bevæggrund for emnevalg og afgrænsning	7
1.2. Problemformulering	8
1.3. Opgavens opbygning	8
2. Biologiske baggrundsforståelser	9
2.1. Farmakologiske mekanismer	9
2.2. REBUS - Afslapning af psykopatologiske overbevisninger	10
3. Metode	13
3.1. Metodologiske overvejelser	13
3.2. Præsentation af det integrative review	14
3.3. Metodisk tilgang	16
3.3.1 Litteratursøgning	16
3.3.2. Søgestrategi	17
3.3.3. Inklusions- og eksklusionskriterier	17
3.3.4. Selektionsproces	19
3.3.5. Dataindsamlingsproces	19
4. Resultater	19
4.1. Flowdiagram	19
4.2. Inkluderede studier	20
4.2.1. Kvalitative studier	22
4.2.2. Kvantitative studier	23
4.2.3. Teoretiske studier	26
4.3. Psykologiske indsigter	28
4.4. Kvaliteten af den subjektive oplevelse	30
4.4.1. Emotionel undgåelse → Accept	30
4.4.2. Frakoblethed → forbundethed	31
4.4.3. Mystiske oplevelser	32
4.7. Diagnosekritiske perspektiver	33
4.8 Delkonklusion	35
5. Diskussion	35
5.1 Fundenes interne og eksterne relation	36
5.2. Studiernes styrker og begrænsninger	39
5.3. Implikationer for praksis	42
6. Konklusion	44
7. Litteraturliste	46

1. Indledning

I nyere tid er der opstået en stigende forskningsmæssig interesse for psykedelisk-assisteret terapi (PAT), hvilket refererer til anvendelsen af psykedelika i en psykoterapeutisk kontekst. Psykedelika henviser til en række psykoaktive stoffer, som gennem århundreder, hvis ikke tusinder, har været anvendt af diverse folkefærd med henblik på at inducere perceptuelle forandringer og bevidsthedsændrende tilstande (Wheeler & Dyer, 2020). De hyppigst undersøgte substanser klassificeres som *klassiske psykedelika*, og disse omfatter psilocybin (indeholder det psykoaktive stof psilocin, ofte omtalt 'magiske svampe'), lysergic acid diethylamid (LSD, ofte omtalt 'syre') og ayahwasca (plantebryg, som indeholder det psykoaktive stof DMT) (Millière, 2017). De klassiske psykedelika er en strukturelt divers gruppe stoffer, der biokemisk fungerer som agonister på 5-HT_{2A} serotoninreceptoren. Gennem denne proces produceres akutte subjektive forandringer i perception, kognition, emotioner samt individets opfattelse af selvet og virkeligheden (Barrett & Griffiths, 2018). Disse effekter refereres ofte til som mystiske oplevelser¹, og disse er karakteriseret ved markante perceptuelle ændringer ledsaget af en følelse af øget meningsfuldhed, indsigtsfuldhed og forbundethed med selvet, andre og universet som helhed (Andersen et al., 2021). Stoffernes effekter er i andre sammenhænge betegnet *entheogene*, hvilket fremhæver oplevelsen af at komme i kontakt med noget helligt eller guddommeligt, og psykotomimetisk, hvilket henviser til de psykoselignende subjektive effekter af psykedelika, herunder inducering af auditive- og visuelle hallucinationer.

Antropologiske studier antyder, at psykedeliske planter har været anvendt gennem århundreder, hvis ikke tusinde, af diverse indfødte befolkningsgrupper til medicinske og spirituelle formål (Guzmán, 2008; Barrett & Griffiths, 2018). Stofferne har i den sammenhæng været anvendt i en ceremoniel kontekst med henblik på at promovere mystiske oplevelser, åbensindethed samt forbundethed med naturen og det hellige (Shnayder, 2023). I den vestlige verden blev psykedelika først undersøgt videnskabeligt i perioden fra 1950'erne til midten af 1970'erne. Forskere var dengang interesseret i at identificere potentialerne af især LSD og psilocybin i forhold til at behandle en række problematiske fysiske og mentale tilstande, herunder alkoholisme, neuroser, kroniske smerte, opioidafhængighed og sygdomsrelateret angst (Andersen et al., 2021). Nyere reviews og metaanalyser over evidens fra den tidlige psykedeliske forskning indikerer, at de psykedeliske stoffer allerede dengang udviste lovende terapeutiske potentialer i forhold til at behandle diverse psykopatologiske tilstande (Krebs & Johansen, 2012; Rucker et al., 2016).

¹ Oversat fra *mystical-type experiences*

I slutningen af 1960'erne opstod der en generel bekymring om offentlighedens rekreative anvendelse² af de psykedeliske stoffer, hvilket førte til ulovliggørelsen af de psykedeliske substanser i den amerikanske lov *Controlled Substances Act* fra 1970 (Reiff et al., 2020). Herfra fulgte en periode med forskningsmæssig stilstand fra 1970 til midten af 1990'erne, hvor der igen gradvist blev givet tilladelse til at studere substansernes terapeutiske potentialer videnskabeligt. I mellemtiden er der udviklet etiske sikkerhedsprotokoller til at sikre patienters ve og vel under den psykedeliske oplevelse (Shnayder et al., 2023). Moderne studier indikerer en høj grad af sikkerhed og tolerabilitet i forbindelse med PAT. Behandlingen er således associeret med en lav grad af alvorlige bivirkninger sammenlignet med tilgængelige psykofarmakologiske behandlingsformer. Almene bivirkninger af psykedelika omfatter kvalme, kortvarige følelser af angst, hovedpine og kuldefornemmelser (Andersen et al., 2021; Ko et al., 2022). Et review over risikoprofilen af PAT finder, at forskningen mellem 1991 og 2021 ikke har observeret et enkelt tilfælde af vedvarende psykologiske funktionsnedsættelse som resultat af behandlingsmetoden, ej heller ført til længerevarende fysiske problemer eller indlæggelser (Bender & Hellerstein, 2022). Forskningstraditionen har desuden været omkredset af bekymringer om en potentiel sammenhæng mellem indtagelse af psykedelika og udviklingen af psykiske lidelser; den tilgængelige forskning på området afkræfter dog denne bekymring, idet der ikke findes en signifikant sammenhæng mellem livstidsforbrug af psykedelika og psykisk mistrivsel (Wheeler & Dyer, 2020). På trods af bekymringer om at behandle psykopatologisk lidelse med illegale stoffer, indikerer flere undersøgelser, at indtagelse af psykedelika er associeret med lille til ingen risiko for fysisk afhængighed (Winkelman, 2014).

Det psykedeliske forskningsfelt befinder sig på nuværende tidspunkt i en renæssanceperiode inden for den kliniske forskning af virksomme psykoterapeutiske interventioner. Tilgængelige PAT-studier rapporterer overordnet om gavnlige terapeutiske effekter af klassiske psykedelika indenfor behandling af en række psykiske lidelser, herunder angst (dos Santos et al., 2016), OCD (Moreno et al., 2006), afhængighedslidelser (Winkelman, 2014), spiseforstyrrelser (Renelli et al., 2020; Ledwos et al., 2023), autisme (Markopoulos et al., 2022), cancerrelateret angst og depression (Ross et al., 2016) samt behandlingsresistent- og svær depression (Goodwin et al., 2020). Flere af de refererede studier er begrænset af små samples og manglende kontrollerede designs, hvilket resulterer i en mangelfuld validitet i analysen af de terapeutiske effekter i de enkelte studier - dog kan den relative konsensus om gavnlige psykoterapeutiske effekter på tværs af studierne anses som indikativ for det transdiagnostiske potentiale af PAT.

² Her henvises særligt til udbredelsen af psykedelika i hippiebevægelsen i 1960'erne

I dette review har min primære interesse været at undersøge de terapeutiske virkningsmekanismer af klassiske psykedelika til behandling af depression. Svær depression (MDD³) er en hæmmende psykologisk tilstand, der er karakteriseret ved tilstedeværelsen af funktionsnedsættende, observerbare symptomer relateret til tab af mening, energi, lyst og interesse (American Psychiatric Association, 2013). Depression udgør den førende årsag til funktionsnedsættelse på verdensplan, og den relative risiko for dødelighed er 1,7 gange større for individer med depression sammenlignet med den raske population (Walker et al., 2015). I løbet af de seneste 30 år er den globale livstidsprævalens steget med næsten 50%, og på nuværende tidspunkt lider omtrent 300 millioner mennesker af depression på verdensplan (Davis et al., 2021). Af disse responderer omtrent en tredjedel af den kliniske population ikke på konventionelle behandlinger med psykoterapi og/eller psykofarmaka (van Oorsouw, 2022). Manglende respons på mere end to farmakologiske antidepressive behandlingsformer betegnes behandlingsresistent depression (TRD⁴). Denne gruppe oplever sværere grader og varighed af depressive symptomer, større funktionsnedsættelse, højere rater af somatiske sygdomme og indlæggelser samt øget selvmordsrisiko. Problemet udgør dermed et væsentligt samfundsproblem og er associeret med en markant økonomisk udgift i sundhedsvæsenet (Goodwin et al., 2022). International evidens indikerer særlig effektivitet af PAT til behandling af MDD og TRD (Ko et al., 2023). Som resultat heraf tildelte den amerikanske føderale lægemiddelmyndighed USFDA i 2018 PAT status som 'breakthrough therapy', grundet behandlingsmetodens høje effektivitet til at skabe varig symptomreduktion hos svært depressive patienter (Crowe, 2023). Adskillige studier finder virksomme antidepressive effekter ved psykoterapeutisk anvendelse af psilocybin (Carhart-Harris et al., 2016; Goodwin et al., 2022) og ayahuasca (Jiménez-Garrido et al., 2020). Et længerevarende follow-up studie foretaget af Carhart-Harris og kollegaer indikerer eksempelvis vedvarende, markante reduktioner af depressive symptomer i op til 6 måneder efter en enkelt PAT-session (2016; 2018). Anvendelse af psykedelisk psykoterapeutisk behandling forekommer dermed som en interessant potentiel virksom intervention mod depression, hvor tidligere behandlingsforsøg har slået fejl (Wheeler & Dyer, 2020).

Det psykoterapeutiske potentiale af PAT til behandling af depression er således efterhånden relativt veldokumenteret - dog mangler vi stadig en grundlæggende forståelse for de underliggende virkningsmekanismer associeret med psykedelisk-inducerede psykologiske forandringer (Shnayder et al., 2023). De antagede virkningsmekanismer af PAT kan siges at placere sig inden for forklaringsmodeller på det neurologiske, psykologiske og

³ *Major Depressive Disorder*, DSM-V

⁴ Oversat fra *Treatment-Resistant Depression*

fænomenologiske niveau. I det følgende præsenteres nogle af de mest centrale nuværende forståelser af de psykologiske virkningsmekanismer, der associeres med PAT.

Forskning indikerer, at de psykoterapeutiske effekter af psykedelika er særligt effektive, når der gives opmærksomhed på at skabe gunstige betingelser for 'set' og 'setting'⁵ under behandlingen (Guss et al., 2020 if. Crowe, 2023). Dette indebærer blandt andet etableringen af en tillidsfuld terapeutisk alliance samt at sikre trygge, fysiske rammer under doseringssessionen. Kvalitative studier indikerer, at den psykedeliske bevidsthedsforandring skaber en dyb og helende oplevelse under den psykoterapeutiske intervention sammenlignet med mere konventionelle terapeutiske interventioner (Wheeler & Dyer, 2020). Psykedelika er, særligt ved høje doser, ofte associeret med en subjektiv oplevelse af ego-opløsning, hvilket kan karakteriseres som en midlertidig disintegration af individets oplevelse af selvet (Letheby & Gerrans, 2017). Studier indikerer, at graden af ego-opløsning under PAT sessionen er prædiktiv for den kliniske effekt af behandlingen (Roseman et al., 2018a). Ifølge et kvalitativt systematisk review over patientoplevelsen af terapeutiske gavnlige processer rapporterer flere studier, at PAT-patienter oplever gavn af den psykedeliske oplevelse i form af akutte og vedvarende øgning af selvværd, selvkærlighed, selvaccept, selvtilgivelse samt selvomsorg⁶ (Brekseema et al., 2020).

1.1. Bevæggrund for emnevalg og afgrænsning

Udarbejdelsen af dette review udspringer af en faglig og personlig interesse for de psykedeliske stoffers terapeutiske potentialer. I den initiale granskning af forskningsområdet stødte jeg på en stor mængde litteratur, der søger at forklare de terapeutiske mekanismer på et biokemisk og neurofysiologisk niveau. Forklaringer af psykedeliske virkningsmekanismer på det psykologiske niveau så ikke ud til at være belyst i samme omfang. I forlængelse heraf blev jeg særligt interesseret, i hvilke psykologiske processer, der medvirker til den terapeutiske effekt af psykedelika. Forskning indikerer, at de terapeutiske effekter i høj grad afhænger af kvaliteten af de subjektive psykologiske oplevelser under den akutte psykedeliske fase (Roseman, 2018a), og jeg har i løbet af processen været optaget af at opnå en bred teoretisk forståelse for disse mekanistiske processer. Forskningsfeltet er under stadig udvikling og er endnu ved at finde sit fodfæste i forhold til at placere forskellige teoretiske forståelser af de psykologiske virkningsmekanismer i en samlet model. I første omgang var jeg interesseret i det terapeutiske potentiale af psykedelika generelt; flere

⁵ 'Set' refererer til den psykologiske tilstand forud for PAT-sessionen, hvorimod 'setting' henviser til terapiens miljøbetingelser

⁶ Oversat fra *self-compassion*

studier indikerer et transdiagnostisk terapeutisk potentiale af psykedelika på tværs af diverse diagnosekategorier, og jeg ønskede at opnå en bred og overordnet forståelse af dette fænomen. Af hensyn til tid- og ressourcemæssige årsager fandt jeg det dog nødvendigt at afgrænse opgavens genstandsfelt, og i den sammenhæng forekom behandling af depression som et spændende fokus. Som det vil fremgå i løbet af opgaven, udviser PAT et lovende potentiale til at behandle psykopatologier, hvis centrale ætiologi vedrører undgåelsesadfærd. Depression kan i den sammenhæng anses som et eksemplarisk eksempel på en sådan lidelse, grundet den centrale rolle af selvruminering for tilstandens udvikling og vedligeholdelse (Nolen-Hoeksema et al., 2008). Mit formål med opgaven har været at identificere nyere videnskabelig litteratur om de psykologiske virkningsmekanismer involveret i antidepressiv behandling med klassiske psykedelika med henblik på at kortlægge eksisterende teoretiske forståelse af fænomenet. Jeg har valgt at fokusere på at syntetisere nyere psykedelisk litteratur fra 2017 og frem. Dette valg er truffet på baggrund af min generelle orientering af forskningslitteraturen, hvor jeg observerede en tendens til, at flere studier med mere velkontrollerede designs blev udgivet herfra og frem.

1.2. Problemformulering

På baggrund af ovenstående refleksioner vil dette review tage udgangspunkt i følgende problemformulering:

Hvordan forklarer nyere empirisk og teoretisk litteratur de psykologiske virkningsmekanismer involveret i behandling af depression med PAT, og hvilke implikationer har dette for fremtidig klinisk forskning og praksis?

Som der vil uddybes i metodeafsnit 3., vil jeg forsøge at besvare spørgsmålet ved at udarbejde et integrativt litteraturreview, som søger at opsummere og syntetisere nyere, klinisk forskningslitteratur om de psykologiske virkningsmekanismer af PAT til behandling af depression.

1.3. Opgavens opbygning

I det følgende afsnit 2. præsenteres centrale biologiske grundforståelser af de terapeutiske virkningsmekanismer ved PAT. De inddragede perspektiver belyser væsentlige forståelser af de psykedeliske stoffers biologiske virkning, hvilket skaber en grundlæggende teoretisk forståelse for de inkluderede psykologiske perspektiver senere i reviewet. I afsnit 3.

præsenteres det integrative review som metode, og her vil der argumenteres for valg af metode, hvorefter metoden præsenteres. Resultatsafsnit 4. præsenterer litteratursøgningens processen, og i den sammenhæng præsenteres de identificerede fund om de psykologiske virkningsmekanismer af PAT i overordnede temaer. Slutteligt diskuteres de identificerede fund, hvor der vil drages paralleller til tilgængelig relateret forskningslitteratur. Herefter diskuteres de identificerede resultaters styrker og begrænsninger, og slutteligt diskuteres fundenes praktiske implikationer.

2. Biologiske baggrundsforståelser

I dette afsnit præsenteres farmakologiske og neurologiske perspektiver over de antagede terapeutiske virkningsmekanismer af psykedelika med henblik på at give en teoretisk baggrundsforståelse for de psykedeliske virkninger i hjernen. Formålet med afsnittet er ikke at skabe en udtømmende redegørelse for de neurologiske processer af psykedelika, men derimod at give et overordnet overblik over de tilgængelige antagede biologiske forklaringsmodeller. Først præsenteres visse farmakologiske mekanismer, der med udgangspunkt i et biokemisk perspektiv forklarer de psykedeliske stoffers effekt på den menneskelige hjerne. Dernæst introduceres REBUS-modellen, der med et neurofænomenologisk afsæt bidrager med en grundforståelse for de psykoterapeutiske virkningsmekanismer af PAT.

2.1. Farmakologiske mekanismer

På et farmakologisk niveau tænkes de terapeutiske effekter af PAT at være forklaret af stoffernes virkning gennem 5-HT_{2A} receptor agonisme. Med dette menes, at psykedelika har en stærk tiltrækningsevne til at binde med denne type serotoninreceptor, hvilket skaber en biologisk respons, der menes at være ansvarlig for de psykedeliske effekter. Dette underbygges af studier, der viser, at blokering af 5-HT_{2A} receptoren med antagoniststoffet ketanserin blokerer både de akutte og terapeutiske effekter af psykedelika (van Elk & Yaden, 2022). Gennem den agonistiske proces udviser kortikale pyramideformede neuroner i hjernens femte lag en øget frekvens af spontan aktivitet, hvilket fremmer potentialet for spontan og excitatorisk affyring af neuronet i post-synapsen, samt er med til at øge hastigheden af neuronernes affyring (van Elk & Yaden, 2022). Dette perspektiv antyder, at klassiske psykedelika virker ved at forårsage øget neuroplasticitet i hjernen (Ly et al., 2018; Hutten et al., 2021). Den øgede neuroplasticitet antages at være resultat af, at psykedelikas aktivering af 5-HT_{2A} receptor forårsager robuste glutamat-afhængige stigninger i den

neuronelle aktivitet i præfrontal cortex, hvilket fører til skabelse og styrkelse af nervebaner i hjernen (Vollenweider & Kometer, 2010).

Densiteten af 5-HT_{2A} receptorer er særligt høj i neo-cortex, thalamus samt den retikulære nucleus, hvilket er hjerneregioner, der funktionelt er associeret med visuel perception og opmærksomhed (Vollenweider & Preller, 2020). Denne type receptor tænkes at være involveret i processer relateret til læring, hukommelse og opfattelse af smerte (Duerler et al., 2022). Der findes ligeledes en høj densitet af 5-HT_{2A} receptorer i den mediale præfrontale cortex, som er associeret med selvrefleksion- og bevidsthed, empati og emotionsregulering (Beliveau et al., 2017). På baggrund af disse fund anses den delvise agonisme af 5-HT_{2A} receptoren som en central proces i forhold til at forklare de kognitive, perceptuelle og emotionelle ændringer, som psykedelika forårsager.

2.2. REBUS - Afslapning af psykopatologiske overbevisninger

I dette afsnit præsenteres den neurokognitive teoretiske model, *REBUS (RElaxed Beliefs Under pSychedelics)*, som er fremsat af Carhart-Harris og Friston (2019). Modellen bygger teoretisk på den entropiske hjernehypotese⁷ (EBH) samt teorien om prædiktiv processering, som først kort vil introduceres. På baggrund heraf vil der redegøres for REBUS modellen, der kan være med til at belyse de terapeutiske virkningsmekanismer af psykedelika fra et neurofænomenologisk perspektiv.

EBH bygger overordnet på en antagelse om, at den psykedeliske bevidsthedstilstand kan forstås som en funktion af en bevægelse mod en øget grad af entropi i neuroners spontane fluktuerende og mellem centrale hjerneregioner. Entropi kan forstås som en kvantitativ indeksering af graden af informationsmæssig uorden⁸ i aktiviteten af et fysiologisk system (Swanson, 2018). Den oplevelsesmæssige kvalitet af enhver bevidsthedstilstand kan ifølge perspektivet forstås som graden af entropi i hjernen, som kan variere på et kontinuum af to modpoler af hhv. orden og uorden. Den normale upåvirkede bevidsthedstilstand kan karakteriseres som et system, der naturligt søger mod en lav grad af entropi, hvorved dynamikkerne i forbindelsesevnen på tværs af hjernens regioner vil fremstå relativt begrænsede, stabile og ufleksible. Høj-entropisk hjernefunktion er derimod karakteriseret ved en højere grad af uorden, fleksibilitet og kontekst-sensitivitet (Carhart-Harris & Friston, 2019). På den ene side tænkes de stabile egenskaber ved den lav-entropiske bevidsthedstilstand at være nødvendige for opretholdelsen af væsentlige, adaptive livsfunktioner. Herunder bidrager lav entropi til en stabil oplevelse af selvet og omverdenen,

⁷ Oversat fra *Entropic Brain Hypothesis*

⁸ synonymer til uorden: Tilfældighed, uforudsigelighed

evner til logisk og analytisk tænkning samt realitetstestning (Barrett & Griffiths, 2018). Paradoxsalt tænkes disse stabile og ufleksible egenskaber ved lav-entropisk bevidsthed at spille en rolle for opretholdelsen af psykopatologiske tilstande såsom depression. Den høje grad af stabilitet tænkes at skabe en 'forstenende' dynamik, hvorved maladaptive, psykopatologiske overbevisninger opretholdes rigtigt (Swanson, 2018). I konteksten af depression kan individets tendens til at anvende rigide, selvkritiske rumineringer ses som et eksempel på en sådan forstenende dynamik.

På baggrund af principperne for entropi bygger EBH på en hypotese om, at psykedelika medfører en forøgelse af hjernens entropi, hvilket fører til en øget funktionel forbindelsesevne i og mellem centrale hjerneregioners neurale aktivitet. Den psykedelisk inducerede øgning af entropi kan dermed forstås som en midlertidig disintegration af hjernens sædvanlige stabile, hierarkiske organisering, hvilket medfører øget sensitivitet for forekomsten af neurologiske ændringer på baggrund af perciperet bottom-up information (Carhart-Harris, 2018). Denne proces tænkes at være forårsaget af psykedelisk inducerede ændringer i default mode network (DMN), hvilket er et hviletilstandsnetværk, der er mest aktiv, når individet er i hvile. Komponenterne af DMN omfatter blandt andet den mediale præfrontale cortex (MPFC), posterior cingulate cortex (PCC) og parahippocampal cortex (PHC) (Carhart-Harris & Friston, 2019). Disse regioner er karakteriseret ved en høj mættelse af 5HT_{2A} receptorer, hvilket indikerer netværkets relevans for de psykedeliske effekter. Funktionelt er DMN involveret i selvreferentielle processer relateret til mentalisering, autobiografisk hukommelse samt selvrelaterede vurderinger (Barrett & Griffiths, 2018). Aktiviteten af DMN er dermed associeret med evner til selv-genkendelse og selvbevidsthed, hvilket underbygges af fMRI studier, der viser forøget DMN-aktivitet i forbindelse med opgaver relateret til visuel genkendelse af selvet (van Veluw & Chance, 2014). På baggrund heraf er DMN blevet beskrevet som det neurologiske hovedsæde for det Freudianske ego, og netværket tænkes at være funktionelt associeret med individuelle selvrelaterede processer (Millière, 2017). Aktivitetsmønstre i DMN tænkes dermed at reflektere intrinsiske kommunikationsmønstre i hjernen associeret med væsentlige psykologiske og metakognitive funktioner. Under den normale bevidsthedstilstand tænkes DMN at have en begrænsende funktion for aktiviteten i for de mere subkortikale regioner, hvilket resulterer i den førnævnte stabilitet og rigiditet i hjernens neurale organisering - dette tænkes fænomenologisk at afspejles i en relativt stabil opfattelse af virkeligheden (Carhart-Harris & Friston, 2019). Under indflydelse af psykedelika minimeres den begrænsende funktion af DMN midlertidigt, hvilket tillader en større grad af kommunikativ frihed på tværs af hjernens regioner. Denne disintegrerende proces tænkes at svække rigiditeten af individets komplekse og abstrakte overbevisninger om selvet og omverdenen, hvilket medfører et større potentiale for terapeutisk ændring af rigide overbevisninger relateret til psykopatologi (Carhart-Harris &

Friston, 2019). Denne funktionelle sammenhæng mellem aktivitet i DMN og depressivitet underbygges af neuroimaging studier, der finder en positiv association mellem DMN-aktivitet og graden af depressive symptomer (Carhart-Harris et al., 2014).

Prædiktiv proceseringsteori er et kognitivt neurovidenskabeligt perspektiv, der i REBUS modellen inddrages til at nuancere de antagede virkningsmekanismer af psykedelika yderligere. Perspektivet bygger på princippet for fri energi⁹, der metaforisk anser hjernen som en inferens-dragende maskine, der konstant og aktivt forsøger at forudsige og forstå den oplevede virkelighed gennem udarbejdelse af probabilistiske modeller (Friston, 2010). Disse modeller består af top-down baserede forudsigelser om årsagsvirkningerne ved den erfarede virkelighed, og disse testes kontinuerligt på baggrund af sensoriske oplevelser. Dette sker med udgangspunkt i princippet om minimering af prædiktionsfejl¹⁰, hvilket beskriver hjernens tendens til at søge at minimere uoverensstemmelser mellem den forventede og oplevede virkelighed (Swanson, 2018). Den non-patologiske hjerne er i den sammenhæng karakteriseret ved en relativ høj grad af fleksibilitet i forhold til at opdatere de kognitive årsagsmodeller på baggrund af nyere sensorisk bottom-up information. I modsætning hertil anses psykopatologisk relevante modeller som værende 'overvægtede', idet de er karakteriseret ved en uproportionel høj konfidens. Dette begrænser den depressive mulighed for at opdatere maladaptive modeller på baggrund af nye oplevelser, der modsiger modellens forudsigelser (Carhart-Harris & Friston, 2019). I konteksten af depression kan et eksempel på en sådan rigid model kode for individets negative forventninger til fremtiden eller dets devaluerende syn på selvet. Prædiktiv processering kan dermed siges at udgøre en teoretisk nuancering af det rigide og stabile udtryk af den depressive tilstand.

Med afsæt i de to førnævnte teoretiske perspektiver fremsætter Carhart-Harris og Friston (2019) den teoretiske model, REBUS. Teorien tager udgangspunkt i de to førnævnte teoretiske perspektiver om entropi og prædiktiv processering, og forsøger på baggrund heraf at forklare de terapeutiske virkningsmekanismer involveret i PAT. Modellen postulerer, at indtagelse af psykedelika, gennem øget entropi, medfører en midlertidig disintegration af DMN, hvilket resulterer i en deaktivering af netværkets hierarkiske begrænsning af mere subkortikale regioner. Dette resulterer i, at graden af konfidens af de førnævnte kognitive top-down modeller over individets generelle overbevisninger reduceres midlertidigt. Der sker med andre ord en udfladning af hjernens sædvanlige hierarkiske organisering, hvilket resulterer i øget neurologisk formbarhed til at opdatere eksisterende overbevisninger om

⁹ Oversat fra *free energy principle*

¹⁰ Oversat fra *prediction error minimization*

verden (Carhart-Harris & Friston, 2019). Processen kan eksemplificeres i forhold til depression, der er kendetegnet ved rigide manifestationer af maladaptive overbevisninger om selvet og verden¹¹. Ifølge denne teoretiske model virker psykedelika ved, gennem øget entropi, at svække DMNs evne til at undertrykke aktiviteten af hjernens sub-kortikale regioner, hvilket svækker konfidensen af de kognitive modeller. Dette frigiver et øget potentiale til, at individet på baggrund af nye erfaringer¹² kan ændre på rigide adfærdsmæssige-, kognitive og emotionelle mønstre. I en psykoterapeutisk sammenhæng bidrager perspektivet dermed til en forståelse af, at psykedelika potentielt kan skabe terapeutisk gavnlige betingelser, der tillader en ændring af klientens rigide psykologiske mønstre og reaktioner, der anses som væsentlige for udviklingen og opretholdelsen af depression (Cavarra et al., 2022).

3. Metode

I det følgende metodiske afsnit præsenteres først nogle grundlæggende metodologiske overvejelser, der er gjort i løbet af projektet, og dernæst vil der redegøres for det integrative review som metode. Slutteligt beskrives den konkrete metodiske tilgang, der er blevet anvendt til at udarbejde dette litteraturreview.

3.1. Metodologiske overvejelser

I udformningen af nærværende specialeafhandling var der i første omgang overvejelser om at anvende det systematiske review som metode til at besvare forskningsspørgsmålet. Det systematiske review muliggør udarbejdelsen af en stringent syntese af en given problemstilling indenfor et omfattende og veldækket forskningsfelt (Page et al., 2021). Dog traf jeg hurtigt en beslutning om ikke at forfølge denne metodiske overvejelse, idet den nyere bølge af psykedeliske stadig er et relativt ungt felt, hvis centrale teoretiske grundforståelser er under stadig udvikling. Interessen for nærværende undersøgelse er at identificere centrale, psykologiske forståelsesmodeller, der kan forklare den antidepressive virkning af PAT, og grundet dette relativt brede sigte syntes det fordelagtigt at vælge en metode, der i høj grad tillader metodologisk fleksibilitet. Forståelsen af de kausale processer associeret med psykedelisk terapi kan siges at udgøre et multidisciplinært spørgsmål, der kan undersøges på både et biologisk, psykologisk og fænomenologisk niveau (Swanson, 2018). Den terapeutiske effekt af de psykedeliske stoffer kan antages at være tilvejebragt af

¹¹ Eksempler på dette er den depressive ruminerende og selvdevaluerende tanker, samt negative forventninger til omverdenen og fremtiden generelt

¹² Fra f.eks. akutte psykologiske indsigter eller psykoterapeutisk intervention

biokemiske og neurale processer i hjernen, hvilket igangsætter diverse psykologiske og oplevelsesmæssige processer, der resulterer i en psykoterapeutisk virkning. Teoretiske forklaringer fra et hhv. biologisk og psykologisk perspektiv har tidligere været anset som gensidigt modstridende epistemologiske positioner (Jacobsen et al., 2015). Dog kan det argumenteres, at psykedelika er et komplekst bio-psyko-socialt fænomen, der belyses bedst ved inddragelse af flere forskellige forklaringsniveauer. Psykedeliske stoffer har indflydelse på bestemte processer relateret til hjernens aktiviteten, hvilket tænkes at være spejlet i den subjektive oplevelse af bevidstheden. Denne position betegnes 'dual aspect monism', hvilket er en epistemologisk heuristik der antager, at biologiske og psykologiske forklaringer på et fænomen udgør to sider af samme mønt (Carhart-Harris & Friston, 2019; Walach, 2020). På baggrund af disse refleksioner ønsker jeg at vedholde en vis metodologisk åbenhed med henblik på at integrere forskelligartede teoretiske- og empiriske forståelser af virkningen af PAT til depression i en mere samlet forklaringsmodel over de antagede antidepressive mekanismer. Grundet forskningsspørgsmålets alsidige omfang forekommer valget af det integrative review som en fordelagtig mulighed, idet metoden tillader en holistisk syntese af et givent fænomen ved inddragelse af metodologisk diverse studier.

3.2. Præsentation af det integrative review

Nærværende specialeafhandling er udarbejdet med i det integrative review som grundlæggende metodisk afsæt. I dette afsnit præsenteres metoden med udgangspunkt i tilgængelige artikler, der opstiller guidelines til udarbejdelsen af et sådant review.

Det overordnede formål med et integrativt review er at opsummere eksisterende forskning om et sundhedsfagligt fænomen med henblik på at opnå en omfattende forståelse af de teoretiske og praktisk anvendelige forståelser af et vidensfelt (Souza et al., 2010). Metoden dækker over en række delformål, herunder at definere koncepter, at reviewe evidens og teorier samt at analysere metodologiske problemer. Der søges en identifikation og præsentation af forskningsfeltets forståelser af fænomenet med henblik på at bidrage til udviklingen af teori samt kliniske anvendelsespotentialer (Whittemore & Knafl, 2005). Det integrative review kan bidrage til dette gennem en relativ høj grad af metodologisk fleksibilitet; reviewet muliggør inklusion af empirisk litteratur af både kvalitativ og kvantitativ karakter, og stiller derudover ikke krav til, om den inkluderede forskning anvender eksperimentelle eller non-eksperimentelle designs. Metoden muliggør desuden inklusion af såvel teoretisk som empirisk litteratur. Den høje grad af metodiske kompleksitet og fleksibilitet muliggør en helhedsorienteret forståelse af komplekse fænomener, men med en sådan frihed følger en øget risiko for bias samt manglende præcision og videnskabelig

stringens (Toronto & Remington, 2020). For at sikre en høj videnskabelighed i det integrative review er der derfor behov for eksplicite og systematiske metoder til såvel identifikation, analyse og syntetisering af den relevante litteratur på området. Uden en sådan transparent og systematisk tilgang til disse, øges risikoen for at begå fejl i de forskellige skridt i processen, herunder f.eks. ukomplet litteratursøgning, hvor der overses relevante primærkilder, eller bias i ekstraktion og afrapportering af den identificerede data (Whittemore & Knafl, 2005). Cooper (1998, if. Whittemore & Knafl, 2005) beskriver processen for udarbejdelse af forskningsreviews med udgangspunkt i følgende stadier: *problemformulering, litteratursøgning, dataevaluering, dataanalyse og præsentation af data*. I det følgende præsenteres disse stadier kronologisk.

I problemformuleringsstadiet arbejdes der mod en klar identifikation af problemet og hovedformålet for reviewet. I den sammenhæng identificeres reviewets centrale koncepter, hvilken population der ønskes undersøgt, samt hvilket sundhedsproblem der er genstand for undersøgelsens interesse (Whittemore & Knafl, 2005). I denne afhandling er konceptet af interesse de psykologiske virkningsmekanismer ved PAT til behandling af populationen af svært depressive individer. Det identificerede sundhedsproblem består i, at den kliniske forskning i de seneste år indikerer en veldokumenteret antidepressiv effekt af PAT, men at der endnu mangler integrerede teoretiske forståelser af de implicerede psykologiske virkningsmekanismer. Hidtil har forskningen om PAT i særlig grad fokuseret på forklaringsmodeller, der tager udgangspunkt i kvantificerbare biokemiske og neurologiske processer associeret med den psykedeliske tilstand, mens de psykologiske forklaringsmodeller endnu ikke har indtaget samme plads i feltets evidenshierarki (Crowe, 2013). Nærværende review er særligt interesseret i netop at belyse de psykologiske og fænomenologiske perspektiver, der kan bidrage til en helhedsforståelse af de terapeutiske virkninger af psykedelika til behandling af depression.

Når reviewets problem er klart defineret, er næste skridt at identificere relevant forskningslitteratur, som kan være med til at belyse hovedspørgsmålet. I den sammenhæng er det væsentligt at udarbejde veldefinerede strategier til at foretage litteratursøgningen, hvilket medvirker til en øget videnskabelig stringens og kvalitet af reviewet (Toronto & Remington, 2020). Ideelt set ville dette stadie indebære identifikation af samtlige artikler, der er relevante for besvarelse af forskningsspørgsmålet, men i praksis vil dette dog ofte være en urealistisk ambition grundet hensyn til tid og omkostninger. Whittemore og kollegaer (2005) foreslår at identificere så mange primærkilder som muligt ved anvendelse af to eller tre søgestrategier. Herudover er det muligt at anvende formålssampling, hvilket indebærer

inklusion af tekster, som er identificeret i den generelle granskning af forskningsfeltet, men som ikke indfanges af den anvendte søgestrategi.

I dataevalueringsstadiet vurderes den overordnede kvalitet af den identificerede data, hvilket kan være en kompleks proces; der findes ingen gylden standard for at udregne kvaliteten af videnskabelige artikler, og processen kompliceres yderligere af metodens heterogene karakter (Whittemore & Knafl, 2005). Idet den inkluderede litteratur både kan være af kvalitativ- eller kvantitativ-, eksperimentel- eller non-eksperimentel og empirisk- eller teoretisk karakter, bliver det besværligt at foretage stringente og direkte sammenligninger af studierne karakteristika. I dette review vil der foretages analytiske vurderinger af de inkluderede studiers videnskabelige karakteristika, og fundene vil sammenstilles internt samt med den omkringliggende litteratur.

Formålet med dataanalysen er at skabe grundige fortolkninger af de identificerede primærkilders overordnede fund (Whittemore & Knafl, 2005). I denne proces organiseres og opsummeres primærkilderne i en overskuelig tabel over studierne centrale karakteristika, herunder titel, nationalitet, formål, samplestørrelse, måleskalaer- og variable samt en opsummering af de overordnede fund. Herefter foretages en kvalitativ analyse af de inkluderede fund med henblik på at inddele de inkluderede studiers fund i overordnede temaer (Souza et al., 2010). Disse præsenteres tematisk i den efterfølgende syntese, der har til formål at danne et overblik over de overordnede fund samt deres ligheder og modsætninger.

3.3. Metodisk tilgang

I dette afsnit præsenteres den metodiske proces, der danner udgangspunktet for dette integrative litteraturreview.

3.3.1 Litteratursøgning

I udarbejdelsen af reviewet udførte jeg en systematisk søgning af nyere forskningslitteratur om psykologiske virkningsmekanismer af PAT til behandling af depression i databaserne PubMed, PsycINFO og Embase. De tre databaser er inddraget i et forsøg på at afdække forskningsfeltet bredt, idet de i et vidt omfang indeholder videnskabelige studier indenfor det psykologiske-, sociologiske-, medicinske- og generelle sundhedsmæssige forskningsfelt (Psycinfo, PubMed, Embase, 2023).

3.3.2. Søgestrategi

Inden udarbejdelse af den konkrete søgestrategi granskede jeg den teoretiske litteratur om PAT bredt med henblik på at identificere kernebegreber og relevante synonymer, der kunne anvendes i søgningen. Søgningen på de tre databaser er udformet i søgeblokke, der har til formål at indfange de centrale variable indeholdt i problemformuleringen. Blok 1 specificerer de klassiske psykedelika, som er genstand for opgavens interesse: *“psilocybin OR LSD OR lysergic* OR ayahuasca OR DMT”*. Anden blok indkredser søgningen til artikler med fokus på psykoterapeutisk behandling: *“psychedelic-assisted* OR ‘psychedelic assisted’ OR therap* OR psychotherap*”*. Den tredje og sidste blok afgrænser søgningen til tekster med et fokus på svær- og behandlingsresistent depression: *“‘major depres*’ OR depres* OR MDD OR treatment-resistant depres* OR TRD”*. Disse blokke blev kreeret på hver af de tre databaser, og derudover inkluderedes der relaterede indekstermer fra de enkelte databaser i søgningen¹³.

Ud over den systematiske søgning på de tre databaser har jeg anvendt formålssampling, hvilket omfatter inddragelse af relevante kilder, der er kommet i min besiddelse i forbindelse med den initiale granskning af den brede forskningslitteratur. Dette er gjort i et forsøg på at undgå at overse relevante litteratur, der kan være med til at belyse problemformuleringen. Flowdiagrammet i afsnit 4.1. illustrerer de inkluderede studier samt hvor de er identificeret fra.

3.3.3. Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Empiriske (kvalitative og kvantitative) studier som søger at forklare de psykologiske/fænomenologiske virkningsmekanismer ved PAT til behandling af depression med klassiske psykedelika	Metaanalyser eller andre litteraturreviews

¹³ Funktionerne på de forskellige databaser betegnes hhv. APA Thesaurus, Mesh terms og Emtree

Teoretiske studier der søger at forklare de psykologiske/fænomenologiske virkningsmekanismer ved PAT til behandling af depression	Studier, der ikke er peer-reviewed
Populationen af interesse er individer med MDD eller TRD	Studier ældre end 2017
	Studierne der ikke er skrevet på dansk, norsk, svensk eller engelsk
	Studierne som udelukkende fokuserer på andre psykedelika end de klassiske (LSD, psilocybin og ayahuasca)
	Studier som fokuserer på mikrodosering

Tabel 1: Inklusions- og eksklusionskriterier

Ovenstående inklusions- og eksklusionskriterier er udarbejdet med udgangspunkt i problemformuleringen samt den generelle læsning ind i forskningsfeltet. Inklusionskriterierne specificerer, at inkluderede studier skal omhandle psykologiske virkningsmekanismer ved PAT i forbindelse med administreringen af stofferne psilocybin, LSD og/eller ayahuasca til behandling af MDD og/eller TRD. I denne sammenhæng blev der ikke skelnet mellem, hvorvidt de respektive studier beroede på kvalitative- eller kvantitative metodologier, ej heller om litteraturen var af teoretisk eller empirisk karakter. Artikler blev ekskluderet, hvis de var udgivet før 2017, var skrevet på andre sprog end dansk, engelsk, norsk eller svensk, handlede om andre stoffer end de specificerede klassiske psykedelika, samt hvis de ikke var peer reviewed. Andre reviews og metaanalyser blev ekskluderet, da formålet er at identificere primærkilder. Studier om mikrodosering blev ligeledes ekskluderet grundet fænomenets ikke-psykedeliske fænomenologiske karakter.

3.3.4. Selektionsproces

De identificerede studier blev overført til referenceprogrammet Rayyan med henblik på screening. I den forbindelse blev der fjernet dubletter både manuelt og automatisk. Herefter blev samtlige artikler screenet på baggrund af titel og abstract, og alle åbenlyst irrelevante artikler blev ekskluderet. Valg om eksklusion blev truffet på baggrund af førnævnte inklusions- og eksklusionskriterier. I tilfælde af tvivl om de enkelte studiers relevans blev de inkluderet med henblik på fuldttekstslæsning. Efter screeningen blev de inkluderede artikler gennemlæst med henblik på at vurdere deres relevans for besvarelse af problemformuleringen. Den endelige selektionsproces er illustreret i PRISMA flowdiagrammet i afsnit 4.1.

3.3.5. Dataindsamlingsproces

Efter udvælgelsen af relevante studier udarbejdede jeg en tabel med udgangspunkt i tabellen fra mit sidste projekt på 9. semester (Bang Nielsen & Konge Rasmussen, 2022, upubliceret). Formålet med tabellen er at skabe et overskueligt overblik over de identificerede studiers fund og karakteristika, samt at sikre en ensartet rapportering på tværs af de inkluderede studier. Tabellen er udarbejdet med inspiration fra "*The Cochrane Consumers and Communication: data extraction templates*" (cochrane.org), og kan ses i tabel 2 i afsnit 4.2.

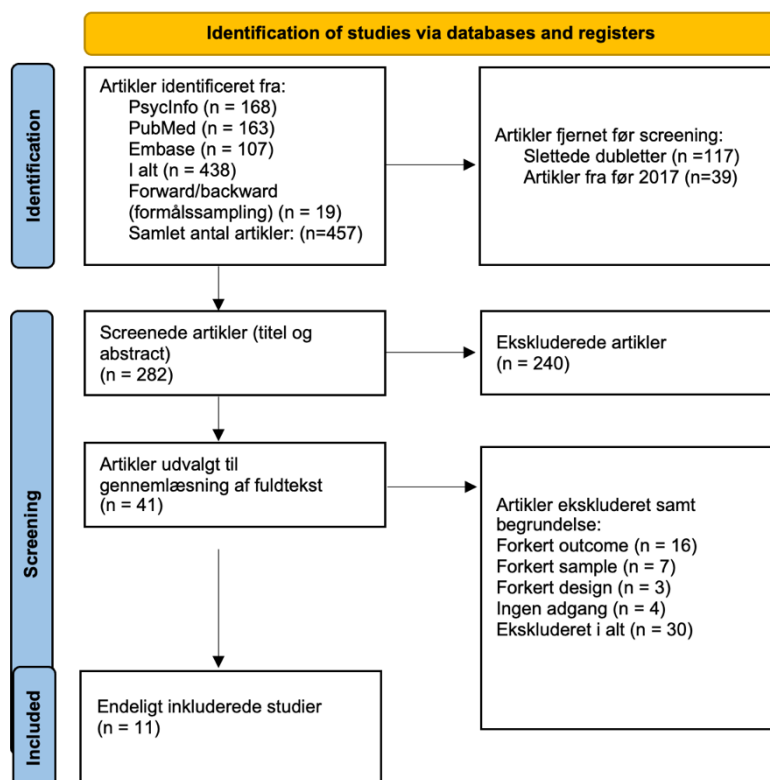
4. Resultater

I det følgende afsnit præsenteres udvælgelsesprocessen, der er gået forud for inklusionen af studier i nærværende review. Derefter præsenteres resultaterne fra de inkluderede studier i en tabel over studiernes karakteristika samt hovedfund. Syntetiseringen af de identificerede resultater er opdelt i overordnede tematiske afsnit, der omhandler de psykologiske virkningsmekanismer af PAT til depression karakteriseret ved psykologiske indsigter, kvaliteten af den subjektive oplevelse af psykedelika samt diagnosekritiske perspektiver.

4.1. Flowdiagram

Flowdiagrammet nedenfor illustrerer den endelige selektionsproces (figur 1). Litteratursøgningen på databaserne PsycInfo, PubMed og Embase resulterede i 438 artikler,

og derudover blev der yderligere identificeret 19 relevante artikler fra min generelle orientering i forskningsfeltets litteratur. Af disse blev 117 dubletter slettet enten manuelt eller automatisk, og 39 blev ekskluderet, da de var ældre end mit eksklusionskriterie, der specificerer en interesse i artikler udgivet fra 2017 og frem. Herefter blev de resterende 282 screenet på titel og abstract, hvoraf 41 artikler blev udvalgt til fuldttekstlæsning. Årsager til eksklusion er angivet i flowdiagrammet, og den samlede screeningsproces blev foretaget med udgangspunkt i selektionsskemaet i det vedlagte bilag 1. Screeningen identificerede i alt 11 studier, der opfyldte de på forhånd opstillede inklusionskrav.



Figur 1: Flowdiagram PRISMA (Page et al., 2021)

4.2. Inkluderede studier

Som beskrevet i metodeafsnittet udarbejdede jeg tabellen til at ekstrahere de mest centrale data fra de inkluderede studier. Fundene præsenteres i tre separate tabeller opdelt på baggrund af den overordnede metodologi bag de inkluderede studier - dermed præsenteres de kvalitative, kvantitative og teoretiske studier separat. De inkluderede studier er nedenfor refereret til numerisk i form af [x], som vil anvendes som reference i den efterfølgende syntese og diskussion af resultaterne.

De 11 inkluderede studier varierer på diverse parametre; af anvendte forskningsdesigns forekom der kvalitative studier (n=2, tematisk analyse og Grounded theory), kvantitative studier (n=7), retrospektive studier, longitudinelle designs samt RCT-studier) samt teoretiske artikler (n=2). Studiernes samplestørrelse varierer fra 20 til 985, og de inkluderede artiklers nationale oprindelse omfatter Frankrig, USA, Holland, England, Tyskland, Yemen, New Zealand, Brasilien samt et tværkulturelt studie.

4.2.1. Kvalitative studier

Reference (nr., forfatter, årstal)	Titel	Nationalitet	Stof	Formål	Sample	Design	Måleskalaer og variable	Fund
[1] Watts et al. (2017)	Patients' accounts of increased "Connectedness" and "Acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression.	England	Psilocybin	Studiet identificerer patienters opfattelse af værdien af psilocybin som behandling mod TRD. Patienter interviewes 6 måneder efter deltagelse i PAT mod depression, og deres rapporter analyseres tematisk.	n=20	Semistruktureret interview Tematisk analyse	Tematisk analyse af kvalitative interviews	Den tematiske analyse resulterede i tre overordnede temaer, hvoraf de første to relaterer sig til de oplevelsesmæssige forandringsprocesser ved PAT til depression: Frakobletthed → Forbundethed: Deltagerne beskriver at bevæge sig fra at føle sig frakoblet (nedsat selvbillede, selvtillid, sensorisk føleevne, social isolation mm.) mod en større grad af forbundethed med selvet (øget selvbillede, selvomsorg og sensorisk følelsesevne), andre (øget social motivation) og verden generelt Emotionel undgåelse → Accept: Temaet belyser en bevægelse fra emotionel undgåelse mod en større grad af accept af negative aspekter af selvet og tilværelsen generelt.
[2] Al-Naggar et al. (2021)	Effectiveness of psilocybin on depression: a qualitative study.	Yemen/New Zealand	Psilocybin	Kvalitativt studie, der undersøger de subjektive oplevelser af den antidepressive virkning efter indtagelse af psilocybin med en terapeutisk intention.	n=10	Grounded theory, interview	Tematisk analyse af kvalitative interviews	Studiet identificerer temaer omhandlende forbedring af sensoriske oplevelser, klarere tænkning, øget forbundethed med universet, affektiv stabilisering, øget humør og optimisme, øget emotionel kontrol, sundere emotionel kontakt til andre. Slutteligt rapporteres om en oplevelse af at få skabt nye forbindelser i hjernen, hvilket resulterer i nye perspektiver. Perspektiverne bidrog til forbedring af selvidentitet, samt en reduktion af neurotiske indstillinger.

4.2.2. Kvantitative studier

Reference (nr., forfatter, årstal)	Titel	Nationalitet	Stof	Formål	Sample	Design	Måleskalaer og variable	Fund
[3] Fauvel et al. (2023)	Changes in self-rumination and self-compassion mediate the effect of psychedelic experiences on decreases in depression, anxiety, and stress.	Frankrig	Psilocybin, LSD og/eller ayahuasca	Undersøger psykologiske virkningsmekanismer associeret med behandling af depression, angst og stress (DAS) med psykedelika Tester hypotesen, at ændringer i selvruminering og selvomsorg medierer effekterne af mystiske oplevelser og psykologiske indsigter på reduktioner i DAS	n=167	Tværsnitsstudie, internetsurvey, retrospektive data	MEQ-30 PIQ DASS-21 SCS-SF RRS	Regressionsanalyse finder, at graden af nye psykologiske indsigter under psykedelisk oplevelse er signifikant associeret med reduktion af DAS ($F(3,161)=8.44$, $p=.004$). Mystiske effekter var non-signifikant associeret med ændringer i DAS. Medieringsanalyse finder, at reduktion af SR og øget SC delvist medierer effekten af psykologiske indsigter (hhv. $r=-.34^{***}$ og $r=-.35^{***}$) på fald i DAS (hhv. $r=.20^*$ og $r=-.23^*$)
[4] Davis et al. (2020)	Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety	USA	Psilocybin, LSD og/eller ayahuasca	Akutte subjektive psykedeliske effekter (APE) er associeret med reduktion i angst og depression. Psykedelika menes desuden at medføre øget psykologisk fleksibilitet (PF). Studiet undersøger, hvorvidt PF medierer forholdet mellem SPE og ændringer i depression.	n=985	Tværsnitsstudie, internetsurvey, retrospektive data	MEQ PIQ DASS-21 (depression og angst subskalaer) AAQII	Regression indikerer, at intensiteten af mystiske effekter ($\beta=-.08$, $p=.015$) og psykologiske indsigter ($\beta=-.28^{***}$) er signifikant associeret med reduktion af angst og depression efter psykedelisk oplevelse ($R^2=.10^{***}$ dvs. 10% af varians forklaret) Pathanalyse finder, at stigninger i PF medierer effekten af indsigt- og mystiske effekter (hhv. $\beta=.46^{***}$ og $\beta=.09^{**}$) fuldt på fald i depression og angst ($\beta=-.62^{**}$) efter psykedelisk oplevelse. Dette indikerer at PF udgør en væsentlig mediator for de terapeutiske effekter ifm. psykedelisk-assisteret terapi, og dette særligt er

								tilvejebragt af graden af psykologiske indsigt opnået under psykedelika
[5] Gilbert et al. (2021)	Symptom specificity of ayahuasca's effect on depressive symptoms.	USA	Ayahuasca	Studiet undersøger den antidepressive symptomspecificitet ifm. terapeutisk anvendelse af ayahuasca. Dette gøres ved at spørge folk, der har brugt ayahuasca med en antidepressiv intention om at vurdere tilstedeværelsen af enkeltsymptomer hhv. før og efter indtagelse af ayahuasca.	n=143	Tværsnitstudie, internetsurvey, retrospektive data	LAU CES-D	Ayahuasca havde større antidepressiv effekt på affektive symptomer såsom håb ($M_d=-1.43$, $SD_d=1.035$), depressivt humør ($M_d=-1.34$, $SD_d=1.054$), glæde ($M_d=-1.18$, $SD_d=0.92$) og frygt ($M_d=-1.08$, $SD_d=1.06$) Mindre effekt på kognitive symptomer såsom søvnbesvær ($M_d=-0.72$, $SD_d=1.04$), ensomhed ($M_d=-0.77$, $SD_d=1.125$) og koncentrationsevne ($M_d=-0.83$, $SD_d=1.08$)
[6] van Oorsouw et al. (2022)	Therapeutic effect of an ayahuasca analogue in clinically depressed patients: a longitudinal observational study	Holland	Ayahuasca	Studiet vurderer ændringer i depressiv symptomatologi hhv. før, 1 dag, 1 måned og 1 år efter deltagelse i ayahuasca ceremoni, og undersøger sammenhængen mellem symptomreduktion og intensiteten af de akutte psykedeliske effekter	n=20	Longitudinel observation	Primærmål: BDI (depression) Sekundære mål: Kvalitative interviews DASS-21 BSI FFMQ-15 SWLS 5D-ASC	1 dags follow up: 90% af deltagerne udviser signifikante symptomreduktion. Remissionsrate=60%, responsrate=55% Signifikant negativ korrelation mellem depressivitet og EDI ($r=-.545^{**}$) og OB ($r=-.65$, $p=.002$) 1 måneds follow up: Remissionsrate 68%, responsrate=47%. Signifikant negativ korrelation mellem depressivitet og EDI ($r=-.455^{*}$) og OB ($r=-.521$, $p=.022$) 1 års follow up: Remissionsrate=71%, responsrate=65% Non-signifikant korrelation mellem depression og hhv. ego-opløsning og oceanisk grænseløshed. Dvs. jo mere intense subjektive akutte effekter relateret til ego-opløsning, des større antidepressiv virkning i op til 1 måned
[7] Davis et al. (2021)	Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial.	USA	Psilocybin	Artiklens primære formål er at undersøge effekten af PAT til behandling TRD. Der fokuseres på effektiviteten ift. symptomreduktion, men benævner kort	n=24, heraf 13 i immediate treatment, 11 i delayed treatment	RCT	GRID-HAMD	Studiet finder, at reduktioner i depression efter 4 uger er signifikant associeret med graden af mystiske effekter ($r=-.41^{**}$), opfattet meningsfuldhed ($r=-.70^{**}$) og psykologiske indsigter ($r=-.60^{**}$)

				sammenhænge relateret til reduktion af depressivitet.				Tallene rapporteres i studiets supplerende databilag.
[8] Gukasyan et al. (2022)	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	USA	Psilocybin	Studiet undersøger effekten og sikkerheden af PAT med psilocybin til behandling af MDD. Tager udgangspunkt i data studie [7]	n=27	RCT, follow up ved 4 uger samt 3, 6 og 12 måneder	GRID-HAMD QIDS BDI-II MEQ30 PEQ	4 ugers follow up: Signifikant korrelation mellem reduktion af depression og MEQ-30 subskalaerne personlig mening ($r=.67^{**}$) og spirituel signifikans (hellighed) ($r=.56^{**}$), men non-signifikant for resterende subskala samt mystiske oplevelser samlet set. 3 måneders follow-up og frem: Herfra bliver sammenhængen mellem mystiske oplevelser og depressivitet non-signifikant. Dog korrelerer mystiske oplevelser signifikant med øget velbefindende i op til 12 måneder*.
[9] Palhano-Fontes et al. (2019)	Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial	Brasilien	Ayahuasca	RCT studier, der undersøger antidepressiv virkning af ayahuasca til behandling af TRD	n=29	RCT, dobbeltblindet, inkluderer placebo-gruppe	MADRS Montgomery-Årberg Depression Rating Scale) HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)	Deltagerne i ayahuasca gruppen scorer signifikant højere på mystiske oplevelser, herunder transcendering af tid og rum ($p=.0008$), ubeskrivelighed ($p=.003$) samt total MEQ score ($p=.004$). Af disse observeres en negativ korrelation mellem 'transcendering af tid og rum' (subskala på MEQ-30) og MADRS depressionsscore ved 7 dages follow-up ($r=-.84$, $p=.009$). De resterende mål af mystiske oplevelser korrelerer ikke signifikant med klinisk udfald. HRS (hallucinogenic rating scale) visuelle dimension korrelerer signifikant med MADRS ændringer ved 7 dages follow up ($r=.9$, $p=.002$) i ayahuscagruppen (ikke placebo)

4.2.3. Teoretiske studier

Reference (nr., forfatter, årstal)	Titel	Nationalitet	Formål	Sample	Design	Måleskalaer og variable	Fund
[10] Wolff et al. (2020)	Learning to let go: a cognitive-behavioral model of how psychedelic therapy promotes acceptance.	Tyskland	Artiklen bidrager med en forklaringsmodel af de terapeutiske virkningsmekanismer associeret med PAT med udgangspunkt i perspektivet 'undgåelse → accept'. Præsenterer en konceptuel model, der specificerer potentielle psykologiske virkningsmekanismer, der er underliggende for den terapeutiske forandring ifm. PAT	—	Teoretisk artikel	—	Den kognitive-adfærdsmodel: psykedelisk induceret afslapning af overbevisninger (REBUS) kan øge motivationen for accept gennem operant betingning, hvilket kan føre til en reduktion i undgåelsesadfærd (undgåelse af emotioner og tanker) – under disse unikke læringsbetingelser kan afslapning af undgåelses-relaterede overbevisninger blive eksponeret for korrektiv information, og dermed blive opdateret → dette kan forklare de længerevarende øgninger i accept og tilsvarende reduktion af depressivitet.
[11] Lewis-Healey et al. (2022)	Future directions for clinical psilocybin research: The relaxed symptom network.	Tværkulturel	Teksten teoretiserer om de terapeutiske virkningsmekanismer ved PAT til depression på baggrund af perspektivet <i>Network Theory of Mental Disorders</i> (NTD). Primærhypotesen lyder: "Hvis PAT er effektiv til at behandle depressive symptomer, vil forbindelsen mellem symptomerne i det depressive netværk svækkes" (hvorved sårbarheden for ny depressiv episode reduceres, red.)	—	Teoretisk artikel	—	NTD bryder med den traditionelle diagnostiske forståelse af depression som latent sygdomskonstrukt, og anser lidelsen som defineret af interrelaterede symptomer i et netværk. Forbindelsesstyrken mellem symptomer i netværket varierer individuelt, hvilket udtrykker den enkeltes sårbarhed for depression. Stærke forbindelser mellem symptomer fører til et selvopretholdende feedback-loop, hvilket forklarer depressionens tendens til at vedvare efter udøsende stressorerers forsvinden. Psykedelika fungerer ifølge teorien ved at svække styrken af netværkets forbindelser, hvilket bryder med det feedback-loopet, der opretholder lidelsen. Dette resulterer i symptomreduktion samt reduceret sårbarhed for depression.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabel 2: Dataindsamlingskema

Forkortelser:

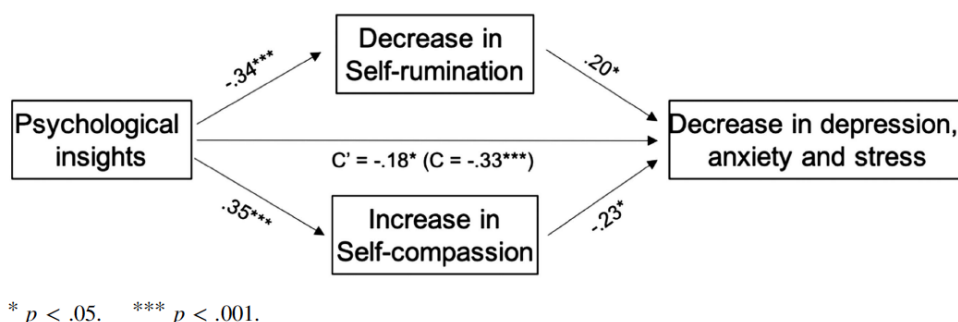
MEQ-30: Mystical Experiences Questionnaire-30 items, måler på de subjektive mystiske oplevelser under psykedelika

PIQ: Psychological Insight Questionnaire, måler på graden af psykologiske indsigter der erfares under den akutte psykedeliske fase
DASS-21: The Depression, Anxiety and Stress Scale
SCS-SF: The Self-Compassion Scale- Short Form, måler graden af self-compassion hhv. før og efter den psykedeliske oplevelse
RRS: Rumination Response Scale, måler graden af selv-ruminering
BDI: Beck Depression Inventory
OB: Oceanic Boundlessness
EDI: Ego Dissolution Inventory
5D-ASC: 5 Dimensions of Altered States of Consciousness Scale
AAQII: The Acceptance and Action Questionnaire II, måler på graden af psykologisk (in)flexibilitet hhv. før og efter den psykedeliske oplevelse
PEQ: Persistent Effects Questionnaire: Måler på vedvarende positive effekter af psilocybin relateret til velbefindende. Overordnet mål for velbefindende
QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptoms, skala for selvrapportering af depressive symptomer
HDS:
LAU: Lifetime Ayahuasca Use, mål for hvor mange gange deltagerne har taget ayahuasca
CES-D: Center for Epidemiological Sciences Depression Short Form, skala, der måler på specifikke depressive symptomer.
M_c: Mean change, gennemsnitlige ændringer i depressionsscore hhv. før og efter indtagelse af ayahuasca, opdelt i symptom-subtyper.
SD_c: Standard Deviation change, ændringer i SD hhv. før og efter indtagelse af ayahuasca.

4.3. Psykologiske indsigter

I det følgende præsenteres resultater fra studier, der lægger vægt på betydningen af psykologiske indsigter, der opnås under den akutte psykedeliske tilstand, i forhold til at forklare de psykologiske virkninger af PAT til behandling af depression. Psykologiske indsigter refererer i denne sammenhæng til akut opståede forståelser af egne emotioner, adfærd, overbevisninger, minder og relationer, som deltagerne får indsigt i under den psykedeliske oplevelse [3 & 4].

Fundene fra studie [3] finder, at erkendelsen af nye psykologiske indsigter under psykedelika fører til en reduktion af graden af depressivitet, og at denne sammenhæng medieres af faktorerne selvomsorg¹⁴ og selvruminering¹⁵. Selvomsorg kan i denne sammenhæng forstås som en nærværende og accepterende indstilling til selvet samt egne negative emotioner, samt en anerkendelse af, at lidelse er et naturligt menneskeligt livsvilkår. Selvruminering kan derimod forstås som en undgåelsesstrategi karakteriseret ved repetitiv, negativ tænkning om selvet, fortiden og fremtiden med henblik på at lindre et ubehag over utilfredshed med egen livssituation. Nedenstående figur illustrerer denne sammenhæng grafisk:



Figur 2: Medieringsanalyse over betydningen af psykologiske indsigter for den antidepressive effekt af PAT.

Som det fremgår af figuren, findes en direkte, negativ sammenhæng mellem psykologiske indsigter og reduktioner i depression. Sammenhængen forstærkes dog, når de medierende faktorer medregnes. Heraf fremgår det, at effekten medieres signifikant af både reduktion af selvruminering og stigning på selvomsorg.

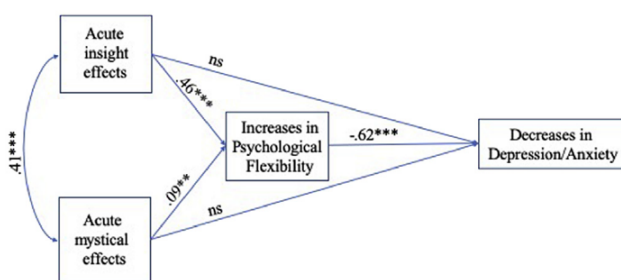
Derudover fremgår det, at disse medierende faktorer har en direkte og signifikant relation til reduktion i depressivitet.

¹⁴ Oversat fra *self-compassion*

¹⁵ Oversat fra *self-rumination*, refererer til

Tilsammen indikerer dette en forklaring, der lyder, at psykedelika fungerer ved at promovere psykologiske indsigter under den akutte psykedeliske fase, hvilket fører til et fald i selv-ruminering samt stigning i selv-omsorg, og at denne proces medvirker til en reduktion i klientens depressivitet.

En lignende forklaring på virkningsmekanismen af PAT findes i tekst [4]. Studiet indikerer, at akutte psykologiske indsigter erfare under psykedelika kan forklare reduktioner i depressivitet gennem øget psykologisk fleksibilitet (PF). PF refererer her til individets evne til at håndtere stressorer gennem fleksibel tilpasning til krav for miljøet. Evner til PF omfatter evnen til at skifte adfærd eller mindset i kontekstuel krævende situationer på en måde, der sikrer at individet agerer i overensstemmelse med egne værdier. Nedenstående model illustrerer den identificerede sammenhæng:



Figur 3: Pathanalyse, der indikerer at akutte indsigter relaterer sig til fald i depressivitet, medieret af stigninger i psykologisk fleksibilitet. **: $p < .01$, ***: $p < .001$

Som det fremgår af modellen, medieres den antidepressive effekt af akutte psykologiske indsigter af stigninger i PF. Graden af akutte psykologiske indsigter har en stærk og sikker sammenhæng på stigninger i psykologisk fleksibilitet, hvilket sammen med en svagere korrelation med mystiske oplevelser medierer reduktioner i angst og depression. Resultatet indikerer dermed en antidepressiv virkningsmekanisme af psykedelika forklaret ved, at psykedelisk inducerede akutte psykologiske indsigter medfører en stigning i psykologisk fleksibilitet, hvilket resulterer i en reduktion af depressivitet.

Betydningen af psykologiske indsigter for den antidepressive effekt af PAT understøttes af resultaterne i [7], som finder en moderat til stærk negativ korrelation mellem indsigter og reduktion af depressivitet. Herudover understøttes perspektivet af den kvalitative undersøgelse [2], hvor deltagerne rapporterer om oplevelser af at komme frem til nye

erkendelser og perspektiver om selvet, hvilket de selv oplever som væsentlige for den terapeutiske effekt af psilocybin.

4.4. Kvaliteten af den subjektive oplevelse

I dette afsnit præsenteres perspektiver, der indikerer betydningen af forskellige aspekter af den subjektive psykedeliske oplevelse for den antidepressive virkning af PAT. Afsnittet er inddelt i tre undertemaer, der kan betegnes *Emotionel undgåelse* → *Accept*, *Frakoblethed* → *Forbundethed* og *Mystiske oplevelser*. Temaerne beskriver forskellige aspekter af den subjektive, psykedeliske oplevelse, som spiller en rolle for den antidepressive virkning af psykedelika.

4.4.1. Emotionel undgåelse → Accept

Et overordnet tema over de oplevede antidepressive virkninger af psykedelika kan betegnes *Emotionel undgåelse* → *Accept*. Det kvalitative studie [1] identificerer temaet gennem fænomenologiske interviews af patienter, der har modtaget PAT med psilocybin til behandling af depression. Deltagerne beskriver en oplevelsesmæssig bevægelse fra en tendens til emotionel undgåelse mod en større grad af accept. *Emotionel undgåelse* omfatter i den sammenhæng undgåelsesadfærd- og strategier (f.eks. undgåelse af at tale om og konfrontere svære emotioner; selvkritisk ruminering), hvorimod *accept* forstås som en bevægelse mod en større grad af accept af selvet samt svære negative aspekter af livet, herunder egen kliniske tilstand og negative følelser. Studiets deltagere beskriver en oplevelse af, at den psykedeliske oplevelse gjorde det muligt at bryde fri fra de depressive undgåelsesmønstre, og at behandlingen hjalp dem med at konfrontere og acceptere svære emotioner, der længe havde været undertrykt. Deltagerne rapporterer, at oplevelsen har resulteret i længerevarende terapeutiske forandringer i form af et udvidet emotionelt repertoire samt øget emotionel åbenhed.

Den teoretiske model fra tekst [10] er i overensstemmelse med disse kvalitative udsagn. Teorien hævder, at PAT som terapeutisk metode skaber gunstige betingelser for, at klienter kan aflære rigide undgåelsesstrategier til fordel for tillæring af mere accept-orienterede strategier. Perspektivet anser undgåelse som en tillært copingstrategi, hvis funktion er at mindske ubehaget ved truende tanker og emotioner. Undgåelse er i denne henseende en effektiv og hurtigvirkende strategi til emotionel forløsning, men på længere sigt tænkes undgåelse at være central for udviklingen og vedligeholdelse af den depressive tilstand. På baggrund af REBUS perspektivet postulerer teorien, at psykedelika fungerer ved at reducere

vægtningen af psykopatologisk relevante højt vægtede overbevisninger, hvilket skaber et øget potentiale for tilegnelsen af mere adaptive overbevisninger. Det er foreslået, at psykedelika herved er med til at øge klientens kontekst-sensitivitet, hvilket skaber en øget mulighed for at opdatere rigide undgåelsesrelaterede overbevisninger gennem terapeutisk intervention. Dermed kan det siges, at psykedelika lader til at åbne for et 'terapeutisk vindue', hvorved klienten kan motiveres til at afstå fra at undgå svære emotioner, der måtte opleves under den psykedeliske terapisesession. Dette skaber muligheden for, at tendenser til emotionel undgåelse kan transformeres til mere accept-orienterede overbevisninger og adfærdsformer gennem operant betingning - her refereres til udslukning af undgåelsesadfærd gennem negativ forstærkning. I en kognitiv adfærdsterapeutisk ramme kan PAT dermed anses som et virksomt værktøj til at ændre uhensigtsmæssige skemata, som menes at være centrale for udviklingen og vedligeholdelsen af den depressive tilstand.

4.4.2. Frakoblethed → forbundethed

To af de inkluderede studier [1 & 2] argumenterer for, at den terapeutiske effekt af psykedelika for depression er relateret til oplevelsesmæssige forandringer associeret med øget forbundethed. Studie [1] identificerer dette tema gennem tematisk analyse af semistrukturerede interviews med TRD-patienter, der har gennemgået PAT med klassiske psykedelika. Temaet beskriver en oplevelsesmæssig bevæge sig fra at føle sig frakoblet mod en større grad af forbundethed. Frakoblethed forstås i denne sammenhæng som en oplevelse af ikke at være i kontakt med selvet (f.eks. nedsat selvbillede- og selvtillid), sanserne (f.eks. nedsat lyst, nedsat sensorisk følelsesevne) og andre mennesker (f.eks. manglende motivation til emotionel kontakt, trods et ønske herom). Studiets deltagere beskriver i den forbindelse oplevelser af at være fanget i eget sind, at være fastlåst af repetitive ruminerende tanker, samt at verden opleves som flad, grå og meningsløs. Den sociale frakobling karakteriseres af deltagerne som resultat af manglende overskud til at indgå i sociale interaktioner, hvilket medfører følelser af ensomhed og isolation.

Deltagerne rapporterer efter indtagelse af psilocybin at føle sig mere forbundet med selvet, andre og omverdenen. Dette kommer til udtryk ved kvalitative rapporteringer om øget selvværd, en følelse af at være mere i kontakt med selvet og egen krop, samt en øget motivation for atter at pleje emotionelle bånd til pårørende. Disse fund stemmer overens med resultaterne fra det kvalitative studie [2], som identificerer overordnede temaer karakteriseret ved en oplevelse af *øget forbundethed med universet*, hvilket af deltagerne beskrives som væsentlig for den antidepressive effekt af psykedelika.

4.4.3. Mystiske oplevelser

Flere af de identificerede studier undersøger betydningen af mystiske oplevelser for den antidepressive effekt af psykedelika. Mystiske oplevelser henviser til bevidsthedændringer af den subjektive oplevelse af perceptuelle, kognitive og emotionelle aspekter af virkeligheden. Mystiske oplevelser omfatter subjektive oplevelser af hellighed (mødet med noget helligt eller guddommeligt), en noetisk kvalitet (oplevet meningsfuldhed og sandfærdighed), dybfølte positive emotioner, ubeskrivelighed (besvær ved at verbalisere oplevelsen) og transcendering af tid og sted (temporale og spatiale forvrængninger af den subjektive oplevelse). Mystiske oplevelser opleves ofte i forbindelse med indtagelse af psykedelika, men kan ligeledes opnås gennem spirituelle aktiviteter såsom meditation eller yoga (Barrett & Griffiths, 2018).

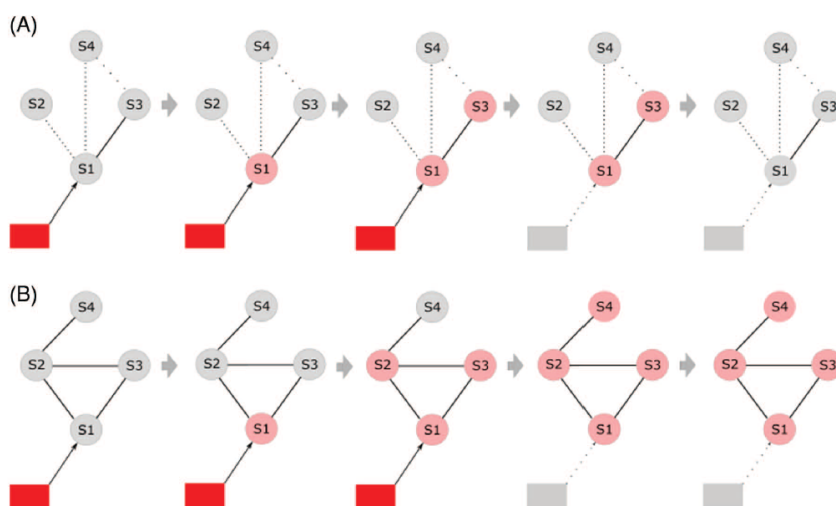
Studierne [4, 6, 7, 8 & 9] finder alle, at graden og kvaliteten af mystiske oplevelser under den akutte psykedeliske fase i en grad spiller en rolle for reduktion af depressivitet, hvilket overordnet kan tolkes som, at mere intense, akutte psykedeliske effekter er associeret med reduktioner i depressivitet. Der er relativt stor variation i styrken på de identificerede sammenhænge relateret til mystiske oplevelser på tværs af studierne. Studie [7] finder eksempelvis en relativt stærk korrelation mellem graden af mystisk oplevelse og reduktioner i depressivitet, mens andre studier finder, at mystiske oplevelser under psilocybin og ayahuasca er non-signifikant associeret med depressivitet [3, 8 & 9]. Studierne varierer desuden også i forhold til hvilke aspekter af den mystiske oplevelse, der findes associeret med reduktioner af depression; tekst [8] finder således at kun subskalaerne 'personlig meningsfuldhed' og 'spirituel signifikans (hellighed)' korrelerer med fald i depressivitet, mens tekst [9] finder dette for dimensionen 'transcendering af tid og rum'. På trods af de inkonsistente fund om de mystiske oplevelsers betydning for den antidepressive effekt er det dog værd at bemærke, at tekst [8] finder at mystiske oplevelse korrelerer med øget velbefindende i op til et år efter indtagelse af ayahuasca, hvilket indikerer en effekt af mystiske oplevelser på generel trivsel.

Relateret til ovenstående er resultaterne om betydningen af ego-opløsning, hvilket kan karakteriseres som en oplevelse af et disintegreret selv, hvilket subjektivt opleves som en sammensmeltning mellem individets subjektivitet og det omkringliggende miljø. Individet oplever dermed sig selv 'objektivt', som fra et udenforstående tredje perspektiv, mens miljøet opleves som en integreret del af subjektet selv (Swanson, 2018). De positivt oplevede aspekter af ego-opløsning betegnes 'oceanisk grænseløshed'. Tekst [6] indikerer, at mere intense oplevelser af ego-opløsning og oceanisk grænseløshed er associeret med

observerede reduktioner i depressivitet i op til en måned efter indtagelse af ayahuasca i en ceremoniel kontekst. Den observerede effekt er ikke længere signifikant et år efter indtagelse af ayahuasca.

4.7. Diagnosekritiske perspektiver

To af de inkluderede studier tilbyder forklaringer på den antidepressive virkning af psykedelika med udgangspunkt i diagnosekritiske perspektiver [5 & 11]. *The Relaxed Symptom Network* teorien [11] bygger på en kritisk forståelse af psykopatologier såsom depression med udgangspunkt i netværksteorien om mentale lidelser, som kort vil præsenteres i det følgende. Netværksteorien kritiserer den gængse forståelse af depression som en latent sygdomskonstruktion, der forårsager manifestationen af observerbare symptomer. Den biomedicinske hypotese om, at depression ætiologisk forklares af neurale deficit, er ifølge artiklen endnu ikke underbygget med en troværdig biomarkør. I stedet anser netværksteorien depression som ætiologisk defineret ved internt relaterede, observerbare symptomer i et netværk. Ifølge denne forståelse er de depressive symptomer ikke udtryk for en underliggende psykopatologi, men udgør snarere i sig selv sygdommen. Forbindelsesstyrken mellem enkelte depressive symptomer varierer individuelt, hvilket ifølge teorien afgør den enkeltes sårbarhed for at udvikle depression som resultat af eksterne stressorer.



Figur 4: Eksempel på to forskellige depressive symptomnetværker. Forskellen mellem netværkene ligger i forbindelsesstyrken mellem de enkelte symptomer (S_n), og begge depressive profiler aktiveres af samme eksterne stressor (rød boks). Tykke streger indikerer en stærk forbindelse, stiplede linjer indikerer en svag forbindelse, og manglende linje indikerer fravær af forbindelse. Grå symptomer er inaktive, mens rød er aktive [11]

Ovenstående figur illustrerer eksempler på to forskellige sygdomsforløb. Depressionen opstår som resultat af længerevarende tilstedeværelse af en stressor, der aktiverer et depressivt symptom (f.eks. S₁: søvnløshed). Det fremgår, at de enkelte symptomer i varierende grad påvirker hinanden kausalt - den nederste netværksprofil er således karakteriseret ved stærke forbindelser mellem de enkelte symptomer, hvilket over tid resulterer i udviklingen af adskillige andre symptomer (f.eks. S₂: nedsat lyst, S₃: nedsat appetit osv.). Grundet symptomernes stærke forbindelsesevne vil samtidig aktivering af flere symptomer resultere i, at der bliver skabt et selvopretholdende feedback loop, hvilket resulterer i, at de depressive symptomer fortsat vil forblive aktive efter den eksterne stressors forsvinden.

På baggrund af ovenstående ætiologiske forståelse af depression argumenterer studie [11] for, at den antidepressive virkningsmekanisme af psykedelika i en terapeutisk kontekst kan forstås ud fra følgende hypotese, som betegnes *The Relaxed Symptom Network*: "*hvis PAT er effektiv til at behandle depressive symptomer, vil forbindelsen mellem symptomerne i patientens depressive netværk svækkes*". Teoriens påstand er dermed, at psykedelika kan virke ved at reducere styrken af de individuelle forbindelser i det depressive symptomnetværk, hvilket vil bryde det førnævnte selvopretholdende feedback loop, der vedligeholder depressionen. Denne process implicerer, at individets sårbarhed for at opleve tilbagefald af depressiv episode kan reduceres gennem PAT.

Resultaterne fra tekst [5] stiller sig ligeledes kritisk over for den kategoriske forståelse af depression, og argumenterer i den forbindelse for, at depressive individer varierer fra den subkliniske raske population i forhold til *graden* af depressivitet, og at de 'depressives' mentale tilstand dermed ikke er artsforskellig fra andre menneskers. Denne forståelse af depression kan siges at bygge på en kontinuum-forståelse af psykopatologi, hvorved alle individer befinder sig et sted på et symptomspektrum. I forlængelse heraf argumenteres for behovet for en større indsats inden for prævention af depression, inden symptomerne når at udvikle sig i en psykopatologisk grad. Artiklens hovedformål er at identificere symptomspecifiteten af antidepressiv behandling med ayahuasca. I den sammenhæng findes, at ayahuasca lader til at være særligt virksom på affektive depressive symptomer såsom håb, humør, glæde og frygt. I modsætning hertil finder studiet, at ayahuasca har mindre indvirkning på kognitive symptomer såsom søvnbesvær, ensomhed og koncentrationsevne.

4.8 Delkonklusion

De identificerede resultater ovenfor bidrager med forskellige forklaringer af de psykologiske virkningsmekanismer involveret i PAT til behandling af depression. Temaet om psykologiske indsigter belyser, hvordan psykedelika promoverer akutte psykologiske indsigter, og at disse er involveret i den observerede antidepressive effekt af behandlingsformen. Ifølge perspektivet bidrager de psykologiske indsigter til, at individet i højere grad påtager sig en mere omsorgsfuld indstilling til selvet¹⁶, samt mindsker individets tendens til at anvende negative selvruminerende strategier. Desuden indikerer resultaterne, at psykologiske indsigter ligeledes er med til at øge individets PF, hvilket tillader en mere adaptiv tilgang til at håndtere stressorer. Disse effekter af akutte psykologiske indsigter lader til at mediere de observerede reduktioner i depressivitet.

Fundene relateret til kvaliteten af den subjektive, psykedeliske oplevelse belyser, hvordan mere intense psykedeliske effekter i nogen grad er associeret med en antidepressiv virkning af PAT. Disse resultater er dog inkonsistente, da flere af studierne finder intensiteten af mystiske oplevelser non-signifikant associeret med depressivitet. Temaet om forbundethed belyser gennem kvalitative rapporteringer, hvordan PAT klienter oplever, at de i forbindelse med den psykedeliske session oplever at blive mere forbundet med selvet, andre og universet som helhed. Perspektivet om bevægelsen fra emotionel undgåelse mod øget accept belyser, hvordan psykedelika lader til at promovere en øget accept af selvet og den kliniske tilstand, og at dette tilsyneladende er tilvejebragt af en reduktion af klienternes tendens at anvende undgåelsesstrategier. De diagnosekritiske perspektiver bidrager med en kontinuum-forståelse af depression, der bryder med den biomedicinske forståelse af psykopatologi. I den forbindelse forklares de antidepressive mekanismer af PAT ved, at psykedelika svækker den interne forbindelse mellem depressive symptomer, der normalvis skaber et selvopretholdende feedback loop, der vedligeholder klienten i den depressive tilstand.

5. Diskussion

Dette integrative review har haft som formål at belyse de psykologiske og fænomenologiske virkningsmekanismer associeret med PAT til behandling af depression. Dette er gjort gennem inddragelse af 11 nyere studier fra 2017 og frem, der præsenterer forskelligartede perspektiver og forklaringer på de psykologiske forandringsprocesser involveret i behandling af depression med psykedelika. I de kommende afsnit vil de identificerede fund fra dette

¹⁶ Indikeres af øget selvomsorg

review sættes i relation til hinanden, og derudover perspektiveres der løbende til den bredere ætiologiske forskningslitteratur om PAT og depression. Herefter diskuteres de inkluderede artiklers styrker og begrænsninger med særligt fokus på de metodologiske egenskaber ved de enkelte studier. Slutteligt diskuteres fundenes praktiske implikationer.

5.1 Fundenes interne og eksterne relation

Gennem dette review er der identificeret teoretiske og empiriske perspektiver, der på forskellig vis søger at forklare de psykologiske virkningsmekanismer ved PAT til behandling af depression. Dette afsnit har til formål at belyse fundenes interne sammenhænge og forskelle, samt at sætte disse i relation til den generelle, eksisterende forskningslitteratur om de psykedeliske virkningsmekanismer samt depression.

En af de mere konsistente identificerede virkningsmekanismer af PAT er forklaret ved, at klienter udvikler øget accept i forbindelse med den psykedeliske session [1, 2 & 10]. Heraf fremgår det, at klienter under den psykedeliske oplevelse får adgang til nye perspektiver, der bidrager til mere nuancerede og accepterende holdninger til selvet samt klientens egen kliniske tilstand. Fundene om betydningen af accept og selvomsorg er kongruente med et kvalitativt studie af Fernández og kollegaer (2022), der identificerer accept og værdsættelse af selvet som en væsentlig faktor relateret til helbredelse af depression. Acceptperspektivet fremstår kongruent med fundene relateret til betydningen af psykologiske indsigter for den antidepressive virkning af psykedelika. Dette tema belyser, hvordan erkendelsen af psykologiske indsigter har en antidepressiv virkning, som er medieret af stigninger i selvomsorg og PF samt en reduceret tendens til selvruminering [3 & 4]. Der fremstår her tydelige paralleller mellem de to tematiske fund, idet de teoretiske koncepter selvomsorg og PF begge rummer elementer af selvaccept. Tilsammen indikerer disse fund en mere samlet forklaring af, at PAT skaber betingelser for at erkende psykologiske indsigter, der er fremmede for klientens accept af selvet samt svære negative aspekter af livet. Desuden synes acceptperspektivets fokus på aflæring af undgåelsesstrategier [10] at være i overensstemmelse med den observerede reduktion af selvruminering observeret i studie [3]. Disse fund er i overensstemmelse med tilgængelig ætiologisk forskning om depression, der peger på selvruminering som en central faktor til at forstå udviklingen og vedligeholdelse af depression. Psykologisk kan selvruminering forstås som en form for undgåelsesstrategi karakteriseret ved, at individet foretager negative selvfokuserede sammenligninger og vurderinger (Smith & Alloy, 2009). Funktionen af disse repetitive vurderinger er at mindske den opfattede diskrepans mellem individets aktuelle og ønskede tilstand, og processen

medfører, at negative emotioner ikke processeres effektivt. Ruminering fungerer dermed som en mekanisme til at løse individets kognitive dissonans. Længerevarende og gentagen brug af ruminering som coping-strategi tænkes at være medvirkende til udviklingen og opretholdelsen af depressive symptomer (Nolen-Hoeksema et al., 2008). Denne opfattelse af selvruminering som en tillært, maladaptiv coping-strategi kan ses i relation med det diagnosekritiske perspektiv [11], ifølge hvilket depressionen forklares ved gensidigt forstærkende symptomer i et netværk. Ifølge dette perspektiv virker psykedelika ved at mildne styrken mellem de depressive symptomer, hvilket øger potentialet for at klienten kan aflære anvendelsen af selvruminering. I kontrast til ruminering fungerer selvomsorg som en mere psykologisk adaptiv strategi til at håndtere og processere negative emotioner. Selvomsorg er blandt andet karakteriseret ved en nærværende accept af egne negative emotioner (Neff et al., 2007), og forskning indikerer, at selvomsorg fungerer som en beskyttende faktor for depression (Raes, 2010).

Den identificerede antidepressive betydning af PF fra studie [4] kan desuden anses som relateret til selvrumineringsperspektivet. Ifølge dette perspektiv forklares den antidepressive virkning af PAT ved, at psykologiske indsigter fører til øget PF, hvilket medierer reduktion af depressivitet. PF forstås som evnen til fleksibelt at håndtere og acceptere udfordrende tanker og emotionelle tilstande på en måde, der motiverer individet til at agere efter egne indre værdier (Agin-Liebes et al., 2022). PF udgør dermed en alternativ og mere adaptiv tilgang til håndtering af svære emotioner sammenlignet med undgåelsesstrategier. Perspektivet underbygges af teoretiske studier, der betoner hvordan depression og andre psykisk maladaptive tilstande kan forstås som et resultat af manglende PF (Kashdan & Rottenberger, 2010). I forlængelse heraf indikerer forskning, at træning af PF i en terapeutisk sammenhæng er associeret med positive behandlingseffekter i forhold til depressivitet og selvmordsadfærd (Close et al., 2020; Zeifman et al., 2020).

Ovenstående forklaringer af den antidepressive virkning af psykedelika uddybes teoretisk i forklaringsmodellen fra studie [10], der tager udgangspunkt i REBUS-modellen¹⁷ samt behavioristisk læringsteori. Ifølge dette perspektiv skaber psykedelika, gennem disintegration af hjernens rigide hierarkiske struktur, unikke læringsbetingelser, hvorved klienter gennem operant betingning bliver mere modtagelige for at aflære undgåelsesrelaterede adfærdsformer til fordel for tilegnelsen af mere acceptbaserede strategier. Perspektivet forklarer den terapeutiske virkning af PAT ved, at psykedelika gennem midlertidig deaktivering af hjernens begrænsende hierarkier medfører en tilstand af øget kontekst-sensitivitet, hvorved individet bliver mere modtagelig for at ændre på rigide og

¹⁷ Se redegørelse i afsnit 2.2.

psykopatologisk relevante overbevisninger gennem terapeutisk intervention. Hjernens rigiditet tænkes dermed funktionelt at blive 'mildnet' under psykedelika, hvilket tillader en opdatering af tidligere fastlåste overbevisninger, og dette tænkes at kunne føre til mere adaptive omfortolkninger af klienters negative og selvdevaluerende syn på selvet og omverdenen ([10]; Carhart-Harris & Friston, 2019).

Opsummerende kan de identificerede forklaringer overordnet anses som internt kongruente, idet studierne på forskellig vis belyser, hvordan klienter under den psykedeliske oplevelse formår at kontakte og processere svære emotioner, der længe har været undgået og undertrykt gennem ruminering. Resultaterne indikerer, at denne proces resulterer i en større accept af selvet, andre og omverdenen, og at dette tilsyneladende kan være tilvejebragt af erkendelsen af akutte psykologiske indsigter under den psykedeliske terapisession.

Neurologiske studier foretaget med fMRI scanninger understøtter perspektivet om undgåelse mod accept som terapeutisk virkningsmekanisme. Roseman og kollegaer (2018b) sammenligner amygdala-reaktiviteten hos depressive patienter, der behandles med hhv. psilocybin og SSRI præparater. Der refereres til forskning, som indikerer, at den depressive tilstand er associeret med hypersensitiv amygdala-reaktivitet over for negative stimuli, og at behandling med SSRI dæmper amygdalas responsivitet overfor såvel positivt som negativt valente stimuli (Price et al., 2009). Dette implicerer, at SSRI er et potentielt effektivt medikament til at dæmpe negative, depressive affekter, men at denne proces ligeledes reducerer individets kapacitet til at opleve positive emotioner. I overensstemmelse hermed rapporterer patienter, at antidepressiv behandling med SSRI opleves som forstærkende for den emotionelle undgåelse og frakoblethed, der er karakteristisk for den depressive tilstand; deltagerne i studie [1] rapporterer i den sammenhæng, at behandling med SSRI forårsagede en 'udfladning' af deres emotionalitet, hvilket medførte en reduktion af oplevelsen af både negative og positive affekter. I modsætning hertil finder førnævnte fMRI-studie (Roseman, 2018b), at depressive PAT patienter udviser en øget amygdala-respons over for både positive og negative emotionelle stimuli, og at denne stigning er prædiktiv for det kliniske udfald. Fundet tolkes som en mulig neurobiologisk indikator på, at psykedelikas antidepressive mekanisme er karakteriseret ved øget reaktivitet over for både positive og negative emotioner, hvilket muliggør konfrontation, accept og forløsning af svært emotionelt materiale, der hidtil har været undertrykt.

Studierne [5, 8 & 9] finder, at den antidepressive virkning af psykedelika er associeret med en bevægelse fra frakoblethed mod forbundethed. Oplevelsen af at være forbundet med selvet og omverdenen anses som et centralt element af helbredelsen fra depression (Leamy et al., 2011). Karp (2017) argumenterer i forlængelse heraf for, at depressionen kan forstås

som en sygdom karakteriseret af isolation og frakoblethed. Den depressive tilstand beskrives af mange som karakteriseret ved et ønske om at engagere sig med andre mennesker uden at være i stand til det. Som resultat heraf føler depressive individer sig ofte isoleret og frakoblet den omkringliggende verden, hvilket hæmmer muligheden for at indgå i meningsfulde sociale interaktioner med andre (Ratcliffe, 2014). På baggrund heraf kan fundene om psykedelikas potentiale for at øge oplevelsen af forbundethed anses som medvirkende til den antidepressive virkning, idet klienten herved kan hjælpes ud af en tilstand af isolation og frakoblethed.

De mest inkonsistente fund fra dette review relaterer sig til betydningen af mystiske oplevelser for den antidepressive virkning af psykedelika. I dette review finder to studier [4 & 7], at den samlede grad af mystiske oplevelser korrelerer signifikant med reduktioner i depression, et fund der underbygges af ældre studier, der identificerer mystiske oplevelser som en medierende faktor for den psykedelisk effekt på depression (Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016). Denne sammenhæng findes dog non-signifikant i flere af de andre inkluderede artikler [3, 8 & 9]. I disse identificeres dog specifikke sammenhænge mellem sub-dimensioner af mystiske oplevelser; studie [6] finder, at graden af ego-opløsning korrelerer med reduktioner i depressivitet, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne fra et tværsnitsstudiet af Roseman og kollegaer (2018a). Fauvel og kollegaer [3] fremsætter en mulig forklaring på virkningen af mystiske oplevelser på psykopatologiske tilstande. Den eventuelle effekt forklares her ved, at de mystiske oplevelsers egenskaber relateret til inducering af ubetinget selvaccept og en dyb følelse af forbundethed med miljøet kan være medvirkende til at promovere accept samt akutte psykologiske indsigter, hvilket som før nævnt findes at spille en rolle for de terapeutiske effekter af PAT. De inddragede fund om den mekanistiske betydning af mystiske oplevelser er dog modstridende, og det er for nuværende derfor ikke muligt at konkludere entydigt på betydningen af mystiske oplevelser for den antidepressive virkning af PAT. De identificerede fund fra dette studie kan dog ses som en indikativ evidens for, at mystiske effekter, herunder særligt aspekter relateret til ego-opløsning, kan spille en rolle for den terapeutiske virkning af PAT. Grundet resultaternes inkonsistens kan der argumenteres for behovet for yderligere forskning om gyldigheden af de mystiske effekter som antidepressiv virkningsmekanisme af PAT.

5.2. Studiernes styrker og begrænsninger

I dette afsnit vil de inkluderede studiers styrker og begrænsninger fremhæves med udgangspunkt i vurderinger af de enkelte studiers karakteristika og undersøgelsesdesigns.

Tre af de inkluderede studier anvender tværsnitsdesigns bestående af retrospektive anonyme spørgeskemaer på internettet [3, 4 & 5]. Deltagelseskriteriet i disse studier er, at deltagerne skal have haft en tidligere oplevelse med enten psilocybin, LSD og/eller ayahuasca. Fordele ved sådanne designs omfatter, at de er relativt hurtige og omkostningseffektive, og der kan dermed relativt nemt indsamles data fra en stor gruppe individer. Retrospektive studier har desuden den fordel, at forskerne ikke skal igennem diverse etiske ansøgningsprocesser for at få tilladelse til at administrere psykedelika til deltagerne. En begrænsning ved disse studier er dog, at de indsamlede data består af retrospektive vurderinger af begivenheder, der for mange af deltagerne er sket for længe siden. Dette medfører et potentiale for hukommelsesbias, idet deltagerne kan have svært ved at genkalde deres mentale tilstand lang tid tilbage (Kaji et al., 2014). Studierne er yderligere begrænset af at være tværsnitsundersøgelser, hvorved flere variable måles på ét tidspunkt. Dette medfører, at der ikke kan drages inferens om kausaliteten af de identificerede. De antagede kausale sammenhænge bliver dermed ikke mere end antagelser, som kan baseres på tidligere relaterede fund og teoretiske argumenter. De identificerede fund relateret til betydningen af psykologiske indsigter kan dermed med fordel undersøges longitudinelt, hvilket vil øge muligheden for at konkludere mere validt om de kausale forhold af de identificerede sammenhænge.

Anonyme spørgeskemadesigns medfører desuden en risiko for selektionsbias. Individer, som tidligere har anvendt psykedelika uden for en formel behandlingssammenhæng, kan tænkes at besidde visse fælles karakteristika, hvilket kan have indflydelse på de identificerede sammenhænges repræsentativitet (Jacobsen et al., 2015). For eksempel kan det tænkes, at folk, der tidligere har brugt psykedelika, er mere åbne over for de potentielle gevinster af at indtage psykedelika, hvilket kan resultere i positive forventningseffekter. Fremtidige studier bør undersøge de identificerede fund fra disse studier under mere velkontrollerede videnskabelige forhold med henblik på at øge validiteten af de identificerede fund. Dette kan gøres gennem anvendelse af RCT-designs, der i større grad kan kontrollere for sample-karakteristika, samt ved at undersøge udviklingen af deltagernes depressivitet longitudinelt. Det er desuden værd at nævne, at de retrospektive undersøgelser udspørger individer med en historik med depression, som selv har anvendt psykedelika udenfor en terapeutisk kontekst. Fremtidige studier bør derfor søge at replikere disse fund i en psykoterapeutisk kontekst.

Et af de inkluderede studier [6] anvender et longitudinelt design, og studiet bidrager på baggrund heraf med en indsigt i udviklingen af de terapeutiske effekter af ayahuasca over

tid. Studiets resultater indikerer, at de identificerede sammenhænge mellem graden af ego-opløsning og de antidepressive effekter er signifikante ved én måneds follow-up, men at denne sammenhæng ikke længere er signifikant et år efter ceremonien. Det relativt store tidsrum mellem anden og tredje follow-up medfører en usikkerhed om, hvor længe den identificerede virkning reelt varer. Fremtidige studier kan således med fordel bestræbe sig på at fastslå varigheden af de identificerede effekter med større præcision.

Tre af de inkluderede studier [7, 8 & 9] anvender RCT-design, der kan siges at placere sig i toppen af evidenshierarkiet (Jacobsen et al., 2015). En fordel ved kontrollerede designs er blandt andet deres evne til at etablere kausalitet, samt at de ofte anvender blinding og kontrolgrupper til at øge validiteten af fundene. Forsøget i tekst [8] anvender et ventelistedesign, hvorved deltagerne opdeles i to grupper, der modtager behandlingen med psilocybin med 8 ugers mellemrum. En fordel ved dette design er, at de relativt kortsigtede terapeutiske effekter af psilocybin (i de første 8 uger) kan sammenlignes med de ændringer i depressivitet, der naturligt vil forekomme over tid uden intervention. Dog tillader designet ikke sammenligninger med en kontrolgruppe ud over de første 8 uger, hvilket kan ses som en begrænsning ved studiet.

En begrænsning, der går på tværs af flere af de inkluderede studier [6, 7, 8 & 9] er, at de undersøger relativt små samples (varierende fra $n=20$ til $n=29$), hvilket kan resultere i manglende statistisk power. Dette øger risikoen for type 2 fejl, hvorved en statistisk sammenhæng findes non-signifikant på trods af en eksisterende association (Coolican, 2014). Dette kan muligvis forklare nogle af de modstridende resultater vedrørende betydningen af de mystiske effekter. De identificerede studier er generelt begrænset af manglende kontrolgrupper, hvilket reducerer sikkerheden af de udledte konklusioner om de psykologiske virkningsmekanismer ved PAT. Mangel på kontrolgrupper gør det besværligt at identificere forventningseffekter, hvilket kan forstås som de terapeutiske effekter der opstår som resultat af positive forventninger til behandlingsforløbet. Et studie af Uthaug og kollegaer (2019) finder i den forbindelse, at forventningseffekter udgør en substantiel del af de klinisk gavnlige effekter af PAT med ayahuasca. I dette review indikeres forventningseffekten i studie [9], som viser en klinisk signifikant symptomreduktion blandt depressive deltagere i placebo-kontrolgruppen. Dette tænkes at kunne være tilvejebragt af deltagernes positive forventninger til terapiens udfald. De inkonsistente resultater relateret til mystiske oplevelser kan muligvis hænge sammen med tilstedeværelsen af bias i form af forventningseffekter, hvorved de retrospektive vurderinger af de mystiske oplevelser vurderes vigtige på baggrund af en allerede eksisterende positiv bias mod psykedelika. Fremtidige studier kan dermed med fordel undersøge de identificerede virkningsmekanismer

med mere velkontrollerede designs med henblik på at teste validiteten af bl.a. mystiske oplevelser som bidragende virkningsmekanisme for antidepressiv behandling med psykedelika.

5.3. Implikationer for praksis

I dette afsnit diskuteres de praktiske implikationer af fundene fra reviewet i forhold til behandling af depressive tilstande med psykedelika. Dette gøres med udgangspunkt i empirisk underbyggede refleksioner om den psykoterapeutiske tilgang samt sammenligning af PAT med konventionelle behandlingstilbud.

Den nuværende tilgang til PAT behandling er karakteriseret ved, at terapeuten indtager en relativt ikke-dirigerende terapeutisk holdning under doseringssessionerne, hvorved klienten får mulighed for at være introspektivt tilstedeværende i den psykedeliske oplevelse (Andersen et al., 2021; Cavarra et al., 2022). Det identificerede tema af accept som virkningsmekanisme belyser, hvordan psykedelika lader til at facilitere accept-promoverende læringsprocesser, hvilket kan ses som kongruent med den kognitive adfærdsterapeutiske (KAT) traditions formål med psykoterapi (Watts & Luoma, 2020). I psykoterapeutisk behandling af depression søger KAT, ligesom PAT, at facilitere betingelser, der kan hjælpe klienten med at aflære maladaptive former for undgåelsesadfærd, som tænkes at vedligeholde de depressive symptomer. Dette kan eksempelvis gøres gennem øvelser med kognitiv omstrukturering, der søger at ændre klientens negative automatiske tænkning om selvet i en positiv retning (Malooly et al., 2013). I overensstemmelse hermed finder et studie af de terapeutiske effekter af ayahuasca, at deltagernes evne til at anvende kognitiv omstrukturering under den psykedeliske oplevelse prædikterede reduktion af negative emotioner samt stigninger i PF i et subklinisk sample af raske partcipanter (Agin-Liebes et al., 2022). På baggrund heraf bør den kliniske forskning undersøge, hvorvidt en mere aktiv anvendelse af kognitiv omstrukturering under den psykedeliske session kan øge de observerede antidepressive effekter af PAT. Watts og Luoma (2020) foreslår i overensstemmelse hermed at inddrage elementer fra *acceptance and commitment therapy* (ACT), der som terapeutisk retning søger at lindre psykopatologisk lidelse gennem promovering af PF. Et sådant forslag er i overensstemmelse med fundene fra dette review, der identificerer PF som en medierende faktor for den antidepressive effekt af psykedelika [4].

På baggrund af ovenstående betragtninger kan det argumenteres, at fremtidig klinisk forskning bør forsøge komparativt og systematisk at afdække, hvorvidt de antidepressive behandlingseffekter af PAT kan forstærkes ved en kombination af psykedelika og

tilgængelige terapeutiske interventionsformer. En systematisk undersøgelse heraf kan desuden afsløre, hvorvidt de identificerede antidepressive effekter af psykedelika eventuelt modereres af individuelle patientkarakteristika, hvilket kan have praktiske implikationer i forhold til at kunne målrette behandlingen mod de patienter, der har mest gavn af den.

En midlertidig hypotese kunne lyde, at inddragelse af effektive, tilgængelige terapeutiske strategier rettet mod at facilitere øget accept gennem reducere af undgåelsesadfærd virker forstærkende for de observerede antidepressive effekter af psykedelika. Herved kan der forventes en forstærkning af den observerede stigning i psykologiske indsigter, accept, forbundethed og PF samt en relateret reduktion af emotionel undgåelse, og at disse effekter vil mediere den antidepressive effekt af behandlingen.

De kvalitative fund kan ligeledes integreres i den forberedende fase af PAT forløbet, hvorved betydningen af accept af selvet og den kliniske tilstand kan inddrages i den terapeutiske dagsorden (Crowe, 2023). Dette kan muligvis etablere et empirisk baseret terapeutisk fokus forud for den psykedeliske oplevelse, hvilket kan tænkes at være gavnlig for den samlede terapeutiske effekt af behandlingen. Wolff og kollegaer [10] argumenterer i den sammenhæng for, at accept ikke er et terapeutisk mål i sig selv, men snarere kan anses som en betingelse for at leve i overensstemmelse med egne værdier. Klienterne rapporterer heri, at den oplevelsesmæssige bevægelse mod accept hjalp dem med at bevidstgøre egne kerneværdier. Dette understøttes af den identificerede virkningsmekanisme relateret til øget PF [4], der som konstrukt omfatter evnen til at agere efter egne værdier. Det kan på baggrund heraf argumenteres, at den indledende fase af PAT forløbet fordelagtigt kan fokusere på eksplorere en eventuel inkongruens i klientens værdier og adfærd, hvilket kan tænkes at sætte et gavnligt terapeutisk fokus for det resterende forløb.

De identificerede fund fra dette review kan desuden have praktiske implikationer for den generelle behandlingspraksis i forhold til at intervenere mod depression. På nuværende tidspunkt består den konventionelle antidepressive behandling i høj grad af medicinsk behandling med SSRI, ofte i kombination med psykoterapi (Wheeler & Dyer, 2020). Antidepressiver som SSRI kan siges at være et effektivt behandlingsværktøj til at reducere depressive symptomer for nogle patienter. Meta-analytisk evidens indikerer, at omtrent 65% af depressive patienter responderer på antidepressiv medicin (Cuijpers et al., 2020). Ydermere indikerer forskning, at behandling med antidepressiver ofte er associeret med længerevarende bivirkninger, hvilket skaber utilfredshed hos mange klienter (Cartwright et al., 2016). Bivirkninger ved SSRI omfatter blandt andet tørhed i munden, nedsat seksuel evne og øget dødelighed (Konttinen et al., 2016). Et studie finder i den sammenhæng, at 46% af patienter i antidepressiv farmakologisk behandling oplever markante bivirkninger, der

potentielt kan være vedvarende i flere måneder efter det medicinske forløbs afslutning (Read & Williams, 2018). Som resultat heraf er det en velkendt problematik, at mange depressive patienter er modvillige over for at overholde den medicinske behandlingsplan. På baggrund af den lave grad af alvorlige bivirkninger samt korte medicinske varighed af PAT kan der forventes en lavere drop-out rate sammenlignet med tilgængelige antidepressive behandlingsforløb.

6. Konklusion

Formålet med denne specialeafhandling har været at belyse de psykologiske virkningsmekanismer, der er involveret i behandling af depression med PAT. Dette er gjort gennem udarbejdelse af et integrativt review, der inddrager 11 metodologisk varierende studier til at belyse forskellige teoretisk og empirisk funderede aspekter af psykedeliskas antidepressive, psykologiske virkning. De identificerede virkningsmekanismer er opdelt i overordnede temaer, der er betegnet *psykologiske indsigter*, *kvaliteten af den subjektive psykedeliske oplevelse* samt *diagnosekritiske perspektiver*.

Forklaringer associeret med psykologiske indsigter betoner, hvordan psykedelika lader til at promovere akutte, psykologiske indsigter, og disse findes prædiktive for reduktioner i depressivitet. De inkluderede studier indikerer, at denne sammenhæng medieres af (1) øget selvomsorg og en reduktion af selvruminering samt (2) øget psykologisk fleksibilitet. Dette perspektiv understøttes af kvalitative studier, der indikerer at PAT patienter oplever at komme til en øget accept af selvet, svære emotioner og den kliniske tilstand. Teoretisk forklares denne proces af, at psykedelika reducerer stabiliteten af psykopatologiske relevante overbevisninger, hvilket øger det terapeutiske potentiale for at aflære undgåelsesrelaterede strategier, der opretholder den depressive tilstand. Psykedelika lader dermed til at kunne mildne rigiditeten af individets generaliserede, maladaptive overbevisninger om selvet og verden, hvilket muliggør en mere adaptiv opdatering af disse. Det netværksteoretiske forklarer denne mekanisme med udgangspunkt i, at psykedelika svækker forbindelsen mellem depressive symptomer, hvilket medfører en reduceret sårbarhed over for at udvikle depressive episoder fremadrettet. Det teoretiske perspektiv er endnu ikke empirisk underbygget, hvilket kan være genstand for fremtidig forskning.

Resultaterne har derudover belyst, hvordan subjektive aspekter af den psykedeliske oplevelse kan spille en rolle for de antidepressive effekter af PAT. Deltagere i PAT rapporterer i den sammenhæng, at de efter den psykedeliske oplevelse følte sig mere forbundet med selvet, andre og universet som helhed. Dette hjalp klienterne med at bryde fri

fra depressionens isolerende og frakoblede følelser, hvilket resulterer i øget selvværd og motivation for social kontakt. De mest inkonsistente resultater relaterer sig til betydningen af mystiske oplevelser for den antidepressive virkning af psykedelika. Resultaterne indikerer delvist, at intensiteten af mystiske oplevelser under den psykedeliske session kan være associeret med reduktion af depressivitet. Resultaterne herom er dog inkonsistente, og fremtidig forskning kan med fordel undersøge den kliniske betydning af mystiske oplevelser med mere velkontrollerede designs.

De inkluderede studiers styrker og begrænsninger er diskuteret og vurderet på baggrund af deres metodologiske egenskaber. Generelt er studierne begrænset af små samplestørrelser, manglende kontrolgrupper samt anvendelsen af tværsnitsdesigns. Fremtidige studier bør på baggrund heraf søge at styrke de identificerede forklaringers validitet gennem inddragelse af større samples samt mere velkontrollerede designs. Fundenes praktiske implikationer er ligeledes diskuteret, og her foreslås, at fremtidige kliniske studier bør undersøge, hvorvidt kombination af PAT med tilgængelige terapeutiske interventioner kan forstærke de identificerede antidepressive effekter af psykedelisk terapi.

7. Litteraturliste

Agin-Liebes, Zeifman, R., Luoma, J. B., Garland, E. L., Campbell, W. K., & Weiss, B. (2022). Prospective examination of the therapeutic role of psychological flexibility and cognitive reappraisal in the ceremonial use of ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 36(3), 295–308. <https://doi.org/10.1177/02698811221080165>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Andersen, Carhart-Harris, R., Nutt, D. J., & Erritzoe, D. (2021). Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(2), 101–118. <https://doi.org/10.1111/acps.13249>

Barrett, & Griffiths, R. R. (2018). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*, 393–430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474

Beliveau, Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P. M., Svarer, C., Greve, D. N., & Knudsen, G. M. (2017). A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *The Journal of Neuroscience*, 37(1), 120–128. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>

Bender, & Hellerstein, D. J. (2022). Assessing the risk–benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 239(6), 1907–1932. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06049-6>

Breeksema, Niemeijer, A. R., Krediet, E., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2020). Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS Drugs*, 34(9), 925–946. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>

Carhart-Harris, & 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, 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. (2018). 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, 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. *The Lancet. Psychiatry*, 3(7), 619–627.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Carhart-Harris, 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(1), 20–20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>

Carhart-Harris. (2018). The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*, 142, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>

Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, & Dehar T. (2016). Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Preference and Adherence*, 2016(Issue 1), 1401–1407.

Cavarra, Falzone, A., Ramaekers, J. G., Kuypers, K. P. C., & Mento, C. (2022). Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Systematic Review of Associated Psychological Interventions. *Frontiers in Psychology*, 13, 887255–887255. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.887255>

Close, Hajien, E. C., Watts, R., Roseman, L., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Psychedelics and psychological flexibility – Results of a prospective web-survey using the Acceptance and Action Questionnaire II. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 16, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2020.01.005>

Coolican. (2014). *Research methods and statistics in psychology* (6. ed.). Hodder Education.

Craske, Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10–23. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.04.006>

Crowe, Manuel, J., Carlyle, D., & Lacey, C. (2023). Experiences of psilocybin treatment for clinical conditions: A qualitative meta-synthesis. *International Journal of Mental Health Nursing*. <https://doi.org/10.1111/inm.13127>

Cuijpers, Karyotaki, E., de Wit, L., & Ebert, D. D. (2020). The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review. *Psychotherapy Research*, 30(3), 279–293. <https://doi.org/10.1080/10503307.2019.1649732>

Davis, Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* (Chicago, Ill.), 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

dos Santos, Osório, F. L., Crippa, J. A. S., Riba, J., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years.

Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 6(3), 193–213.

<https://doi.org/10.1177/2045125316638008>

Duerler, Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2022). A neurobiological perspective on social influence: Serotonin and social adaptation. *Journal of Neurochemistry*, 162(1), 60–79.

<https://doi.org/10.1111/jnc.15607>

Embase:

https://kdbkaub.primo.exlibrisgroup.com/discovery/dbfulldisplay?docid=alma9920724804305762&context=L&vid=45KBDK_AUB:AUB&lang=da&adaptor=Local%20Search%20Engine&ab=jsearch_slot&query=any.contains.embase&offset=0&databases=any.embase

Fernández, Altimir, C., Reinell, M., Duarte, J., & Krause, M. (2022). “I am strong and I can get on with my life”: The subjective experience of recovery of patients treated for depression. *Psychotherapy Research*, ahead-of-print(ahead-of-print), 1–15.

<https://doi.org/10.1080/10503307.2022.2147035>

Friston. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(2), 127–138.

<https://doi.org/10.1038/nrn2787>

Goodwin, Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Hoppe, A. I. (2022).

Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>

Griffiths, 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>

Guzmán G (2008). Hallucinogenic Mushrooms in Mexico : An Overview: Special Mushroom Issue. *Economic Botany*, 62(3), 404–412.

Hutten, Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Varghese, N., Eckert, A., Feilding, A., Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. C. (2021). Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 461–466.

<https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00099>

Jacobsen, M.H., Lippert-Rasmussen, K. og Nedergaard, P. (Red.) (2015). *Videnskabsteori i statskundskab, sociologi og forvaltning* (3. udgave). København: Hans Reitzels Forlag.

Jiménez-Garrido, Gómez-Sousa, M., Ona, G., Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Bouso, J. C. (2020). Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Scientific Reports*, 10(1), 4075–4075.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61169-x>

Kaji, Schriger, D., & Green, S. (2014). Looking Through the Retrospectroscope: Reducing Bias in Emergency Medicine Chart Review Studies. *Annals of Emergency Medicine*, 64(3), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.03.025>

Karp. (2016). *Speaking of Sadness: Depression, Disconnection, and the Meanings of Illness*, Updated and Expanded Edition. Oxford University Press, Incorporated.

Kashdan, & Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychology Review*, 30(7), 865–878. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.03.001>

Ko, Knight, G., Rucker, J. J., & Cleare, A. J. (2022). Psychedelics, Mystical Experience, and Therapeutic Efficacy: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 917199–917199. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.917199>

Ko, Kopra, E. I., Cleare, A. J., & Rucker, J. J. (2023). Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 322, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.168>

Konttinen, Kilpi, F., Moustgaard, H., & Martikainen, P. (2016). Socioeconomic position and antidepressant use as predictors of coronary heart disease mortality: A population-based registry study of 362,271 finns. *Psychosomatic Medicine*, 78(2), 144–152. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000258>

Krebs, & 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>

Leamy, Bird, V., Boutillier, C. L., Williams, J., & Slade, M. (2011). Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *British Journal of Psychiatry*, 199(6), 445–452. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.083733>

Ledwos, Rodas, J. D., Husain, M. I., Feusner, J. D., & Castle, D. J. (2023). Therapeutic uses of psychedelics for eating disorders and body dysmorphic disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 37(1), 3–13. <https://doi.org/10.1177/02698811221140009>

Letheby, & Gerrans, P. (2017). Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience. *Neuroscience of Consciousness*, 2017(1), nix016–nix016. <https://doi.org/10.1093/nc/nix016>

Ly, Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports (Cambridge)*, 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>

Malooly, Genet, J. J., & Siemer, M. (2013). Individual differences in reappraisal effectiveness: The role of affective flexibility. *Emotion (Washington, D.C.)*, 13(2), 302–313. <https://doi.org/10.1037/a0029980>

Markopoulos, Insera, A., De Gregorio, D., & Gobbi, G. (2022). Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 749068–749068. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.749068>

Milliere. (2017). Looking for the self: Phenomenology, neurophysiology and philosophical significance of drug-induced ego dissolution. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 245–245. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00245>

Moreno, 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>

Neff, Kirkpatrick, K. L., & Rude, S. S. (2007). Self-compassion and adaptive psychological functioning. *Journal of Research in Personality*, 41(1), 139–154. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2006.03.004>

Nolen-Hoeksema, Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). *Rethinking Rumination*. eScholarship, University of California.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 372
doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

PsycInfo:
https://kdkaub.primo.exlibrisgroup.com/discovery/dbfulldisplay?docid=alma9920644441705762&context=L&vid=45KBDK_AUB:AUB&lang=da&adaptor=Local%20Search%20Engine&ab=jsearch_slot&query=any.contains.psycinfo&offset=0&databases=any.psycinfo

PubMed:
https://kdkaub.primo.exlibrisgroup.com/discovery/dbfulldisplay?docid=alma9920699421705762&context=L&vid=45KBDK_AUB:AUB&lang=da&adaptor=Local%20Search%20Engine&ab=jsearch_slot&query=any.contains.PubMed&offset=0&databases=any.PubMed

Raes. (2010). Rumination and worry as mediators of the relationship between self-compassion and depression and anxiety. *Personality and Individual Differences*, 48(6), 757–761. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.01.023>

Ratcliffe. (2015). *Experiences of Depression: A Study in Phenomenology*. Oxford University Press.

Read, & Williams, J. (2018). Adverse Effects of Antidepressants Reported by a Large International Cohort: Emotional Blunting, Suicidality, and Withdrawal Effects. <https://doi.org/10.2174/1574886313666180605095130>

Reiff, Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., & McDonald, W. M. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy.

The American Journal of Psychiatry, 177(5), 391–410.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

Renelli, Fletcher, J., Tupper, K. W., Files, N., Loizaga-Velder, A., & Lafrance, A. (2020). An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eating and Weight Disorders*, 25(2), 437–444.

<https://doi.org/10.1007/s40519-018-0619-6>

Roseman, Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>

Roseman, Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018a). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 974–974. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>

Ross, Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford), 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>

Rucker, Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D., & Young, A. H. (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1220–1229. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>

Shnayder, Ameli, R., Sinaii, N., Berger, A., & Agrawal, M. (2023). Psilocybin-assisted therapy improves psycho-social-spiritual well-being in cancer patients. *Journal of Affective Disorders*, 323, 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.046>

Smith, & Alloy, L. B. (2009). A roadmap to rumination: A review of the definition, assessment, and conceptualization of this multifaceted construct. *Clinical Psychology Review*, 29(2), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.10.003>

Souza, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein* (São Paulo, Brazil), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Swanson. (2018). Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 172–172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>

Toronto, & Remington, R. (2020). *A Step-By-Step Guide to Conducting an Integrative Review* (1st ed.). Springer International Publishing AG.

Uthaug, Mason, N. ., Toennes, S. W., Reckweg, J. ., de Sousa Fernandes Perna, E. ., Kuypers, K. P. ., van Oorsouw, K., Riba, J., & Ramaekers, J. . (2021). A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in

ayahuasca group retreats. *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 238(7), 1899–1910.

<https://doi.org/10.1007/s00213-021-05817-8>

van Elk, & Yaden, D. B. (2022). Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 140, 104793–104793. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104793>

van Oorsouw, Toennes, S. ., & Ramaekers, J. . (2022). Therapeutic effect of an ayahuasca analogue in clinically depressed patients: a longitudinal observational study. *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 239(6), 1839–1852.

<https://doi.org/10.1007/s00213-021-06046-9>

van Veluw, & Chance, S. A. (2014). Differentiating between self and others: an ALE meta-analysis of fMRI studies of self-recognition and theory of mind. *Brain Imaging and Behavior*, 8(1), 24–38. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9266-8>

Vollenweider, & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(9), 642–651.

<https://doi.org/10.1038/nrn2884>

Vollenweider, & 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>

Walach. (2020). Inner Experience – Direct Access to Reality: A Complementarist Ontology and Dual Aspect Monism Support a Broader Epistemology. *Frontiers in Psychology*, 11, 640–640. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00640>

Walker, McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* (Chicago, Ill.), 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>

Watts, & Luoma, J. B. (2020). The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 92–102.

<https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.12.004>

Wheeler, & Dyer, N. L. (2020). A Systematic Review of Psychedelic-Assisted Psychotherapy for Mental Health: An Evaluation of the Current Wave of Research and Suggestions for the Future. *Psychology of Consciousness* (Washington, D.C.), 7(3), 279–315.

<https://doi.org/10.1037/cns0000237>

Whittemore, & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Winkelman, M. (2014). Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: Evaluating treatments with LSD, peyote, ibogaine and ayahuasca. *Current Drug Abuse Reviews*, 7, 101–116. <http://dx.doi.org/10.2174/1874473708666150107120011>

Zeifman, Wagner, A. C., Watts, R., Kettner, H., Mertens, L. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Post-Psychedelic Reductions in Experiential Avoidance Are Associated With Decreases in Depression Severity and Suicidal Ideation. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 782–782.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00782>