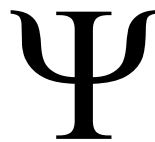




DET PSYKOLOGISKE FAKULTET



*Psilocybin-assistert psykoterapi ved behandling av angst og
depresjon. En systematisk litteraturgjennomgang.*

HOVEDOPPGAVE

Profesjonsstudiet i psykologi

Henriette Bull Hove

Vår, 2021

Forord

Våren 2021 gikk vi inn i det andre året i Covid-19 pandemien. Å ha hovedoppgaven som et prosjekt som jeg kunne konsentrere meg om i en slik uforutsigbar og krevende periode, har vært verdifullt. Jeg vil takke mine nærmeste for god støtte og oppmuntring. Jeg vil også rette en stor takk til veilederen min, Jan; takk for grundige innspill og tilbakemeldinger samt god tilgjengelighet under hele oppgaven.

Veileder: Jan Skjerve

Institutt for klinisk psykologi

Abstract

In the last 20 years, there has been a renewed interest in research into the use of psilocybin and other classic hallucinogens in combination with psychotherapy. The purpose of this literature review is to provide a status of knowledge regarding so-called psilocybin-assisted psychotherapy; What effect does psilocybin have for symptom reduction in combination with therapy for the treatment of anxiety and depression? The literature review shows promising results regarding anxiolytic and antidepressant effects in the treatment of treatment resistant depression, major depressive disorders and psychiatric illness associated with terminal illness. However, several of the studies are preliminary and characterized by a number of methodological limitations. Furthermore, there are inconsistencies with regard to terminology used in the literature. The studies provide little information about clinical practice and therapeutic procedures. Lack of transparency and the methodological limitations make it difficult to draw clear conclusions about the relative effect of psilocybin versus the effect of the psychotherapy involved and raises questions about what constitutes the effect. This highlights the need for further research.

Keywords: psilocybin, psilocybin-assisted psychotherapy, psychedelics, depression, anxiety.

Sammendrag

De siste 20 årene har det oppstått en fornyet interesse for forskning på bruk av psilocybin og andre klassiske hallusinogener i kombinasjon med psykoterapi. Formålet med litteraturgjennomgangen er å gi et bilde av kunnskapsstatusen med hensyn til såkalt psilocybin-assistert terapi; Hva slags effekt har psilocybin i kombinasjon med terapi på symptomreduksjon i behandling av angst og depresjon? Litteraturgjennomgangen viser lovende resultater med hensyn til effekt på kreftrelatert angst og depresjon, behandlingsresistent depresjon og alvorlig depressiv lidelse. Flere av studiene må imidlertid ansees som innledende («preliminary») og er preget av en rekke metodologiske begrensninger. Det synes videre å være en uoverensstemmelse med hensyn til terminologi brukt i litteraturen til å beskrive klinisk anvendelse av psilocybin. Studiene oppgir lite informasjon om terapeutiske prosedyrer involvert. Mangel på transparens og metodiske begrensninger gjør det vanskelig å trekke tydelige slutninger om den relative effekten av psilocybin versus psykoterapi og understreker behovet for ytterligere forskning.

Nøkkelord: psilocybin, psilocybin-assistert psykoterapi, psykedelika, depresjon, angst.

Innholdsfortegnelse

Abstract	V
Sammendrag	VI
Innledning	1
Formålet med litteraturgjennomgangen	1
Historisk bakgrunn	2
Psykedelika	4
Psilocybin	5
Psykofarmakologiske effekter og virkningsprofil	5
Akutte effekter	6
Langvarige effekter	7
Avhengighet	8
Risikoprofil og toksisitet.....	8
Psykedelisk-assisert psykoterapi	9
Rasjonale	9
Prosedyre	9
Behandlere	10
Innhold i prosedyrene	11
Metode	12
Preliminære søk	12
Databaser og søkestrategi	13
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	13
Nærmere seleksjon av studier	14
Resultater	16
Inkluderte studier	16

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Litteraturgjennomgang	16
Agin-Liebes et al. (2020)	16
Carhart-Harris et al. (2016)	18
Carhart-Harris et al. (2018)	19
Carhart-Harris et al. (2021)	19
Davis et al. (2020)	21
Griffiths et al. (2016)	22
Grob et al. (2011)	24
Roseman et al. (2017)	25
Ross et al. (2016)	26
Rekruttering	28
Prosedyre	28
Fysiologisk måling	29
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	29
Terminologi	30
Personalets kompetanse	30
Sekundærutfall	31
Diskusjon	34
Effekt på angst og depresjon	34
Sekundærutfall.....	34
Toleranse	34
Design	35
Kartleggingsinstrumenter	36
Utvalg	37
Rekruttering	37

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Terminologi, terapeutisk tilnærming og behandlere	38
Begrensinger ved litteraturgjennomgangen	39
Konklusjon	39
Avsluttende kommentarer	40
Referanser	42

Innledning

Bruk av psykedeliske stoffer som endrer bevissthetstilstander for spirituelle, rituelle eller helende formål går tilbake flere årtusener i ulike urbefolkninger (Gasser, Kirchner & Passie, 2015). Vitenskapelig utforskning av psykedelika begynte imidlertid først i 1950-årene (Carhart-Harris et al. 2016). I en periode på omtrent 15 år foregikk omfattende forskning, klinisk praksis og publiseringer frem til et forbud i 1967 stanset virksomheten.

Etter en pause på omtrent tre tiår, har det de siste 20 årene oppstått en fornyet interesse for bruk av klassiske psykedeliske stoffer i behandling av psykiske lidelser (Johnson, 2008; Nichols, 2004). Engasjementet har blitt betegnet som en renessanse i forskning på psykedelikas terapeutiske potensial (Fuentes, Fonesca, Elices, Farre & Torrens, 2019). Denne andre bølgen innenfor psykedelisk forskning har i hovedsak omhandlet behandling av affektive lidelser ved behandling med psilocybin (Carhart-Harris et al., 2018; Galvão-Coelho, Marx & Gonzalez, 2021), men også tobakk- og alkoholavhengighet og tvangslidelse (OCD) (Reiff, et al., 2020). Enkelte spår et forestående paradigmeskifte i psykiatri grunnet disse stoffenes terapeutiske potensial (Schenberg, 2018), men psykedelika-assistert psykoterapi er et kontroversielt tema som reiser juridiske, etiske og behandlingsrelaterte spørsmål, og den terapeutiske verdien er omdiskutert.

Formålet med litteraturgjennomgangen

Formålet med oppgaven er å gi et bilde av kunnskapsstatusen med hensyn til bruk av psilocybin i kombinasjon med psykoterapi. Stoffets psykofarmakologiske- og kliniske virkningsprofil, rasjonale for behandling, juridiske status, samt det historiske bakteppet for renessansen vi ser tegn til i dag, blir kort presentert. Basert på en gjennomgang av den relevante terapiforskningslitteraturen vil det bli undersøkt hvilken effekt som er dokumentert av psilocybin i kombinasjon med psykoterapi har i behandling av angst og depresjon.

Nødvendigheten av en styrket forskning omkring de psykoterapeutiske elementene i behandlingen vil også bli drøftet.

Historisk bakgrunn

I Sentral- og Sør-Amerika er psilocybin blitt brukt i århundrer i rituelle kontekster for å fasilitere spirituelle opplevelser (Reiff et al., 2020). Psilocybin ble introdusert til vesten da ekteparet Gordon og Valentina Wasson i 1957 publiserte en artikkel om sin erfaring med psykoaktiv sopp ved en seremoni i Mexico (Wasson, 1957). Roger Heim identifiserte soppen ekteparet beskrev som en variant av psilocybe mexicana-arten, hvorpå Albert Hoffman i 1958 isolerte og syntetiserte stoffet. Det ble etterhvert markedsført av Sandoz-laboratoriet i Sveits under merkenavnet Indocybin som et hjelpemiddel til psykoterapi (Nichols, 2020; Rucker, Iliff & Nutt, 2018). Et tiår tidligere, i 1947, hadde lysergsyredietylamid (LSD), under merkenavnet Delysid, blitt markedsført av Sandoz som et psykiatrisk legemiddel (Rucker et al., 2018; Pollan, 2018). Bruken av LSD markerte starten på en epoke preget av terapeutisk og vitenskapelig, men og politisk og kulturell, interesse for psykedeliske stoffer (Gasser et al., 2015).

Epoken var innledningsvis preget av stor optimisme med hensyn til stoffenes terapeutiske potensiale. Særlig LSD ble i denne perioden av mange ansett som et mirakelmiddel i terapi (Pollan, 2018). Bruken representerte et lovende behandlingsalternativ ved en rekke psykiske lidelser. Det var særlig interessant som tilbud for pasientgrupper med relativt dårlige behandlingsprognoser eller som ble vurdert som behandlingsresistente i møte med konvensjonell behandling. Særlig oppmerksomhet vakte LSDs potensiale for behandling av angst hos kreftpasienter med en terminal diagnose (Gasser et al., 2015), depresjon, samt alkoholisme og annen avhengighet (Pollan, 2018).

Forskning på psykedelika fant hovedsakelig sted i USA. Men det foregikk forskning og klinisk praksis også i Europa, blant annet i Norge. Mellom 1961 og 1976 ble det utført

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

over 2000 behandlinger med psykedelika under ledelse av Gordon Johnsen ved Modum Bad, primært med LSD (Johnstad, 2019; Lunde, Bamle & Wang, 2020). Også ved Gaustad Sykehus, Lier Sykehus og ved Statens klinikk for rusmisbrukere ble det nyttet psykedeliske stoffer i behandling av ulike psykiske lidelser (Pollan, 2018).

Påstandene om psykedelikas potensiale var imidlertid omstridt, og anvendelsen ble sterkt kritisert. En stor andel av kritikken omhandlet mangel på kontrollerte studier (Grof, 1975). Studiene var ikke blinde og oppfylte ikke en rekke av de betingelsene som i dag forventes innfridd ved psykofarmakologisk forskning (Griffiths et al., 2016; Rucker et al., 2018).

En annen del av kritikken omhandlet påståtte skadevirkninger ved bruk av psykedelika. Bruken av psykedeliske stoffer utviklet seg fra å bli ansett som lovende terapeutisk virksomheter, med interesse primært til avgrenset til kliniske og vitenskapelige miljøer, til et kulturelt massefenomen med en utbredt rekreasjonell, ikke-terapeutisk bruk i 1960-årene (Hoffman, 1979; Griffiths et al., 2016). Rapporter om kromosomskader, psykologiske bivirkninger ved ruspåvirket tilstand som selvmord, flashbacks, psykoselignende-tilstander, samt psykologisk krevende opplevelser referert til som såkalte “bad trips”, bidro til at en rekke psykedeliske stoffer ble klassifisert og sanksjonert som forbudte narkotiske stoffer av henholdsvis FN og amerikanske myndigheter i 1967 og 1970 (Nichols, 2016; Rucker et al., 2018; Chi & Gold, 2020). Sandoz stanset videre produksjon av både psilocybin og LSD. Klassifikasjonen innebar at psykedeliske stoffer ble vurdert som stoffer med “misbrukspotensial og alvorlige helseskadelige effekter og uten terapeutisk potensial” (Kvam, Stewart & Andreassen, 2018, s. 2). Klassifiseringen har vært utsatt for kritikk og har vært gjenstand for debatt (Kvam et al., 2018). Vedtaket medførte forbud mot bruk og omsetning, stans av psykedelika-assistert psykoterapi, større vansker med å få statlig

finansiering til prosjekter, samt en implementering av en rekke reguleringer, som i praksis avvirket det meste av videre forskning i tre tiår (Nichols, 2016; Chi & Gold, 2020).

Psilocybin ble oppført på narkotikalisten i Norge i 1966 (Pedersen, 2020). Bruk og omsetning av stoffet er dermed forbudt og kan resultere i strafferettslige konsekvenser (Narkotikaforskriften, 2013, §5). Etersom psilocybin er et legemiddel uten markedsføringstillatelse, kan det kun anvendes ved registreringsfritak (spesielt godkjenningfritak) etter tillatelse fra Statens legemiddelverk (Statens legemiddelverk, 2020). Behandlere kan imidlertid søke om å få innvilget godkjenning til å bruke psilocybin, LSD og MDMA i behandling og forskning. “Leger som søker om å gi behandling med narkotiske stoffer, må legge frem dokumentasjon som viser at det kan være en nyttig behandling for pasienten. Det kreves også at annen behandling er prøvd før de kan behandle med psykedeliske stoffer” (Kulseth, 2015; legemiddeloven, 1992, §23).

På 1990-tallet ble imidlertid en rekke av reguleringene fra 1967 opphevet i USA, hvilket muliggjorde at forskning på psykedelika kunne bli gjenopptatt (Pollan, 2018). Dette markerte starten på ny forskningsinteresse for det terapeutiske potensialet i psykedelika (Fuentes et al., 2019). Mens tyngden av tidligere forskning primært omhandlet LSD, er psilocybin det stoffet som blir forsket mest på i nyere kliniske studier. Stoffets kortere virkningstid, samt mindre kontroversielle historie, trekkes frem som sentrale årsaker til at det nå fokuseres mer på psilocybin enn LSD og for hvorfor psilocybin regnes som mer egnet til klinisk bruk (Nichols, 2016). U.S. Food and Drug Administration (FDA) innvilget psilocybin status som gjennombrudds-terapi ved behandlingsresistent depresjon i 2018 og ved alvorlig depressiv lidelse i 2019 (Compass Pathways, 2020). Arbeid pågår for å oppnå godkjenning som legemiddel (Lunde et al., 2020).

Psykedelika

Psykedeliske stoffer, ofte referert til som psykedelika, omfatter en gruppe med

psykoaktive stoffer som tilhører en større gruppe av stoffer kalt hallusinogener (Harrop, 2013). Etymologisk betyr psykedelika, et begrep med røtter i gresk, det som “lar bevisstheten manifesteres” (Osmond, 1957). Begrepet ble etablert i 1957 av Humphrey Osmond. Terminologien knyttet til psykedeliske stoffer er omdiskutert (Nichols, 2016). Mens termen «hallusinogener» er kritisert grunnet impliserte etymologiske assosiasjoner til delir og psykisk sykdom, er begrepet «psykedelisk» kritisert som misvisende grunnet lydlikhet med psykose-lignende tilstander (Ruck & Staples, 1994). Oppgaven vil anvende begrepet psykedelika og psykedeliske stoffer, ettersom dette er utbredt i litteraturen i dag. Psykedelika er en gruppe av substanser med en svært kompleks farmakologisk virkningsprofil, og ulike typer psykedelika har ulikt terapeutisk potensial (Martins et al., 2013). Psykedeliske stoffer kan kategoriseres i fire ulike grupper, basert på kjemisk struktur og farmakologiske egenskaper. De er atypiske, empatogener / entaktogener, dissociative anestesimidler og de såkalte klassiske (Reiff et al., 2020). Kategorien av klassiske psykedeliske stoffer omfatter psilocybin, meskalin, lysergsyredietylamid (LSD) og dimetyltryptamin (DMT). Stoffene som inkluderes i denne kategorien kan være naturlig eller syntetisk fremstilt (Galvão-Coelho et al., 2021).

Psilocybin

Psykofarmakologiske effekter og virkningsprofil. Psilocybin (4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine), er et plante-alkaloidisk tryptamin (Reiff et al., 2020) som finnes i over 150 ulike sopparter (Peredy & Bradford, 2014). Stoffet kategoriseres som et av de klassiske psykedeliske stoffene, da det primært aktiverer en av reseptorene som responderer på neurotransmitteren serotonin (Pollan, 2018). Sopp som inneholder psilocybin blir tidvis referert til som «magic mushrooms» (Peredy & Bradford, 2014). Aztece-indianere betegnet psilocybin som *teonanacatl*, som betyr «god's flesh» (Nichols, 2020). Den psykologiske virkningen til psilocybin tilsvarer LSD, men virketiden er kortere, normalt 4-6 timer (Lyvers, 2016).

Akutte effekter. De subjektive effektene av psilocybin er innstilling-, kontekst- og doseavhengig (Rucker et al., 2018; Reiff et al., 2020). Ikke-farmakologiske faktorer er medierende for psilocybins effekter (Nichols, 2016). Det er identifisert 24 variabler av betydning for den akutte opplevelsen (Studerus, Gamma, Kometer & Vollenweider, 2012). Ved moderate til høye doser kan psilocybin-induserte effekter deles inn i tre kategorier; somatiske, psykiske og perseptuelle (Nichols, 2004). Visuelle forstyrrelser kan ta form fra enkle illusjoner til mer komplekse hallusinasjoner (Nichols, 2004). Endring i persepsjonen kan oppstå som synestesi, en opplevelse av at ulike sansemodaliteter blandes sammen; å oppleve at en auditivt hører fager eller at en visuell opplevelse av musikk, er utbredt (Bogenschutz & Ross, 2018). Endringer i kognisjonen kan innebære endringer i tankeprosesser og innhold, opplevd ervervelse av innsikter, opplevd økt kreativitet og fleksibilitet i tankeevne og opplevelse av forvirring og desorientering. Ubehagelige effekter kan oppstå og kan blant annet innebære en opplevelse av tilsynelatende oppløsning eller tilintetgjørelse av eget selv («ego death»). En av de mest utbredte subjektive effektene er endret persepsjon av tid; minutter kan oppleves som timer, og timer kan oppleves som sekunder (Nichols, 2016). Slike opplevelser kan være fryktinngytende og utvikle seg til en såkalt «bad trip» (Reiff et al., 2020). Til tross for ubehag responderer majoriteten på verbal beroligelse fra utenforstående når de opplever bad trips, og de opplever at de kan jobbe seg gjennom den ubehagelige opplevelsen (Bogenschutz & Ross, 2018).

Mens lavere doser innebærer en større grad av kontakt med og tilstedeværelse med omgivelsene, innebærer høyere doser av psykedelika endret bevissthetstilstand, i litteraturen referert til som «peak experiences», «transcendence» eller «mystical experiences» (Nichols, 2016). Slike opplevelser blir beskrevet med spirituelle og religiøse termer, og brukere kan ha vansker med å konseptualisere og verbalisere hva de har opplevd. Opplevelsene blir ofte tillagt stor personlig betydning, og rangert av pasienter som en av de mest meningsfulle

opplevelsene i livet (Belser et al., 2017; Nichols, 2016). En rekke tema går igjen, blant annet en økt følelsesmessig kontakt med universet, naturen og andre mennesker, opplever av økt innsikt og tilstedeværelse, samt økt estetisk takknemlighet (Belser et al., 2017).

Langvarige effekter. Gjenopplevelse av perseptuelle abnormaliteter i etterkant av at de akutte effektene er over, i form av en vedvarende, perseptuell forstyrrelse («hallucinogen Persisting Perception Disorder», HPPD) kan oppstå (Nichols, 2016). I sjeldne tilfeller kan forstyrrelser eller flashbacks tilsvarende de perseptuelle effektene under hallusinogen påvirkning vare ved i uker eller måneder eller bli kronisk. Seneffektene er ikke av psykotisk art, da pasientene har en intakt forståelse av at det de opplever ikke er virkelig (Nichols, 2016).

Inntak av psilocybin og andre klassiske hallusinogener har vist seg å kunne trigge psykoselignende tilstander i friske brukere, samt vedvarende psykose-tilstander i mennesker med schizofreni og bipolar lidelse. Vedvarende psykose er ikke dokumentert hos individer uten en psykotisk-spektrum lidelse (Nichols, 2016). Andre langvarige effekter er ønskelige kliniske utfall, som symptomreduksjon ved tvangslidelser (Moreno, Wiegand, Taitano, & Delgado, 2006), opphør av nikotinhengighet (Johnson, Garcia-Romeu, Cosimano & Griffiths, 2014) og slutt på alkoholhengighet (Bogenschutz, Forcehimes, Pommy, Wilcox, Barbosa & Strassman, 2015). Endring i voksen personlighet har blitt demonstrert i flere studier, med en økning av trekket «åpenhet» sammenlignet med baseline, som forble signifikant over ett år etter inntak av psilocybin (Maclean, Johnson & Griffiths, 2011). Dette kan sees i lys av annen forskning som indikerer at betydningsfulle hendelser kan skape endring i personlighet i voksen alder (Nichols, 2016).

Inntak av psilocybin er, imidlertid, i likhet med bruk av andre klassiske hallusinogener, forbundet med risiko. Sannsynligheten for uheldige utfall reduseres ved sikkerhetsprosedyrer som forberedelser og oppfølging, nøye screening av pasienter og

monitorering av dose, innstilling og kontekst. Bogenschutz og Ross (2018) understreker viktigheten av at forhåndsdefinerte intervensjoner blir iverksatt i tilfeller der det oppstår potensielt farlige virkninger.

Avhengighet. Klinisk praksis og laboratorietester indikerer at psilocybin ikke er avhengighetsskapende og muligens kan ha anti-avhengighetsskapende egenskaper (Ross et al., 2016). Dette støttes av at det ikke foreligger noen vellykkede forsøk på å trene opp dyr til å selv-administrere psilocybin eller andre klassiske hallusinogener. Dette kan indikere at psilocybin ikke «inneholder de nødvendige farmakologiske egenskapene til å verken skape eller opprettholde avhengighet» (Nichols, 2004, s. 134).

Risikoprofil og toksisitet. Tjue ulike legale- og illegale substanser ble rangert, basert på 16 fysiologiske, psykologiske og sosiale kriterier, med formål å forta en helhetlig skadevurdering av bevissthetsaltererende stoffer. Kriteriene omhandlet både risikoen for egenskade hos den enkelte bruker og for samfunnet. Mens alkohol ble vurdert med høyest skadepotensial, ble sopp vurdert som den minst skadelige kategorien av substanser (Nutt, King & Phillips, 2010). Psilocybin har blitt vurdert som det potensielt mest nyttige av de forbudte stoffene, men utfallet vil være avhengig av påvirkningen fra kontekst (Carhart-Harris & Nutt, 2017).

Psilocybin er ansett som lite skadelig fysiologisk sett. Potensialet for skade er primært knyttet til det psykologiske (Nichols, 2016). I en online-spørreundersøkelse med nærmere 2000 deltagere rangerte 39 % at erfaringen med psilocybin var en av de mest krevende i livet deres. En fjerdepart opplevde symptomer som angst, depresjon eller paranoia en uke i etterkant, 10 % av dem i mer enn ett år etterpå, og 7,6 % endte opp med å søke profesjonell hjelp for å håndtere symptomene. Ettersom dette var et spørreskjema på nettet, er representativiteten av funnene usikker. Funnene understreker imidlertid viktigheten av å administrere psilocybin i en kontrollert, klinisk setting for å redusere sannsynligheten for

alvorlige bivirkninger, da risikoen for negative psykologiske bieffekter er demonstrert (Reiff, 2020). Terapeutisk effekt er antatt å være resultat av interaksjonen mellom stoffet, pasientens innstilling, ytre omstendigheter og terapeuten. Opplevelsen av psilocybin synes å være avhengig av både indre og ytre kontekst (Reiff et al., 2020). Forståelse av samspillet får implikasjoner for klinisk praksis ved psilocybin-assistert psykoterapi. Ignorering av konteksten kan gi opplevelser uten klinisk effekt, være potensielt skadelig og forklare de sjeldne tilfellene av negativ terapeutisk effekt (Carhart-Harris et al., 2018). Det foreligger per dags dato lite kunnskap om virkemekanismene bak den fasiliterende effekten psilocybin og andre klassiske hallusinogener synes å ha ved psykoterapi (Reiff et al., 2020).

Psykedelisk-assisert psykoterapi

Rasjonale. I psykedelisk-assistert psykoterapi kombineres administrering av psykedeliske stoffer, som eksempelvis LSD, MDMA eller psilocybin, med samtaleterapi (Schenberg, 2018). Terapien er basert på en premiss om at det ikke er den isolerte farmakologiske effekten av stoffet som medfører endring, men de potensielt transformative «mentale opplevelsene som medikamentet igangsetter» (Pollan, 2018, s. 29; Roseman, Nutt & Carhart-Harris, 2017). Terapiformen er antatt å være virksom ved at den farmakologiske virkningen fasiliterer mentale prosesser. Synergien mellom interne virkninger av stoffets farmakologiske egenskaper og den eksterne konteksten i den terapeutiske settingen er antatt å medføre den terapeutiske effekten (Johnson et al., 2008; Carhart Harris & Nutt, 2017).

Prosedyre. Psykedelisk-assistert psykoterapi varierer i form og prosedyrer avhengig av stoff som blir administrert, men består av et kontinuum fra psykolytisk til psykedelisk terapi (Reiff et al., 2020). Psykolytisk terapi er kjennetegnet av lave til moderate doser over en rekke sesjoner kombinert med en psykoanalytisk tilnærming. Fokus er på samtale mellom pasient og terapeut. Terapien har tradisjonelt hatt til hensikt å fungere som en døråpner til det ubevisste, ved å svekke psykisk forsvar og indre motstand. Det som ble ansett som ubevisst

eller fortrenget materiale skulle gjøres mer tilgjengelig for terapi, hvilket gjorde bruk av psykedeliske stoffer særlig velegnet i en psykoanalytisk behandlingskontekst. I tilfeller der formålet var å bryte helt gjennom pasientens forsvar, ble større doser administrert, mellom 300 til 2000 mikrogram (NOU 2003:33). Det er sistnevnte administreringsform, psykedelisk-assistert psykoterapi, som er fokus i denne oppgaven; administrering av moderate til høye doser, gitt over 1 til 2 økter, med hensikt å fremkalle en «overveldende og transcendent opplevelse» (Reiff et al., 2020, s. 401). En slik indrestyrt metode har fokus på pasientens introspektive opplevelser der terapeuten støtter opp det som oppstår og utfolder seg i øyeblikket hos pasienten som følge av de farmakologiske virkningene (Johnson, Richards, Griffiths, 2008).

Psilocybin-forskergruppen ved Johns Hopkins Universitetet har formulert et sett med retningslinjer for administrering av psykedeliske stoffer i terapeutisk arbeid (Johnson et al., 2008). Formålet var å sikre en trygg klinisk setting for pasienter som deltar i forskning på hallusinogener. Nedenfor vil det bli vist til enkelte punkter i retningslinjene.

Behandlere. Pasientene bør bli kontinuerlig monitorert og tilbudt psykologisk støtte av helsepersonell underveis i doseringsøktene (Schenberg, 2018). Johnson et al. (2008) anbefaler at to behandlere er til stede under doseringsøktene, med en klar rollefordeling: en primær leder som har hovedansvar i kommunikasjonen med pasienten og en assistent. Det er videre anbefalt at begge kjønn er representert. Grunnen til at det skal være to stykker er for å forhindre at pasienten skal være alene, hvis en av behandlerne må forlate rommet for å gå på toalettet, o.l. Behandlernes tilstedeværelse underveis er ment å bidra til at pasienten skal føle seg trygg nok til han/hun skal kunne overgi seg til den psykedeliske erfaringen (Pollan, 2018). Det skal også forhindre at pasienten utsetter seg selv eller andre for noe skade.

I retningslinjene understrekes viktigheten av at behandlerne innehar tilstrekkelig medisinsk og psykologisk kompetanse til å kunne identifisere og håndtere potensielt

utfordrende reaksjoner ved inntak av det psykedeliske stoffet. Det poengteres at kliniske ferdigheter, som empati, respekt og sensitivitet, samt kjennskap til pusteteknikker og endrede bevissthetstilstander, er viktigere enn formell kompetanse og utdanning.

Innhold i prosedyrene. Psykedelika assistert-psykoterapi består som regel av tre deler; en forberedende fase, selve medisineringsøktene, samt en integrasjonsfase med et eller flere møter i etterkant (Reiff et al., 2020). Størrelsen på dosen med psykoaktivt stoff administrert vil variere og være knyttet til ulike terapeutiske formål, og er antatt å mediere den kliniske effekten. Når det nyttes psilocybin, er en til to økter med moderat til høy dosering av psilocybin vanlig (Reiff et al., 2020).

Forberedelsesmøter i forkant av doseringsøkten består i at pasienten skal samtale om meningsfulle tema i livet sitt og forberede seg til økten. Behandlerne forbereder pasienten med informasjon om forløpet og avklaring av forventninger. Det er et mål at forberedelsen skal skape tillit mellom behandlere og pasient, da det er antatt å redusere sannsynligheten for angst og paranoide følelser i doseringsøkten. Det gis en detaljert beskrivelse av både fysiske og psykiske effekter pasienter kan oppleve under påvirkningen av psilocybin. Det gis veiledning om hvordan pasienten på best mulig kan håndtere krevende hallusinogene opplevelser som kan oppstå. Pasientene blir oppfordret til å være tillitsfull og åpen for opplevelsen og til å stole på at den bevissthetstilstanden de erfarer er midlertidig (Griffiths et al., 2016). Retningslinjene trekker frem følgende eksempler for å illustrere tilnærmingen som pasienter oppfordres til å innta under hallusinogen påvirkning: dersom pasienten i påvirket tilstand mentalt møter på en demon eller et monster oppfordres pasienten til å unngå fristelsen til å flykte fra det, men heller oppsøke det, være nysgjerrig, interagere med det og spørre vedkommende hvorfor han/hun er i bevisstheten hans/hennes. Hvis pasienten ser en dør, oppfordres vedkommende til å åpne den (Pollan, 2018).

Doseringsøkten finner sted i et rom som er dekorert med hensikt å være «a pleasing

and comfortable environment» (Grob, 2011, s, 72). Rommet skal ha dempet belysning og en innredning som har til hensikt å minne mer om en stue enn et klinisk laboratorium. Pasienten oppfordres til å innta en avslappet, og oftest liggende, posisjon, med tildekkede øyne og med hodetelefoner med musikk valgt av forskerne, for å fasilitere et introspektivt fokus. Kontakt mellom pasienten og behandlerne skal være begrenset: Utenom til bestemte tidspunkt en gang i timen, der pasientene blir spurt om hvordan de har det og det blir foretatt fysiologiske målinger, skal ikke pasientene bli forstyrret. Unntaket er hvis behandlerne ser det som mest forsvarlig eller påkrevd å gripe inn. I forkant har pasientene blitt informert om at det vil bli tilstrekkelig med tid til å diskutere det de opplever i etterkant (Grob, 2011).

Til tross for at motorisk svekkelse ikke er forbundet med inntak av hallusinogener, kan fysisk støtte fra behandlerne være nødvendig, da perseptuelle forstyrrelser kan vanskeliggjøre fysisk bevegelse da det oppleves desorienterende. Behandlerne er derfor oppfordret til å være nær pasienten, og gjerne holde på en arm eller skulder dersom pasienten skal reise seg.

Møter i etterkant av doseringsøkten(e) har til hensikt å bistå pasientene med å integrere opplevelsen, slik at de kan nyttiggjøre seg den (Ross et al., 2016).

Metode

En systematisk litteraturgjennomgang er en metode for å sammenfatte eksisterende kunnskap innen et gitt tema (Aveyard, 2014; Uman, 2011). Da oppgaven har til hensikt å gi en deskriptiv og evaluerende sammenfatning av tilgjengelig litteratur om psilocybin-assistert terapi, ble metoden vurdert som egnet for å besvare forskningsspørsmålene i oppgaven.

Preliminære søk

For å få en foreløpig oversikt over fagfeltet og relevant begrepsbruk, ble det innledningsvis utført en rekke brede og forsøksvise søk før endelige søkeord ble valgt. Søkene ble foretatt i Google, Google Scholar og Oria, med både norske og engelske søkeord. Utdrag av engelske søk: «psilocybin», «psychedelics», «psychedelic-assisted psychotherapy»,

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

«therapeutic use psilocybin», «therapeutic effects of psilocybin», «psilocybin-assisted treatment», «psilocybin-assisted therapy», «psychedelic drugs in treatment» samt «psilocybin» i kombinasjon med «psychiatric disorders».

Databaser og søkestrategi

Systematiske søk etter relevante artikler ble foretatt i mars og april 2021 i databasene PsycINFO og Medline. Mens Medline ble benyttet på grunn av god dekning av medisinsk og farmakologisk litteratur, ble PsycINFO brukt for å dekke psykologisk litteratur. Embase ble ikke benyttet, da mer inngående litteratur om farmakologi er utenfor oppgavens formål. Forhåndsdefinerte søkefelt-definisjoner ble beholdt i databasene. Følgende søkestrategi ble anvendt: (psiloc*) AND (depress* OR anxi*). Siste oppdaterte systematiske søk ble gjennomført 07.04.2021. Den 16.04 ble undertegnede imidlertid gjort oppmerksom på en artikkel som ble publisert 15.04., og denne ble inkludert ved et manuell søk. Google Scholar og Epistemonikos ble benyttet for supplerende søk.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

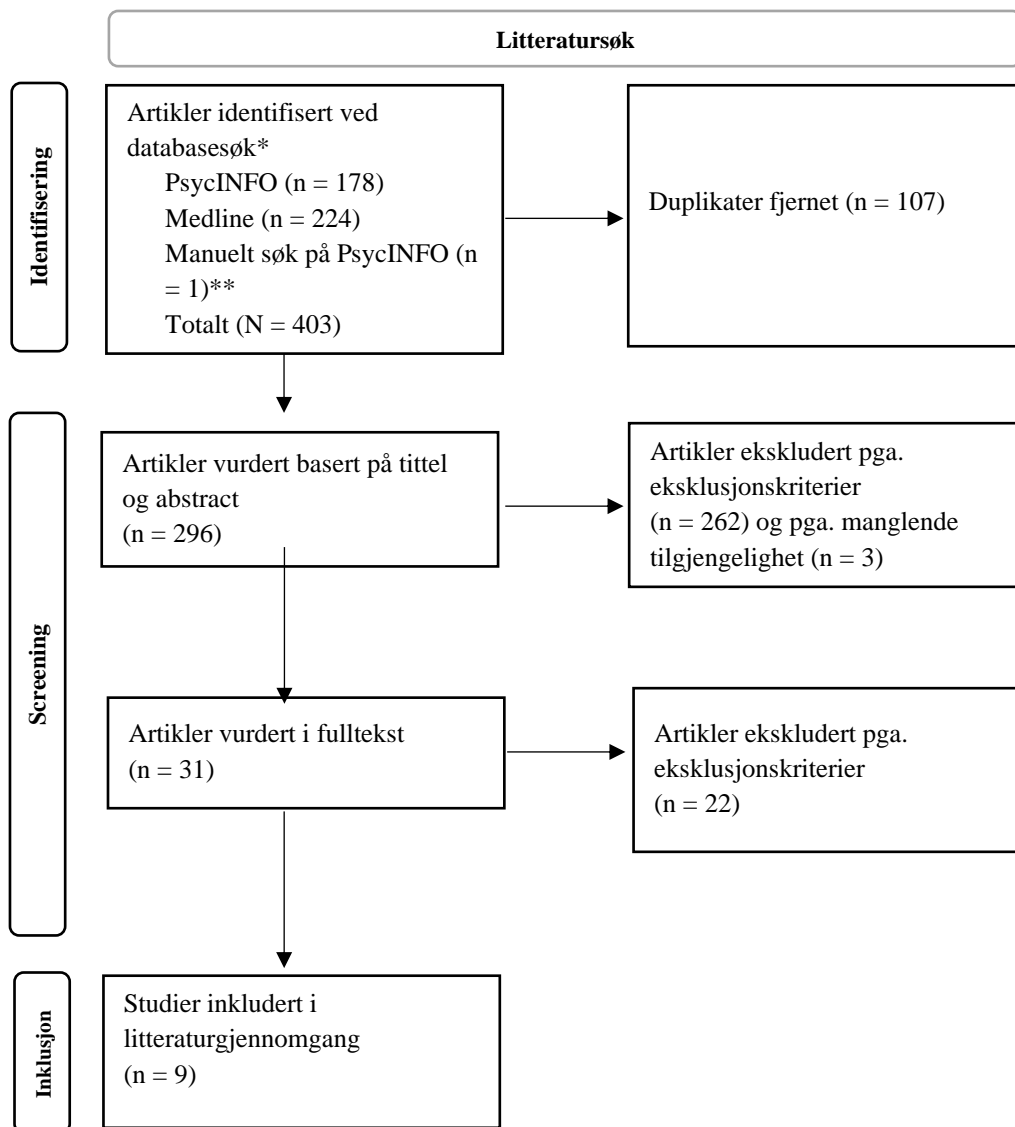
Artiklene måtte omhandle studier som undersøkte hvorvidt psilocybin i kombinasjon med terapi har en effekt i form av symptomreduksjon på angst eller depresjon. De nevnte søkeordene måtte inngå i tittel eller abstrakt for å inkludere artikkelen. Kun engelsk-språklig litteratur ble gjennomgått. Kvantitative effektstudier, både randomiserte kliniske studier, og åpne, ikke-blinde gjennomførbarhetsstudier ble inkludert, mens bøker og kvalitative studier ble ekskludert. Sistnevnte da de ikke har benyttet et design med formål å ivareta indre validitet med hensyn til effekten av intervensjonene. Artikler som omhandlet psilocybin-assistert gruppeterapi, behandling for andre psykiske lidelser enn angst og depresjon, behandling av ikke-kliniske grupper eller dyrestudier ble også utelatt. Det samme var tilfellet med studier med mikrodosering, og studier som undersøkte nevrologiske effekter av psilocybin. Det ble ikke satt en nedre grense for publiseringsår.

Nærmere seleksjon av studier

Søkene i PsycINFO og Medline genererte totalt 402 treff. En artikkel ble lagt til manuelt, mens 107 duplikater ble fjernet. I alt 296 artikler ble vurdert basert på titler og sammendrag, 262 artikler ble forkastet ut fra eksklusjonskriteriene og tre artikler var ikke tilgjengelig. Trettien artikler ble lest og vurdert i fulltekst. Av disse ble også 22 ekskludert da de ikke var relevante for oppgavens problemstilling. Ni artikler ble dermed inkludert i den endelige litteraturgjennomgangen. Se figur 1 for en visuell fremstilling av fremgangsmåten i litteratursøket. Informasjonen i figuren og i teksten er overlappende.

Figur 1:

Oversikt over fremgangsmåten i litteratursøket



Fotnote: Modellen for flowchartet er hentet fra Page et al. (2020).

* Det siste oppdaterte systematiske søket ble gjennomført 07.04.2021.

** Et manuelt søk ble gjennomført 16.04.2021.

Resultater

I presentasjonen av artiklene i utvalget er det tatt med noen påpekninger av begrensninger eller mangler som går igjen i flere av studiene. I diskusjonen vil det bli foretatt en samlet vurdering av styrker og svakheter. For å lette oversikten over materialet er det i tillegg til gjennomgangen av hver enkelt studie gitt en tabellarisk presentasjon av utvalget. Informasjonen i teksten og tabellen er overlappende.

Inkluderte studier

Studiene er publisert i årene 2011-2021. De totalt 242 deltakerne i de utvalgte undersøkelsene, her referert til som pasienter (187 hvis en medregner alle pasienter i oppfølgingsstudiene kun en gang), var voksne mellom 21-75 år. Fire studier ble utført i London, England, fem studier ble utført i USA.

Litteraturgjennomgang

I det følgende vil resultatene fra litteraturgjennomgangen bli presentert.

Agin-Liebes et al. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer.

Formålet med studien var å undersøke hvorvidt utfallene demonstrert av Ross, et al. (2016) vedvarte; målt ved to ulike oppfølgingspunkt. Studien var det første i sitt slag som undersøkte langtidseffekter av psilocybin-assistert psykoterapi med pasienter med kreft-relaterte psykiske symptomer.

Design: En oppfølgingsstudie i form av selvrapporing av symptomatologi.

Utvalg: Av de opprinnelige 29 pasientene fra studien til Ross et al. ble 15 av de 16 gjenlevende (ni kvinner og seks menn med snittalder 53 år) fulgt opp. Fjorten av dem gjennomførte hele løpet med to rapporteringer i snitt 3.2 og 4.5 år i etterkant av psilocybin-administreringen.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Basert på Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) oppfylte to av pasientene i denne studien kriteriene til en kreft-relatert tilpasningsforstyrrelse med engstelige og eller depressive trekk, en pasient oppfylte kriteriene til generalisert angstlidelse, mens de resterende 12 oppfylte kriteriene til en tilpasningsforstyrrelse med angst. Av deltakerne rapporterte 53% av dem om minst ett tidligere tilfelle av inntak av hallusinogener.

Ved det andre oppfølgingstidspunktet var 71% i delvis eller fullstendig remisjon av kreften.

Primære utfallsmål: “The Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS). “The Beck Depression Inventory-II” (BDI-II) og «The State-Trait Anxiety Inventory” (STAI). Utfallsmålene består av en rekke subskalaer, bl.a. HADS-T (totalskåre), HADS-D (depresjon), og HADS-A (angst).

Utfall: Studien viste en vedvarende reduksjon i symptomer ved det første oppfølgingspunktet (3.2 år) på alle målingene, forutenom HADS-A og STAI-T. Følgende effektstørrelser i snitt: ved 6.5 måneder: Cohen`s $d = 1.90$, ved første oppfølging: Cohen`s $d = 1.30$ og ved andre oppfølging: Cohen`s $d = 1.41$. Sammenlignet med baseline, indikerte analyser statistisk signifikante reduksjoner av både angst- og depressive symptomer, både ved 6.5 måneder og ved første og andre oppfølgingspunkt.

Ut fra HADS-A hadde 57 % av pasientene klinisk signifikant redusert angst ved andre oppfølgingspunkt, 71 % viste klinisk signifikant reduksjon i depresjon og angst ved HADS-T. Mellom 57-79% av responsene, målt med HADS-D og BDI, viste en nedgang i depresjon, og remisjonsrater varierte mellom 50-57 % ved andre oppfølgingspunkt.

Svakheter/begrensninger: Studien bestod av et lite antall pasienter, noe som reduserer studiens statistiske styrke. Utvalget var videre ikke representativ med hensyn til sosioøkonomisk status og etnisitet, hvilket reduserer funnenes generaliserbarhet.

Carhart-Harris et al. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study.

Formålet med studien var å undersøke effekt av psilocybin ved behandlingsresistent depresjon, samt å optimalisere en standardiseringsmodell for psilocybin-assistert psykoterapi for denne pasientgruppen.

Design: En åpen, ikke-blind gjennomførbarhetsstudie («an open-label feasibility trial»). Pasientene ble informert om at de ville motta to doser med psilocybin; først en lav dose (10 mg.), deretter en høyere dose (25 mg.), med en ukes mellomrom. Studien hadde ingen kontrollgruppe.

Utvalg: N =12 pasienter (seks kvinner, seks menn), fra 30-64 år med en gjennomsnittsalder på 42.6 år, med en moderat til alvorlig behandlingsresistent depresjon. Pasientene hadde i snitt vært syk i 17.8 år. Fem av pasientene oppgav tidligere bruk av psilocybin.

Primære utfallsmål: Depresjon ble målt etter 1 uke og ved 3 måneder, der 16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) var det primære utfallsmålet.

Utfall: QIDS-scorer, sammenlignet med baseline, var redusert på et signifikant nivå etter 1 uke, og vedvarte frem til studiens endepunkt ved 3 måneder (fra 19.2 til 10.0 i snitt. Dette gir en endring fra baseline på -9.2). Åtte av de 12 pasientene opplevde fullstendig remisjon av symptomer etter en uke, 7 av 12 opplevde 50% bedring, sammenlignet med baseline, ved 3 måneder, mens de resterende 5 erfarte fortsatt full remisjon ved 3 måneder. Fem av de 12 pasientene opplevde noe tilbakefall i symptomer ved 3 måneder. Scorer som målte angst (STAIT-T) og anhedoni, viste signifikant reduksjon av symptomer etter 1 uke samt etter 3 måneder. Effektstørrelser på QIDS var etter en uke 3.1 og etter 3 måneder 2.0, ved bruk av hedges – g.

Toleranse/bieffekter: Det ble rapportert kvalme, mild angst, tankeforstyrrelse og paranoid tankegang, hodepine, alle av forbigående karakter.

Svakheter/begrensinger: Utvalget var lite, noe som begrenser tydelige slutninger. At alle pasientene viste en bedring i depressive symptomer i opptil 3 uker etter endt behandling, kan indikere en forventningsbias. At majoriteten av pasientene var selvhenvisende til studien, kan medføre en forventningseffekt som kan påvirke resultatene.

Carhart-Harris et al. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up.

Formålet med studien var å foreta en 6-måneders oppfølgingsstudie til Carhart-Harris, R. L., et al. (2016), som undersøkte psilocybin-assistert psykoterapi ved behandlingsresistent depresjon.

Design: En åpen, ikke-blind gjennomførbarhetsstudie («An open-label feasibility study»).

Utvalg: N =20 bestod av seks kvinner, 14 menn, i alderen 27-64 år, der 19 stykker fullførte oppfølgingsperioden på 6 måneder. Pasientene hadde vært syk fra 6-30 år.

Primære utfallsmål: Depressive symptomer ble målt ved 1, 2, 3 og 5 uker, samt ved 3 og 6 måneder, etter behandling, med QIDS-SR16 som det primære utfallsmålet.

Utfall: Alle pasientene viste signifikant reduksjon i QIDS-scorer etter 1 uke, størst effekt ble sett etter 5 ukene etter endt behandling. Tretten pasienter oppfylte kriteriene til remisjon ved uke 5. Cohen's $d = 2.2$ i uke 1, og 2.3 i uke 5, ved 5 uker: ni viste respons, fire viste remisjon. Langstidsoppfølgingen fant vedvarende signifikante effekter ved 3 måneder ($d = 1.5$) og 6 måneder ($d = 1.6$).

Carhart-Harris et al. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Formålet med studien var å sammenligne effekt av psilocybin og escitalopram i behandling av pasienter med langvarig moderat til alvorlig depressive lidelse, over en periode på 6 uker. Escitalopram er et antidepressivt legemiddel som blant annet selges under merkenavnene Lexapro og Cipralex (Legemiddelhandboka, 2015).

Design: Designet for studiet var randomisert og dobbelt-blind. Utvalget var fordelt i to grupper: en psilocybin-gruppe (n =30) og en escitalopram-gruppe (n =29). Alle pasientene ble informert om at de ville motta psilocybin, uten nærmere opplysninger om styrke på dosering. Psilocybin-gruppen mottok to separate doser med 25 mg. psilocybin med 3 ukers mellomrom, samt 6 uker med daglig inntak av placebo. Escitalopram-gruppen mottok to separate doser med 1mg. psilocybin med 3 ukers mellomrom samt 6 uker med daglig inntak av escitalopram. En dose på 1 mg. psilocybin er antatt å oppleves som ubetydelig. Slik skulle gruppen til hensikt å fungere som en kontrollgruppe.

Utvalg: Utvalget (N =59) bestod av 20 kvinner, 39 menn, med en snittalder på 41 år, flertallet var etnisk hvite. I snitt hadde pasientene hatt depresjon i 18.5 år. Tidligere bruk av escitalopram utgjorde et grunnlag for ekskludering fra studien. Seksten av pasientene rapporterte om tidligere bruk av psilocybin.

Primære utfallsmål: Sammenligning av mål for depresjon ved baseline med måling etter 6 uker med QIDS-SR-16.

Utfall: Ved baseline viste QIDS-SR-16 for psilocybin-gruppen en skåre på 14.5 og for escitalopram-gruppen en skåre på 16.4. Etter 6 uker opplevde begge grupper en reduksjon i depressive symptomer. Utfallsmålene for de to gruppene, målt ved uke 6, skilte seg imidlertid ikke signifikant fra hverandre; -8.0 ± 1.0 i psilocybin-gruppen, og -6.0 ± 1.0 i escitalopram-gruppen.

Toleranse/bieffekter: Psilocybin-gruppen rapporterte noen bieffekter, som regel forbigående innen 24 timer etter inntak; kvalme, oppkast, hodepine, trøtthet, søvnvansker,

diare, nervøsitet og hjertebank. Escitalopram-gruppen rapporterte noen flere bieffekter, som eksempelvis seksuell dysfunksjon, munntørrehet, angst og redusert emosjonalitet.

Svakheter/begrensinger: Flertallet av pasientene henviste seg selv til studien, der flertallet uttrykte en preferanse for psilocybin fremfor escitalopram. Det kan tenkes at gruppen dermed ikke er representativ. Dette begrenser funnenes generaliserbarhet. Fravær av en placebo-gruppe begrenser muligheten til å dra konklusjoner om effekten av medisinene isolert sett. Studiens korte varighet begrenser også konklusjonen en kan dra om stoffets effekt, da escitalopram er antatt å ha en forsinket terapeutisk effekt på depresjon; hadde studien vart lenger kan det av den grunn ikke utelukkes at forskjellene mellom de to gruppene hadde vært større. En kan heller ikke utelukke at forventningsbias. Utvalget representerte liten varians i etnisitet og sosioøkonomisk status.

Davis et al. (2020). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.

Formålet med studien var å undersøke effekten av psilocybin-assistert terapi ved behandling av pasienter med en alvorlig depressiv lidelse.

Design: Designet var en randomisert, venteliste-kontrollert klinisk studie. Pasientene (N =24) ble tilfeldig fordelt i enten en såkalt «umiddelbar behandlingsgruppe» (n =13) eller en «forsinket-behandlingsgruppe» (n =11), som mottok psilocybin 8 uker senere. Studien bestod av to doseringer med psilocybin, med 1.6 uker mellomrom. Første dosering var en moderat dose (20 mg./70 kg.), mens den andre administreringen var en høy dose (30 mg./70 kg.).

Utvalg: Tjuefire av opprinnelig 27 pasientene gjennomførte hele studien, 16 kvinner og åtte menn fra 21-75 år (gjennomsnittsalder 39.8 år). Pasienter som oppgav å ha brukt et klassisk hallusinogen de siste 6 måneder eller over 10 ganger i løpet av hele livet, ble ekskludert fra studien.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Primære utfallsmål: «GRID-Hamilton Depression Rating Scale» (GRID-HAMD).

Utfall: Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Sytten pasienter (71%), hadde ved uke 1 og ved uke 4 en signifikant reduksjon i symptomer, hvorav henholdsvis 14 (58%) og 13 (54%) av pasientene erfarte remisjon i uke 1 og uke 4. Effektstørrelsene var store ved uke 5 og 8 (Cohens $d = 2.5$ og 2.6).

Toleranse/bieffekter: Flere av pasienten rapporterte om forbigående mild til moderat hodepine, frykt og tristhet, skjelving, samt en flyktig økning i blodtrykk, men uten behov for intervensjon, da det gikk ned av seg selv.

Svakheter/begrensinger: Pasientene var selvhenviste. Det var kort oppfølgingstid. Utvalget i studien var i hovedsak etnisk hvite, og ingen av dem var vurdert med høy risiko for selvmord. En begrensning i den psykoterapeutiske tilnærmingen var bruk av behandlere med svært varierende kompetanse. Studien oppgav ikke hvor lenge pasientene hadde vært diagnostisert med en depressiv diagnose.

Griffiths et al. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.

Formålet med studien var å måle effekten av psilocybin-assistert behandling på angst og depresjon hos pasienter med en livstruende kreftdiagnose.

Design: en randomisert, dobbel-blind, cross-over, studie, med to doseringsøkter. Pasientene ble tilfeldig fordelt i en av to grupper, der en sammenlignet effekt av en lav dose (1 eller 3 mg./70 kg.), som skulle fungere som en placebo, med en moderat høy dose (22 eller 30 mg./70 kg.). Begge gruppene fikk begge doseringene, i ulik rekkefølge. Pasientene ble informert om at de ved begge anledninger ville motta psilocybin, uten nærmere informasjon om mengde på doseringene. Betegnelsen høydose-gruppe referer til dem som først mottok den høye dosen, mens lavdose-gruppen først mottok den lave dosen.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Utvalg: N =51 pasienter, med symptomer på angst og eller depresjon assosiert med ulike typer potensielt livstruende kreft. Utvalget bestod av 49% kvinner, 51% menn, med en snittalder på 56.3 år. Alle pasientene oppfylte kriteriene til en av følgende DSM-IV diagnoser: generalisert angstlidelse (GAD), dystymi, alvorlig depressiv lidelse, kronisk tilpasningsforstyrrelse med angst, eller i kombinasjon med angst og depresjon, eller både GAD og alvorlig depressiv lidelse eller GAD og dystymi. Tjuetre av pasientene rapporterte om tidligere bruk av hallusinogener.

Primære utfallsmål: Studiens primære utfallsmål for henholdsvis depresjon og angst var «Hamilton Depression Rating Scale» (GRID-HAM-D-17) og «Hamilton Anxiety Rating Scale» (HAM-A). Målinger ble foretatt ved fire anledninger: ved oppstart av studien (baseline), 5 uker etter hver av de to behandlingene, samt 6 måneder etter siste behandling.

Utfall: Både kliniske og selvrapporterte målinger viste en reduksjon i mål på både angst og depresjon. Fem uker etter første behandling viste høydosegruppen en klinisk signifikant reduksjon i depressive og engstelige symptomer, for henholdsvis 92% og 76% av pasientene, sammenlignet med 32% og 24% av pasientene i lavdosegruppen. Etter andre behandling, da lavdose-gruppen fikk en høyere dose, viste henholdsvis 75 % og 83 % av pasientene klinisk signifikant reduksjon i depressive og angstsymptomer. Effektstørrelse (Cohen`s *d*), på tvers av gruppene var 2.98 for depressive symptomer, og 3.40 for angstsymptomer. Forskjellen mellom baseline og 6 måneder gav effektstørrelser på Cohen`s *d* = 2.98 (GRID HAMD) og 3.40 (HAM-A). Forskjellen mellom baseline og ved 6 måneder var signifikant for begge målingene og begge gruppene. En klinisk signifikant symptomremisjon vedvarte i studiens oppfølgingstid på 6 måneder hos omtrent 80% av pasientene. Ved 6 måneder demonstrerte høydosegruppen en total symptomremisjon på 71% (depresjon) og 63% (angst), sammenlignet med lavdose-gruppen som demonstrerte en symptomreduksjon på

59% (depresjon) og 50% (angst). I snitt medfører dette en total symptomreduksjon på 65% for pasientenes depresjon, og 57 % symptomreduksjon i pasientenes angst målt ved 6 måneder.

Toleranse/bieffekter: Rapporterte bivirkninger i form av økt blodtrykk, kvalme, oppkast, fysisk og psykologisk ubehag, stress, angst, paranoid tankegang eller mild hodepine gikk over uten behov for intervensjon, før doseringsøkningen var over.

Svakheter/begrensninger: At 94% av pasientene i studien var etnisk hvite, og at flertallet av dem hadde en høyere utdanning, begrenser generaliserbarheten. Administrasjon av 1 mg./70kg. var tiltenkt å ha liten farmakologisk effekt, men det må tas høyde for at dosen kan ha gitt effekt.

Grob et al. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer.

Formålet med studien var å undersøke effekten av psilocybin-assistert terapi i behandling av pasienter med angst assosiert med uhelbredelig kreft i en avansert fase i sykdomsforløpet. Også måling av depresjon ble foretatt og trygghet og gjennomførbarhet av behandlingen for pasientgruppen ble vurdert.

Design: En “within-subject” dobbel-blind, placebo-kontrollert studie. Pasientene ble informert om at de ved en anledning ville motta psilocybin (14 mg./70 kg.) og ved en annen anledning motta placebo i form av niacin (250 mg.), men ble ikke informert om rekkefølgen, som var randomisert. Niacin gir en mild fysiologisk reaksjon. Pasientene fungerte som sin egen kontroll, med noen uker mellom hver administrering.

Utvalg: Utvalget (N =12) bestod av 11 kvinner og en mann (36-58 år). Pasientene hadde ulike typer kreft, men alle befant seg på et avansert stadie i sykdomsforløpet og hadde vært diagnostisert med en kreftdiagnose i alt fra 2 måneder til 18 år. De oppfylte alle kriterier i DSM-IV for enten angstlidelse på grunn av kreft, generalisert angstlidelse, akutt stresslidelse, eller tilpasningsforstyrrelse med angst.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Åtte av pasientene rapporterte om minst ett tilfelle av tidligere bruk av hallusinogener. Fem av dem hadde prøvd en form for «magic mushrooms» uten at det var nærmer spesifisert hvilken type, syv hadde erfaring med LSD, to med «peyote» og to med ayahuasca.

Oppfølging av pasientene i etterkant av endt behandling var begrenset grunnet pasientenes sykdom: Mens alle fullførte 3 måneder med oppfølging, ble flere av pasientene siden for dårlig til å fortsette, hvor flere av dem døde av kreftsykdommen. Elleve pasienter fullførte 4 måneder, åtte pasienter fullførte studiens totale forløp med oppfølging i 6 måneder.

Primære utfallsmål: Beck Depression Inventory (BDI), Profile of Mood States (POMS) og State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

Utfall: STAI-scorer viste en signifikant reduksjon i angst ved 1 (effektstørrelse 4.36) og 3 måneder (effektstørrelse $t=2.55$), etter endt behandling, samt en vedvarende reduksjon ved 6 måneder. BDI viste en signifikant reduksjon i depressive symptomer etter 1 måned, og vedvarte ved 6 måneders oppfølging (effektstørrelse på 2.71).

Toleranse/bieffekter: Pasienter fikk økt blodtrykk og økt hjerterate.

Svakheter/ begrensinger: Studien hadde skjevt utvalg med hensyn til kjønn. I flertallet av tilfellene ble det åpenbart for pasientene hvorvidt de mottok en aktiv placebo eller psilocybin. Et slik design begrenser muligheten for å trekke årsaksslutninger. En annen innvending mot studien, var varians i mengde oppfølging av pasientene i etterkant av behandling. Alle pasientene fullførte minimum 1 time kontakt med forskerne i måneden, men utenom dette styrte pasientenes behov for kontakt hvor mye tid de mottok, noe som resulterte i ulik mengde oppfølging per pasient.

Roseman, Nutt & Carhart-Harris (2017). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression.

Formålet med studien var å undersøke om kvaliteten på den psykedeliske erfaringen i psilocybin-assistert terapi medierte langtidseffekten hos pasienter med behandlingsresistent

depresjon. Nærmere bestemt om forekomst og nivå av såkalt «Oceanic Boundlessness» (OBN) og «Dread of Ego Dissolution» (DED), kunne predikere positive klinisk utfall av psilocybin-behandling i opp til 5 uker. OBN refererer til «a correlate of mystical experiences» (Earlywine, Ueno, Mian & Altman, 2020, s. 1), mens DED innebærer en utfordrende angstopplevelse som følge av psykedelisk medikasjon.

Utvalg: Tilsvarende som ved Carhart-Harris et al. (2016).

Design: Studien brukte data fra Carhart-Harris et al. (2016). Tjue pasienter med behandlingsresistent depresjon mottok to doseringer med psilocybin, en lav og en høy dose (10 mg. og 25 mg.).

Primære utfallsmål: «The Altered States of Consciousness» (ASC)-spørreskjemaet ble brukt for å måle pasientenes umiddelbare og subjektive psykedeliske opplevelser, med dimensjonene mystiske (OBN) og utfordrende erfaringer (DED). Det primære kliniske utfallsmålet i denne analysen var «16 item Quick Inventory of Depressive Symptoms» (QIDS-SR16) 5 uker etter 25 mg-doseringen.

Utfall: I tråd med forfatterens hypotese demonstrerte funnene at en høy forekomst av OBN og en lav forekomst av DED predikerte positive langtidseffekt på kliniske utfall hos pasienter med behandlingsresistent depresjon i opptil 5 uker.

Ross et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial.

Formålet med studien var å sammenligne effekten av en enkeltdose av psilocybin med en aktiv kontroll i form av niacin, i kombinasjon med terapi, i behandling av klinisk angst og depresjon hos pasienter med en livstruende kreftdiagnose.

Design: Studien var en randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert, kryssvekslet studie. Pasientene ble tilfeldig fordelt til en av to betingelser, der hver gruppe mottok en

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

enkeldose med enten psilocybin (0.3 mg./kg.) eller niacin (250 mg.) med 7 ukers mellomrom, i ulik rekkefølge, i kombinasjon med psykoterapi.

Utvalg: Utvalget (N =29) bestod av 18 menn og 11 kvinner, i alderen 22-75 år, med en snittalder på 56.3 år, der 23 av dem fullførte 6 måneder med oppfølging. Pasientene hadde ulike typer kreft, der omtrent to tredjedeler (62%) befant seg på et avansert stadie i kreftforløpet. Alle hadde en angstdiagnose basert på DSM-IV, enten en tilpasningsforstyrrelse (90%) eller en generalisert angstlidelse (10%). Seksten av deltakerne oppgav tidligere bruk av hallusinogener.

Primære utfallsmål: Studien hadde seks primære utfallsmål på endring, med ulike subkategorier på BDI, STAI, og HADS. Målinger ble gjennomført ved baseline, en dag før og en dag etter dose 1, samt 2, 6 og 7 uker etter dose 1, samt en dag etter dose 2, og 6 og 26 uker etter dose 2. Et endelig utfallsmål ble registrert ved 6.5 måneder etter pasientenes siste dosering.

Utfall: I psilocybin-gruppen ble det funnet signifikante within-group symptom-reduksjoner sammenlignet med baseline på hvert punkt for måling, umiddelbart etter dose 1. Reduksjonen i symptomer forble signifikante frem til studiens endepunkt, 8 måneder etter psilocybin-administrering. Hver av de seks primære utfallsmålene viste en signifikant forskjell mellom de to gruppene opp til 7 uker etter dose 1, der det i psilocybin-gruppen var umiddelbar og vedvarende reduksjon av angst og depresjon.

I niacin-gruppen var det ingen signifikant endring etter dose 1. Etter dose 2 (0.3 mg./kg med psilocybin), kom det umiddelbart en signifikant reduksjon i både angst og depresjon, som i likhet med psilocybin-gruppen vedvarte opp til slutt punktet av studien. Mens henholdsvis 83% og 58% av pasientene opplevde reduksjon av depresjon og angst i psilocybin-gruppen 7 uker etter psilocybin, opplevde 14% av niacin-gruppen det samme for både angst og depresjon etter niacin-administrering. I en oppfølging 6.5 måneder etter at

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

begge grupper hadde mottatt psilocybin, var symptomreduksjon på 60-80% for begge gruppene. En enkeltdose psilocybin i kombinasjon med terapi viste seg å ha angstdempende og antidepressiv effekt hos kreftpasienter, muligens opp til 8 måneder. Effektstørrelsene med Cohen`s *d* for forskjellene mellom kontrollgruppen og psilocybin-gruppen var betydelige for alle målingene.

Toleranse/bieffekter: Det ble funnet en liten økning i hjerterate og blodtrykk som ikke krevde medisinsk intervensjon og som sank til normalt nivå i løpet av behandlingsøkten, samt noen tilfeller av hodepine, kvalme, angst og psykotiske symptomer.

Svakheter/begrensninger: Lite utvalg og lite mangfold (90% av utvalget var etnisk hvite og kvinneandelen var på 62%) reduserer generaliserbarheten av studien. Designet hadde svakheter med hensyn til blinding og varighet av effekten etter skifte av medikasjon.

I det følgende vil enkelte momenter om studiene bli presentert.

Rekruttering

Majoriteten av pasientene i de refererte studiene var selvrekrutterende ved at de selv tok selv kontakt med forskerne etter å ha lest informasjon via flyers, internettforum, sosiale medier og lignende. I noen av undersøkelsene ble allmennleger eller psykologer kontaktet og oppfordret til å videreformidle informasjon og henvise relevante pasienter. I studiene med kreftpasienter ble flertallet av pasientene rekruttert etter tilbud om henvisning fra fastleger eller onkologer, via støttegrupper eller ved presentasjoner holdt på sykehus. I oppfølgingsstudiene ble pasientene spurt i forkant og etterkant av intervensjonsfasen om de kunne tenke seg å delta i en videre studie.

Prosedyre

Syv av de totalt ni artiklene i litteraturgjennomgangen refererer til de nevnte retningslinjene utarbeidet fra Johns Hopkins Universitetet (Johnson, 2008). Unntakene er Roseman et al. (2017) og Agin-Liebes et al. (2020) som begge er oppfølgingsstudier. Mens

det i noen av artiklene fremkommer tydelig og eksplisitt at de baserer egen prosedyre på de nevnte retningslinjene, henviser andre artikler mer indirekte, men formulert slik at en må anta at de baserer sin forskningspraksis på retningslinjene. Studiene varierte med hensyn til antall ganger og timer psykologisk støtte som ble gitt. Psilocybin ble inntatt oralt, i syntetisert form. Studiene varierte også med hensyn til antall og mengde på dosering, fra 1 mg. til 30 mg, med enkeltdose eller over to doseringer. I noen studier ble det nyttet vekttilpasset dosering, mens det i andre ble brukt standard dose. Pasientene ankom behandlingsstedet kvelden før og sov over natten til doseringsøkten.

Fysiologisk måling

I noen av studiene ble det i forkant av doseringsøkten tatt urinprøve for å forsikre seg om at pasientene ikke var påvirket av noen stoffer, samt en promilletest for å forsikre seg om at pasientene ikke hadde inntatt alkohol.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Følgende eksklusjonskriterier var felles for alle studiene: pasienter som hadde vært diagnostisert med schizofreni, bipolar lidelse eller en annen psykotiske lidelse, eller som var i nær familie med noen med slik diagnose. Pasienter med en historie med mani eller tilfeller av alvorlige selvmordsforsøk, høy grad av emosjonell ustabilitet, positiv graviditetstest eller alkohol- eller narkotikaavhengighet ble også ekskludert. I majoriteten av studiene var tidligere bruk av psykofarmaka akseptert, så sant pasientene, i samråd med psykiater, stoppet bruken i en periode før og etter undersøkelsen. Eksklusjonskriteriene er i tråd med Johnson et al. sine retningslinjer (2008).

Alle studiene opererte med et inklusjonskriterium der en måtte oppfylle kriteriene slik de er listet i DSM, for følgende diagnoser: behandlingsresistent depresjon (Carhart-Harris et al. 2016; 2018; Roseman et al., 2017), alvorlig depressiv lidelse (Davis et al, 2020; Carhart-Harris et al., 2021) eller en form for kreftrelatert angst og depresjon (Griffiths et al., 2016;

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Ross. et al., 2016; Agin-Liebes et al., 2020; Grob et al., 2011). Sistnevnte innebar generalisert angstlidelse, akutt stresslidelse, tilpasningslidelse med angst og depresjon (kronisk og), dystymi, og ulike kombinasjoner av disse.

Terminologi

Studiene varierte med hensyn til terminologi for å beskrive behandlingen. Noen studier brukte betegnelsen «behandling med psilocybin» eller «psilocybin-behandling». Flere av studiene brukte betegnelser som «psilocybin-assistert terapi», «psykedelisk terapi», «administrasjon av psilocybin med psykologisk støtte» eller «administrering av psilocybin i en kontekst av støttende psykoterapi» for å beskrive prosedyren. Få av dem opplyste om hva som lå i dette utover direkte eller indirekte å referere til retningslinjene til Johnson et al. (2008). I fire av artiklene ble ikke betegnelsen «terapi» benyttet. Kun en av studiene opplyste om terapeutisk orientering (Ross et al., 2016). De integrative øktene med psykoterapi i etterkant av doseringsøktene bestod av elementer av kognitiv atferdsterapi, eksistensiell psykoterapi, støttende psykoterapi og psykoanalyse.

Personalets kompetanse

Studiene i litteraturgjennomgangen varierte i grad av krav til kompetanse og formell utdanning for personalet som behandlet pasientene og foretok intervju av dem. En studie opplyste at behandlere varierte i både grad (fra en bachelorgrad til doktorgrad), samt i profesjon (psykologi, sosialarbeid, medisin og psykiatri) (Davis et al., 2020), mens kun en studie opplyste om at de benyttet seg av to psykiatere (Carhart-Harris et al., 2016). En studie hadde en behandler som enten var psykiater, psykolog eller psykoterapeut, mens den andre behandleren var en kliniker i en traineestilling (Carhart-Harris et al., 2021). En studie refererte til behandlerne som «et terapeutisk team», uten nærmere spesifisering (Grob et al., 2011). I Ross et al. (2016) var behandlerne terapeuter som hadde gjennomført opplæring i et treningsprogram spesifikt for psilocybin-assistert psykoterapi.

Oppfølgingsstudiene opplyste ikke om hvem som foretok oppfølgingsintervjuene (Agin-Liebes et al., 2020; Carhart-Harris et al., 2018). Det må imidlertid understrekes at flere av studiene direkte eller indirekte refererer til retningslinjene til Johnson et al. (2008). Det kan derfor tenkes at i tilfeller hvor studiene ikke eksplisitt opplyser om behandlernes kompetanse og utdanning, er det i tråd med de anbefalte retningslinjene.

Sekundærutfall

Studiene oppgav sekundære utfallsmål om hvorvidt den psykedeliske opplevelsen opplevdes som meningsfullt, spirituelt betydningsfullt, om de opplevde såkalte mystiske erfaringer, eksistensielt stress og angst, oppløsning av selvet («ego-død») og lignende. I en av studiene beskrev 96% av pasientene psilocybin-opplevelsen som en av de mest spirituelt betydningsfulle opplevelsene i livet deres (Agin-Liebes et al., 2020). En av studiene viste signifikant sammenheng mellom opplevd innsikt og grad av USB (unity, spiritual experience, blissfull state) under den psykedeliske erfaringen og klinisk utfall (Carhart-Harris et al., 2016). En annen studie viste at den mystiske erfaringen opplevd subjektivt syntes å mediere den kliniske effekten på angst og depresjon opp til 7 uker (Ross et al., 2016). Dette var imidlertid ikke tilfelle ved langstidsoppfølgingsstudien (Agin-Liebes et al., 2020). Følgende studier opplyste ikke om en slik sammenheng (Carhart-Harris 2017; 2021). En av studiene opplyste om at en slik korrelasjon ikke var demonstrert, noe de forklarte med for lav dose administrert (Grob et al., 2011).

Tabell 1

Oversikt over inkluderte studier

Studie	Formål	Forskningsdesign	Psykedeliske økter og dosering	Utvalg	Primære utfallsmål	Placebo eller kontroll	Funn
Agin-Liebes et al. (2020)	Å undersøke langtidseffekt av PAP* ved kreftrelatert angst og depresjon	En oppfølgingsstudie	En dose: 0.3 mg./kg.	15	HADS, STAI og BDI	Ingen, kun i den opprinnelige studien	Signifikante reduksjoner av både angst- og depressive symptomer, både ved 6.5 måneder, samt første (3.2 år) og andre oppfølgingspunkt (4.5 år)
Carhart-Harris et al. (2016)	Å undersøke effekt av PAP ved BRD*	En åpen/ikke-blind gjennomførbarhetsstudie	2 doser: 10 mg., 25 mg	12	QIDS-SR16	Ingen	En signifikant reduksjon i depressive symptomer. En snittreduksjon i QIDS: ved 1 uke: 11.8, ved 3 mnd.: 9.2
Carhart-Harris et al. (2018)	Å undersøke langtidseffekt av PAP ved BRD	En oppfølgingsstudie	Ingen	20	QIDS-SR16	Ingen	Vedvarende signifikante reduksjon og effektstørrelser ved 3 måneder (d=1, 5) og 6 måneder (d=1,6)
Carhart-Harris et al. (2021)	Å sammenligne effekt av psilocybin og escitalopram i behandling av langvarig moderat til alvorlig depressiv lidelse	En fase 2, dobbel-blind, randomisert, kontrollert studie	2 doseringer: Enten 25 mg. psilocybin x2 eller placebo med 1mg. psilocybin x2 og daglig inntak av escitalopram	59	QIDS-SR16	Placebo: 1 mg. psilocybin	Ved 6 uker: en signifikant reduksjon i depressive symptomer i begge grupper: ingen signifikant forskjell mellom gruppene
Davis et al. (2020)	Å undersøke effekten av PAP ved behandling av alvorlig depressiv lidelse	En randomisert, venteliste-kontrollert klinisk studie	2 doser (20 mg./70 kg., 30 mg./70 kg.)	24	GRID-HAM	Ingen	71 % hadde ved uke 1 og ved uke 4 en signifikant respons / reduksjon i symptomer, hvorav henholdsvis 14 (58%) og 13 (54%) av pasientene erfarte remisjon i uke 1 og uke 4

Griffiths et al. (2016)	Å undersøke effekt av PAP på kreft-relatert angst og depresjon	En randomisert, dobbelt blind, cross-over, studie	1 dose: 22 eller 30 mg./70 kg	51	GRID HAM-D-17 HAM-A	Placebo: 1 eller 3 mg. / 70 kg. med psilocybin	En signifikant reduksjon ved 6 mnd. i begge gruppene: I snitt en symptomreduksjon på 65% for depresjon, og 57 % ved angst
Grob et al. (2011)	Å undersøke effekt av PAP ved behandling av kreft-relatert angst og depresjon	Pilotstudie, en randomisert, dobbelt-blind, within-subject, placebo-kontrollert studie	1 dose: 14mg./70 kg.	12	STAI, BDI	Placebo: niacin (250 mg.)	STAI: en signifikant reduksjon ved 1 og 3 måneder, samt en vedvarende reduksjon ved 6 måneder. BDI: en signifikant reduksjon etter 1 måned, og vedvarte ved 6 måneders oppfølging
Ross et al. (2016)	Å undersøke PAP ved behandling av kreft-relatert angst og depresjon	En randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert, kryssvekslet studie	En dose: 0.3 mg./kg.	29	HADS, BDI, STAI	Placebo: niacin (250 mg)	Ved 6.5 måneders oppfølging, når alle hadde mottatt psilocybin, viste 60-80 % av pasientene en signifikant reduksjon i angst og depresjon
Roseman et al. (2017)	Å undersøke om kvaliteten på den psykedeliske erfaringen medierer langtidseffekt ved BRD*	En oppfølgingsstudie	2 doseringer 10 mg. og 25 mg..	20	QIDS-SR16, The Altered States of Consciousness (ASC)-spørreskjema	Ingen	En høy forekomst av OBN og en lav forekomst av DED predikerte positive langtidseffekt på kliniske utfall ved behandlingsresistent depresjon i opptil 5 uker

*PAP = Psilocybin-assistert psykoterapi

*BRD = Behandlingsresistent depresjon

Diskusjon

I diskusjonen av funnene fra litteraturgjennomgangen er det vektlagt både å vurdere holdbarhet og generaliserbarhet av eksisterende kunnskap og å få et bilde av statusen for forskningen på området bruk av psilocybin i kombinasjon med psykoterapi, i behandling av depresjon og angst.

Effekt på angst og depresjon. Samlet viser studiene at det kan oppnås signifikante effekter for symptomreduksjon ved behandlingsresistent depresjon, alvorlig depressiv lidelse og kreftrelatert angst og depresjon. Informasjonen om langvarige effekter er begrenset til oppfølging inntil 8 måneder. En del av studiene er med kreftpasienter i en terminal fase i sykdomsforløpet, der noen av pasientene døde før oppfølgingen. Studiene oppgir jevnt over store effektstørrelser. Hvorvidt dette betyr at effekten av psilocybin i kombinasjon med terapi er et robust og solid funn, er imidlertid usikkert. Det kan for eksempel være at effektstørrelsene er påvirket av små og homogene utvalg.

Sekundære utfallsmål. Studienes sekundære utfall synes å være konsistent med funn som viser en sammenheng mellom intensiteten av den psykedeliske erfaringen samt mystiske eller psykospirituelle erfaringer pasientene opplever med kliniske utfall, syntes å mediere den kliniske effekten, men dette må undersøkes nærmere (Grob et al., 2011). Dette støttes av flere av studiene i litteraturgjennomgangen (Davis et al., 2021, Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016; Roseman et al., 2017).

Toleranse. Ingen alvorlige bivirkninger ble registrert i noen av studiene, hverken somatiske eller psykologiske. Ingen av pasientene ba om farmakologisk intervensjon underveis, ingen rapporterte om misbruk eller avhengighet om innleggelse ved psykiatriske enheter eller om vedvarende sanseforstyrrelser (Ross et al., 2016). Ubehagelige bivirkninger som ikke ble betegnet som alvorlige, såkalte uønskede effekter av ikke alvorlig karakter, ble imidlertid observert i alle studiene. Pasientene i alle studiene hadde god fysiologisk toleranse

for psilocybin. Dette støtter at psilocybin er trygt fysiologisk ved de doser som her er brukt (Carhart-Harris et al., 2017).

Det er imidlertid viktig å påpeke at kriteriene for hva som regnes som alvorlige bivirkninger diskuteres lite i studiene, da nettopp krevende opplevelser anses som en integrert del av den psykedeliske opplevelsen (Reiff et al., 2020). Siden utvalgene er små, kan det og tenkes at en detaljert omtale av vanskelige opplevelser blant pasientene kunne ha truet taushetsplikten. Etske hensyn kan komme i konflikt med krav til rapportering.

Design. Studiene i litteraturgjennomgangen kan inndeles i tre grupper med hensyn til design: To oppfølgingsstudier og en supplerende analyse av data fra en av de andre undersøkelsene i utvalget som eksisterende data (Roseman et al., 2017); en åpen, ikke-blind gjennomførbarhetsstudie og fem RCT-studier.

En av studiene hadde en venteliste-kontroll som skulle kontrollere for den potensielle effekten av å bli inkludert i en studie og utføre innledende møter. Designet kontrollerer imidlertid ikke for forventningseffekter.

Siden gjennomførbarhetsstudien var en pilot-studie der pasientene fikk administrert psilocybin uten en kontrollgruppe, var det bare fire av undersøkelsene som i noen grad muliggjorde å skille effekten av psilocybin fra effekten av den psykologiske støtten som ble gitt.

De fire øvrige studiene med kontrollgrupper hadde et dobbelt-blind design. Anvendelsen av blinde design kan redusere feilkilder som forventningseffekt (Svartdal, 2019). Design-elementet er imidlertid problematisk ved forskning på psilocybin og andre klassiske hallusinogener, da effekten av det psykoaktive stoffet raskt blir tydelig både for pasientene som inntar stoffet og for behandlerne som observerer og jobber med pasientene (Selles, Romach & Leiderman, 2018).

I den hensikt å gjøre forskjellen mellom stoff og placebo mindre tydelig, kan det administreres en aktiv placebo, eksempelvis niacin, da stoffet gir en mild fysiologisk effekt. Det ble gjort i to av studiene. Noen studier brukte en liten dosering av psilocybin som en kontroll. Samlet for utvalget av studier må en konkludere at bruken av placebo som kontrolltiltak er svak. Studienes forskningsdesign synes ikke å ha tilstrekkelig med kontroll over interaksjonen mellom intervensjonsvariablene. Dette gjør det vanskelig å isolere effekten av psilocybin versus behandling som blir gitt i form av psykoterapi. Betydningen av variabler som innstilthet og kontekst er det heller ikke kontrollert tilstrekkelig for. En vet dermed ikke hvilke forhold som gir de observerte effektene. Dette understreker behovet for studier med høyere metodisk kvalitet. Aday, Mitzkovitz, Bloesch, Davoli & Davis (2020) fremhever Griffiths et al. (2016), Ross et al. (2016) og Carhart-Harris (2021), tre av de utvalgte undersøkelsene i oppgaven, som studier som demonstrer at et høyere nivå av kontroll er mulig i forskning på psykedelika. Men som vist ovenfor, har også disse studiene begrensninger. Det foreligger også en debatt om metodekrav, om hva som utgjør en adekvat og tilstrekkelig kontroll i forskning på psykedelika, som medfører usikkerhet om hvorvidt funnene fra psykedelikaforskningen kan generaliseres til de respektive diagnostiske gruppene som helhet (Hendy, 2018).

Randomisering nyttes for å ha kontroll over at eksperiment- og kontrollgrupper er likeverdige. Det øker muligheten for at observerte forskjeller mellom gruppene kan tilskrives behandlingen. Den indre validiteten i forsøket styrkes med adekvat randomisering. Små grupper med ensidig sammensetning kan med de statistiske metodene som nyttes for å beregne behandlingseffekt gi et overdrevent bilde av effekten.

Kartleggingsinstrumenter. Et måleinstrument for primære utfallsmål, var QIDS-SR 16. Undersøkelser av psykometriske egenskaper ved QIDS-SR16 fant at instrumentet hadde høy indre konsistens, god faktorstruktur og god validitet (Cameron et al., 2013; Zhang et al.,

2020). Det er ansett som et tilfredsstillende instrument for bruk med voksne i både forskning og klinisk kontekst (Bernstein et al., 2010).

Utvalg. Utvalgene varierte fra 12 til 59 pasienter. Dette regnes som små utvalg, med betydning for tolkning og vurdering av effektstørrelser. Små utvalg innebærer liten statistisk styrke. Utvalgene er jevnt over lite variert med hensyn til etnisitet, og majoriteten av pasientene er etnisk hvite, med utdanning. Utvalgenes manglende representativitet med hensyn til den alminnelige befolkningen er en generell tendens forskningen på psykedeliske stoffer (Sellers et al., 2018). Da alle studiene i litteraturgjennomgangen ekskluderte pasienter med egen eller familiær psykosehistorikk, begrenser det forståelsen av effekten psilocybin har på den delen av pasientpopulasjonen som er preget av mer komorbiditet enn i utvalgene. Studien er med andre ord preget av ikke-representative utvalg som begrenser generaliserbarheten av funnene.

Rekruttering. At majoriteten av pasientene i litteraturgjennomgangen var selvhenvissende reduserer også representativiteten. En kan risikere å rekruttere deltakere med særlig interesse for psykedeliske opplevelser, noe som kan øke forventnings- og placebo-effekt (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Tidligere erfaring med og interesse for psykedeliske stoffer er utbredt i utvalg av forskning på psykedeliske stoffer (Sellers et al., 2018), og det synes også å være tilfelle for undersøkelsene i denne studien. Av de totalt 187 pasientene i litteraturgjennomgangen (pasienter i oppfølgingsstudier er kun medregnet en gang), rapporterte 68 stykker (36%) å ha prøvd et hallusinogen ved minst en anledning tidligere. Til sammenligning anslo en beregning fra 2010 at 17 % av den amerikanske befolkningen mellom 21-64 år hadde prøvd et psykedelisk stoff i løpet av livet (Krebs & Johansen, 2013). Tallene indikerer at samlet utvalg i litteraturgjennomgangen er skjevt med hensyn til bruk av klassiske hallusinogener med svekket ekstern validitet av funnene som konsekvens. Det kan videre tenkes at kun pasienter med en positiv erfaring med psilocybin er

villige til å utsette seg for psilocybin på nytt ved å delta i en psilocybin-studie, mens pasienter med negative erfaringer mindre sannsynlig ønsker å delta i en slik studie (Aday et al., 2020). På grunn av mangelfulle opplysninger om antall ganger pasientene hadde inntatt stoffene, om hvorvidt pasientene var faste brukere av slike stoffer, samt om hvor langt tilbake i tid inntaket(ene) fant sted er det ikke mulig med nærmere vurdering av generaliserbarheten. Det synes ikke å ha vært tilstrekkelig utarbeidet kriterier for å forhindre at utvalgene skulle bli skjeve. Manglende transparens omfatter også at ikke alle studiene rapporterte om pasientenes psykiatriske sykdomslengde eller behandlingshistorikk.

En annet moment som kan bidra til forventningseffekt, er samtykke-skjema og forberedelsesmøter. De har etiske hensyn og til hensikt å formidle potensielle effekter av psilocybin og sikre at pasientene kan gi et informert samtykke til å delta i studien. Informasjonen er ofte eksplisitt og detaljerte (Sellers et al., 2018), og kan bidra til pasientenes forventninger og følgelig påvirke utfallet. Det foreligger ikke noe informasjon som tilsier at informasjonen standardisert over flere studier.

Terminologi, terapeutisk tilnærming og behandlere. Studiene varierte med hensyn til hvilke krav de stilte til behandlerne i form av formell utdanning og klinisk erfaring. Det synes ikke å foreligge en standardisering av opplæring av behandlere på tvers av de ulike studiene. Tatt i betraktning at innstilling og kontekst kan påvirke den psykedeliske opplevelsen, og at kvaliteten på opplevelsen kan påvirke kliniske utfall, er det rimelig å anta behandlere har potensial til å påvirke den psykedeliske opplevelsen. Johnson (2008) mener det er vanskelig å overvurdere betydningen av den interpersonlige atmosfæren som skapes av personalet som er tilstede. Mer omfattende informasjon om både sosial og fysisk kontekst er påkrevd for å kunne vurdere interaksjonseffekter.

Til tross en rekke likhetstrekk ved prosedyrene på tvers av alle studiene, var det store ulikheter med hensyn til terminologi for å beskrive prosedyrene. Det foreligger ingen

definisjon eller standard for hva psykedelisk-assistert psykoterapi skal inneholde (Reiff et al., 2020). Kun en av de gjennomgåtte studiene oppgav nærmere informasjon om terapeutiske tilnærming, utover å henwise til Johnson (2008) der det anbefales å innta en terapeutisk tilnærming som er støttende og ikke styrende. Dette gjenspeiler en generell trend i forskning på psykedelisk terapi. Mangel på eksplisitt informasjon om terapeutisk innhold skaper usikkerhet om betydningen (Andersen, Carhart-Harris, Nutt & Erritzoe, 2020). En vet dermed ikke om det er medikamentet, terapien eller medikamentets forsterkende innflytelse på terapien som skaper terapeutisk endring.

Begrensninger ved litteraturgjennomgangen. Flere av artiklene har overlappende forfatternavn og de samme forskningsinstituttene står bak flere studier. Dette kan indikere at det er et begrenset antall miljøer og forskere som er engasjert i temaet. Dermed er det en fare for at funnene ikke blir etterprøvd i miljøer som er mindre entusiastiske, og at tilgangen på relevant forskning blir uheldig avgrenset. For å undersøke interrater-reliabilitet, kan flere personer foreta samme litteratursøk (Svartdal, 2020). Etersom undertegnende skrev oppgaven alene, var det ikke mulig å vurdere eventuell seleksjonsbias på den måten.

Konklusjon

Studiene i litteraturgjennomgangen støtter kliniske erfaringer og fremhever lovende resultater for psilocybin-assistert psykoterapi i behandling av visse typer angst og depresjon. Studiene er imidlertid preget av en rekke metodebegrensinger, som understreker behovet for ytterligere forskning. Moderne forskning på psilocybin er i en forholdsvis tidlig fase, forskningsfeltet er komplisert, og flere av studiene kan ses som innledende («preliminary»), og synes å bære preg av manglende standardisering. Samlet sett gjør metodeutfordringene at konklusjoner om psilocybins effekt og generaliserbarhet i terapi ikke kan trekkes. Samtidig har forskningen åpnet for spennende perspektiver med hensyn til endringspotensialet som kan ligge i psykedeliske opplevelser som blir møtt på en adekvat terapeutisk måte. For å komme

videre i utforskningen er det behov for lettelser i tilgangen til å kunne forske. Da kan en håpe at fremtidige studier kan kaste mer lys over hvilke mekanismer som medierer den kliniske effekten.

Avsluttende kommentarer

Gjennomgangen av litteraturen med relevans for effekten av psilocybin-assistert psykoterapi gir grunnlag for noen refleksjoner om forskningens fokus.

Den delen av forskningen om psilocybin-assistert psykoterapi som omhandler psykoterapi, fremstår som lite utviklet. Det er lagt stor vekt på å tilpasse doseringen av psilocybin for å fremme den psykedeliske opplevelsen, mens psykoterapi-innslaget fremstår som relativt kortvarig for alle pasientene. Det er skrevet mye om pasientenes psykedeliske opplevelser, men lite om reaksjonene på selve psykoterapien. Det er lite dokumentert analyse av hvilke psykedeliske opplevelser som det er terapeutisk fruktbart å fokusere på i samtalene i etterkant. Det er videre lite dokumentert drøfting av hvilke psykoterapeutiske tilnærminger som kan tenkes å være mest effektiv i kombinasjon med psilocybin. Ingen av de refererte studiene har et design som fullt muliggjør å studere den relative effekten av psilocybin versus psykoterapi. Bruk av kontrollerte design synes primært å ha fokus på å dokumentere betydningen av psykedelika. Det synes heller ikke å være utforsket om hvorvidt bearbeidingen i etterkant tilfører noe i tillegg til medikasjonsfasen.

Samlet fremstår et bilde av forskningen som ensidig ved at fokuset i hovedsak er konsentrert omkring betydningen av psilocybin for å oppnå terapeutisk endring. Et tilsvarende bilde får en gjennom kvalitative studier, metaanalyser, systematiske review og fenomenologiske studier (Belser et al., 2017; Swift et al., 2017; Vargas, Luis, Barroso, Gallardo & Pereira, 2020; Watts, Day, Krzanowski, Nutt & Carhart-Harris, 2017). Mens design for å sikre indre validitet er lite vektlagt, er beskrivelse av de psykedeliske erfaringenes betydning for pasientenes forsoning med sykdom og død, mer vektlagt. Skal

psykoterapi-betydningen bli grundigere utforsket, fortøner det seg som at øvrige forskningsmiljøer med kompetanse i psykoterapiforskning bør delta i utforskningen av psilocybin-assistert psykoterapi, i tillegg til miljøene med spesielt engasjement i å utforske effekten av psykedelika.

En mulighet som bør utforskes er om pasienter med en sterk innstilling for å tolke psykedeliske opplevelser som inngang til en ny eksistensiell forståelse, har mest utbytte av samtaler som bidrar til en slik tolking. For denne gruppen av pasienter vil psykoterapi kunne være et mindre aktuelt tilbud.

Referanser

- Aday, J. S., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., Davoli, C. C., & Davis, A. K. (2020). Long-term effects of psychedelic drugs: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *113*, 179-189. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.03.017
- Agin-Liebes, G.I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponte, K. L., Guss, J., ... Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(2), 155-166. doi:10.1177/0269881119897615
- Andersen, K. A. A., Carhart-Harris, R., Nutt, D. J., & Erritzoe, D. (2020). Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *143*(2), 101-118. doi:10.1111/acps.13249
- Aveyard, H. (2014). *Doing a literature review in health and social care*. New York: McGraw-Hill Education.
- Bernstein, I. H., Rush, J., Trivedi M. H., Hughes, C. V., Macleod, L., Witte, B. P., ... Emslie, G. J. (2010). Psychometric properties of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology in Adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *19*, 185-94. doi:10.1002/mpr.321.
- Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Swift, T. C., Terrana, S., Devenot, N., Friedman, H. L., ... Ross, S. (2017). Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological analysis. *Journal of Humanistic Psychology*, *57*(4), 354–388. doi:10.1177/0022167817706884
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(3), 289–299. doi:10.1177/0269881114565144

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Therapeutic applications of classic hallucinogens.

Current Topics in Behavioral neurosciences, 36, 361-391.

doi:10.1007/7854_2016_464

Cameron, I. M, Crawford, J. R., Cardy, A. H., Toit, S., Lawton, K., Hay, S., ...Reid, I. (2013).

Psychometric properties of the quick inventory of depressive symptomatology (QIDS-SR) in UK primary care. *Journal of Psychiatric Research*, 47(5), 592-598.

doi:10.1016/j.jpsychires.2013.01.019.

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E.,

& Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408.

doi:10.1007/s00213-017-4771-x

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., .

& Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.

doi:10.1016/S2215-0366%2816%2930065-7

Carhart-Harris, R. L. & Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic

drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105-2113.

doi:10.1038/npp.2017.84

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy,

R., ...Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411.

doi:10.1056/NEJMoa2032994

Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two

receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091-1120.

doi:10.1177/0269881117725915

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

- Chi, T., & Gold, J. A. (2020). A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *Journal of the Neurological Sciences*, *411*, 1-8. doi:10.1016/j.jns.2020.116715
- Compass Pathways (2020). COMPASS Pathways receives FDA breakthrough therapy designation for psilocybin therapy for treatment-resistant depression. Hentet fra: <https://compasspathways.com/compass-pathways-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-for-psilocybin-therapy-for-treatment-resistant-depression/>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *78*(5), 481-489. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
- Earleywine, M., Ueno, L. F., Mian, M. N., & Altman, B. R. (2021). Cannabis-induced oceanic boundlessness. *Journal of Psychopharmacology*, 1-7. doi:10.1177/0269881121997099
- Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farre, M., & Torrens, M. (2019). Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Front Psychiatry*, *10*, 943. doi:10.3389/fpsy.2019.00943
- Galvao-Coelho, N. L., Marx, W., Gonzalez, M., Sinclair, J., de Manincor, M., Perkins, D., & Sarris, J. (2021). Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*, *238*, 341–354. doi:10.1007/s00213-020-05719-1
- Gasser, P., Kirchner, K., & Passie T. (2015) LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(1), 57-68. doi:10.1177/0269881114555249

- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., . . . 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*, *30*(12), 1181-1197. doi:10.1177/0269881116675513
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 71-78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
- Grof, S. (1975). *Realms of the human unconscious. Observations from LSD research*. New York: Viking Press.
- Harrop, E. N., Urquhart, G. B., Enkema, M. C., & Clifasefi, S. L. (2013). Twin studies and the heritability of substance use disorders. *Biological Research on Addiction*, *475-487*. doi:10.1016/B978-0-12-398335-0.00047-9
- Hendy, K. (2018). Placebo problems: boundary work in the psychedelic science renaissance. *Plant Medicines, Healing and Psychedelic Science*, 151-166. doi:10.1007/978-3-319-76720-8_9
- Hoffman, A. (1979). *Psychedelic reflections. LSD – My problem child*. New York: Human Sciences Press, Inc. Hentet fra: [http://cista.net/tomes/Somagetics/Lester%20Grinspoon,%20M.D.,%20James%20B.%20Bakalar,%20J.D.%20\(ed.\)%20-%20Psychedelic%20Reflections.pdf#page=25](http://cista.net/tomes/Somagetics/Lester%20Grinspoon,%20M.D.,%20James%20B.%20Bakalar,%20J.D.%20(ed.)%20-%20Psychedelic%20Reflections.pdf#page=25)
- Johnson, M. I. , Richards, W.A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(6), 603–620. doi:10.1177/0269881108093587
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot

study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983–992.

doi:10.1177/0269881114548296

Johnstad, P. G. (2019). A dangerous method? Psychedelic therapy at Modum Bad, Norway, 1961-1976. Hentet fra:

https://www.researchgate.net/publication/331210935_A_dangerous_method_Psychedelic_therapy_at_Modum_Bad_Norway_1961-1976

Krebs, T. S., & Johansen, P. O. (2013). Over 30 million psychedelic users in the United States. *F1000Research*, 2(98). doi:10.12688/f1000research.2-98.v1

Kulseth, M. (2015, 20. november). Fleinsopp kan bli godkjent til medisinsk bruk i Norge.

Aftenposten. Hentet fra <https://www.aftenposten.no/amagasinet/i/IKEE/fleinsopp-kan-bli-godkjent-til-medisinsk-bruk-i-norge>.

Kvam, T. M., Stewart, L. H., & Andreassen, O.A. (2018). Psykedeliske stoffer i behandling av angst, depresjon og avhengighet. *Tidsskriftet den Norske Legeforening*, 137(18).

doi:10.4045/tidsskr.17.1110.

legemiddeloven (1992). Lov om legemidler m.v. (LOV-1992-12-04-132). Hentet fra

<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1992-12-04-132>

Legemiddelhandboka (2015). L5.3.1.2 Escitalopram. Sist endret: 14.06.2018. Hentet fra:

<https://legemiddelhandboka.no/L5.3.1.2/Escitalopram>

Lunde, A. F., Bamle, P., & Wang, K. E. (2020, 10 januar). Fikk avslag fra legemiddelverket.

Morgenbladet. Hentet fra:

<https://www.morgenbladet.no/aktuelt/forskning/2020/01/10/fikk-avslag-fra-legemiddelverket/>

Lyvers, M. (2016). Lysergic acid diethylamide and mystical Experiences. I V. R. Preedy

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

- (red), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 835-845. San Diego: Academic Press. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
- Martins, S. S., Lee, G. P., Sanchez, Z. M., Harrell, P., Ghandour, L. A., & Storr, C. L. (2013). Hallucinogens. *Principles of Addiction, 1*, 699-709. doi: 10.1016/B978-0-12-398336-7.00071-1
- MacLean, K. A., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1453–1461. doi:10.1177/0269881111420188
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735–1740. doi:10.4088/jcp.v67n1110
- Narkotikaforskriften (2013). Forskrift om narkotika (FOR-2013-03-05-1461). Hentet fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2013-02-14-199?q=psilocybin>
- Nichols D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181. doi:10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. doi:10.1124/pr.115.011478
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of Antibiotics*, 73(10), 679-686. doi:10.1038/s41429-020-0311-8
- NOU 2003: 33. (2003). *Granskning av påstander om uetisk medisinsk forskning på mennesker— En granskning av påstander om uetisk medisinsk forskning med LSD, elektroder og radioaktiv stråling på mennesker i Norge i perioden 1945 – 1975*. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet.

PSILOCYBIN-ASSISTERT PSYKOTERAPI - EN LITTERATURGJENNOMGANG

Nutt, D. J., King, L. A., & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376(9752), 1558-1565. doi:10.1016/s0140-6736(10)61462-6

Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418-434. doi:10.1124/pr.115.011478

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. *British Medical Journal*, 372(71), 1-9. doi:10.1136/bmj.n71

Pedersen, W. (2020). Møtet med det hellige: bruk av LSD, fleinsopp og andre psykedeliske stoffer. *Tidsskrift for Samfunnsforskning*, 61(4), 372-388. doi:10.18261/issn.1504-291X-2020-04-03

Peredy, T., & Bradford, H. (2014). Mushroom, Psilocybin. In P. Wexler (red.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, 418-419. Oxford: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00759-4

Pollan, M. (2018). *Psykedelisk renessanse* (1.utg.). Oslo: Flux Forlag.

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., ... McDonald, W. M. (2020). Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391-410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035

Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2017). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in Pharmacology*, 8(974). doi:10.3389/fphar.2017.00974

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... 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*, 30(12), 1165-1180.

doi:10.1177/0269881116675512

Ruck, C. A. P., & Staples, D. (1994). The world of classical myth: gods and goddesses; heroines and heroes. Hentet fra:

https://web.archive.org/web/20120415105236/http://csp.org/chrestomathy/world_of.html

Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200-218.

doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.040

Schenberg, E. E. (2018). Psychedelic-assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 733.

doi:10.3389/fphar.2018.00733

Sellers, E. M., Romach, M. K., & Leiderman, D. B. (2018). Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology*, 142, 116-134.

doi:10.1016/j.neuropharm.2017.11.029

Statens legemiddelverk (2020). *Klinisk utprøving av legemidler*. Hentet fra

<https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving>

Svartdal, F. (2019, 19. desember). Forventning (psykologi). I *Store norske leksikon*. Hentet fra https://snl.no/forventning_-_psykologi

Svartdal, F. (2020, 3. april). Reliabilitet. I *Store norske leksikon*. Hentet fra

<https://snl.no/reliabilitet>

Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS one*, 7(2).

doi:10.1371/journal.pone.0030800

Swift, T. C., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Devenot, N., Terrana, S., Friedman, H. L., ...

Ross, S. (2017). Cancer at the dinner table: experiences of psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of cancer-related distress. *Journal of Humanistic Psychology, 57*(5), 488-519. doi:10.1177/0022167817715966

Uman, L. S. (2011). Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 20*(1), 57–59.

Vargas, A. S., Luis, A., Barroso, M., Gallardo, E., & Pereira, L. (2020). Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases- a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Biomedicines, 8*(9).

doi:10.3390/biomedicines8090331

Wasson, G. R. (1957, 10. juni). Seeking the magic mushroom. *Life Magazine*. Hentet fra:

<http://www.imaginaria.org/wasson/life.htm>

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Humanistic Psychology, 57*(5), 520-564.

doi:10.1177/0022167817709585

Zhang, W. Y., Zhao, Y. J., Zhang, Y., He, F., Pan, H. Q., Cheung, T., . . . Xiang, Y. T. (2020).

Psychometric properties of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (QIDS-SR) in depressed adolescents. *Front Psychiatry, 11*, 598-609.

doi:10.3389/fpsy.2020.598609