

Ketaminassistert psykoterapi for depresjon

Ivar F. Mølmen
Awakn Clinics Oslo
Ivar@Awaknlifesciences.com

Kristoffer A. A. Andersen
Awakn Clinics Oslo

Lowan H. Stewart
Awakn Life Sciences og ketaminenheten ved DPS Nordre Østfold

Ingrid Castberg
Awakn Clinics Trondheim

Nora Paulsen Skjerdingsstad

I behandling av depresjon med ketamin er tverrfaglighet og terapeutisk prosess sentrale elementer

Depresjon er en av de hyppigste psykiske lidelsene i Norge (Folkehelseinstituttet, 2018). Antidepressiva og tradisjonell samtalerapi er til hjelp for mange, men flere opplever ikke vesentlig bedring av tradisjonelle terapimetoder (Cuijpers et al., 2020). De siste ti årene har ketamin i stadig større grad blitt brukt i behandling av psykiske lidelser, inkludert depresjon (McInnes et al., 2022).

Awakn Clinics Oslo (tidligere Axon-klinikken) tilbyr ketaminbehandling til pasienter med behandlingsresistent depresjon. Bruk av ketamin utenom anestesi anses som «off label» eller utenfor godkjent preparatomtale, men behandlingen ble gjennomgått av Norsk psykiatrisk forening og deretter fastslått som faglig forsvarlig av Statsforvalteren i Oslo og Viken i 2019. Over 200 pasienter har mottatt behandling på klinikken siden åpningen i 2018, og erfaringen vår så langt er at behandlingsformen er virksom og trygg for pasienter med depresjon og komorbide lidelser. I 2022 ble behandlingstilbudet utvidet fra å kun tilby ketaminbehandling til å tilby ketaminbehandling med psykoterapi. I slike forløp mottar klientene elleve timer psykoterapi over en periode på åtte uker, som inkluderer fire ketaminbehandlinger. Her ønsker vi å formidle generell kunnskap om ketaminassistert psykoterapi (KAP) og våre kliniske erfaringer med bruk av metoden, illustrert med et kasus: «Ola».

Hva er ketamin?

Ketamin påvirker flere reseptorsystemer i sentralnervesystemet, men er hovedsakelig en NMDA-reseptorantagonist. Medikamentet ble godkjent av den amerikanske tilsynsmyndigheten Food and Drug Administration i 1970, og ble godkjent som anestesimiddel i Norge i 1973. Senere ble ketamin kjent gjennom utstrakt bruk til smertelindring og anestesi i Vietnam-krigen. Nå brukes ketamin som hurtigvirkende anestetikum for kortvarige, smertefulle prosedyrer og som innledning og vedlikehold av generell anestesi på sykehus over hele verden. Psykoaktive effekter som oppstår ved inntak av lavere doser av ketamin ble beskrevet allerede i de første studiene av bruk på mennesker. Medikamentet gir ikke generalisert CNS-depresjon, men demper selektivt nevronal funksjon i deler av cortex cerebri og thalamus, samtidig som deler av det limbiske system stimuleres. Edward Domino beskrev

allerede i 1966 signifikante endringer i humør i tillegg til en «frakobling» fra kroppen. Ketamin ble derfor klassifisert som et «dissosiativt anestetikum» (Corssen og Domino, 1966). Faren for avhengighet av ketamin er lav. Ettersom preparatet kun gis under tilsyn er det langt mindre risiko for misbruk enn ved annen psykofarmaka, som eksempelvis benzodiazepiner og amfetaminer. Det fysiske skadepotensialet til ketamin er vurdert som lavt. Dosene som gis i ketaminassistert terapi er lavere (ca. 1/8) enn dosen som gis til barn ved behandling av smerte eller som anestesi på sykehus og akuttmottak. De vanligste bivirkningene av ketaminbehandling er forbigående kvalme, svimmelhet og angst under behandling.

Effekter

Ketamin underbygger terapiprosessen og kan bidra til langvarig endring i rigide tankemønstre

Ketamin administrert i doser mellom 0,5 og 1,5 mg/kg gir forbigående psykoaktive effekter som ligner effektene av serotonerge psykedeliske stoffer som psilocybin og LSD. Akutte virkninger er endret humør, persepsjon, tankeinnhold og opplevelse av tid og rom, og dissosiasjon. Dissosiasjon er en mer unik effekt for ketamin. Dosen (0,5–1,5 mg/kg) holder klientens bevissthet intakt, men kan gi sterke transpersonlige, eksistensielle og transcendentale opplevelser, f.eks. en opplevelse av å være utenfor kroppen og i ett med omgivelsene og universet. Studier har vist at det er en sammenheng mellom intensiteten i selve opplevelsen og den antidepressive virkningen av ketamin (Niciu et al., 2018; Pennybaker et al., 2017). Det foregår en betydelig forskningsaktivitet knyttet til å sortere ut de nevrobiologiske virkningene i ketaminbehandling for depresjon (se Kohtala, 2021 og Inserra et al., 2021). Foreslåtte mekanismer for symptombedring er f.eks. økt nevroplasticitet og synaptogenese, økt aktivitet i prefrontal korteks, og en normalisert aktivitet i default mode-nettverket (standardmodus) (Kohtala, 2021). Man tenker også at ketamin virker gjennom å normalisere en overaktivert amygdala (Inserra et al., 2021). Et sentralt fenomen gjelder den dissosiative effekten av ketamin, som varer i omtrent én time, men hvor man antar at effekten på synaptisk plasticitet vedvarer i en uke eller mer etter én enkelt dose (Duman et al., 2016).

Ketaminassistert psykoterapi

Tradisjonell bruk av psykofarmaka innebærer ofte daglig medikamentbruk, med eller uten samtalebehandling. I ketaminassistert psykoterapi kombinerer man ketamin og samtaler aktivt for å utnytte perioden for økt synaptisk plasticitet, og for å bruke erfaringene under behandlingen som tema for diskusjon og bearbeiding. Ketamin underbygger terapiprosessen og kan bidra til langvarig endring i rigide tankemønstre og gi tilgang på et større følelsesspekter. Økt kognitiv fleksibilitet kan gi pasienten muligheten til å se seg selv, omgivelsene og egne utfordringer i et nytt perspektiv. Allerede på 70-tallet observerte forskere at pasienter som fikk psykoaktive doser i ketaminassistert terapi, viste positive humørendringer og redusert symptomtrykk (Krupitsky & Grinenko, 1997). Den første randomiserte kontrollerte studien for behandling av alvorlig depresjon med ketamin (uten psykoterapi) ble gjennomført ved Yale i 2000 (Berman et al., 2000). I dag har ketamin vist effekt mot depresjon i over 20 dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte studier og flere metaanalyser, med respons- og remisjonsrater på henholdsvis 70 % og 30 % innen 24 timer (Kvam et al., 2021). I

kjølvannet av den tidligere forskningen på depresjon, har nyere kliniske studier vist lovende resultater i behandling av selvmordstanker, angstlidelser, posttraumatisk stresslidelse (PTSD), ruslidelser og spiseforstyrrelser (Walsh et al., 2022).

Teori og tilnærming

I perioden 2000–2020 ble det publisert 13 kliniske studier som bruker enten LSD, psilocybin eller DMT (dimetyltryptamin) i behandling av psykiske lidelser (Andersen et al., 2021; Davis et al., 2021), og det er utviklet flere manualbaserte behandlingstilnærminger basert på funn fra disse studiene. Tilnærmingene innlemmer anerkjente psykoterapimetoder, slik som Aksept- og forpliktelsesterapi (ACT), som anvendes i forskningsprotokollen ved Yale University (Guss et al., 2020), motiverende intervju (Mathew & Price, 2020) og kognitiv atferdsterapi (KAT) (Wilkinson et al., 2021). Tidlige studier og klinisk behandling fokuserte mest på de biologiske effektene av ketamin, men det er økende konsensus om at en kombinasjon av ketamin og psykoterapi gir mer effektiv reduksjon av symptomer og mer varig terapeutisk endring (Mathai et al., 2022; Greenway et al., 2020). Vår tilnærming sammenfaller med behandlingsmanualen til Yale. Den innebærer fokus på forberedelse til og ivaretagelse under behandling, og integrasjon av den psykedeliske opplevelsen. Før behandling gjennomgås pasientens historie, og behandler gir grundig informasjon om forløpet. Forventninger, spesielle hensyn (språk, fysiske sykdommer, kultur, etc.) og mål blir diskutert og inkluderes i en individuell behandlingsplan, hvor ACT er rammeverk for behandling og arbeidsmetodikk, og tilpasses pasientens ønsker og behov. Under ketaminbehandlingen sitter pasienten tilbakelemt i en stol med teppe, øyemaske og hodetelefoner med spesialtilpasset musikk. Effekten av ketamin varer 40–60 minutter, og helsepersonell er kontinuerlig til stede. Noen blir lyssensitive, svimle eller kvalme når den akutte medikamenteffekten avtar, men dette går ofte over innen 20 minutter. I siste del av timen gjennomgås inntrykk og opplevelser, og man diskuterer mulige betydninger av opplevelsene.

Praksis

Vi har et tverrfaglig team med psykologer, leger, psykiatere og sykepleiere. Pasienter som ønsker ketaminassistert behandling, gjennomgår en grundig tverrfaglig utredning med kartlegging av fysisk og psykisk helse og egnethet. Medisinsk helsepersonell sørger for forsvarlig administrasjon og oppfølging knyttet til medikamentet. Det er få absolutte kontraindikasjoner for ketaminbehandling. Tilstander som generelt utelukker deltagelse for pasienter på vår poliklinikk, er psykoselidelser, alvorlige personlighetsforstyrrelser eller en særdeles ustabil livssituasjon. Dette er forhold som kan gi stort oppfølgingsbehov eller hyppige tilbakefall, og gi svakt utbytte av poliklinisk behandling. Psykose eller utagering under behandlingen er ekstremt sjeldent, og har ikke vist seg som aktuelle problemer i forskningslitteraturen (Veraart et al., 2021) eller i vår kliniske praksis. Et forløp starter med medisinsk utredning og to forberedende psykologtimer. Deretter følger fire behandlinger med ketaminassistert terapi, med påfølgende konsultasjoner. Tre uker etter endt behandling møter pasienten opp til oppfølgingsstime, hvor vi diskuterer effekten av terapien og behandlingsforløpet i sin helhet.

Hver ketaminbehandling er unik, selv for hver enkelt pasient. Vi erfarer at de fleste opplever behandlingene som avslappende og behagelige, mens noen få opplever forbigående ubehag. Ubehaget kan oppstå sammen med tanker om tidligere traumer eller smertefulle relasjoner. Noen har svært abstrakte opplevelser, mens andre har klarere forestillinger. Pasienter kan oppleve at de kan interagere i eller med forestilte situasjoner og personer. Det er vanlig å se ulike mønstre og farger, som i et

kaleidoskop. Opplevelsen er mer som en bevisst, drømmeaktig tilstand enn som hallusinasjoner. Pasienten vet at inntrykkene foregår i eget sinn og ikke i virkeligheten utenfor. Når pasienter gjenopplever et traume, er det med en avstand som gjør det lettere å bearbeide den traumatiske hendelsen.

Psykologens rolle

Roller som behandler er mer lik den tradisjonelle psykoterapeuten enn den er ulik. Oppdraget til behandleren er å skape trygghet, slik at pasienten selv får kontakt med undertrykte følelser, tidligere traumer, destruktive strategier eller selvforakt. Å hente frem følelser i terapirommet er viktig for å skape varig endring. Vår erfaring er at ketamin fremmer denne prosessen, noe som fordrer at behandlere er komfortable med å takle forbigående forvirring, frykt, sorg og andre sterke følelser som kan oppstå under eller etter behandling. En av de klare fordelene, særlig for pasientene med alvorlig depresjon, er at de får erfaringer med å kjenne på positive følelser som egenkjærlighet, glede, tilhørighet, takknemlighet, lekenhet og aksept.

De får erfaringer med å kjenne på positive følelser som egenkjærlighet

Kasus: Ola

Ola er førti år, bor alene og sliter med alvorlig tilbakevendende depresjon. Han har tidligere forsøkt tre forløp med samtalerapi og tre ulike antidepressiva. Han har fått tilbud om elektroshokkbehandling, men ønsket å undersøke andre alternativer. Fra fastlegen har han et skriv som bekrefter diagnosen, tidligere behandlingsforløp og legens vurderinger om behandling. Ola har vært sykemeldt de siste to månedene og føler alt har stoppet opp. Store deler av dagen blir tilbrakt i sengen for å hvile, og ellers har han et svært lavt energinivå. Han har store problemer med innsøvning, mareritt og stadige oppvåkninger i løpet av natten. En følelse av kronisk stress og spenninger i kroppen følger han gjennom dagen, og tankene handler om at noe galt kommer til å skje, og at han er hjelpeløs. Alkohol hjelper på humøret, men han ser at alkohol på lang sikt kan opprettholde problemene. Samtidig føler Ola at han har «prøvd alt» og begynner å kjenne på en sterk håpløshet og tanker om å ta sitt eget liv. Oppveksten blir beskrevet som å ha vært preget av foreldre med en kritisk og kald oppdragelsesstil med lite fokus på følelser, og fravær av varme og fysisk omsorg. Mange av tankene Ola har om seg selv, er kritiske og klandrende, og han bærer på skam og selvforakt for at han ikke er i stand til å bli bedre. Han synes det er vanskelig å danne og opprettholde nære relasjoner. De siste ti årene har kontakten med familie og venner blitt stadig mindre. Ola ønsker en tilværelse uten kronisk nedstemthet, mer overskudd og glede i hverdagen, og andre måter å håndtere egne problemer på enn bruk av alkohol.

Utredning og vurderingssamtale

Ola møter til første vurderingssamtale med legen, og det gjennomføres en utredning med klinisk intervju og selvrapporteringsskjemaer (f.eks. PHQ-9, CORE-OM, AAQ-II, KSET, C-SSRS, AUDIT) tilpasset tilstandsbildet. Deretter får Ola en psykolog på klinikken som følger ham hele forløpet.

To timer forberedelse

Neste dag møtes Ola og psykolog for en samtale med mål om å skape en trygg relasjon og felles forståelse om plagene. I ACT er fokuset i første samtale å skape tillit og trygghet, belyse strategier (unngåelse, isolasjon og rus, etc.) og deretter bevisstgjøring om verdier som er viktige for pasienten og livet han ønsker å leve. Her egner seg typisk en dialog om de tre grunnpilarene i psykologisk fleksibilitet (åpenhet, tilstedeværelse og forpliktende handling). Dette knyttes til mekanismene ved ketamin og psykedeliske opplevelser (økt åpenhet, «terapeutisk vindu av plastisitet»). Det legges en konkret plan for pasientens aktivitet gjennom behandlingsforløpet.

I neste samtale er fokus konkret forberedelse til ketaminbehandlingen. Alle detaljer blir gjennomgått, og Ola får prøve lenestolen med øyemaske, hodetelefoner og et pledd. Bivirkninger og rutiner for håndtering av stress eller forbigående angst blir diskutert.

Som om tid og sted blir borte

Det er satt av to timer til den første ketaminbehandlingen. Timen begynner med en pusteøvelse, og deretter går behandler gjennom hjemmeoppgaver som er i tråd med pasientens mål og verdier og behandlingsplanen. Behandler gir en guidet meditasjon som forbereder pasienten på opplevelsen av endret bevissthet. Sykepleier setter ketamin intramuskulært, og effekten kommer gradvis i løpet av fem minutter. Ola ligger rundt 50 minutter før han tar av seg hodetelefonene og øyemasken.

Ola fremstår rolig, og behandleren innleder en samtale om opplevelsen. «Nå forstår jeg hvorfor mange forteller at det er så vanskelig å sette ord på opplevelsen», sier Ola. Han forteller at det var litt skummelt da han først merket effekten, men at det ikke tok lang tid før han slapp taket og ga seg hen til opplevelsen. «Det er som om tid og sted blir borte, og alt av distraksjoner og masete tanker går i oppløsning», fortsetter Ola. Mye av den første delen av opplevelsen var veldig abstrakt, og det var for det meste ulike farger og et diffust mørke som var til stede. Etter hvert fikk han følelsen av å flyte opp til verdensrommet og møte hva han forstod som evigheten. En kiste dukket opp i det fjerne, og Ola nærmet seg for å undersøke hva som var i kisten. Idet han kom bort til kisten, åpnet den seg, og i det ene hjørnet kunne han se seg selv som barn ligge sammenkrøpet. Ola rakte ut en hånd til det triste barnet, og i øyeblikket han nærmet seg, endret han plutselig perspektiv og tok bolig i barnet. Han kunne ta imot omsorgen og kjærligheten han ga seg selv, og kunne kjenne på dyp tristhet og omsorg. Begge utgavene av han selv smeltet sammen, og han opplevde en sterk tilstedeværelse i øyeblikket som han aldri har kjent før. Senere kunne han se livet sitt som en tidslinje, med alle viktige personer, hendelser og følelser. Han følte at det nye perspektivet gav innsikt i hvordan hans tankemønstre og atferd hadde oppstått. Ola kjente han kunne omfavne hele tidslinjen, og akseptere at livet hadde blitt som det var.

Etter fire ketaminbehandlinger forteller Ola at han for første gang på lenge har hatt en hel natt med søvn uten mareritt og oppvåkninger. Negative tanker er fortsatt til stede, men han opplever at det er større distanse til tankene. Han ser en mulighet for at ting kan bli bedre. Gjennom opplevelsen av å gi seg selv omsorg og innse at han fortjener kjærlighet og støtte, var det som om noe åpnet seg i ham. Omfavnelsen av historien og innsikt i hvordan relasjoner og hendelser har satt sitt preg, gav mulighet til å slippe den tyngende skyldfølelsen og ikke føle seg bundet av tidligere selvbylde. Vi diskuterer hvordan Ola skal få etablert nye rutiner (fysisk aktivitet, ivaretagelse av sosialt nettverk,

døgnrytme, alternativ til destruktive mestringsstrategier og plan for tilbakefall) som sørger for at de positive endringene han har opplevd, vedvarer.

Ola opplever at selvmordstanker og negative følelser avtar gjennom behandlingsforløpet, noe som reflekteres i selvrapportskjemaene. Tilbakemelding fra venner og familie er at han virker lettere i humøret, og at han er mer til stede. Samtaler med venner er nå til hjelp, selv om det er uvant å åpne seg og være sårbar. Behovet for å døyve emosjonell smerte er mindre, og alkoholkonsumet er redusert. Ved tre ukers oppfølging forteller Ola at tankekjøret er langt mindre plagsomt, men at følelser som sorg, frustrasjon og sinne oftere kommer til overflaten. Han opplever økt energi, nysgjerrighet, motivasjon og glede, og kjenner seg i bedre stand til å håndtere følelser. Det blir avtalt at Ola skal ha videre oppfølging hos en psykolog som er kjent med ketaminbehandling, og som har erfaring med å jobbe med alkoholavhengighet. Ola kan ta kontakt med klinikken ved behov, og epikrise sendes fastlegen.

Ketaminassistert terapi i fremtiden

Det er viktig at vi benytter de behandlingsoalternativene som finnes for pasienter som ikke har effekt av vanlige former for psykisk helsehjelp, og ketaminassistert psykoterapi er en trygg og effektiv behandling for klienter med flere behandlingforsøk bak seg (Dore et al., 2019).

I 2020 bidro en av forfatterne, Stewart, med å etablere den første dedikerte ketaminheten på et offentlig sykehus i Skandinavia ved Sykehuset Østfold. Etter det vi kjenner til, tilbys det nå behandling ved DPS Moss, DPS Sanderud, DPS Hamar, Stavanger universitetssjukehus, og hos fem private klinikker i Oslo, Bergen og Haugesund. Våren 2023 blir behandlingen også tilgjengelig i Trondheim. Interessen er raskt voksende. Resultater fra pågående forskning vil nok gjøre det lettere å få støtte til behandling fra forsikringselskaper og skape insentiver for implementering i større deler av det offentlige helsevesenet, slik at ventetid på behandling i det offentlige reduseres. Flere studier er planlagt for å undersøke effekten (Ragnhildstveit et al., 2022).

Det er mange ubesvarte spørsmål når det gjelder optimal ketaminbehandling for både depresjon og andre psykiske lidelser – hva angår dosering, frekvens, typer psykoterapi og langtidsvirkninger. Vår kliniske erfaring tilsier at det er stor variasjon i hva som skal til av dosering og antall behandlinger for å oppnå gunstig virkning. Motivasjon for endring og dyp gjensidig tillit mellom behandler og pasient er en sentral forutsetning. Vi erfarer at de fleste pasientene opplever en betydelig økt kapasitet til å utføre praktiske gjøremål (gå i butikken, husarbeid, etc.), til selvivaretagelse (trening, endring av kosthold, bedret søvn) og arbeidsevne, samt symptomreduksjon. Men oppfølging over tid og endringer i rutiner, relasjoner og aktiviteter er sentralt for å oppnå langvarig utbytte av behandlingen. Det er omtrent 30 % av pasientene som ikke responderer på behandlingen. Forskingen gir ingen tydelige svar her. Vi erfarer at noen pasienter kjenner behandlingene som avslappende og behagelige, uten at den ledsages av en opplevelse av at hverdagen blir lettere. Andre kan oppleve en tydelig forbedring etter behandling, men få tilbakefall innen en måned og kreve vedlikeholdsbehandling. Når det gjelder andre lidelser enn depresjon, har vi nylig implementert KARE (Ketamine for Reduction of Alcoholic Relapse) som en del av vårt behandlingstilbud. En nylig fase II-studie (Grabski et al., 2022) viste en vesentlig økning i antall dager avholdenhet fra alkoholbruk (ved seks måneders oppfølging) etter tre ketamin-økter kombinert med mindfulness-basert behandling. Deltagere som fikk ketaminbehandling hadde også mye større sannsynlighet for å være avholdende enn kontroller (Grabski et al., 2022).

Merknad: Kasus er anonymisert, og personen har samtykket til publisering. Forfatterne er tilknyttet privat klinikk som tilbyr ketaminassistert psykoterapi.

Referanser

- 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>
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S. & Krystal, J.H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Corssen, G. & Domino, E. F. (1966). Dissociative Anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative cl-581. *Anesthesia & Analgesia*. 45(1), 29 - 40. <https://doi.org/10.1213/00000539-196601000-00007>
- 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>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H. & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481 - 489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Dore, J., Turnipseed, B., Dwyer, S., Turnipseed, A., Andries, J., Ascani, G., Monnette, C., Huidekoper, A., Strauss, N. & Wolfson, P. (2019). Ketamine assisted psychotherapy (Kap): Patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 189 - 198. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1587556>
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G. & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, 22(3), 238 - 249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- Grøholt, E., Bøhler, L., & Hånes, H. (2018). *Folkehelse rapporten – helsetilstanden i Norge i 2018*. Oslo: Folkehelseinstituttet.
- Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., Hardy, L., Warren, F., Bloomfield, M., Borissova, A., Maschauer, E., Broomby, R., Price, R., Coathup, R., Gilhooly, D., Palmer, E., Gordon-Williams, R., Hill, R., Harris, J., ... Morgan, C. J. A. (2022). Adjunctive ketamine with relapse prevention-based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 152–162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21030277>
- Greenway, K. T., Garel, N., Jerome, L., & Feduccia, A. A. (2020). Integrating psychotherapy and psychopharmacology: Psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(6), 655–670. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772054>
- Guss, J., Krause, R., & Slosower, J. (2020). *The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame)*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>
- Insera, A., De Gregorio, D. & Gobbi, G. (2021). Psychedelics in psychiatry: neuroplastic, immunomodulatory, and neurotransmitter mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 73(1), 202 - 277. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000056>

- Kohtala, S. (2021). Ketamine-50 years in use: From anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports*, 73(2), 323 - 345. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00232-4>
- Krupitsky, E. M. & Grinenko, A. Y. (1997). Ketamine psychedelic therapy (Kpt): A review of the results of ten years of research. *Journal of Psychoactive Drugs*, 29(2), 165 - 183. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400185>
- Kvam, T. M., Stewart, L. H., Blomkvist, A. W. & Andreassen, O. A. (2021). Ketamin ved depresjon-evidens og forslag til praksis. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0480>
- Mathai, D. S., Mora, V. & Garcia-Romeu, A. (2022). Toward Synergies of Ketamine and Psychotherapy. *Frontiers in Psychology*, 13, 868103. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.868103>
- Mathew, S. J. & Price R. B. (2020). Ketamine plus motivational enhancement therapy: Leveraging a rapid effect to promote enduring change. *American Journal of Psychiatry*, 177(2), 107–109. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121242>
- McInnes, L. A., Qian, J. J., Gargeya, R. S., DeBattista, C. & Heifets, B. D. (2022). A retrospective analysis of ketamine intravenous therapy for depression in real-world care settings. *Journal of Affective Disorders*, 301, 486–495. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.097>
- Niciu, M. J., Shovestul, B. J., Jaso, B. A., Farmer, C., Luckenbaugh, D. A., Brutsche, N. E., Park, L. T., Ballard, E. D. & Zarate, C. A. (2018). Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 232, 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.049>
- Pennybaker, S. J., Niciu, M. J., Luckenbaugh, D. A. & Zarate, C. A. (2017). Symptomatology and predictors of antidepressant efficacy in extended responders to a single ketamine infusion. *Journal of Affective Disorders*, 208, 560 - 566. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.026>
- Ragnhildstveit, A., Slayton, M., Jackson, L. K., Brendle, M., Ahuja, S., Holle, W., Moore, C., Sollars, K., Seli, P. & Robison, R. (2022). Ketamine as a Novel Psychopharmacotherapy for Eating Disorders: Evidence and Future Directions. *Brain Sciences*, 12(3), 382. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030382>
- Van Bronswijk, S., Moopen, N., Beijers, L., Ruhe, H. & Peeters, F. (2019). Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*, 49(3), 366 - 379. <https://doi.org/10.1017/S003329171800199X>
- Veraart, J. K. E., Smith-Apeldoorn, S. Y., Spijker, J., Kamphuis, J., & Schoevers, R. A. (2021). Ketamine treatment for depression in patients with a history of psychosis or current psychotic symptoms: A systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.20r13459>
- Walsh, Z., Mollaahmetoglu, O. M., Rootman, J., Golsof, S., Keeler, J., Marsh, B., Nutt, D. J. & Morgan, C. J. A. (2022). Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: Comprehensive systematic review – CORRIGENDUM. *BJPsych Open*, 8(1), e29. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.5>
- Wilkinson, S. T., Rhee, T. G., Joormann, J., Webler, R., Ortiz Lopez, M., Kitay, B., Fasula, M., Elder, C., Fenton, L. & Sanacora, G. (2021). Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(5), 318–327. <https://doi.org/10.1159/000517074>