

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230066

Psykedeliske stoffer i behandlingen af psykiatriske lidelser

Iman Badr Ibrahim¹, Poul Videbech² & Sune Puggaard Vogt Straszek^{3, 4}

1) Afdeling for Nuklearmedicin, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 2) Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Region Hovedstadens Psykiatri – Psykiatrisk Center Glostrup, 3) PPclinic Aarhus, 4) Retspsykiatrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien, Skejby

Ugeskr Læger 2023;185:V01230066

HOVEDBUDSKABER

- Ketamin har vist effekt mod behandlingsresistent depression (TRD) i en metaanalyse.
- Psilocybin har vist hurtigt indsættende effekt mod depression ved cancersygdom i en metaanalyse og mod TRD i et større RCT.
- 3,4-methylendioxyamfetamin-assisteret psykoterapi har vist effekt mod PTSD i en metaanalyse.

Psykoaktive planter og svampe har i årtusinder været anvendt i traditionel medicin og i spirituelle ceremonier. Forskningen i de psykedeliske stoffer psilocybin, ketamin, lysergsyrediethylamid (LSD), 3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA) og N,N-dimethyltryptamin (DMT) til behandlingen af psykiatriske lidelser har fået fornyet interesse, og flere af stofferne er blevet undersøgt i kontrollerede kliniske forsøg.

I denne artikel sættes der fokus på de psykedeliske stoffer, der har været undersøgt i RCT'er til behandling af depression og PTSD. De foreløbige studier tyder på effekt af ketamin mod depression [1], psilocybin mod end-of-life depression [2] og behandlingsresistent depression [3] og af MDMA mod PTSD [4].

KLASSIFIKATION OG EFFEKTER

Psykedeliske stoffer er psykoaktive stoffer, der inducerer ændringer i perception, kognition og affekt. De forekommer naturligt eller kan være syntetiske.

Effekterne er person- og dosisafhængige. Hyppigt beskrevet er eufori, intense emotionelle reaktioner, følelse af samhørighed med andre samt visuelle og auditive perceptionsforstyrrelser og i visse tilfælde hallucinationer. Herudover er der beskrevet opløsning af selvet og ændret tidsfornemmelse. Dysfori, angst og ekstrem frygt, paranoia og andre psykosesymptomer er også hyppigt beskrevet. Der er rapporter om såkaldte bad trips, hvor personen har begået desperate handlinger inkl. selvmord og drab under indflydelse af LSD eller psilocybin [5, 6]. Dissociation, dvs. følelse af at være adskilt fra virkeligheden, er især beskrevet ved ketamin og inkluderer derealisation og depersonalisation [1, 7].

MULIGE VIRKNINGSMEKANISMER

Klassiske psykedeliske stoffer: psilocybin, lysergsyrediethylamid og N,N-dimethyltryptamin

De klassiske psykedeliske stoffer aktiverer serotonin-2A-receptoren (5HT_{2A}), som muligvis er associeret med depression [8].

Aktiveringen af 5HT_{2A} og deraf følgende nedregulering øger forbindelsen mellem sensoriske og somatosensoriske netværk og hæmmer default mode network (DMN). Dette netværk er overaktivt hos mennesker med depression [9]. Hos raske aktiveres det, når man fokuserer på indre mentale processer såsom dagdrømme og selvbiografisk hukommelse, og DMN er inaktivt under kognitiv opgaveudførelse. Anatomisk udgøres DMN af den bageste cingulate cortex, præcuneus, mediale præfrontale cortex (mPFC) og inferiore parietale cortex [10].

Ikkeklassiske psykedeliske stoffer

Ketamin og esketamin

Ketamin findes som en racemisk blanding af enantiomererne S- og R-ketamin. Esketamin indeholder kun S-ketamin.

Begge former blokerer N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorerne i cortex og øger frigivelsen af glutamat. Den antidepressive effekt er søgt forklaret ved øget neuroplasticitet i hippocampus, mPFC og laterale habenula [11].

MDMA

MDMA hæmmer genoptagelsen af serotonin og i mindre grad dopamin og noradrenalin i synapserne. Øget frigivelse af oxytocin menes også at spille en rolle [12].

MDMA's angstdæmpende effekt eliminerer betingede angstreaktioner. Dette letter muligvis terapeutisk arbejde med traumatiske erindringer ved PTSD. MDMA ændrer desuden konnektiviteten i højre insula, og det menes at mediere prosoziale og empatiske følelser. Den angstdæmpende effekt medieres af øget serotonin i amygdala og nucleus accumbens [13].

RESULTATER

Psilocybin mod depression

Et systematisk review med metaanalyse inkluderende to RCT'er (N = 29) [14] og (N = 51) [15] undersøgte effekten af psilocybin mod depression ved livstruende sygdom målt ved Beck Depression Inventory (BDI). Psilocybin viste en hurtigt indsættende antidepressiv effekt, der var vedvarende efter seks måneder [16, 17] (Tabel 1).

TABEL 1 Oversigt over psykedeliske stoffer til behandling af psykiatriske lidelser.

	Racemisk ketamin	Esketamin	Psilocybin	MDMA	LSD	DMT
Administration	I.n., i.v.	I.n., i.v., s.l.	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosering i studier	0,1-1,0 mg/kg	28-84 mg	10-40 mg	62,5-187,5 mg	100-200 µg	0,2-0,4 mg/kg
Primær virkningsmekanisme	NMDA-receptor-antagonist	NMDA-receptor-antagonist	5HT _{2A} -receptor-agonist	SERT, NET og DAT hæmmer oxytocins frigivelse	5HT _{2A} -, 5HT _{1A} - og 5HT _{2C} -receptor-agonist	5-HT _{2A} -receptor-agonist
Virkningsvarighed	2-4 t.	2-4 t.	6-8 t.	3-6 t.	8-12 t.	15-30 min
<i>Bivirkninger, rapporteret i RCT'er med screenede kliniske populationer</i>						
Hyppige	Sedation Konfusion Hovedpine Angst Svimmelhed Kvalme Hypæstesi Paræstesi Blodtrykstigning Takykardi [1]	Sedation Hovedpine Angst Svimmelhed Kvalme Hypæstesi Paræstesi Blodtrykstigning Takykardi [1]	Angst Takykardi Blodtrykstigning Svimmelhed Svaghed Tremor Døshed Gaben Paræstesi Sløret syn Øgede senerereflekser [16]	Angst Svimmelhed Spænding i kæbe Manglende appetit Kvalme [22]	-	Angst Kvalme [19]
Alvorlige	Ingen alvorlige bivirkninger ved enkel subanæstetisk dosis	Ingen alvorlige bivirkninger ved enkel subanæstetisk dosis	Suicidaltanker	Ingen	Ingen data fra kliniske populationer i RCT	Ingen

DAT = dopamintransporter; DMT = N,N-dimethyltryptamin; GRID-HAMD = GRID Hamilton Rating Scale For Depression; i.n. = intranasal; i.v. = intravenøs; LSD = lysergisyrediethylamid; MDMA = 3,4-methylendioxyamfetamin; NET = noradrenalintransporter; NMDA = N-metyl-D-aspartat; s.l. = sublingval; SERT = serotonintransporter.

Et RCT af psilocybin mod depression (N = 27) viste signifikant respons: > 50% reduktion af Hamilton Depression Rating Scale-score hos 71% af patienterne [2]. Ved 12-måneders followup havde 75% af patienterne fortsat signifikant respons [17].

Et randomiseret dobbeltblindet studie sammenlignede psilocybin med escitalopram mod moderat-svær depression (N = 59). Psilocybingruppen modtog to doser psilocybin a 25 mg med tre ugers mellemrum og daglig placebo i seks uger, imens escitalopramgruppen modtog 1 mg psilocybin med tre ugers mellemrum og 20 mg escitalopram dagligt i seks uger. Antidepressiv effekt blev fundet i 70% af patienterne i psilocybingruppen og 48% i escitalopramgruppen. Trods 22% absolut forskel (95% konfidens-interval (KI): -3-48) var der ikke signifikant forskel mellem de to arme, men de sekundære outcomes, bl.a. behandlingsrespons efter første dosis psilocybin, viste reduktion på -5,7 point Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (QIDS-SR) mod -2,8 i escitalopramgruppen (95% KI: -5,5--0,4). Hyppigheden af bivirkninger var ens i grupperne [18].

Et nyt randomiseret dobbeltblindet fase 2b-studie mod behandlingsresistent depression viste signifikant effekt ved 25 mg som enkeltdosis sammenlignet med 1 mg, hvor incidensen af respons var 37% efter tre uger, defineret som > 50% reduktion af score på Montgomery & Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Studiet rapporterede om forværring af suicidaltanker hos tre forsøgspersoner i 25 mg-gruppen [3].

N,N-dimethyltryptamin mod depression

Et dobbeltblindet placebokontrolleret studie undersøgte effekten af DMT, som er et aktivt stof i ayahuasca – en te fremstillet af planten *Banisteriopsis caapi* – til behandlingsresistent depression. Studiet (N = 29) viste en signifikant reduktion i MADRS- og Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)-scorer sammenlignet med placebo. Remissionsraten viste tendens mod signifikans på dag 7 (36% v. 7%, p = 0,054) [19] (Tabel 2).

TABEL 2 Oversigt over RCT'er med psilocybin og N,N-dimethyltryptamin til behandling af psykiatriske lidelser.

Reference	Studietype	Population (n)	Intervention (n)	Psykoterapeutisk støtte	Placebo	Follow-up	Resultater
Goodwin et al, 2022 [3]	Randomiseret dobbeltblindet fase 2-studie	Patienter med depression (233)	Psilocybin 25 mg (79) 10 mg (75) 1 mg (79)	1 session	Aktiv placebo: psilocybin 1 mg	12 uger	Incidensen af respons uge 3: 25 mg: 37% 10 mg: 19% 1 mg: 18%
Ross et al, 2016 [14]	Randomiseret crossoverstudie	Patienter med cancer og depression og/angst (29)	Psilocybin 0,3 mg/kg	1 session 15 timer i alt	Aktiv placebo: niacin	6 mdr.	Ved uge 7 viste 60-80% patienter signifikant reduktion af depressionsscore: > 50% (p < 0,01)
Davis et al, 2021 [2] Gukasyan et al, 2022 [17]	RCT	Patienter med depression (24) Tidlig (13) og sen behandlingsgruppe (11)	Psilocybin 0,29-0,43 mg/kg	2 sessioner 11 timer i alt	Placebo	12 mdr.	Baseline-GRID-HAMD-score: 22,8 Middelscore ved uge 1 (og 4) faldt til 8,0 (7,1) og 8,5 (5,7) vs. 23,8 og 23,5 i sen gruppe ved hhv. Uge 5 og 8 (p < 0,001)
Carhart-Harris et al, 2021 [18]	RCT	Patienter med moderat-svær depression (59)	Escitalopram + psilocybin 1 mg vs. psilocybin 25 mg	2 sessioner 12 timer i alt	Placebo	6 uger	Reduktion af QIDS-SR på $-8,0 \pm 1,0$ vs. $-6,0 \pm 1,0$ i escitalopramgruppen: (95% KI: $-5,0-0,9$) (p = 0,17)
Palhano-Fontes et al, 2019 [19]	RCT	Patienter med depression (29)	DMT 0,36 mg/kg	1 session 2 ugers indlæggelse	Placebo	7 dage	Responstrate: 64% vs. 27% (p = 0,04) Remissionsratetendens til signifikans ved D7: 36% vs. 7% (p = 0,054)

DMT = N,N-dimethyltryptamin; GRID-HAMD = GRID-Hamilton Depression Rating Scale; KI = konfidensinterval; LSD = lysergsyrediethylamid; MDMA = 3,4-methylendioxyamfetamin; QIDS-SR = quick inventory of depressive symptomatology (self-report).

Lysergsyrediethylamid

Der var ingen RCT'er, der undersøgte LSD til behandlingen af depression eller PTSD. Derimod har et nyligt studie vist effekt af såkaldt mikrodosering sv.t. placebo [20].

Ketamin mod behandlingsresistent depression

Et systematisk review med metaanalyse [1] af 36 RCT'er for ketamin mod behandlingsresistent depression (N = 2.903) viste, at både racemisk ketamin og esketamin er associeret med signifikant antidepressiv effekt målt med hhv. MADRS og HDRS. Ni studier anvendte esketamin, mens 27 anvendte racemisk ketamin i subanæstetiske doser. Metaanalysen konkluderede, at kvaliteten af studierne generelt var høj, og at begge former for ketamin var associeret med signifikant respons (relativ risiko (RR) = 2,14; 95% KI: 1,72-2,66; $I^2 = 65\%$), remission (RR = 1,64; 95% KI: 1,33-2,02; $I^2 = 39\%$), reduktion af depressionsscore (d = -0,63; 95% KI: -0,80--0,45) mod placebo, samt at begge former er evidensbaserede behandlinger for depression [1].

Et systematisk review sammenlignede effekten af racemisk ketamin og esketamin mod depression i 24 studier og konkluderede, at racemisk ketamin havde større behandlingsrespons (RR = 3,01 vs. RR = 1,38) og remissionsrater (RR = 3,70 vs. RR = 1,47) end esketamin.

Administrationsmetoder varierede mellem i.v., intranasalt, subkutant og peroralt. Doseringerne og behandlingsvarigheden varierede også i studierne, og followup var 1-6 uger [1, 21].

3,4-methylendioxyamfetamin mod PTSD

Et systematisk review med metaanalyse inkluderede seks studier (N = 181), hvoraf tre var randomiserede placebokontrollerede studier, herunder et fase 3-studie og tre randomiserede dosis-respons-fase 2-studier. Resultaterne viste, at MDMA-assisteret psykoterapi reducerede PTSD-symptomer bedre end konventionel psykoterapi plus placebo. Dobbelt så mange i gruppen, der fik MDMA-assisteret psykoterapi, opfyldte ikke længere kriterierne for PTSD (RR = 2,10; 95% KI: 1,37-3,21) sammenlignet med kontrolgruppen [22]. PTSD-

symptomer blev reduceret en til to måneder efter MDMA-assisteret psykoterapi. I fire af studierne forblev effekten signifikant, og andelen af dem, der ikke længere opfyldte kriterierne for PTSD, steg fra 56% til 67% ($p < 0,05$) ved 12-måneders followuppen [23] (Tabel 3).

TABEL 3 Oversigt over RCT'er af 3,4-methylendioxyamfetamin-assisteret psykoterapi for PTSD.

Reference*	Studietype	Population, n	Intervention med MDMA (n)	Psykoterapeutisk støtte	Placebo eller ej (n)	Followup	Reduktion af PTSD-score
Bouso et al, 2008	RCT, placebo-kontrolleret studie	6	50-75 mg (4)	1 session 6 t. i alt	Placebo (2)	1-6 mdr.	SSSPTSD-score reduceret med -27% i MDMA-gruppen
Mithoefer et al, 2011	Randomiseret kontrolleret pilotstudie	20	125 mg + 62,5 mg (12)	2 sessioner 16 t. i alt	Placebo (8)	2 mdr.	83% behandlingsrespons: > 30% reduktion af CAPS-score ($p = 0,015$)
Oehen et al, 2013	Randomiseret fase 2-, kontrolleret dosis-respons-studie	12	125 mg + 62,5 mg (8) 25 mg + 12,5 mg (4)	3 sessioner 24 t. i alt	Ingen placebo	3 uger	CAPS-scorereduktion Lav dosis: -5% Høj dosis: -24% ($p = 0,002$)
Ot'alora et al, 2018	Randomiseret fase 2-, kontrolleret dosis-respons-studie	27	125 mg + 62,5 mg (12) 100 mg + 50 mg (9) 40 mg + 20 mg (6)	2 sessioner 16 t. i alt	Ingen placebo	1 mdr.	CAPS-scorereduktion Lav dosis: -5% Middel dosis: -26% Høj dosis: -40% ($p = 0,02$)
Mithoefer et al, 2018	Randomiseret dobbeltblindet dosis-respons-, fase 2-studie	26	125 mg + 62,5 mg (12) 75 mg + 37,5 mg (7) 30 mg + 15 mg (7)	2 sessioner 16 t. i alt	Ingen placebo	1 mdr.	CAPS-scorereduktion Lav dosis: -13% Middel dosis: -71% Høj dosis: -40% CAPS-IV-gennemsnitsforskel mellem grupper -22,0 ± SEM: 5,17 ($p < 0,001$)
Mitchel et al, 2021	Randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie	90	80 mg + 40 mg (behandling 1) 80 mg + 40 mg eller 120 mg + 60 mg (behandling 2 og 3) (46)	3 sessioner 24 t. i alt	Placebo (44)	2 mdr.	CAPS-5-score MDMA-gruppen: -24,4 ± SD: 11,6 Placebogruppen: -13,9 ± SD: 11,5 ($p = 0,0116$)

CAPS = Clinician Administered PTSD Scale; MDMA = 3,4-methylendioxyamfetamin; SEM = standard error of mean; SD = standardafvigelse. SSSPTSD = Severity of Symptoms Scale for PTSD.

a) Kontakt forfatterne for bibliografiske data.

DISKUSSION

I to RCT'er fandt man, at psilocybin har en hurtigt indsættende antidepressiv effekt ved depression hos cancersyge, og at effekten var vedvarende ved seks måneders followuppen.

Ydermere viste et andet studie, at psilocybin havde antidepressiv effekt mod depression, som persisterede ved 12-måneders followuppen.

Svagheder ved studierne inkluderer små populationsstørrelser, stor heterogenitet og indbyggede problemer med blinding og placebokontrol.

I et seksugers RCT havde to doser med psilocybin en antidepressiv effekt ved moderat-svær depression, der ikke var signifikant større end escitaloprams. Effekten af psilocybin var dog større efter én dag. Studiet havde ingen placebogruppe, hvorfor der ikke kan drages endelig konklusion om effekt.

Det nyeste psilocybinstudie mod behandlingsresistent depression viste en respons på 37% i gruppen, der fik 25 mg, hvilket er højere end remissionsraten på 8-18% ved tredjevalgsbehandling [24]. Begrænsninger ved studiet er vanskelighed med blinding og eksklusion af personer med øget selvmordsrisiko.

Det eneste RCT af DMT mod depression fandt ved dag 7 reduktion af depressionsscore i DMT-gruppen med en trend mod signifikans. Studiet havde kun 29 deltagere og kort followup.

Et review fra 2021 undersøgte i 14 kliniske studier »risk-benefit«-profilen af klassiske psykedeliske stoffer. I det blev det konkluderet, at bivirkningerne, herunder angst, kvalme, svimmelhed, palpitationer, konfusion og

perceptionsforstyrrelser, ikke var alvorlige og var begrænset til behandlingsdagen [25].

Et systematisk review af 36 RCT'er konkluderede, at både racemisk ketamin og esketamin er evidensbaserede behandlinger mod depression. Kun esketamin i næsespray er godkendt af Food and Drug Administration og European Medicines Agency. Dette til trods for, at et systematisk review med komparativ analyse viste, at racemisk ketamin havde større effekt. Det kan skyldes, at racemisk ketamin har mere udtalte bivirkninger, såsom sedation, og at der for esketamin er flere langtidsstudier med større populationer [21].

Metaanalysen pegede på stor heterogenitet i administrationsform og doser samt kort followup (1-6 uger) i studierne [1]. Esketamin i næsespray må kun administreres på udvalgte klinikker, under klinisk observation og i kombination med en selektiv serotonin-genoptagelses-hæmmer (SSRI) eller selektiv serotonin- og noradrenalin-genoptagelses-hæmmer (SNRI) [26, 27].

Medicinerådet har i en vurderingsrapport konkluderet, at den samlede værdi af esketamin i kombination med SSRI eller SNRI sammenlignet med SSRI eller SNRI alene til voksne med behandlingsresistent depression ikke kan kategoriseres efter Medicinerådets metoder. Dette skyldes bl.a., at den længerevarende effekt på livskvalitet ikke er tilstrækkeligt belyst. Efter fire uger har esketamin ingen dokumenteret merværdi, når det kommer til livskvalitet. Og det skyldes, at studiepopulationerne ikke afspejler majoriteten af patienter i dansk klinisk praksis, da patienter med komorbiditet er ekskluderet [28]. Desuden var effect size relativt lille. Alle studierne har dog et problem med blindingen, fordi patienter, der får aktivt stof, ofte vil opleve dissociative symptomer.

Der er behov for større studier med længere followup for at bestemme ketamins sikkerhed og langtidseffekter, ligesom det er et problem, at der til dato kun er studier udført af producenten.

Studierne af MDMA-assisteret terapi var små, og kun tre af de seks studier havde en placebogruppe. Herudover er der indbyggede problemer med blinding. Igangværende fase 3-studier undersøger MDMA-assisteret terapi i større populationer.

MDMA er et rusmiddel med misbrugspotentiale og har potentielt alvorlige bivirkninger, herunder hypertermi, kardiovaskulære events og nyrepåvirkning, og dyrestudier tyder på neurotoksisk effekt [29]. Der var i studierne ikke rapportering om alvorlige bivirkninger, men risikoen for kardiovaskulære komplikationer og misbrug bør overvejes.

Samlet kan konkluderes, at psykedeliske stoffer er potente psykoaktive stoffer med lav risiko for somatiske bivirkninger med undtagelse af ketamin og MDMA, men risikoen for psykiatriske komplikationer, herunder psykoser og selvmord, bør overvejes, da de foreløbige studier ekskluderer patientgruppen, der har højere risiko for disse komplikationer. Der er behov for større studier med standardiserede RCT-protokoller for at belyse langtidseffekter og risici ved brug til en bredere gruppe patienter. Psykedeliske stoffer kan endnu ikke anbefales til behandling af depression og PTSD.

Korrespondance *Poul Videbech*. E-mail: videbech@dadlnet.dk

Antaget 30. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. august 2023

Interessekonflikter Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230066

SUMMARY

Psychedelic drugs in the treatment of psychiatric disorders

Iman Badr Ibrahim, Poul Videbech & Sune Puggaard Vogt Straszek

Ugeskr Læger 2023;185:V01230066

This review aims at RCT's of psychedelics used in the treatment of depression and PTSD. Psilocybin has shown an antidepressant effect in cancer patients that was sustained at 6- and 12-months follow-up. The effect of psilocybin was comparable to escitalopram in one study. Ketamine has shown effect for the treatment of resistant depression. Phase 2 and 3 trials have shown the effect of MDMA on PTSD. No serious adverse events were reported in controlled settings, but larger studies are needed to establish safety and long-term effects.

REFERENCER

1. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):853-866.
2. Davis AK, Barrett FS, May DG et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481-489.
3. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1637-1648.
4. Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez AV, White CM. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(4):463-471.
5. Reich P, Hepps RB. Homicide during a psychosis induced by LSD. *JAMA.* 1972;219(7):869-71.
6. Honeyglo E, Franchi A, Cartiser N et al. Unpredictable behavior under the influence of "magic mushrooms": a case report and review of the literature. *J Forensic Sci.* 2019;64(4):1266-1270.
7. Strong CE, Kabbaj M. On the safety of repeated ketamine infusions for the treatment of depression: effects of sex and developmental periods. *Neurobiol Stress.* 2018;9:166-175.
8. Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neuroscience.* 2013;33(25):10544-51.
9. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience. *Biol Psychiatry.* 2015;78(4):224-30.
10. Preller KH, Duerler P, Burt JB et al. Psilocybin induces time-dependent changes in global functional connectivity. *Biol Psychiatry.* 2020, 88(2):197-207.
11. Kadriu B, Ballard ED, Henter ID et al. Neurobiological biomarkers of response to ketamine. *Adv Pharmacol.* 2020;89:195-235.
12. Dolder PC, Müller F, Schmid Y et al. Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects. *Psychopharmacology (Ber).* 2018;235(2):467-479.
13. Walpola IC, Nest T, Roseman L et al. Altered insula connectivity under MDMA. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(11):2152-2162.
14. Ross S, Bossis A, Guss J et al. 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;30(12):1165-1180.
15. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-1197.
16. Vargas AS, Luís Â, Barroso M et al. 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.* 2020;8(9):331.
17. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2022;36(2):151-158.
18. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1402-1411.

19. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(4):655-663.
20. Szigeti B, Kartner L, Blemings A et al. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*. 2021;10:e62878.
21. Bahji A, Vazquez GH, Zarate Jr CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;278:542-555.
22. Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez AV, White CM. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(4):463-471.
23. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(9):2735-2745.
24. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH et al. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):57-66.
25. Bender D, Hellerstein DJ. Assessing the risk-benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(6):1907-1932.
26. FDA. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> (01. aug. 2022).
27. European Medicines Agency. Spravato, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato> (01. aug. 2022).
28. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af esketamin til behandling af behandlingsresistent depression hos voksne, 2020. <https://medicinraadet.dk/media/xinh5sdq/medicinr%C3%A5dets-vurdering-af-esketamin-til-behandling-af-behandlingsresistent-depression-hos-voksne-vers-1-0-adlegacy.pdf> (01. aug. 2022).
29. Adori C, Andó RD, Kovács GG, Bagdy G. Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol*. 2006;497(2):251-69.