

KLINISKE OG PSYKOPATOLOGISKE FENOMENER UNDER PSYKOTERAPI VED HJELP AV LSD KORRELERTE MED BIOKJEMISKE FUNN

Av RANDOLF ALNÆS og ODVAR E. SKAUG

(Fra Lier sykehus, kvinneavdelingen.

Sjef: Overlege Ottar Lingjærde,
og Sentrallaboratoriet.

Sjef: Overlege Odvar E. Skaug.)

Lysergsyredietylamid (LSD) ble oppdaget av Hoffman (35) i 1942. Senere er det publisert resultater av flere eksperimentelle undersøkelser. Etter at Sandison i 1954 beskrev sine første terapeutiske erfaringer (30), er det også kommet en rekke kliniske arbeider, dels fra behandlingsforsøk ved daghospital (26).

I Norge har Sem-Jacobsen og medarbeidere (31), Lingjærde og Skaug (24), Ursin (38) foretatt neurofysiologiske og biokjemiske undersøkelser. I Skandinavia ble det i 1961 rapportert om den kliniske bruk av LSD i psykoterapi fra Frederiksberg Hospital i København (4, 5, 8, 9, 14, 15) og i 1962 fra Lier sykehus (6) og Modum Bads Nervesanatorium (29).

Det er en nøye sammenheng mellom psyke og soma. Psykiske påvirkninger fører til somatiske forandringer i det vegetative endokrine apparat, mens somatiske forandringer kan føre til psykiske forstyrrelser på grunn av de stoffskifteforandringer som oppstår. I begge tilfelle må mekanismen gå over biokjemiske endringer i cellene. Psyke påvirker soma ved at impulser utenfra via sanseorganene når hjernen, bearbeides, og setter i gang fundamentale psykosomatiske reaksjoner, f. eks. rødme på grunn av kardilatasjon eller større endokrine forandringer utløst gjennom hypofysebinyresystemet (33).

Når soma påvirker psyke, kan det skje ved at de biokjemiske prosesser som er nødvendige for vedlikehold og funksjon av cellene og da særlig nervesystemets celler, i større eller mindre grad, settes ut av drift. Årsaken kan være medfødte defekter — genetiske mangler i det somatiske apparat slik vi kjenner det fra Føllings sykdom og flere andre.

Videre kan det skyldes at det cellulære apparat midlertidig berøves metabolitter slik som ved insulinpåvirkning, eller det kan skyldes intoksikasjoner. Hva det siste går, knytter det seg en særskilt interesse til de såkalte hallusinogener, stoffer som i mikrogram-kvantiteter kan framkalle modellpsykoser. Hallusinogenene avsporer det normale stoffskifte i cellene. Selvkontrollen tapes, og det kommer frem konfliktstoff som man normalt ikke ville gitt fra seg. Dette må være det rasjonelle grunnlag for anvendelsen av rusgivende stoffer og hallusinogener ved psykoterapi.

Virkningsmekanisme ved LSD

Gaddum (7) har vist at det er et antagonistforhold mellom LSD og serotonin, f. eks. blokerer LSD fullstendig serotonineffekten på perifere organer. Han peker på muligheten av at LSD-psykosen utløses ved binding av serotonin i sentralnervesystemet. Woolley & Shaw (39) hevder at det i hjernen er et konkurranseforhold mellom LSD og serotonin, muligens på enzymoverflatene, slik at LSD tar serotoninets plass, men da dets struktur ikke passer helt i systemet, går stoffskiftet i vranglås. Vi står her overfor et antimetabolisk system hvor indolringen utgjør en del av låsemekanismen (fig. 1).

Woolley & Shaw prøvde å forklare effekten av de psykotrope stoffer ut fra deres bygning. Som det vil sees av figur 2, er det særlig hallusinogener som er representert ved indolringen. De hevder at hallusinogenene på grunn av sin likhet med serotonin fortrenger dette i nervesystemets stoffskifte og dermed fremkaller psykoser.

Riktigheten av dette har senere vært dratt i tvil. Det synes som LSD må ha visse grupper i behold for å virke som et hallusinogen. Således er etyl-gruppen av betydning: Fjernes denne, forsvinner den hallusinogene effekt. Bromering gjør også stoffet inaktivt.

Marazzi & Hartman (25) mener at LSD-effekten fremkommer ved en hemmende virkning på synapsene særlig i det retikulære system. En slik hemning kan oppstå på grunn av enzymatisk blokk, og det er vist at LSD blokker enkelte enzymsystemer (27, 28, 37).

Ursin (38) antar at hovedeffekten av LSD skyldes interferens med sensoriske påvirkninger av sentralnervesystemet. Effekten er sammenlignet med klorpromazin, og forfatteren anser det som lite sannsynlig at disse 2 psykotrope stoffer skal ha en enkel motsatt virkning på sentralnervesystemets funksjon. Leuner (21, 23) hevder at det foreligger en kjemisk og en neurofysiologisk effekt på så vel cortikale som sub-cortikale områder, og at de cerebrale vegetative mekanismer er av stor betydning. Andre henlegger angrepspunktet til det retikulære system. Det foreligger relativt få undersøkel-

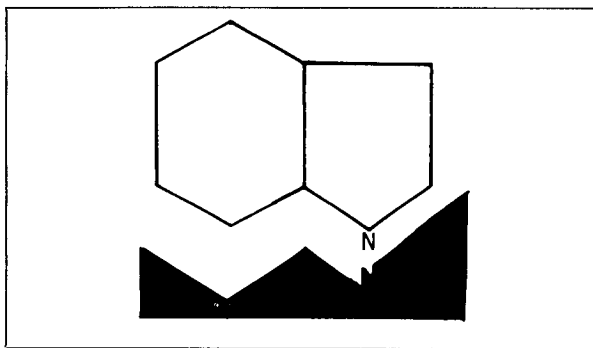


Fig. 1.

Indolring med hypotetisk enzymoverflate.

ser hvor kliniske, fysiologiske og biokjemiske data er korrelert ved LSD-behandling.

Hollister & Hartman (13) finner ved LSD-behandlingen nedsatt urinutskillelse av uorganisk fosfor. Det er også vist at innholdet av frie fettsyrer øker. En korrelering av kliniske data med binyrebarkens funksjon er foretatt av Hertz ved Fredriksberg hospital (10).

I dyreforsøk er det vist at effekten av LSD ikke bare rammer hjernen, men også andre organer som binyremargen og thyroidea (24).

Eget materiale.

I tilslutning til den LSD-terapi som er innført ved sykehuset, har vi foretatt en screening test av de biokjemiske parametre som kan endres ved LSD-påvirkning. Undersøkelsene er foretatt i blod, serum og i urin. Det ble tatt prøver før pasientene fikk stoffet. Videre ble det tatt nye prøver når de maksimale symptomer på LSD-effekten var til stede, og endelig en prøve når symptomene var forsvunnet.

I serum ble innholdet av kalsium, magnesium, kobber,

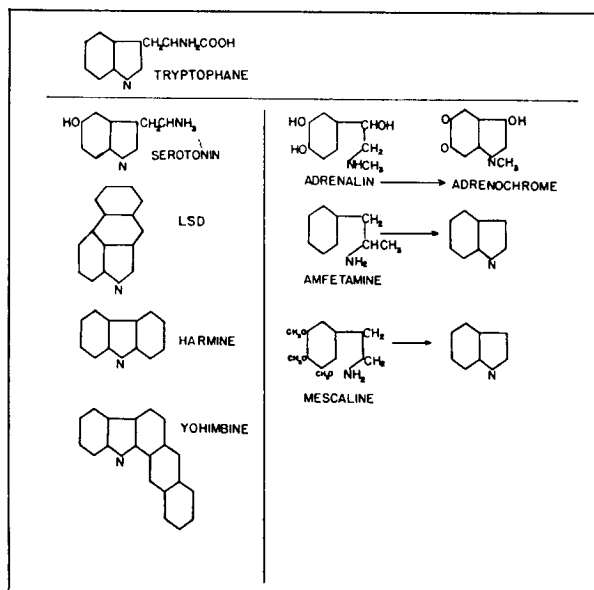


Fig. 2.

Psykotrope forbindelser med manifeste (venstre side) og latente indolringer (høyre side) i figuren.

serulo-plasmin, blodsukker og enkelte enzymer bestemt, likeså mengden av cortisol. Det var kun binyrebarkfunksjon bedømt ved cortisolspeilet som endret seg signifikant under forsøkene.

Den psykoterapeutiske behandling.

Når det gjelder det praktiske opplegg og indikasjonstillings, refereres til beskrivelsen i «Sinnets Helse» (1). Vi har som på Modum Bads Nervesanatorium (29) stort sett fulgt Leuners anvisninger (19, 22). Behandlingen har vært analytisk preget med aktiv målrettet terapi (2, 16). Enkelte pasienter har gjennomgått såkalt eksperimentell katatym billedopplevelse (17, 18) for å bli kjent med opplevelsesmaterialet i rusen. Det har også vært gitt «krysninger» hvor det etter vanlig medikasjon et par dager senere ved neste behandling blir gitt en noe mindre dose. Vi har gjort dette for at pasienten som kanskje er kommet opp i en depresjon eller fått andre psykiske vanskeligheter lettere skal kunne bearbeide og bli ferdig med ubehagelige opplevelser på en raskere måte. I den kliniske behandlingssituasjon har vi brukt symbolet som en bro til forståelse av pasientens skjebne med støtte i den biografiske anamnese. De kroppslige sensasjoner som opptrer, har vi tillagt like stor betydning som de følelsesmessige opplevelser (11). Ved analyse av det somatiske ser vi ofte at det inneholder affekter fra bestemte opplevelser som svarer til tidspunktet for oppståelsen av de somatiske symptomer og således er uttrykk for konverteringsreaksjoner.

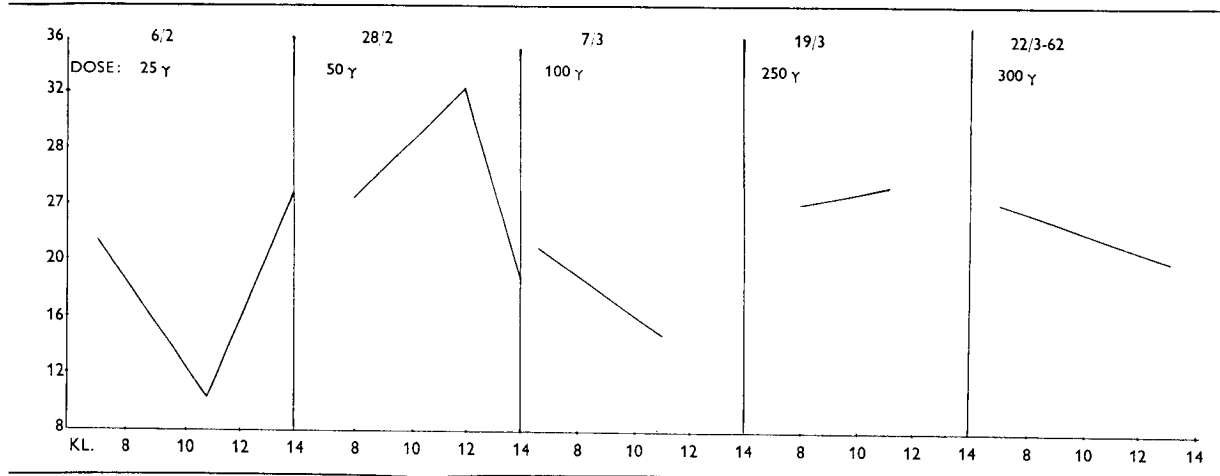
Vi har betraktet LSD ikke bare som en facilitator i behandling, men like meget som en ny erfaring, en «ny begynnelse» for pasienten (12, 36). Selv om LSD gir forandring i atferd som peker i retning av økt introspeksjon, evnen til å uttrykke følelser og innsikt, er den «faciliterende» effekt avhengig også av andre faktorer. Som anført av Schjelderup (32) er en viss modningsperiode nødvendig i den psykoterapeutiske prosess, noe vi kanskje tydeligst ser ved LSD-behandlingen, hvor den terapeutiske effekt kan inntre opptil 6 måneder etter avsluttet behandling.

De mer ekstremt psykotiske forløp i den toksiske psykose er unngått i behandlingen. Dosene har vært avpasset slik at den psykotiske virkning har ligget innenfor det såkalte kvasi-normale område tilsvarende behovet for en psykolytisk terapi. Vårt inntrykk er at det under psykosen aktiviseres psykodynamiske affektstrukturer som dels har relasjon til pasientens konstitusjonelle egenskaper, dels til selve livsutviklingen. Leuner (21, 23) mener det dreier seg om psykodynamiske systemer som ønsker en slags «befrielse». Slike systemer kan i løpet av flere eksperimentelle psykoser brukes opp, hvorpå det inntreffer en fortløpende forandring av symptomatikken. Dette kan være en del av virkningsmekanismen ved LSD-behandlingen (20).

Korrelering mellom de psykiske og somatiske forandringer.

Hos 4 av de behandlede pasienter er de kliniske observasjoner under LSD-behandlingen korrelert med somatiske (biokjemiske) funn.

Tabell 1.



Steroidmønster ved gjentatte behandlinger hos pasient nr. 1. Kliniske data se tekst. — Steroidverdier i mikrog% (γ).

Den første pasienten er en 38 år gammel kvinne som har vært hospitalisert i alt 17 ganger, og diagnosen var neurose, depressiv reaksjon hos tvangsstrukturert noe astenisk person. Hun hadde ekteskapsvansker med bakgrunn i persisterende binding til en tidligere forlovede som ble skutt under krigen (illegalt arbeid). Etter dette utviklet pasienten skyldfølelse med stadig residiverende depresjoner, dels selvmordsforsøk og dels stuporøse faser. Hun fikk 9 LSD-behandlinger og ble i løpet av denne tiden undersøkt biokjemisk. (Tab. 1.)

Første gang ble det gitt 25 mcg. Det var da liten psykisk respons på doseringen, særlig de første timer i den oppadstigende fase av LSD-virkningen. Innholdet av 17 hydroksycorticosteroider sank og tyder på at det ikke ble fremkalt noen stressreaksjon. Senere klaget hun over uvirkelighetsfølelse, og over at hun ble «pusa». I denne fase gikk steroidene oppover, sannsynligvis som uttrykk for angst og spenning

3. gangs behandling fikk hun 50 mcg. Det kom en tydelig sterkere psykisk reaksjon som inntrådte meget raskere. Det var affektreaksjoner med skyldfølelse og aktivisering av konflikt-stoff (forholdet i ekteskapet). Det ble påvist en initial stigning i cortisolspeilet som etter hvert gikk tilbake sammen med de aktiverte psykopatologiske symptomer.

4. gang ble det gitt 100 mcg. Klinisk frembød pasienten en viss grad av rastløshet, men virket samtidig hemmet, det var tydelig assosiasjonsvansker med blokering av tanken til tross for en viss grad av aktivisering. Hun følte seg deprimeret og klaget over tretthet. Det kom svært lite frem av psykisk konfliktstoff. Hun hadde en meget dårlig respons fra binyrene og fall i cortisolspeilet.

8. gang ble det gitt 250 mcg. Et klinisk noenlunde lignende bilde inntrådte — assosiasjonshemming og blokering av tankene til tross for aktivisering. Pasienten følte seg anspent, og det kom svært lite frem av psykisk materiale. Vi ser en ubetydelig stigning i cortisolspeilet.

9. gang ble det gitt 300 mcg. Klinisk var bildet til å begynne med preget av en noe euforisk fase med umotivert latter, senere utviklet det seg en kataton preget tilstand med assosiasjonshemming, men samtidig også noe aktivisering av dypere psykodynamisk konfliktmateriale, som ikke ble nærmere behandlet under rusen. Tilsvarende dette fant vi en stigning i cortisolspeilet.

Pasient nr. 2 var en 46 år gammel husmor som tidligere har vært hospitalisert 2 ganger. Diagnosen var angstneurose hos sensitiv selvusikker person (psykopat) med utpreget aggressiv acting out. Hun var seksuelt ambivalent og hadde en mer interseksuell, atletisk-dysplastisk konstitusjon. Det var en nokså stor ekteskapskonflikt, vesentlig på grunn av persisterende binding til en tidligere ektemann, som hun ble skilt fra i 1945,

men også på grunn av og dels forsterket som følge av mannens alkoholmisbruk. Neurosen debuterte med angst i 1946 — dagen etter bryllupet. Senere opptrådte periodevis angst og depresjon med manifeste symptomer de siste 5 år.

Initialt var pasienten lite påvirket etter 25 mcg, bortsett fra lett eufori og somatiske sensasjoner, men i de siste timer av rusen utviklet hun i tilslutning til aktivisering av kompleks meget sterke affektreaksjoner med selvbefredelser og gråt, dels kom der også enkelte regressive trekk. I denne fasen av rusen ble det påvist en vesentlig stigning av cortisolspeilet. (Tab. 2.)

Pasient nr. 3 var en 39 år gammel husmor som tidligere var hospitalisert 4 ganger. Diagnosen var angstneurose hos engstelig, seksuelt ambivalent person. Hun hadde en interseksuell, dysplastisk konstitusjon, og det ble påvist en ekteskapskonflikt på bakgrunn av en persisterende farsbinding. Pasienten fikk 25 mcg og var klinisk preget av angst og uro som holdt seg under rusen.

Biokjemisk ble det påvist en cortisolstigning som holdt seg hele tiden. (Tab. 2.)

De 2 siste pasienter avbrøt begge behandlingen på et tidlig tidspunkt.

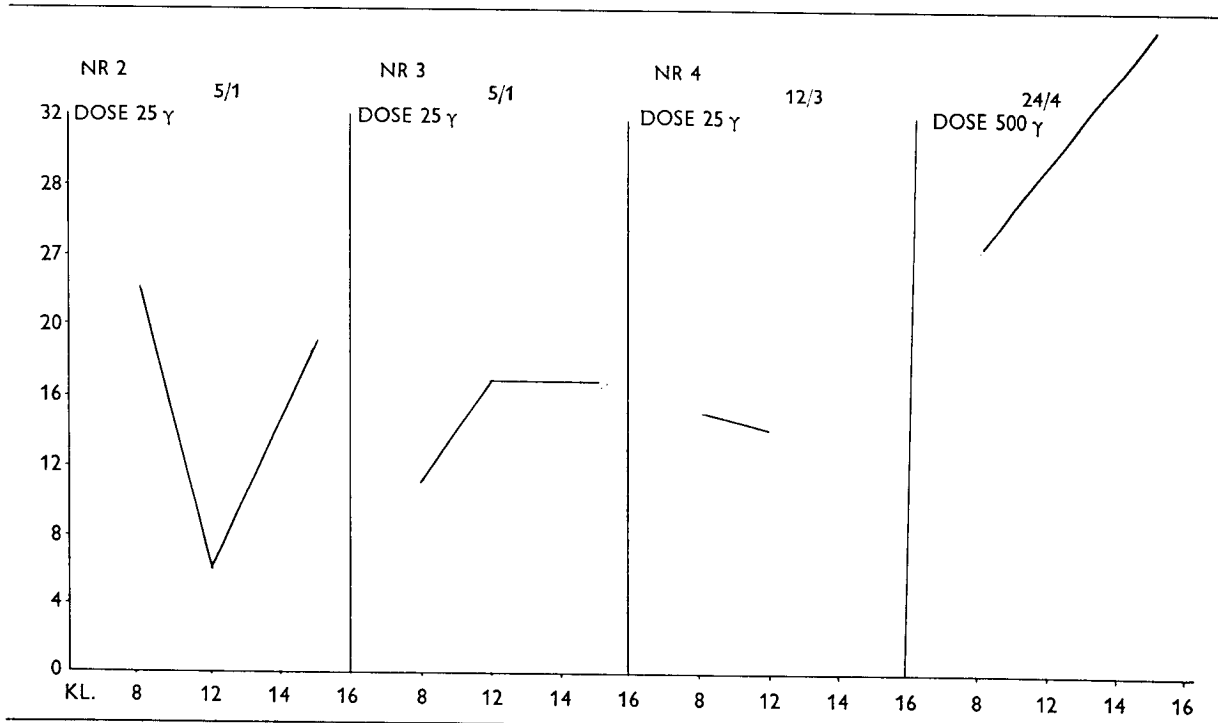
Pasient nr. 4 var en 40 år gammel husmor med svære tvangssymptomer, blant annet konkretisert til fobi for fisk. Det var en sensitiv, tvangspreg, noe atletisk person med persisterende binding til faren. Hun var tidligere 2 ganger hospitalisert. Neurosen begynte i 1956. Pasienten fikk 15 LSD-behandlinger.

Etter første gang med 25 mcg fremkom lite av psykiske symptomer. Biokjemisk var det lite forandringer å finne i cortisolspeilet. Under 12. behandling hvor det ble gitt 500 mcg, kom det en meget sterk reaksjon med regressiv, barnslig atferd, til dels med gjenerindring av opplevelser fra barndommen og aktivisering av psykisk konfliktmateriale, men også med somatiske sensasjoner i form av brekninger. Svarende til dette var det en meget sterk stigning i cortisolspeilet. (Tab. 2.)

Diskusjon og konklusjon.

Man skulle tro at LSD-intoksikasjon ubetinget var en stressreaksjon. Undersøkelsene viste imidlertid at dette ikke behøvde å være tilfelle. Stress-momentet syntes å være knyttet til de psykodynamiske faktorer som fremkom under intoksikasjonen, da LSD ikke alltid fremkaller økning av cortisolspeilet i blodet. Hvor det ikke blir aktivert noe psykodynamisk konfliktstoff, synes binyre-responsen å være liten.

Tabell 2.



Steroidmønster hos pasient nr. 2, 3 og 4. Den siste ved 2 doseringer. Kliniske data se tekst. – Steroidverdier i mikrog% (γ).

Systematiske steroidanalyser i tilslutning til behandlingen vil kunne gi oss en pekepinn om den psykiske konflikt og blant annet tjene som objektiv kontroll på forløpet av den psykoterapeutiske prosess.

Etter våre undersøkelser er det derfor rimelig å oppfatte LSD-behandlingen som et psykologisk stress for pasienten, hvor den terapeutiske virkning bare fremkommer når det provoseres materiale fra relevante konflikter med tilsvarende forøkning av cortisolspeilet. Våre erfaringer stemmer med resultater fra tilsvarende undersøkelser ved Frederiksberg Hospital (10) som peker på at de biokjemiske forandringer griper inn i sentrale nervøse prosesser, spesielt de betingede reflekser på en måte som begunstiger utsettelse av neurotisk atferdsmønster, det vil si dårlig tilpassede læreprosesser, og samtidig gir mulighet for ny innlæring av betingede reflekser, av mønster som er i bedre overensstemmelse med pasientens konstitusjonelle muligheter og sosiale krav. Denne «stress-hypotese» synes foreløpig vel egnet i det videre arbeid med LSD.

KLINISKE OG PSYKOPATOLOGISKE FENOMENER

Litteratur.

1. Alnæs, R.: Psykoterapi med lysergsyredietylamid (LSD). *Sinnets Helse* 1962, 42, 109–117.
2. Alnæs, R.: LSD-arbeidet på Lier sykehus. Referat fra psykoterapiseminar på Lier sykehus og Modum Bads Nervesanatorium 1962. Stensilert hefte, Lier sykehus 1963.
3. Alnæs, R.: Virkningen av lysergsyredietylamid (LSD) på høyere nerveaktivitet hos mennesker. (Under trykning.)
4. Andersen, H.: Et års erfaring med LSD-behandling. *Nord. psykiat. T.* 1962, 16, 99–102.
5. Andersen, H., Kjørbye Kristensen, K. & Knudsen, K.:

LSD-behandling. Psykoterapi ved hjelp af Lysergsyredietylamid. *Ugeskr. Læg.* 1961, 123, 1449–1452.

6. Cerletti, A. & Retthlin, E.: Role of 5-hydroxytryptamine in mental diseases and its antagonism to lysergic acid derivatives. *Nature (Lond.)* 1955, 176, 785–786.
7. Gaddum, J. H.: Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol. (Lond.)* 1951, 121, 15.
8. Geert-Jørgensen, E.: Modelpsykosor og lysergsyredietylamidbehandling. *Ugeskr. Læg.* 1962, 123, 1452–1455.
9. Hertz, M.: Observasjoner og inntrykk fra et års arbeid med LSD. *Nord. psykiat. T.* 1962, 16, 103–108.
10. Hertz, M.: LSD-behandlingen som stress og katalysator for læreprosesser. *Ibid.* 1963, 17, 169–177.
11. Holfeld, H.: Psychophysische Korrelationen unter der Einwirkung von Psycholytica (LSD Psilocybin und ähnl.). *Neuropsychopharmakologie*. Karger, Basel 1962, 209 pp.
12. Hollister, L., Degan, R. & Schultz, S.: An experimental approach to facilitation of psychotherapy by psychotomimetic drugs. *J. ment. Sci.* 1962, 108, 99–100.
13. Hollister, L. & Hartman, A.: Mescaline, Lysergic Acid Diethylamide and Psilocybin: Comparison of Clinical Syndromes, Effects on Color Perception and biochemical Measures. *Comprehens. Psychiat.* 1962, 3, 235–241.
14. Knudsen, K.: Et års erfaring med innlagte og ambulante pasienter under LSD-behandling. *Nord. psykiat. T.* 1962, 16, 108–111.
15. Kjørbye Kristensen, K.: LSD-behandling kombinert med parenteral Ritalin-behandling. *Ibid.* T. 1962, 16, 111–116.
16. Langen, D.: Methodische Probleme der klinischen Psychotherapie. Thieme Verlag, Stuttgart 1956, 23 pp.
17. Leuner, H.: Symboldrama, ein aktives nicht-analytisches Verfahren der Psychotherapie. *Z. Psychother. med Psychol.* 1957, 7, 221–238.
18. Leuner, H.: Seelische Abbildungsvorgänge als Phänomene der Psychodynamik. Fra: «Mehrdimensionale Diagnostik». Festschrift 70. Geburtstag von Prof. Ernst Kretschmer. Thieme Verlag, Stuttgart 1958, 178 pp.
19. Leuner, H.: Psychotherapie in Modellpsychosen. Fra: «Kri-

- tische Psychotherapie». Die Vorträge der 8. Lindauer Psychotherapiewoche 1958. Lehmanns Verlag, München 1959, 98 pp.
20. Leuner, H.: Über psychopathologische Schlüsselfunktionen in der Modellpsychose. *Med. exp. (Basel)* 1960, 2, 227-232.
 21. Leuner, H.: Über die Ursachen von Bewusstseinstörungen bei experimentellen Psychosen. *Neuropsychopharmakologie*. Karger, Basel 1962, 224 pp.
 22. Leuner, H. & Holfeld, H.: Ergebnisse und Probleme der Psychotherapie mit Hilfe von LSD-25 und verwandten Substanzen. *Psychiat. Neurol.* 1962, 143, 379-391.
 23. Leuner, H.: Die experimentelle Psychose. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
 24. Lingjærde, P. & Skaug, O.: A study of the uptake of radioactive phosphorus in the brain, endocrine and other organs of LSD-treated rats. *J. nerv. ment. Dis.* 1956, 124, 578.
 25. Marrazzi, A. S. & Hartmann, E. R.: Evoked cortical responses under the influence of hallucinogenes and related drugs. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1955, 7, 146.
 26. Martin, A.: LSD (Lysergic Acid Diethyl-amide): Treatment of chronic Psychoneurotic Patients under Day-Hospital conditions. *Int. J. soc. Psychiat.* 1957, 3, 188-195.
 27. Mayer-Gross, W., McAdam, W. & Walker, J. W.: Psychological and biochemical effects of lysergic acid diethylamide. *Nature (London)* 1951, 168, 827.
 28. Mayer-Gross, W., McAdam, W. & Walker, J. W.: Lysergsäure-Diäthylamid und Kohlenhydratstoffwechsel. *Nervenarzt* 1952, 23, 30.
 29. Robak, O. H.: LSD-25 som psykoteraapeutisk hjelpemiddel. *T. norske Lægeforen.* 1962, 82, 1360-1363.
 30. Sandison, R., Spencer, A. & Whitlaw, J.: The Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. *J. ment. Sci.* 1954, 100, 491-507.
 31. Schwartz, B., Sem-Jacobsen, C. & Petersen, M.: Effects of Mescaline, LSD-25, and Adrenochrome on Depth Electrograms in Man. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 1956, 75, 579-587.
 32. Schjelderup, H.: Lasting Effects of Psychoanalytic Treatment. *Psychiatry* 1955, 18, 109-133.
 33. Skaug, O.: Somatiske forandringer ved psykiske påkjenninger. *Nord. psykiat. T.* 1960, 14, 36-45.
 34. Skaug, O.: Frenotrope stoffer. *Farmacoterapi* 1957, 3, 1-7.
 35. Stoll, A. & Hofman, A.: Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. *Helv. chim. Acta.* 1943, 26, 944-965.
 36. Terill, J., Savage, C. & Jackson, D.: LSD transcendence and the new beginning. *J. nerv. ment. Dis.* 1962, 135, 425-439.
 37. Thompson, R. H. S., Tickner, A. & Webster, G. A.: Cholinesterase inhibition by lysergic acid diethylamide. *Biochemistry* 1954, 58, 19.
 38. Ursin, H.: The Lack of Effect of LSD-25 on Amygdaloid and Cortical Attention Responses. *Psychopharmacologia* 1962, 3, 317-330.
 39. Woolley, D. W. & Shaw, E.: Some neurophysiological aspects of serotonin. *Brit. med. J.* 1954, 2, 122.

*Clinical and psychopathological phenomena
in LSD-25 psychotherapy correlated
with biochemical findings.*

Randolf Alnæs, M.D. and Odvar E. Skaug, M.D.

A brief summary of the biochemical effects of LSD intoxication is given. An outline of the clinical use of LSD in correlation with the biochemical findings is then discussed.

In serum, the potassium, magnesium, copper, seruloplasmin, blood sugar and certain enzymes were determined. In the red cells, potassium, magnesium and certain enzymes were determined. Plasma-hydrocortisol was also

determined. A significant change was found only in the plasma cortisol level during the treatment. An increase was found in treatment phases where a psychodynamic complex structure was involved. In such situations, LSD treatment acts as a psychological stress.

The authors are of the opinion that this stress situation contributes to the therapeutic effect. Conditioned reflexes in the neurotic behaviour pattern are more easily extinguished and the possibility for new-conditioning is facilitated.

It may be possible that the biochemical findings can be used as an objective control of the therapeutic process.