OM HVORDAN ÉN DOSIS AF ET KLASSISK PSYKEDELISK STOF KAN HAVE LANGVARIGE VIRKNINGER
af Gitte Moos Knudsen

Gitte Moos Knudsen er en dansk neurolog og professor, som gennem hele sin karriere har beskæftiget sig med hjernens fysiologi, hjerneskanninger af raske og patienter med hjernesygdomme og med forskning i, hvordan lægemidler påvirker hjernen. Gitte leder en stor, multidisciplinær hjerneforskningsgruppe ved Københavns Universitetshospital, Rigshospitalet og har gennemført en række studier af, hvordan psykedelika påvirker hjernen både akut og længere tid efter man har fået stoffet.

De serotonerge klassiske psykedelika inkluderer stoffer, der stimulerer hjernens serotonin 2A-receptorer (5-HT2AR), som er rigt repræsenteret i hjernen (Fig. 1). Det drejer sig om fx LSD, psilocybin og DMT (ayahuasca). De akutte virkninger efter indtagelse af disse psykedeliske stoffer er velkendte, men på det seneste har man også i mindre kliniske studier med især psilocybin, den psykoaktive bestanddel i 'magic mushrooms', set lovende virkning til behandling af angst og depression. En helt unik egenskab ved psykedeliske stoffer er, at indtagelse af blot en enkelt psykedelisk dosis har langvarige effekter på fx personlighed i form af større 'Åbenhed' (se forklaring på næste side) og lindring af depressive symptomer. Vi kender ikke andre lægemidler, der så gennemgribende er i stand til at ændre hjernen i en positiv retning. Nærværende artikel opridser vores aktuelle viden om, hvilke adfærdsmæssige, biokemiske, billedmæssige og elektrofysiologiske data der understøtter, at disse unikke og langtrækkende effekter på menneske-hjerne og sind er baseret på neural plasticitet, dvs. hjernens evne til at ændre sig. Til sidst gennemgås, hvilke forskningsspørgsmål der udestår, og hvis besvarelse kan hjælpe med at forstå de slående langsigtede effekter efter indtagelse af en enkelt (eller få) psykedeliske doser. Bidraget er en forkortet dansk udgave af den engelske oversigtsartikel af samme forfatter.[1]

INDLEDNING

Et unikt og karakteristisk træk ved klassiske psykedeliske midler er, at indtagelse af kun en enkelt psykedelisk dosis er forbundet med langvarige virkninger hos mennesker (dvs. virkninger af ugers til års varighed).

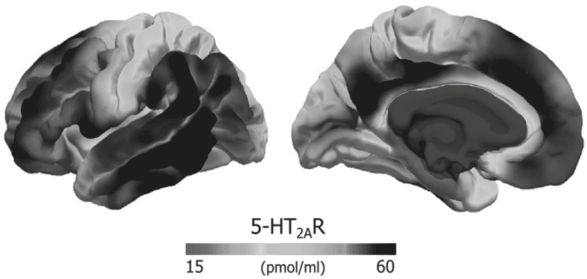

Fig. 1. Hjernens forekomst af 5-HT2AR, målt med positron emissions-tomografiskanning (PET).[2]

Det kan omfatte effekter på adfærd, holdninger, værdier og personlighed, dvs. elementer af et menneskes individualitet, som ellers normalt betragtes som relativt stabile gennem voksenlivet. Virkningerne ses ikke kun hos raske personer, men også hos patienter diagnosticeret med forskellige neuropsykiatriske lidelser, især depression og angst. Sidstnævnte kan opleve forbedring af deres depression og angst. Effekterne gennemgås i detaljer nedenfor, hvor akutte virkninger defineres som dem, der er til stede, mens lægemidlet stadig er i blodet, og langtidsvirkninger er dem, der kan ses efter 1 uge eller senere.

I en opfølgningsundersøgelse af 247 personer mindst ti år efter de havde indtaget LSD, fandt man, at indtag var forbundet med positive personlighedsændringer, uanset om LSD blev taget med eller uden psykoterapi, men sjovt nok kun hos de 23 %, der efterfølgende brugte LSD igen.[3] I en mindre, men bedre kontrolleret, undersøgelse af 16 raske personer, der blev fulgt op efter 12 måneder, fandt man ingen ændringer i personligheden.[4] I et andet opfølgningsstudie af 52 raske deltagere, der aldrig før havde prøvet psykedelika, og som gennemgik op til fire sessioner med varierende doser af psilocybin, så man en stigning i personlighedstrækket 'Åbenhed' både 1-2 måneder og 14 måneder efter.[5] I en undergruppe heraf rapporterede forsøgspersonerne også positive ændringer i holdninger, humør og adfærd 14 måneder senere, hvilket blev bekræftet af venner og familie. Desto højere dosis, desto større positive effekter,[6] og dette er siden blevet bekræftet i flere andre undersøgelser,[7] herunder et stort webbaseret studie, der involverer forskellige psykedelika.[8] Observationen af langvarige effekter på 'Åbenhed' efter en enkelt dosis psilocybin hos raske personer er efterfølgende blevet bekræftet, bl.a. i et dansk studie.[9] Sammenlignet med placebo øger psilocybin også mindfulness, altså evnen til at fordybe sig i nuet, og forbedrer psykosocial funktion, når man måler 3-4 måneder efter.[10]

Ses de samme effekter på personlighed og velvære med andre klassiske psykedelika end psilocybin? Her findes der færre, men dog et par systematiske, studier. I et placebokontrolleret studie med 20 raske frivillige var personlighedstrækket 'Åbenhed', karakteriseret ved kreativitet og fleksibilitet, signifikant øget 2 uger efter LSD,[11] mens man i et lignende forsøg med 16 raske individer ikke kunne påvise nogen sikre ændringer i 'Åbenhed', hverken en eller 12 måneder efter LSD.[4] Men i sidstnævnte undersøgelse fandt man faktisk mere positive holdninger til livet og/eller sig selv, bedre humør og social funktion, positive adfærdsændringer og bedre trivsel/livstilfredshed efter både 1 og 12 måneder.[4] Indtagelse af ayahuasca (bestående af N,N-Dimethyltryptamin (DMT) og en monoaminoxidasehæmmer) synes umiddelbart også at have mindre effekter på personligheden; 'Åbenhed' 3 uger efter indtagelse steg kun i et af to forsøg,[12] men i forhold til baseline forbedredes følelsesmæssige og kognitive processer; det holdt i hvert fald op til 4 uger efter.[13,14] Det skal nævnes, at nogle af de ovennævnte studier blot observerede effekterne, og de var langtfra alle placebokontrollerede. Når det drejer sig om psykedelisk forskning, er der naturligvis en særlig udfordring med at blinde studiedeltagerene, som ofte er forudindtagede over for brug af psykedeliske midler. De psykologiske effekter af psykedelika i raske kontroller og patientgrupper blev for nylig vurderet i en systematisk gennemgang og meta-analyse,[15] som fastslog, at der er et behov for omhyggelige, placebokontrollerede randomiserede forsøg med mange deltagere.

I betragtning af at moderat-høje doser af psilocybin er nødvendige for at fremkalde varige ændringer i personlighed og humør, betyder indholdet af oplevelsen så noget? Altså, er den psykedeliske oplevelse i sig selv en forudsætning for langsigtede effekter?

Et i den henseende vigtigt bidrag kom fra et studie, hvor det blev bemærket, at hos deltagere, der havde såkaldte 'mystiske' oplevelser under deres psilocybin-session, var 'Åbenhed' højere end før sessionen, og dette i mere end et år efter sessionen. Sådanne 'mystiske' oplevelser er karakteriseret ved bl.a. oplevelse af at blive ét med omgivelserne, ophævelse af selvet og af en universal forbundethed til omverdenen. Interessant nok fandt man også, at ændringen i 'Åbenhed' var korreleret til intensiteten af den 'mystiske' oplevelse.[5] Der er også noget, der tyder på, at omfanget af en mystisk oplevelse korrelerer med de terapeutiske (dvs. rygestop) virkninger hos rygere[16] og med mindsket angst og depression hos cancerpatienter i slutstadiet af sygdommen.[17–19] Sådanne 'mystiske'

oplevelser omfatter oplevelse af dyb enhed med alt, hvad der eksisterer, en følelse af helligdom, af sand indsigt på et grundlæggende niveau, dybfølt glæde, transcendens af tid og rum og af, at man har svært ved at sætte ord på oplevelsen. Man kan forsøge at måle graden af en mystisk oplevelse med forskellige versioner af *Mystical Experience Questionnaire (MEQ),* udviklet og valideret ud fra psilocybin-sessioner.[20] Vi har i vores undersøgelser fundet, at personer med en psilocybin-fremkaldt mystisk oplevelse (det fik omtrent halvdelen af dem) også har en tendens til at have en mystisk oplevelse, når sessioner gentages senere (upubliceret observation). Disse såvel som andre observationer har medført, at man har opsat en funktionel neural model af mystisk erfaring.[21]

Et andet spørgsmål er, om disse psykedelika-fremkaldte effekter på personlighed og humør hos raske personer har sammenhæng med de terapeutiske virkninger, der ses hos patienter med depression eller angst. Visse ting understøtter dette synspunkt: Hos 20 patienter med moderat eller svær, unipolær, behandlingsresistent depression (TRD) førte psilocybin (10 og 25 mg med en uges mellemrum), målt tre måneder efter til en stigning i 'Åbenhed' og en stigning i ekstraversion;[22] denne observation skal ses i lyset af observeret stigning i neuroticisme og fald i ekstraversion fundet hos patienter med sæsonbestemt affektiv lidelse, når man sammenligner deres deprimerede tilstand med deres symptomfrie tilstande.[23] Den psilocybin-associerede stigning i 'Åbenhed' kan således udgøre en effekt, der svarer til den antidepressive effekt af psykedelisk terapi. Kognitiv fleksibilitet, bredt defineret som evnen til adaptivt at skifte mellem forskellige problemløsninger som reaktion på skiftende krav, er en kerneegenskab ved åbenhed[24] og er ofte svækket ved svær depressiv lidelse (MDD). Det har faktisk vist sig, at patienter med MDD, der behandles med psilocybin, har øget kognitiv fleksibilitet i mindst 4 uger efter.[25]

Psykedelisk terapi til psykiatriske lidelser er også unik ved, at virkningerne er øjeblikkelige efter den første session, og i det omfang der er opfølgningsdata ud over 6-12 måneder, kræver det ikke (altid) yderligere sessioner for at opretholde effekten ud over det. I en nylig gennemgang af 10 uafhængige psykedelisk-assisterede behandlingsforsøg (7 med psilocybin, 2 med ayahuasca og en med LSD), inklusive patienter med angst, depression, tvangslidelser eller stofmisbrugslidelser, så de terapeutiske virkninger ud til at være langvarige (3 uger - 6 måneder) efter kun 1 til 3 behandlingssession(er).[26] Der er kun få data på, hvordan det

ser ud på længere sigt. Nye undersøgelser tilføjes løbende, fx viser en nylig undersøgelse, hvor ayahuasca blev givet til patienter med depression, gavnlige effekter, der varer i mere end et år.[27]

DYREFORSØG

Hvordan kan man overhovedet undersøge, om dyr får en psykedelisk oplevelse, og om de også har langvarige effekter på personlighed og humør? Det kunne være emnet for en helt anden artikel, men det rækker her at sige, at man hos forsøgsdyr kan observere, at psykedelika i de rette doser udløser en særlig adfærd hos dyret, som kaldes *head twitch response* (HTR), og som består i, at dyret ryster sit hoved rytmisk og hurtigt. Fremkomst af HTR hos forsøgsdyr antages almindeligvis at betyde, at stoffet også har akutte psykedeliske effekter hos mennesker. Generelt kræver det dog større psykedeliske doser pr. kropsvægt at udløse HTR hos dyr. Vi ved, at intensiteten af den psykedeliske oplevelse hos mennesker hænger direkte sammen med, hvor meget af stoffet der er bundet til hjernens 5-HT2AR. Intensiteten hænger også sammen med, hvor meget stof der er i blodet[28] (Fig. 2). Derfor har vi tidligere foreslået, at man for at sammenligne dyrs adfærd med de psykedeliske effekter hos mennesker[29] bør bruge doser, der også er forbundet med omkring 60-70 % 5-HT2AR-binding.

Forskerne er i dag meget optaget af at forstå den neurobiologiske mekanisme bag den helt usædvanlige langsigtede virkning af klassiske psykedelika. Hidtil er det meste blevet undersøgt i dyreforsøg, som gennemgået i fx de Vos et al., (2021),[30] men resultaterne peger på, at psykedeliske stoffer inducerer molekylære og cellulære tilpasninger relateret til

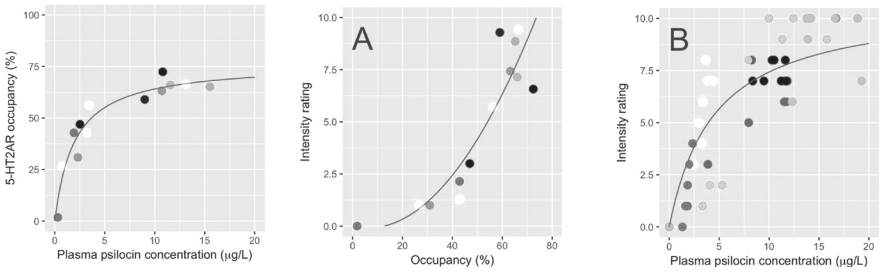

Fig. 2. Sammenhængen mellem hjernens 5-HT2AR-okkupans og plasmakoncentration af psilocin (til venstre), mellem intensiteten af den psykedeliske oplevelse og okkupansen (A) samt mellem intensiteten og plasmakoncentration af psilocin (B).[28]

neuroplasticitet, og at disse formentligt forekommer parallelt med og potentielt underliggende de kliniske virkninger af psykedelika. Epigenetik er betegnelsen for at ændringer i aflæsningen af DNA-koden resulterer i et ændret produkt. Et relevant spørgsmål er, om epigenetisk drevne, ændringer i synaptisk plasticitet er det mekanistiske substrat for psykedeliske langvarige handlinger hos mennesker; data om dette emne begynder også at dukke op.[31]

Den resterende del af denne gennemgang vil omhandle, hvordan virkningerne af psykedelika på den neuroplasticitet, der er målt i dyreforsøg, kan testes på mennesker. I forhold til dyreforsøg er det jo mere begrænset, hvilke metoder man har til rådighed til at studere molekylær, strukturel eller funktionel neuroplasticitet hos mennesker, men indikationerne for, at neuroplastiske effekter finder sted og potentielt forklarer nogle af de gavnlige virkninger hos mennesker, findes opsummeret nedenfor.

MÅLINGER AF NEUROPLASTICITET I BLOD

Molekylære ændringer som en del af neuronal plasticitet (signalveje, genekspression og proteinsyntese) er vanskelige at vurdere i den levende menneskehjerne, men *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) er et protein, som generelt fremmer hjernens plasticitet. BDNF eller andre neurotrofiske faktorer kan måles i blodet, enten i fuldblod eller den del af blodet, der er tilbage, når blodcellerne har fået lov til at bundfælde sig (serum).[32] Plasma- og cerebrospinalvæske-BDNF hos mennesker anses på den anden side for at være for lav til at kunne bestemmes pålideligt, og der mangler stadig at blive påvist en sammenhæng mellem blod- og hjerne-BDNF hos mennesker. Man har dog på tværs af dyrearter set, at perifere mål for BDNF er repræsentative for BDNF i hjernevæv,[33] hvilket støtter brugen af serum eller fuldblods-BDNF som et udtryk for hjerne-BDNF-niveauer.

BDNF i serum eller blod er lavere hos patienter med depression,[34] og de fleste undersøgelser viser, at behandling i flere uger med selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI'er) øger serum-BDNF,[35-37] hvilket er i tråd med hypotesen om, at SSRI'er også virker gennem neuroplastiske ændringer. Hvordan ændrer BDNF sig så efter indtagelse af klassiske psykedelika? Det er mindre velundersøgt. To undersøgelser undersøgte de akutte virkninger af LSD på BDNF: Når lave doser af LSD (5, 10 og 20 µg) blev givet til raske frivillige, steg plasma-BDNF efter 4 timer (5

µg) og 6 timer (5 og 20 µg) sammenlignet med placebo.[38] Ved høje doser af LSD (200 µg) sås plasma-BDNF-niveauer at være øget op til 12 timer.[39] Begge disse undersøgelser analyserede imidlertid BDNF i plasmaprøver, hvilket som ovenfor nævnt anses for at være suboptimalt, da de lave niveauer gør det vanskeligt at måle nøjagtigt, og selv en mindre lækage fra blodpladerne kan forstyrre målingen. En enkelt dosis ayahuasca øgede serum-BDNF-niveauer 48 timer efter sammenlignet med en placebogruppe og hos både raske og patienter med behandlingsresistent depression.[40]

Så selvom der er nogle studier, der støtter, at perifer BDNF øges op til 12 timer efter LSD og 48 timer efter ayahuasca, er BDNF's eventuelle rele-vans for fremkomsten af langsigtede effekter på personlighed og humør stadig uklar. Det er også ukendt, hvor længe efter den psykedeliske dosis blod-BDNF forbliver øget.

MOLEKYLÆR, STRUKTUREL OG FUNKTIONEL NEUROPLASTICITET: BILLEDDANNENDE UNDERSØGELSER

Positron Emission Tomography (PET)

De klassiske psykedeliske stoffer LSD, psilocin og DMT (den psykedeliske komponent af ayahuasca) binder sig også til andre receptorer end 5-HT2AR.[41] Det er dog sikkert, at det er nødvendigt at stimulere hjernebarkens 5-HT2AR, for at den psykedeliske oplevelse kan opstå, fordi blokering af 5-HT2A/5-HT2C-receptorer med 5-HT2AR-antagonisten ketanserin modvirker stort set alle de subjektive virkninger af efterfølgende indgivet psilocybin, LSD og DMT hos mennesker,[42] og der er en tæt sammenhæng mellem plasma-psilocin, graden af hjernens 5-HT2AR-okkupans målt med PET og den subjektive intensitet af den psykedeliske oplevelse.[28] Dette betyder, at måling af plasma-psilocinkoncentrationer kan give et godt estimat af hjernens 5-HT2AR-okkupans, hvorved man bedre kan sammenligne effekter på tværs af individer.[43]

Den psykedeliske oplevelse har jo forskellig varighed, alt efter hvilket stof det drejer sig om. DMT varer fx kort tid, men LSD noget længere. Betyder varigheden af den psykedeliske oplevelse noget for de langvarige effekter – og dermed også for de terapeutiske effekter? Man ved det faktisk ikke. Som ovenfor nævnt er en af de vigtigste langvarige effekter af psykedelika, at raske personer scorer højere på personlighedstrækket 'Åbenhed'. Det svarer muligvis til den terapeutiske effekt, der ses hos personer med eksempelvis depression. Det er derfor interessant, at vi

med PET-skanninger har set, at hjernens 5-HT2AR-mængde er omvendt forbundet både med varigheden af den psykedeliske oplevelse og med graden af den 'mystiske' oplevelse;[44] jo flere 5-HT2AR, desto kortere er varigheden af den psykedeliske oplevelse. Det kan betyde, at individuelle forskelle i, hvor meget 5-HT2AR man har i hjernen, kan gøre én mere tilbøjelig til at opnå positive/terapeutiske effekter af psykedelika. Vi ved også, at personer, der hyppigt har anvendt psykedelika, har højere score på 'Åbenhed' sammenlignet med både MDMA-brugere og ikke-forbrugende kontroller.[45] Regelmæssig brug af psykedelika er også forbundet med lavere 5-HT2AR i hjernen, end hvis man ikke bruger psykedelika.[46] Vi kan dog ikke være sikre på, om det skyldes, at psykedelika-brugere fra start af har flere 5-HT2AR, eller om receptoren nedreguleres, hvis den stimuleres igen og igen. Med andre ord: Er psykedelika-brugere mere tilbøjelige til at bruge psykedeliske midler på grund af deres lavere 5-HT2AR, eller nedreguleres 5-HT2AR som reaktion på brugen af psykedelika? En ny dansk undersøgelse understøtter det sidste: En enkelt psilocybindosis fører til øget mindfulness (og 'Åbenhed') 3 måneder senere, og forud for dette sker der et tilsvarende fald i hjernens 5-HT2AR.[9]

Strukturel magnetisk resonans (MR)-skanning

Ved hjælp af MR-skanninger kan man måle størrelsen af hjernens forskellige dele, og ændringer i hippocampus' volumen tages ofte som udtryk for hjernens neuroplasticitet. I en sammenfatning af 32 MR-stu-dier påviste McKinnon et al.,[47] at en del, men ikke alle, studier har vist, at patienter med MDD har skrumpning af hippocampus. Det er veldokumenteret, at når man behandler patienter med elektrokonvulsiv terapi (elektrochok), ses nogle uger efter en stigning i hippocampus-volumen; dette er dokumenteret i en analyse af 17 studier.[48,49] Men vi mangler nogle studier om de langsigtede virkninger af psykedelisk terapi på hippocampus-volumen hos patienter med MDD og hos raske kontroller.

Løsning af opgaver i MR-skanneren
– funktionel magnetisk resonansbilleddannelse (fMRI)

En del fMRI-studier har undersøgt, hvordan hjernen reagerer på at udsættes for forskellige stimuli eller opgaver, når man er under akut påvirkning af psykedelika,[50] men kun få har foretaget opfølgende undersøgelser eller relateret resultaterne til langsigtede effekter. I et mindre studie fMRI-skannede man raske frivillige dagen før, en uge efter og en måned

efter en 25 mg psilocybin-dosis.[7] Man undersøgte, hvordan hjernen reagerede på forskellige ansigtsudtryk. En uge efter psilocybin-indtagelse reagerede hjernens frygtcenter (amygdala) mindre end før, når den så negative ansigtsudtryk (vrede eller bange ansigter), hvorimod hjernen reagerede mere på glade ansigtsudtryk. En måned efter psilocybin var hjernens reaktionsmønster på negative ansigter tilbage til før-niveauet, mens den stadig reagerede mere på positive stimuli. Det er spændende at se, om disse resultater kan bekræftes i større studier, og om man evt. kan anvende fMRI som en biomarkør for neuroplastiske effekter.

Funktionelle hjerneforbindelser (rsFC)

Når man er vågen og ikke foretager sig noget særligt andet end blot at lade tankerne vandre, kan man med MR-skanninger måle, at de af hjernens centre, der er særligt forbundet, svinger i takt.[51] Man kalder teknikken for rsFC *(resting state functional connectivity)*. De seneste år er der udviklet en lang række nye metoder til at analysere rsFC fra patienter og raske kontroller før, under og efter psykedeliske sessioner. De mange nye metoder gør det svært at sammenligne på tværs af studierne og især at se, om det er muligt at efterprøve fundene. Som vi nyligt viste,[52] har 24 ud af 42 offentliggjorte rsFC-studier kun brugt to ud af 17 eksisterende datasæt. De fleste undersøgelser er foretaget i den akutte eller subakutte psykedeliske fase, men vi vil jo gerne vide, om eventuelle ændringer er vedvarende.

Noget findes der dog. En enkelt dosis psilocybin er påvist at have varige virkninger på rsFC hos raske: Antallet af forbindelser på tværs af hjernen steg fra baseline til 1 uge og 1 måned efter psilocybin.[7] Der er også evidens for, at rsFC er øget 24 timer efter indtagelse af ayahuasca.[53] En anden undersøgelse viser, at 1 uge og 3 måneder efter en psilocybin-session forbliver rsFC i et bestemt hjernenetværk (det udøvende kontrolnetværk) lavere sammenlignet med før psilocybin,[54] og ændringer i hjernenetværkene svarede til både plasma-psilocinniveau og den psykedeliske intensitet. I fremtiden kan det være værdifuldt at undersøge rsFC i større studier med flere deltagere (både MDD-patienter og kontroller) samt med et batteri af analysemetoder, så man kan være sikker på at genfinde de samme fund. Ligesom for fMRI vil det være interessant at se, om rsFC repræsenterer en mere stabil biomarkør for neuroplastiske effekter.

SAMMENFATNING OG FREMTIDIG FORSKNING

Som det tydeligt fremgår af ovenstående, er der betydelige huller i vores viden, som skal dækkes, før man med sikkerhed kan fastslå sammenhængen mellem eksponering for en enkelt dosis af et klassisk psykede-lisk stof og langsigtede gavnlige/terapeutiske virkninger. Dette gælder både for raske mennesker og for patienter med hjernesygdomme. Det skal også bemærkes, at neuroplasticitet i sig selv ikke altid er gavnlig. Fx er det væsentligt, at nerveceller, der ikke anvendes og dermed er irrelevante, ikke får mulighed for at vokse.

Der er for det første behov for større, placebokontrollerede lodtrækningsforsøg, hvor man undersøger personlighed og andre langsigtede effekter med flere målinger og over mindst 12 måneder. Studierne bør omfatte en omhyggelig vurdering af de kvalitative aspekter af den psykedeliske oplevelse, og blodets indhold af det psykedeliske stof skal måles under hele sessionen for at sikre, at man kan sammenligne effekterne mellem personerne. I sådanne studier skal det undersøges, om serum-BDNF (og potentielt andre neurotrofiske faktorer) øges efter psykedeliske lægemiddeldoser. Forholdet mellem den tidsmæssige profil af serum-BDNF inden for den første uge efter eksponering og langtidsvirkninger skal også fastlægges. Man kan også måle, hvordan andre signalstoffer i hjernen, ændringer i hjernevolumen, fMRI og rsFC er forbundet i forhold til såvel kort- som langtidsvirkende klassiske psykedelika. Fælles for mange af de punkter, der rejses ovenfor, er, at viden om den tidsmæssige profil af de forskellige tiltag kan skabe et mere fuldstændigt billede af, hvad der skal til for at fremkalde effekter, der varer i måneder eller mere. Dette kan hjælpe os med at skabe grobund for at lave testbare hypoteser om mekanismerne. Er det neuroplastiske ændringer, der ligger bag effekterne? Eller er der et kritisk tidsvindue af en vis varighed, hvor det er nødvendigt, at visse fænomener finder sted (fx stigning i BDNF, mystisk oplevelse, ændringer i rsFC-opløsning, nedsat 5-HT2AR i hjernen osv.)? Og vil korttidsvirkende klassiske psykedelika, fx psilocin indgivet i en blodåre, virke lige så godt som langtidsvirkende, fx LSD, som kan spises?

Vi ved nu, at der er en tæt sammenhæng mellem koncentrationen af psilocin i blodet, hjernens 5-HT2AR-okkupans og intensitet af den psykedeliske oplevelse. Men de tilsvarende sammenhænge skal også etableres for andre psykedeliske stoffer, fx LSD og DMT. Dette ville sikre, at forskellige psykedeliske stoffer sammenlignes med samme 5-HT2AR-okkupans. Sådanne undersøgelser kunne også hjælpe med at afklare, om

forskellige psykedeliske stoffer har samme effekt ved sammenlignelig okkupans, da agonister kan have forskellig effekt eller forskellig funktionel selektivitet. Det vil også være interessant at se, om mængden af kontaktpunkter mellem nervecellerne, målt med såkaldte SV2A-markører og PET, øges som reaktion på klassiske psykedelika.

Den individ-afhængige forskel i, hvordan psykedeliske stoffer virker på en, hvad angår kvalitative aspekter af oplevelsen (fx mystisk oplevelse) såvel som 'Åbenhed', er spændende, og det skal fastslås, om disse træk bidrager til, hvilke forventninger den pågældende har til virkningerne.

Konklusivt er der mange flere forskningsspørgsmål at besvare, før vi kan sige, om de spændende observationer, man har gjort i dyreforsøg, også gør sig gældende hos mennesker. Her har man fundet tegn på, at psykedelika udvirker neuroplastiske ændringer, men vi ved ikke, om de samme mekanismer også er i spil hos mennesker. Vi ved heller ikke endnu, om det er neuroplastiske ændringer i hjernen, som er ansvarlige for gavnlige og terapeutiske virkninger af psykedelika.

S.J. (2022). Therapeutic (Sub)stance: Current practice and therapeutic conduct in preparatory sessions in substance-assisted psychotherapy-A systematized review. *J Psychopharmacol. 36*(11), 1191-1207. https://doi.org/10.1177/02698811221127954

83. Beckman, M., Poulsen, S., Doss, M., & Stenbæk, D.S. (2023). Editorial: The psychotherapeutic framing of psychedelic drug administration. *Front Psychol. 14*, 1121234. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1121234

84. Posner, J., Hellerstein, D.J., Gat, I., Mechling, A., Klahr, K., Wang, Z., McGrath, P.J., Stewart, J.W., & Peterson, B.S. (2013). Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia. *JAMA Psychiatry. 70*(4), 373-82. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.455

85. Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C.H., Cipriani, A., & Furukawa, T.A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry. 19*(1), 92-107. https://doi.org/10.1002/wps.20701

86. Hovmand, O.R., Poulsen, E.D., Arnfred, S., & Storebø, O.J. (2023). Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 37(7), 649-659. https://doi.org/10.1177/02698811231180276

OM HVORDAN ÉN DOSIS AF ET KLASSISK PSYKEDELISK STOF KAN HAVE LANGVARIGE VIRKNINGER
af Gitte Moos Knudsen

1. Knudsen, G. M. (2023). Sustained effects of single doses of classical psychedelics in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *48*(1), 145–150. https://doi.org/10.1038/s41386-022-01361-x

2. Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Hojgaard, L., Fisher, P. M., Svarer, C., Greve, D. N., & Knudsen, G. M. (2017). A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *J.Neurosci.*, *37*(1), 120–128.

3. McGlothlin, W. H., & Arnold, D. O. (1971). LSD revisited. A ten-year follow-up of medical LSD use. *Archives of General Psychiatry*, *24*(1), 35–49. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750070037005

4. Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, *235*(2), 535–545. https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3

5. 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. *J Psychopharmacol.*, *25*(11), 1453–1461

6. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*, *218*(4), 649–665

7. Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci.Rep.*, *10*(1), 2214-

8. Kettner, H., Rosas, F. E., Timmermann, C., Kärtner, L., Carhart-Harris, R. L., & Roseman, L. (2021). Psychedelic Communitas: Intersubjective Experience During Psychedelic Group Sessions Predicts Enduring Changes in Psychological Wellbeing and Social Connectedness. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 623985. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623985

9. Madsen, M. K., Fisher, P. M., Stenbaek, D. S., Kristiansen, S., Burmester, D., Lehel, S., Palenicek, T., Kuchar, M., Svarer, C., Ozenne, B., & Knudsen, G. M. (2020). A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT2A receptor binding. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, *33*, 71–80.

10. Smigielski, L., Kometer, M., Scheidegger, M., Krähenmann, R., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2019). Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Scientific Reports*, *9*(1), 14914. https://doi.org/10.1038/s41598-019-50612-3

11. Lebedev, A. V., Kaelen, M., Lövdén, M., Nilsson, J., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2016). LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3203–3213. https://doi.org/10.1002/hbm.23234

12. Mendes Rocha, J., Rossi, G. N., Osório, F. L., Bouso Saiz, J. C., Silveira, G. D. O., Yonamine, M., Crevelin, E. J., Queiroz, M. E., Cecílio Hallak, J. E., & Dos Santos, R. G. (2021). Effects of Ayahuasca on Personality: Results of Two Randomized, Placebo-Controlled Trials in Healthy Volunteers. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 688439. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.688439

13. Mason, N. L., Mischler, E., Uthaug, M. V., & Kuypers, K. P. C. (2019). Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being. *Journal of Psychoactive Drugs*, *51*(2), 123–134. https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1580804

14. Uthaug, M. V., van Oorsouw, K., Kuypers, K. P. C., van Boxtel, M., Broers, N. J., Mason, N. L., Toennes, S. W., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2018). Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology*, *235*(10), 2979–2989. https://doi.org/10.1007/s00213-018-4988-3

15. Goldberg, S. B., Shechet, B., Nicholas, C. R., Ng, C. W., Deole, G., Chen, Z., & Raison, C. L. (2020). Post-

acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *50*(16), 2655–2666. https://doi.org/10.1017/S003329172000389X

16. Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, *7*(3), 157–164. https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331

17. Davis, A. K., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2020). Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *Journal of Contextual Behavioral Science*, *15*, 39–45. https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004

18. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(12), 1181–1197. https://doi.org/10.1177/0269881116675513

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

20. Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(11), 1182–1190. https://doi.org/10.1177/0269881115609019

21. Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2018). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *36*, 393–430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474

22. Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *138*(5), 5. https://doi.org/10.1111/acps.12904

23. Hjordt, L. V., Dam, V. H., Ozenne, B., Hageman, I., Mc, M. B., Mortensen, E. L., Knudsen, G. M., & Stenbaek, D. S. (2018). Self-perceived personality characteristics in seasonal affective disorder and their implications for severity of depression. *Psychiatry Res.*, *262*, 108–114

24. Sutin, A. R., Stephan, Y., Luchetti, M., & Terracciano, A. (2019). Five-factor model personality traits and cognitive function in five domains in older adulthood. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 343. https://doi.org/10.1186/s12877-019-1362-1

25. Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H., Smith, G. S., Pekar, J. J., Barker, P. B., Griffiths, R. R., & Barrett, F. S. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 574. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y

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

27. van Oorsouw, K., Toennes, S. W., & Ramaekers, J. G. (2022). Therapeutic effect of an ayahuasca analogue in clinically depressed patients: A longitudinal observational study. *Psychopharmacology*. https://doi.org/10.1007/s00213-021-06046-9

28. Madsen, M. K., Fisher, P. M., Burmester, D., Dyssegaard, A., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Johansen, S. S., Lehel, S., Linnet, K., Svarer, C., Erritzoe, D., Ozenne, B., & Knudsen, G. M. (2019). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *44*(7), 1328–1334. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9

29. Donovan, L. L., Johansen, J. V., Ros, N. F., Jaberi, E., Linnet, K., Johansen, S. S., Ozenne, B., Issazadeh-Navikas, S., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). Effects of a single dose of psilocybin on behaviour, brain 5-HT2A receptor occupancy and gene expression in the pig. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *42*, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.013

30. de Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 724606. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.724606

31. de la Fuente Revenga, M., Zhu, B., Guevara, C. A., Naler, L. B., Saunders, J. M., Zhou, Z., Toneatti, R., Sierra, S., Wolstenholme, J. T., Beardsley, P. M., Huntley, G. W., Lu, C., & González-Maeso, J. (2021). Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Reports*, *37*(3), 109836. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109836

32. Trajkovska, V., Marcussen, A. B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., & Knudsen, G. M. (2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: Methodological aspects and demographical data. *Brain Res.Bull.*, *73*(1–3), 143–149

33. Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M., & Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species.

Int.J.Neuropsychopharmacol., *14*(3), 347–353

34. Shi, Y., Luan, D., Song, R., & Zhang, Z. (2020). Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *41*, 40–51. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.633

35. Ramesh, V., Venkatesan, V., Chellathai, D., & Silamban, S. (2021). Association of Serum Biomarker Levels and BDNF Gene Polymorphism with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Indian Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychobiology*, *80*(3), 201–213. https://doi.org/10.1159/000507371

36. Wolkowitz, O. M., Wolf, J., Shelly, W., Rosser, R., Burke, H. M., Lerner, G. K., Reus, V. I., Nelson, J. C., Epel, E. S., & Mellon, S. H. (2011). Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*(7), 1623–1630. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.06.013

37. Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., Hori, H., Okamoto, T., Umene, W., Ueda, N., & Nakamura, J. (2007). Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(5), 1034–1037. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.001

38. Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Varghese, N., Eckert, A., Feilding, A., Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. C. (2021). Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *4*(2), 461–466. https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00099

39. Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Müller, F., Dolder, P., Stocker, M., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2021). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *46*(3), 537–544. https://doi.org/10.1038/s41386-020-00883-6

40. de Almeida, R. N., Galvão, A. C. de M., da Silva, F. S., Silva, E. A. D. S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, L.-S. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*, *10*, 1234. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234

41. McClure-Begley, T. D., & Roth, B. L. (2022). The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nature Reviews. Drug Discovery*. https://doi.org/10.1038/s41573-022-00421-7

42. Vollenweider, F. X., & Smallridge, J. W. (2022). Classic Psychedelic Drugs: Update on Biological Mechanisms. *Pharmacopsychiatry*. https://doi.org/10.1055/a-1721-2914

43. Madsen, M. K., & Knudsen, G. M. (2021). Plasma psilocin critically determines behavioral and neurobiological effects of psilocybin. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *46*(1), 257–258. https://doi.org/10.1038/s41386-020-00823-4

44. Stenbæk, D. S., Madsen, M. K., Ozenne, B., Kristiansen, S., Burmester, D., Erritzoe, D., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). Brain serotonin 2A receptor binding predicts subjective temporal and mystical effects of psilocybin in healthy humans. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *35*(4), 459–468. https://doi.org/10.1177/0269881120959609

45. Erritzoe, D., Smith, J., Fisher, P. M., Carhart-Harris, R., Frokjaer, V. G., & Knudsen, G. M. (2019). Recreational use of psychedelics is associated with elevated personality trait openness: Exploration of associations with brain serotonin markers. *J.Psychopharmacol.*, *33*(9), 1068–1075.

46. Erritzoe, D., Frokjaer, V. G., Holst, K. K., Christoffersen, M., Johansen, S. S., Svarer, C., Madsen, J., Rasmussen, P. M., Ramsoy, T., Jernigan, T. L., & Knudsen, G. M. (2011). In Vivo Imaging of Cerebral Serotonin Transporter and Serotonin2A Receptor Binding in 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy") and Hallucinogen Users. *Arch.Gen.Psychiatry*, *68*(6), 562–576.

47. McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *34*(1), 41–54.

48. Santos, M. A. O., Bezerra, L. S., Carvalho, A. R. M. R., & Brainer-Lima, A. M. (2018). Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *40*(4), 369–378. https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130

49. Wilkinson, S. T., Sanacora, G., & Bloch, M. H. (2017). Hippocampal volume changes following electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(4), 327–335. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.01.011

50. Castelhano, J., Lima, G., Teixeira, M., Soares, C., Pais, M., & Castelo-Branco, M. (2021). The Effects of Tryptamine Psychedelics in the Brain: A meta-Analysis of Functional and Review of Molecular Imaging Studies. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 739053. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.739053

51. Lee, H. L., Zahneisen, B., Hugger, T., LeVan, P., & Hennig, J. (2013). Tracking dynamic resting-state networks at higher frequencies using MR-encephalography. *Neuroimage.*, *65*, 216–222

52. McCulloch, D. E.-W., Knudsen, G. M., Barrett, F. S., Doss, M. K., Carhart-Harris, R. L., Rosas, F. E.,

Deco, G., Kringelbach, M. L., Preller, K. H., Ramaekers, J. G., Mason, N. L., Müller, F., & Fisher, P. M. (2022). Psychedelic Resting-state Neuroimaging: A Review and Perspective on Balancing Replication and Novel Analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104689. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104689

53. Sampedro, F., de la Fuente Revenga, M., Valle, M., Roberto, N., Domínguez-Clavé, E., Elices, M., Luna, L. E., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., de Araujo, D. B., Friedlander, P., Barker, S. A., Álvarez, E., Soler, J., Pascual, J. C., Feilding, A., & Riba, J. (2017). Assessing the Psychedelic "After-Glow" in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *20*(9), 698–711. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx036

54. Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Arvidsson, A., Armand, S., Marstrand-Joergensen, M. R., Johansen, S. S., Linnet, K., Ozenne, B., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). Psilocybin-induced changes in brain network integrity and segregation correlate with plasma psilocin level and psychedelic experience. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *50*, 121–132. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.001

LIGE NU, ER DER ALT FOR MANGE, DER DRIKKER ALT FOR MEGET…
af Mathias Ebbesen Jensen

1. Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, *374*(4), 363-371

2. Letheby, C. (2017). Naturalizing psychedelic spirituality. *Zygon®*, *52*(3), 623-642

3. Yaden, D. B., Haidt, J., Hood Jr, R. W., Vago, D. R., & Newberg, A. B. (2017). The varieties of self-transcendent experience. *Review of general psychology*, *21*(2), 143-160

4. Miller, W. R., & C'deBaca, J. (1994). Quantum change: Toward a psychology of transformation. Can personality change? (pp. 253–280). American Psychological Association

---

OM RISICI VED BRUG AF PSYKEDELIKA
af Kevin Mikkelsen, Jesper Tobias Andreasen, Ali Ayoub, Mathias Ebbesen Jensen & Sidsel Marie

1. Mikkelsen, K. (2023). *Tips til Trips*. https://psykedeliskdannelse.dk/tips-til-trips-1-0/

2. Leary, T., Alpert, R., & Metzner, R. (1964). *The psychedelic experience: A Manual based on the Tibetan Book of the Dead*

3. Enoon et al. (2014) *The Open Hyperspace Traveler: A course handbook for the safe and responsible management of psychoactives*

4. PsychonautWiki. Available at: https://psychonautwiki.org/wiki/Main_Page (Tilgået: 20 September 2023)

5. Erowid. https://www.erowid.org/

6. *Bek Nr 557 AF 31/05/2011, indenrigs- og sundhedsministeriet*. Retsinformation. https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2011/557

7. 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. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61462-6

8. Krebs, T. S., & Johansen, P.-Ø. (2013). Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE*, *8*(8). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972

9. Johansen, P.-Ø., & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(3), 270–279. https://doi.org/10.1177/0269881114568039

10. MacCallum, C. A., Lo, L. A., Pistawka, C. A., & Deol, J. K. (2022). Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Frontiers in Psychiatry*, *13*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1040217

11. Henríquez-Hernández, L., Rojas-Hernández, J., Quintana-Hernández, D., & Borkel, L. (2023a). Hofmann vs. Paracelsus: Do psychedelics defy the basics of toxicology?—a systematic review of the main ergolamines, simple tryptamines, and phenylethylamines. *Toxics*, *11*(2), 148. https://doi.org/10.3390/toxics11020148

12. Gable, R. S. (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*, *99*(6), 686–696. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x

13. Hutcheson, J. D., Setola, V., Roth, B. L., & Merryman, W. D. (2011). Serotonin receptors and heart valve disease—it was meant 2B. *Pharmacology & Therapeutics*, *132*(2), 146–157. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.008

14. Roth, B. L. (2007). Drugs and valvular heart disease. *New England Journal of Medicine*, *356*(1), 6–9. https://doi.org/10.1056/nejmp068265

15. Tagen, M., Mantuani, D., van Heerden, L., Holstein, A., Klumpers, L. E., & Knowles, R. (2023). The risk of