

DYR PÅ PSYKEDELIKA

af Anna Ulstein Odland

Anna Ulstein Odland (hun/hende) er farmaceut og har forsket i, hvordan psykedeliske stoffer påvirker adfærd hos mus. Anna arbejdede i løbet af sin ph.d. med at finde tests for mus, som kunne afspejle de effekter af psykedeliske stoffer, som ses hos mennesker. Formålet var at udvikle værktøjer til at finde nye psykedeliske lægemidler. Hendes arbejde har styrket vores forståelse af, hvordan psykedelika påvirker dyreadfærd, og sætter os på sporet mod bedre brug af dyr i den psykedeliske forskning.

Dyreforsøg er et sjældnere diskuteret emne i debatten om psykedeliske stoffer. Ofte ligger fokus på kliniske studier, psykologien, antropologien og politikken hvad angår psykedelika. Dyreforsøg med psykedeliske stoffer er dog et vigtigt skridt på vejen mod psykedeliske lægemidler i vores samfund.

Nutidens kliniske studier arbejder primært med psilocybin, mens der også er undersøgelser af LSD, DMT og meskalin. Udvikling af nye psykedelika åbner for potentielt endnu bedre effekt, lettere håndtering eller en anden risikoprofil end de eksisterende psykedelika. For eksempel besværliggør den lange virkningsvarighed af LSD og meskalin de praktiske omstændigheder omkring psykedelika-assisteret psykoterapi, mens DMT har utrolig kort varighed. Psilocybin kan derimod have en teoretisk risiko for at give bivirkninger i hjertet ved kronisk brug, da den aktive form af stoffet aktiverer serotonin 2B-receptorer.¹ Udvikling af nye stoffer, som kan patenteres, muliggør også større investering i kliniske studier, som skal til for at markedsføre et lægemiddel. Disse faktorer har affødt stiftelsen af lægemiddelfirmaer, som forsker i at finde nye psykedeliske lægemidler. Når forskerne skal udvælge, hvilket stof der skal gå videre til kostbare og tidskrævende kliniske studier, er dyreforsøg uundværlige til at indikere, hvilket stof det er bedst at satse på.

Min faglige ekspertise ligger i at teste psykedeliske stoffer i levende dyr, og forskningsfeltet hedder adfærdsfarmakologi. Generelt handler adfærdsfarmakologi om at forstå, hvordan kemiske signaler i hjernen regulerer adfærd og psykologi. Forskellige typer adfærd hos dyr kan i varierende grad afspejle dele af menneskelig psykologi. For eksempel findes der tests for ængstelighed, stofafhængighed, indlæring, motivation og social interaktion. De fleste forsøg udføres på rotter eller mus, da de er

nemme at opstalde og er godt videnskabeligt karakteriseret, og der findes oceaner af specialiseret laboratorieudstyr til gnavere. Resultaterne fra forsøg med aber ville selvfølgelig være meget mere repræsentative for effekter hos mennesker, men det er ekstremt dyrt at etablere passende opstaldning til aber og oftest nær umuligt at få etisk tilladelse til at arbejde med dem.

Mine forsøg involverer typisk, at dyret får en injektion med et psykedelisk stof og udsættes for en test, hvor en bestemt type adfærd kvantificeres på en objektiv måde. Det kan være en videooptagelse, som måler, hvor mange meter dyret har gået i et defineret tidsrum, eller observation af, hvilke valg dyret tager, når det udforsker en labyrint. Der findes også touchscreen-baserede tests, hvor gnavere trænes til at trykke på billeder, som vises på skærmen, for at vinde en spiselig belønning. Jordbærmælk er en stærk motivator for sultne mus. Disse tests bruges særligt til at måle opmærksomhed, impuls kontrol og indlæring.

Andre metoder involverer mere specifikke undersøgelser af dyret end blot observation af adfærd. Dyrets hjerne kan dissekteres for at undersøge effekter på biologiske markører på gen-, protein- eller celleniveau. Det er også muligt at måle rytmen i de elektriske impulser i hjernen, ofte på en mere specifik måde end i mennesker, eller at bruge forskellige typer scanninger til at forstå hjernens anatomi og funktion. Der til kommer en lang række studier, som kan afdække skæbnen for et givent stof i en levende krop – om stoffet udskilles eller ophobes, eller om stoffet kan nå frem til hjernen. Disse brugsområder ligger udenfor min faglige ekspertise, og det er umuligt at opliste dem alle her. Derfor vil resten af artiklen handle om, hvordan psykedelika påvirker adfærd hos levende dyr.

Undersøgelser af adfærd hos dyr er særlig relevante for udvikling af lægemidler til psykiatrien. Dette skyldes, at vi endnu ikke har nogen pålidelige metoder til objektivt at måle psykiske lidelser hos mennesker. Der findes ikke en blodprøve eller en scanning, som kan fortælle os, om en person har depression. Samtaler og spørgeskemaer er vigtige værktøjer, når der stilles diagnoser i psykiatrien. Dyr har derimod hverken psykiske lidelser eller er i stand til at svare på spørgeskemaer. Da vi ikke kan spørge dyr om deres sindstilstand, kan vi i stedet observere deres adfærd i kontrollerede tests. Adfærd i visse tests kan afspejle dele af de symptomer, vi ser hos mennesker med psykiske lidelser. Det er ikke ufejlbart, men stof-induceret ændring af visse typer adfærd hos gnavere

har vist sig at være en god prædikator for terapeutiske effekter af stoffet i mennesker. En del af refleksionerne i denne artikel er tidligere beskrevet med flere detaljer i min ph.d.-afhandling samt i en omfattende oversigtsartikel.^{2,3}

KAN DYR HAVE PSYKEDELISKE OPLEVELSER?

Den danske ordbog definerer ordet oplevelse som: ”Noget som man oplever, fx en særlig hændelse eller begivenhed som man er vidne til, eller en samlet helhed af (sanse)indtryk der møder én”. Definitionen indikerer altså, at nogen er til stede, for at oplevelsen kan ske. Det er ikke en oplevelse, hvis ingen oplever den. Dyr er i stand til at processere sanseindtryk og tilpasse deres adfærd til signaler fra miljøet. Det kan dog diskuteres, hvor meget af en gnavers dagligdag der er styret af instinkter, eller om den har en bevidsthed, som på nogen måde kan sammenlignes med menneskers. Psykedelika påvirker højere funktioner i den menneskelige hjerne; særligt vores selvbevidsthed, egoet, bliver sat på prøve ved højere doser. Denne type bevidsthed menes at være udviklet sent i evolutionen. De områder i hjernen, som svarer til dem, der relaterer til den menneskelige selvopfattelse, er mindre udviklede i gnavere.^{4,5} Vi må derfor antage, at den psykedeliske oplevelse er noget begrænset hos gnavere.

Adfærdsstudier af mus og rotter har vist, at psykedelika kan ændre tidsopfattelsen hos gnavere. Dyr bliver i disse tests trænet til at trykke på en knap på en tidsafhængig måde. Når dyrene får psykedeliske stoffer, kan stofferne forstyrre tidsopfattelsen, som enten kan udvides eller sammentrækkes, afhængigt af om dyret er trænet til at svare efter eller undervejs i testen.³ Det er endnu uklart, om psykedelika kan give visuelle forstyrrelser hos dyr, men et nyligt studie fandt, at musenes respons på lyd- og synsindtryk var hæmmet, hvilket kunne indikere en vis grad af sanseforstyrrelser.⁶ Psykedelika hæmmer også dyrenes evne til at filtrere sanseindtryk. Denne effekt ses særligt hos rotter, da mus reagerer modsat på visse psykedeliske stoffer, som også aktiverer den ikke-psykedeliske serotonin 1A-receptor. Da nedsat evne til at filtrere sanseindtryk også ses hos personer med skizofreni, har psykedeliske stoffer en lang historie som værktøjer til at inducere kunstig psykose i gnavere.⁷

DYREFORSØG I JAGTEN PÅ NYE PSYKEDELISKE LÆGEMIDLER

Mus og rotter er utrolig dårlige til at svare på spørgsmål om, hvorvidt ”Jeg følte mig forbundet med en højere kraft” eller ”Jeg følte stor dybsindighed”. Disse spørgsmål kommer fra et spørgeskema, som bruges til at

vurdere intensiteten af en psykedelisk oplevelse hos mennesker.

I stedet har forskere fundet alternative måder at måle psykedeliske effekter hos gnavere. Disse metoder siger ikke noget om, hvorvidt dyret har en oplevelse, der minder om, hvad mennesker oplever med psykedeliske stoffer. Ved at teste psykedeliske og ikke-psykedeliske stoffer har man fundet adfærd hos dyr, som kan bruges til at forudsige, om et ukendt stof højst sandsynligt vil have en psykedelisk effekt hos et menneske. En meget anvendt metode hedder *drug discrimination test*.³ Testen kan bruges til at undersøge stort set alle grupper af psykoaktive stoffer og kan blandt andet bruges til at skelne mellem psykedeliske og ikke-psykedeliske stoffer. En rotte bliver typisk trænet til at trykke på et håndtag, imens den er påvirket af et kendt psykedelisk stof, for eksempel LSD. Korrekte svar belønnes med mad, og rotten lærer hurtigt, at "Når jeg er på LSD, skal jeg trykke til venstre". De dage, hvor rotten i stedet får saltvand, skal den vælge det andet håndtag for at få sin belønning. Når trænede dyr får et ukendt stof, vil deres valg i testen fortælle os, i hvor høj grad dyret oplevede det ukendte stof som LSD eller saltvand. Hvis man gav rotten psilocybin, ville den trykke på håndtaget til venstre mere end på håndtaget til højre, "Det nye stof føles som LSD". Testen har det problem, at visse ikke-psykedeliske stoffer kan forveksles med psykedelika i denne test, og det tyder derfor på, at rotter ikke oplever psykedelika på samme måde som mennesker.

En anden test, som er hyppigere brugt, hedder *head twitch response test*.⁸ Gnavere ryster på hovedet i en hurtig og rytmisk bevægelse, når de får psykedeliske stoffer. Typisk kan en mus, som har fået et psykedelisk stof, lave 20-200 hovedrystelser i løbet af en halv time. Fordelen ved testen er, at den ikke behøver tidskrævende træning af dyr, før de kan bruges i testen. Oftest bruges mus, da de er billigere at arbejde med. I forhold til *drug discrimination* er der her ingen mål for, hvordan dyret oplever stoffet, der måles blot på deres bevægelsesmønster. Testen er et godt værktøj til at skelne psykedeliske og ikke-psykedeliske stoffer fra hinanden, men der findes også her nogle få ikke-psykedeliske stoffer, som giver falsk positiv respons i testen.

Viden om, hvorvidt et stof er psykedelisk eller ej, er ikke nok, når vi skal vælge, hvilket stof der går videre til klinisk afprøvning. Mange stoffer er psykedeliske, men det er ikke nødvendigvis alle, som er lige effektive til at behandle depression. For eksempel giver det psykedeliske stof DOM langt flere hovedrystelser hos mus end psilocybin, men jeg ville ikke

turde investere millioner af kroner i at DOM er bedre til behandling af depression.

Løsningen er at teste stofferne på andre parametre, som er mere repræsentative for psykiske lidelser. Værktøjsskassen i laboratoriet byder på tests som *tail suspension test* (test for magtesløshed), *sucrose preference test* (test for evnen til at føle nydelse) og *forced swim test* (test for magtesløshed), som normalt er blevet brugt til at finde antidepressive lægemidler. Disse tests måler gnaveradfærd, som menes at afspejle visse symptomer ved depression, særligt magtesløshed og manglende evne til at føle nydelse. Problemet er, at erfaringen med at teste psykedeliske stoffer giver modstridende resultater. Nogle forsøg viser, at det psykedeliske stof virker på en antidepressiv-lignende måde, mens andre forsøg viser det modsatte.⁵ *Set and setting* er afgørende for gavnlige effekter af psykedelika hos mennesker. Kunne de modstridende resultater være et tegn på lignende kontekst-afhængighed hos dyr?

Der har endnu ikke været stort fokus på kontekst i forbindelse med den psykedeliske oplevelse hos dyr, men det er noget, som diskuteres i feltet. Selvom ketamin ikke regnes for at være et klassisk psykedelisk stof, kan vi alligevel få inspiration fra et nyligt studie.⁹ Studiet fandt, at musene var mere bange for mandlige forskere og mere trygge ved kvindelige forskere. Samtidig så forskerne, at ketamin havde antidepressiv-lignende effekter, når forsøgene blev udført af mænd, men ikke, når det var kvinder, som udførte forsøgene. Umiddelbart det modsatte af, hvad vi ville forvente med mennesker, hvor en skræmmende kontekst ikke er at foretrække, når det gælder den psykedeliske oplevelse.

Disse resultater sætter vigtig fokus på afrapportering af dyreforsøg. Der findes tjeklister for, hvilke detaljer der bør rapporteres, når forskere skriver deres videnskabelige artikler. De førende tidsskrifter på området kræver, at artiklerne er skrevet i overensstemmelse med disse tjeklister, og tjeklisterne bliver løbende opdateret med detaljer, efterhånden som vi bliver klogere på dyreadfærd. Set i bakspejlet burde jeg selv have skrevet i mine artikler, at forsøget blev udført af en kvinde.

Et andet problem med dyreforsøg er, at de fleste forsøg målte dyrets adfærd, mens stoffet stadigvæk var i kroppen. Det er jo sådan, forsøgene med andre stoffer traditionelt er blevet udført. Akutte effekter afspejler imidlertid ikke de varige effekter af psykedelika, som rapporteres i kliniske studier. Heldigvis er der indenfor dyreforsøg også en bevægelse for at måle på andre tidspunkter for at spejle den varige effekt. Ofte bruges

der dog tidspunkter, som ligger 24 timer eller få dage efter at stoffet er givet. Altså ikke flere måneder som ved mennesker. Et museliv er kortere end et menneskes, så der er gode argumenter for at have forskellig tids-horisont i forsøgene. Det kan dog diskuteres, om 24 timer er nok til at kunne karakterisere en varig effekt.

OPSUMMERING

Dyreforsøg er en vigtig brik på vejen mod potentielt bedre og flere psykedeliske lægemidler. Psykedeliske stoffer udfordrer den traditionelle måde, vi udfører dyreforsøg på, og feltet, som beskæftiger sig med test af psykedeliske stoffer på dyr, er i hastig forandring. Der findes tests, som med rimelig præcision kan forudsige, om et ukendt stof vil have psykedeliske effekter hos mennesker, men disse tests siger ikke nok om stofets værdi som lægemiddel. Generelt mangler der endnu pålidelige metoder, som kan teste, hvorvidt et psykedelisk stof vil være et godt lægemiddel til behandling af psykiske lidelser. Bedre afrapportering af dyreforsøg og nytænkende forsøgsdesign er kritiske for optimal brug af dyreforsøg i psykedelisk forskning.

16. Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J. F., Lyu, J., Krumm, B. E., Wacker, D., Robertson, M. J., Seven, A. B., Nichols, D. E., Shoichet, B. K., Skiniotis, G., & Roth, B. L. (2020). Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT_{2A} Serotonin Receptor. *Cell*, 182(6), 1574–1588.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.024>

DYR PÅ PSYKEDELIKA
af Anna Odland Ulstein

1. McClure-Begley, T.D., Roth, B.L. (2022) The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*, 21, 463-73.
2. Odland, A.U. (2023) Evaluating the effects of serotonergic psychedelics on behavioral flexibility in mice: University of Copenhagen.
3. Odland, A.U., Kristensen, J.L., Andreasen, J.T. (2022) Animal behavior in psychedelic research. *Pharmacol Rev*, 74(4), 1176-205.
4. Carlén, M. (2017) What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, 358(6362), 478-82.
5. Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M.E., Stein, E.A., Yang, Y. (2012) Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(10), 3979-84.
6. Tirri, M., Bilel, S., Arfè, R., Corli, G., Marchetti, B., Bernardi, T., et al. (2022) Effect of -NBOMe Compounds on Sensorimotor, Motor, and Prepulse Inhibition Responses in Mice in Comparison With the 2C Analogs and Lysergic Acid Diethylamide: From Preclinical Evidence to Forensic Implication in Driving Under the Influence of Drugs. *Front Psychiatry*, 13, 875722.
7. Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Serotonergic Hallucinogens as Translational Models Relevant to Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(10), 2165-80.
8. Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology (Berl)*, 227(4), 727-39.
9. Georgiou, P., Zanos, P., Mou, T-CM, An, X., Gerhard, D.M., Dryanovski, D.I., et al. (2022) Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci*, 25(9), 1191-200.

RISIKO FOR BIAS I KLINISK PSYKEDELISK FORSKNING
af Oliver Rumle Hovmand

1. Bogenschutz M, F.A., Pommy J, Wilcox C, Barbosa P and Strassman R., *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study*. Journal of Psychopharmacology 29 (3):289–99., 2015.
2. Moreno FA, W.C., Taitano EK and Delgado PL., *Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychiatry 67 (11) (2006) 1735–1740., 2006.
3. Carhart-Harris R, B.M., Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al., *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*. Lancet Psychiatry 3 (7) (2016) 619–627., 2016.
4. Carhart-Harris RL, B.M., Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe D, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, et al, *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up*. Psychopharmacology (Berl). 2018 Feb;235(2):399-408., 2018.
5. Carhart-Harris R, G.B., Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, Martell J, Blemings A, Erritzoe D and Nutt DJ., *Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression*. N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1402-1411., 2021.
6. Davis AK, B.F., May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Finan PH and Griffiths RR., *Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry. 2021 May 1;78(5):481-489., 2021.
7. Griffiths RR, R.W., McCann U, et al., *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. Psychopharmacology (Berl) 187(3): 268–283; discussion 284–292., 2006.
8. Grob CS, D.A., Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. (2011) *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. Arch Gen Psychiatry 68:71–78., 2011
9. Ross, B., Guss, Agin-Liebes, Malone, Cohen, Mennenga, Belser, Kalliontzi, Babb, Su, Corby and Schmidt., *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*. J Psychopharmacol. 2016 Dec; 30(12): 1165–1180., 2016.
10. Johnson MW, G.-R.R.a.G.R., *Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation*. Am. J. Drug Alcohol Abuse 43 (1) (2017) 55–60., 2017.