

Terapia psichedelica con Ketamina (KPT) dell'alcolismo: efficacia clinica e meccanismi di base

Ketamine Psychedelic Therapy (KPT) of Alcoholic Dependence: Clinical Efficacy and Underlying Mechanisms

Evgeny M. Krupitsky & A. Ya. Grinenko
Research Laboratory, Leningrad Regional Dispensary of Narcology
Nuovo-Deviatkinno 19/1, Leningrad Region, 188661, Russia
E-mail: kru@lond.spb.su

Durante gli anni '60, la terapia psichedelica aveva mostrato essere un beneficio potenziale per il trattamento dell'alcolismo, ma la diversità nelle metodologie dei differenti studi ne aveva reso difficoltosa la generalizzazione. L'approfondimento che questi studi avrebbero richiesto venne impedito, nel 1970, dalle limitazioni legislative riguardanti l'uso medico delle sostanze psicoattive. Tuttavia, più o meno nel medesimo periodo, la ketamina si mostrava capace di suscitare fenomeni di carattere "psichedelico" nei pazienti. Questa proprietà venne sfruttata da noi nella terapia assistita con ketamina (KPT) per il trattamento dell'alcolismo. La ketamina possiede alcuni vantaggi rispetto agli altri psichedelici come coadiuvante della psicoterapia. Essa è innocua e a breve azione (gli effetti psichedelici durano circa un'ora). Inoltre, la ketamina non rientra nella lista degli psichedelici controllati dalla legge. A basse dosi (da circa un sesto ad un decimo della dose solitamente utilizzata in chirurgia per l'anestesia generale) induce una profonda esperienza psichedelica.

Nel nostro modello, la psicoterapia consiste nella preparazione di un paziente alla sessione psichedelica, nel supporto psicoterapeutico durante la seduta, e in una particolare psicoterapia successiva (Krupitsky, 1992). Quest'ultima è volta ad aiutare l'insight integrativo del paziente nel "rientro" dall'esperienza psichedelica alla vita quotidiana e

Psychedelic psychotherapy was shown to be a potential benefit for alcoholism treatment in the "60s", but different methodologies made it difficult to generalize across studies. It was not possible to carry out the required development of appropriate sophistication for these studies after they were scheduled in 1970 and their use was strictly limited. However, at about this time, ketamine was shown to elicit "psychedelic" emergent phenomena in patients. This property of ketamine was exploited by our use of ketamine-assisted therapy of alcoholism. Ketamine has some advantages over other psychedelics as an adjunct to psychotherapy. It is safe and short acting (the psychoactive effects lasting about one hour). In addition, ketamine is not scheduled like other psychedelics. In lower doses (about one sixth to one tenth of that usually used in surgery for general anaesthesia) it induces a profound psychedelic experience.

In our model psychotherapy consists in the preparation of a patient for the psychedelic session, the psychotherapeutic facilitation of the session, and special post-session psychotherapy (Krupitsky, 1992). This post-session work is intended to help the patient integrate insights from the psychedelic experience to daily life and relate the experience to his life and personality problems. Moreover, in this way psychotherapy acquires a special quality. It is considered here not only as a process of resolution of certain psychological problems, but also as an important stage in

ad associare l'esperienza con la sua vita e con i problemi della sua personalità. In questo modo, la psicoterapia acquisisce una speciale qualità e viene considerata non solamente come un processo di risoluzione di certi problemi psicologici, bensì anche come un'importante fase nella maturazione spirituale. La profonda e potente esperienza psichedelica spesso aiuta i nostri pazienti a generare nuovi insights che permettono loro di integrare nuovi, spesso inaspettatamente significativi valori e attitudini nei riguardi dei loro vissuti individuali e del mondo.

Abbiamo sviluppato una prova clinica controllata dell'efficacia della KPT. Per verificare l'efficienza del trattamento, abbiamo raccolto informazioni su tutti i pazienti che hanno preso parte a questo studio un anno dopo la loro dimissione. In base a questi dati, l'astinenza di più di un anno è stata osservata in 73 su 111 individui (65,8%) che si erano sottoposti alla KPT; 30 individui (27,0%) erano ricaduti. Non potemmo ottenere dati nei confronti di 8 pazienti (7,2%). Nel gruppo di controllo di 100 pazienti il cui trattamento consisteva solo di metodi convenzionali, solamente 24 pazienti (24%) erano rimasti sobri per più di un anno. Così, i dati dello studio a posteriori dimostravano che la terapia psichedelica assistita con ketamina aumentava l'efficacia del trattamento convenzionale dell'alcolismo.

Sono stati raccolti dati per 81 pazienti due anni dopo che si erano sottoposti alla KPT (poiché al momento dello studio solamente per 81 dei 111 pazienti erano trascorsi due anni dal trattamento). In base a questi dati, l'astinenza di più di due anni è stata osservata in 33 degli 81 pazienti (40,7%); 38 pazienti (46,9%) erano ricaduti. Non siamo stati in grado di ottenere i dati per 10 pazienti (12,4%). Infine, sono state raccolte informazioni su 42 pazienti 3 anni dopo la terapia con KPT. In base a questi dati, l'astinenza di più di 3 anni è stata osservata in 14 dei 42 pazienti (33,3%); 24 pazienti (57,2%) erano ricaduti. Non siamo stati in grado di ottenere dati, dopo 3 anni dal trattamento, per 4 pazienti (9,5%). Anche i risultati dell'indagine dopo 2 e 3 anni dal trattamento, sono evidenza dell'elevata efficacia della KPT.

Abbiamo anche condotto studi sui differenti meccanismi di base della KPT: psicologici, biochimici e neurofisiologici.

Meccanismi di base psicologici

MMPI

Tutti i pazienti del gruppo sperimentale sono stati esaminati con il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) (adattato in Russia da Sobchik, 1990) prima e dopo la KPT. In base ai dati

spiritual maturation. The uniquely profound and powerful psychedelic experience often helps our patients to generate new insights that enable them to integrate new, often unexpected meanings, values and attitudes about their individual selves and the world.

We carried out a controlled clinical trial on the efficacy of KPT. To determine the efficiency of the treatment, we collected follow-up information about all the patients who had taken part in this study a year after their discharge. According to data, abstinence of more than 1 year was observed in 73 out of 111 people (65.8%) who had undergone the KPT. Thirty people (27.0%) had relapsed. We could not obtain data on eight patients (7.2%). In the control group of 100 patients whose treatment consisted only of conventional methods, only 24 patients (24%) remained sober for more than 1 year. Thus, the data from the follow-up study demonstrated that ketamine-assisted psychedelic therapy increases the efficacy of conventional alcoholism treatment.

Two-year follow-up data were collected for the 81 patients who had undergone the KPT (because at the moment of the follow-up study only 81 out of 111 patients had completed the two-year follow-up period after KPT). According to data, abstinence of more than 2 years was observed in 33 out of these 81 patients (40.7%). 38 patients (46.9%) had relapsed. We could not obtain two-year follow-up data for 10 patients (12.4%). Three-year follow-up data were collected for the 42 patients who had undergone KPT. According to data, abstinence of more than 3 years was observed in 14 out of these 42 patients (33.3%). 24 patients (57.2%) had relapsed. We could not obtain three-year follow-up data for 4 patients (9.5%). The two- and three-year follow-up data are also evidence of the high efficacy of KPT.

We also carried out studies on the different underlying mechanisms of KPT: psychological, biochemical, and neurophysiological mechanisms.

Underlying psychological mechanisms

MMPI

All patients of the experimental group were examined with the *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) (adapted in Russia by Sobchik, 1990) before and after KPT.

According to MMPI data, our analysis of psychological changes in the experimental group testifies a definite, rather expressed dynamics in the patient's MMPI profiles. Particularly, after the KPT the indices were decreased for the majority of the main MMPI scales. The most expressed, statistically significant decrease in the profile was in the scales "hypochondria", "depression", "hysteria", "psychastenia", "schizophrenia", "sensitivity-repres-

dell'MMPI, la nostra analisi delle modificazioni psicologiche nel gruppo sperimentale testimonia una dinamica precisa, piuttosto esplicita nei profili MMPI dei pazienti. In particolare, dopo la KPT gli indici erano diminuiti per la maggior parte dei principali valori MMPI. La diminuzione nel profilo statisticamente più significativa era per i valori "ipocondria", "depressione", "isteria", "psicastenia", "schizofrenia", "emotività-repressione", e anche nel valore di Taylor dell'ansia. Allo stesso tempo, il valore della forza dell'Ego era aumentato. Nel totale, simili favorevoli dinamiche psicologiche testimoniano il fatto che i pazienti divenivano più sicuri di se stessi, delle loro possibilità, del loro futuro, meno ansiosi e nevrotici e più aperti emotivamente a seguito della KPT. Sullo sfondo di queste tendenze generali, abbiamo osservato, nella maggioranza dei casi, alcune variazioni individuali (per esempio riguardanti modifiche nei fattori "mascolinità-femminilità", "paranoia", "ipomania", "emotività-repressione") che riflettevano, in generale, una certa armonizzazione dei profili di personalità dei pazienti.

Locus of Control

30 pazienti alcolisti trattati con la KPT sono stati esaminati con il *Locus of Control Scale* (LCS) sviluppato da J. Rotter (Phares, 1976) e adattato in Russia da Bazhin et al. (1993). A tutti i pazienti l'LCS è stato amministrato due volte: prima e dopo la KPT. È stato stabilito che il luogo di controllo nella personalità dei pazienti alcolisti diveniva significativamente più interno dopo la KPT (da 11,1 - 4,8 a 30,3 - 5,3; $P < 0,01$). Ciò significa che i pazienti divenivano più sicuri circa la capacità di controllare e guidare differenti situazioni della loro vita, e che divenivano più responsabili della loro vita e del loro futuro a seguito della KPT.

Modifiche psicosemantiche. Uno studio con *Color Test of Attitudes and Personality Differential*

Abbiamo anche studiato le modifiche nel dominio psicosemantico indotte dalla KPT. Lo studio ha utilizzato i dati di 69 pazienti alcolisti interni trattati con la KPT nel nostro ospedale. Tutti i pazienti sono stati esaminati con il test differenziale della personalità (PD) (Bazhin & Etkind, 1983) (una versione orientata alla personalità del test semantico differenziale di Osgood, cf. Osgood et al., 1957) e anche con il *Color Test of Attitudes* (CTA) (Etkind, 1980) prima e dopo il trattamento.

sion", and also in Taylor's scale of anxiety. At the same time, the estimate in the Ego strength scale increased. On the whole, such favorable psychological dynamics testify the fact that the patients became more sure of themselves, their possibilities, their future, less anxious and neurotic, and more emotionally open after KPT. Against the background of these general tendencies, in the majority of cases we saw some essential individual variations (e.g. concerning changes in such scales as "masculinity-femininity", "paranoia", "hypomania", "sensitivity-repression") that reflected, as a rule, a certain harmonization of the patient's personality profiles.

Locus of Control

30 alcoholic patients treated by KPT were examined with Locus of Control Scale (LCS) developed by J. Rotter (Phares, 1976) and adapted in Russia by Bazhin et al. (1993). All patients were assessed with LCS twice: before and after KPT.

It was established that locus of control in the personality of alcoholic patients became significantly more internal after KPT (from 11.1 - 4.8 to 30.3 - 5.3; $P < 0.01$). It means that patients became more sure about the ability to control and manage different situations of their life, they became more responsible for their life and future after KPT.

Psychosemantic Changes. A study with *Color Test of Attitudes and Personality Differential*

We also studied changes in the psychosemantic domain induced by KPT. The study used data from 69 alcoholic in-patients treated by KPT in our hospital. All patients were examined using the personality differential test (PD) (Bazhin & Etkind, 1983) (a personality oriented version of Osgood's semantic differential (Osgood et al., 1957), and also using the color test of attitudes (CTA) (Etkind, 1980) before and after treatment.

The analysis of the CTA results revealed that after KPT there were significant positive changes in the nonverbal emotional attitude towards a psychotherapist, close relatives, towards the ideal image of self, and the image "Me sober". At the same time, the attitude towards the image "Me drunk" became more negative. According to the PD data, significant positive changes occurred after KPT only in respect to the attitude toward the person himself (Krupitsky, 1992).

After KPT there was a considerable decrease in differences between the certain indices of CTA and that of PD with respect to the same images. This decrease

L'analisi dei risultati del CTA hanno rivelato che dopo la KPT si sono presentate significative modifiche positive nell'atteggiamento emotivo non-verbale nei confronti dello psicoterapeuta, dei parenti, dell'immagine ideale di se stessi, e dell'immagine dell'"Io sobrio". Allo stesso tempo, l'atteggiamento verso l'immagine dell'"Io ubriaco" era divenuta più negativa. In base ai dati del PD, si sono presentate significative modifiche positive a seguito della KPT solamente rispetto all'atteggiamento verso la persona stessa (Krupitsky, 1992).

Dopo la KPT si è presentata una considerevole diminuzione nelle differenze fra certi indici del CTA e quelli del PD rispetto alle stesse immagini.

Questa diminuzione evidenziava la riduzione della differenza fra le valutazioni verbali (realizzate) e non-verbali (non realizzate) degli atteggiamenti personali. Una simile riduzione era principalmente associata alla modifica negli indici del CTA e si mostrava essere più forte per la sfera degli atteggiamenti verso lo psicoterapeuta, i parenti, l'immagine dell'"Io sobrio" e l'immagine ideale di se. Così, la KPT induceva considerevoli e significative modificazioni positive nel campo degli atteggiamenti della personalità, che avevano luogo a causa della trasformazione degli atteggiamenti emotivi non-verbali (irrealizzati). La KPT comportava un diminuito livello di dissonanza fra gli indici isosemantici misurati dal CTA e dal PD. Ciò può essere interpretato come riduzione della dissonanza tra pensieri e sensazioni verbali/conscie e non-verbali/inconscie riguardo all'uso dell'alcol e alle caratteristiche e al sistema di relazioni della personalità.

Si potrebbe sottolineare anche il fatto che, in base ai dati del CTA, si sono presentate forti modificazioni positive nelle valutazioni non-verbali (non realizzate) dei pazienti per quanto riguarda gli atteggiamenti verso lo psicoterapeuta, i parenti, l'immagine dell'"Io sobrio" e l'immagine ideale di sé. Ciò significa che il paziente aveva raggiunto una maggior capacità di accettare emotivamente queste immagini e, successivamente, gli atteggiamenti verso la sobrietà a queste associati. Così la KPT nell'alcolismo può essere di beneficio per la trasformazione degli atteggiamenti inconsci, in particolare di quelli associati alla sobrietà. Anche l'intensificazione della relazione con lo psicoterapeuta può aver migliorato situazioni di transfert che, a loro volta, possono aver avuto un effetto terapeutico.

Una speciale attenzione deve essere posta sulla discrepanza fra le valutazioni verbali e non-verbali nell'atteggiamento personale dei pazienti prima della KPT. Queste discrepanze, ovviamente, riflettono la presenza di un essenziale disaccordo tra le valutazioni conscie e inconscie di un atteggiamento della personalità. Questo disaccordo riflette una peculiare

evidenced the reduction of the difference between the verbal (realized) and nonverbal (unrealized) assessments of personal attitudes. Such reduction was mainly related to the change in the CTA indices and appeared to be the strongest for the sphere of attitudes towards a psychotherapist, relatives, the image "Me sober", and the ideal image of self.

Thus, the KPT produced considerable and significant positive changes in the domain of personality attitudes, which took place due to the transformation of nonverbal (unrealized) emotional attitudes. KPT resulted in a decreased level of dissonance between isosemantic indices as measured by CTA and PD.

This could be interpreted as a reduction of dissonance between verbal/conscious and nonverbal/unconscious thoughts and feelings regarding alcohol use and personality characteristics and relationships.

One should underline the fact that, according to the CTA data, there were strong positive changes in patients' nonverbal (unrealized) assessments of the attitudes towards a psychotherapist, close relatives, to the image "Me sober", and to the ideal image of self.

This means that the patient has internally grown to emotionally accept these images and, in turn, the attitudes towards sobriety connected with them. Thus KPT of alcoholism may be of benefit by transforming unconscious attitudes, particularly those related to sobriety. Also the enhancement of the relationship with the therapist may have enhanced transfert issues which may also have had a therapeutic effect.

A special note should be taken of the discrepancies between the verbal and nonverbal estimate of patients' personal attitudes registered before KPT.

These discrepancies, obviously, reflect the presence of an essential discordance between the conscious and unconscious estimates of a personality's attitude.

This discordance reflects a peculiar difference between the subject's unconscious and conscious mind. It possibly characterizes the ambivalence of the patient's position and the disagreement between what is declared verbally and what takes place at the level of the immediate emotional experience. Such discordance may give rise to psychological discomfort, internal tension, difficulties in communication with the environment, i.e. to the reduction of a person's adaptation, which after all leads to the alcoholism relapse. Therefore, the reduction of such discordance due to KPT should be considered as an achievement of a personality's psychological status which favors sobriety.

A study with repertory grids (Kelly matrixes)

Ten alcoholic patients were tested with verbal and special nonverbal (color) repertory grids before and after KPT. Then we calculated mean verbal repertory grid (MVRG) and mean color (nonverbal)

differenza fra la mente consapevole e inconsapevole dei soggetti. Esso caratterizza probabilmente l'ambivalenza della posizione del paziente e il disaccordo fra ciò che viene dichiarato a livello verbale e ciò che ha luogo a livello dell'esperienza emotiva immediata. Un simile disaccordo può dare origine a disagio psicologico, a tensione interna, a difficoltà nella comunicazione con l'ambiente, cioè alla riduzione dell'adattamento personale, che, infine, porta alla ricaduta nell'alcolismo. Quindi, la riduzione dovuta alla KPT di un simile disaccordo, potrebbe essere considerata come il raggiungimento di uno stato psicologico della personalità che favorisce la sobrietà.

grid (MCRG) for all the 10 patients together. Four final MVRG and MCRG (2 before KPT and 2 after KPT) were processed by the standard programs of repertory grid computer-assisted analysis (Fransella & Bannister, 1977), and then semantic spaces of the personality were built (Figs. 1 and 2). Semantic space of the personality (built on the basis of multidimensional assessments of elements with constructs) shows semantic interrelationships and inter-connections between elements and/or constructs of repertory grid. The results of this study demonstrated some positive changes in the semantic space of the

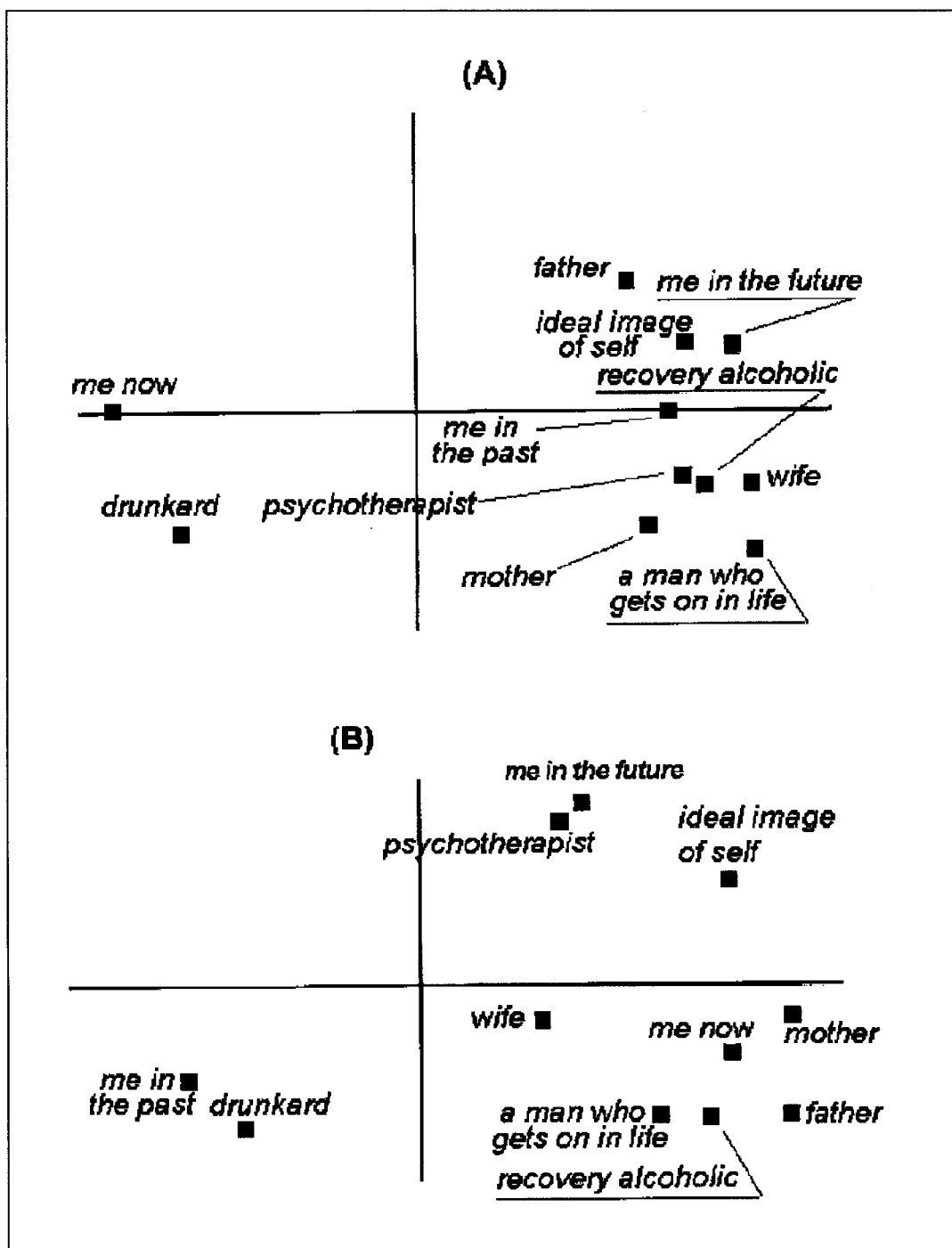


Fig. 1 - (a) prima della KPT; (b) dopo la KPT - Spazio semantico sul Mean Color Repertory Grid dei pazienti alcolisti / (a) before KPT; (b) after KPT - Semantic Space on the Mean Color Repertory Grid of Alcoholic Patients

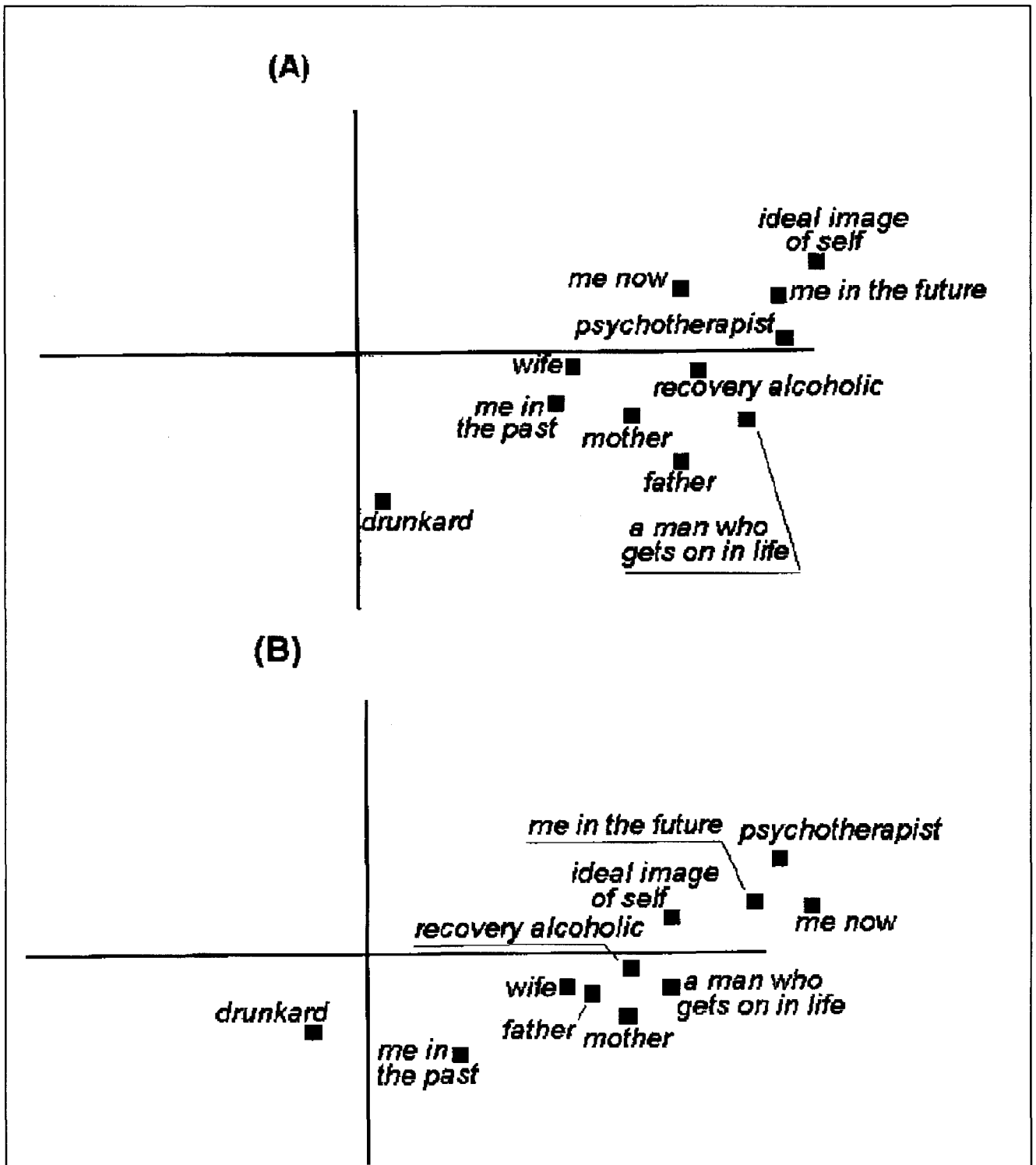


Fig. 2 - (a) prima della KPT; (b) dopo la KPT - Spazio semantico del Mean Verbal Repertory Grid dei pazienti alcolisti / (a) before KPT; (b) after KPT - Semantic Space of the Mean Verbal Repertory Grid of Alcoholic Patients

LEGENDA: *me now* = io ora; *ideal image of self* = immagine ideale di sé; *me in the future* = io nel futuro; *psychotherapist* = psicoterapeuta; *wife* = moglie; *recovery alcoholic* = recupero dall'alcolismo; *me in the past* = io nel passato; *mother* = madre; *father* = padre; *drunkard* = ubriacone; *a man who gets on in life* = un uomo che va avanti nella vita.

Uno studio con questionari multidimensionali (matrici di Kelly)

Dieci pazienti alcolisti sono stati esaminati con griglie di repertorio verbale e non-verbale (colore) speciale prima e dopo la KPT. Abbiamo quindi calcolato la media per il questionario multidimensionale verbale (MVRG) e per il questionario multidimensionale di colore (non-verbale) riferita a tutti i 10 pazienti. Quattro MVRG e MCRG finali (2 prima e 2 dopo la KPT) sono stati elaborati con programmi informatici standardizzati di analisi del questionario multidimensionale (Fransella & Bannister, 1977), e quindi sono stati costruiti spazi semantici della personalità (Fig. 1 e 2). Lo spazio semantico della personalità (costruito sulla base delle relazioni multidimensionali di elementi con costrutti) mostra interrelazioni semantiche e interconnessioni tra elementi e/o costrutti del questionario multidimensionale.

I risultati di questo studio hanno dimostrato alcune positive modifiche nello spazio semantico della personalità del paziente alcolista, in particolare nell'ambito delle caratteristiche di personalità emesse dai questionari multidimensionali del colore. L'immagine "Io ora" era vicina all'immagine "Ubriacone" e lontana dal gruppo di immagini positive quali "Recupero dall'alcolismo", "Immagine ideale di sé", "Moglie", "Un uomo che va avanti nella vita" e altre nello spazio semantico del MCRG prima della KPT (Fig. 1a). Dopo la KPT l'immagine "Io ora" diveniva vicina al gruppo delle immagini positive sopra descritte e lontana dall'immagine "Ubriacone" nello spazio del MCRG (Fig. 1b). Allo stesso tempo l'immagine "Ubriacone" diveniva più vicina all'immagine "Io nel passato". Questi dati testimoniano che i pazienti alcolisti percepivano emotivamente (identificavano) se stessi come ubriaconi prima della KPT. Dopo la KPT la loro percezione emotiva di se stessi era stata modificata: essi identificavano emotivamente se stessi con il recupero dall'alcolismo e con altre immagini positive nello spazio semantico delle caratteristiche della personalità e degli orientamenti di valore, e identificavano se stessi come ubriaconi solo nel passato.

Le modifiche nei questionari multidimensionali verbali non erano così significative come nei questionari multidimensionali del colore (Fig. 2a e 2b). Solamente l'immagine "Ubriacone" diveniva un po' più distante dal gruppo delle immagini positive e più vicina all'immagine "Io nel passato". È interessante notare che i pazienti identificavano se stessi con le immagini positive a livello dell'auto-identificazione verbale nello spazio semantico delle caratteristiche della personalità e negli orientamenti di valore già prima della KPT, mentre identificavano se stessi nello stesso modo a

personalità di alcoholic patients, particularly in the space of personality characteristics of the color repertory grids. The image "Me now" was close to the image "Drunkard" and far from the group of such positive images as "Recovery alcoholic", "Ideal image of self", "Wife", "A man who gets on in life", and others in the semantic space of the MCRG before KPT (Fig. 1a). After KPT the image "Me now" became closer to the group of positive images described above and far from the image "Drunkard" in the space of MCRG (Fig. 1b). At the same time the image "Drunkard" became closer to the image "Me in the past". These data testify that alcoholic patients emotionally perceived (identified) themselves as drunkards before KPT. After KPT their emotional perception of themselves was changed: they emotionally identified themselves with recovery alcoholic and other positive images in the semantic space of personality characteristics and value orientations, and identified themselves as drunkards only in the past.

The changes in the verbal repertory grids were not as significant as in the color repertory grids (Fig. 2a and 2b). Only the image "Drunkard" became a little bit more distant from the group of positive images and closer to the image "Me in the past". It is interesting to note that patients identified themselves with the positive images at the level of verbal self-identification in the semantic space of personality characteristics and value orientations already before KPT, whereas they identified themselves in the same way at the level of nonverbal (unaware, mostly emotional) perception only after KPT. That means, first, that KPT creates a profound nonverbal state associated with sobriety self-concept, and second, that KPT brings about the attainment of similarity (resemblance) of verbal (realized) and nonverbal (unaware) perception by the patients of their individual self and the world.

These data testify that KPT positively transformed mostly the nonverbal (unaware, mainly emotional) perception by alcoholic patients, their individual self. Thus, it is possible to conclude that KPT mostly transformed positively emotional self-identification (self-concept) of alcoholic patients.

Content Analysis Data

We also carried out content-analysis of psychedelic experiences written down by our patients after their KPT session. It is of interest to note that a content analysis from the written self-reports of 108 male alcoholic patients whose personality characteristics were defined by MMPI demonstrated a number of statistically reliable correlations between some MMPI scales and the content of the psychedelic experience described in self-reports. Thus one may conclude that the ketamine psychedelic experiences

livello della percezione (inconsapevole, per lo più emotiva) non-verbale solo dopo la KPT. Ciò significa, innanzitutto, che la KPT crea un profondo stato non-verbale associato con l'auto-concetto di sobrietà, e, per secondo, che la KPT determina il raggiungimento della similitudine (rassomiglianza) della percezione verbale (realizzata) e non-verbale (inconsapevole) da parte dei pazienti del loro sé individuale e del mondo. Questi dati testimoniano che la KPT trasforma positivamente soprattutto la percezione (inconsapevole, principalmente emotiva) non-verbale dei pazienti alcolisti, il loro sé individuale. Così, è possibile concludere che la KPT per lo più trasforma positivamente l'auto-identificazione emotiva (auto-concetto) dei pazienti alcolisti.

Analisi del contenuto delle esperienze

Abbiamo eseguito anche l'analisi del contenuto delle esperienze psichedeliche annotate dai nostri pazienti dopo le loro sedute KPT. È interessante notare che un'analisi di contenuto delle auto-registrazioni scritte di 108 pazienti alcolisti maschi, le cui caratteristiche della personalità erano state definite con l'MMPI, ha dimostrato un numero di correlazioni statisticamente attendibili tra alcune scale MMPI e il contenuto dell'esperienza psichedelica descritta nelle auto-registrazioni. Così è possibile concludere che le esperienze psichedeliche con la ketamina sono determinate fino a un certo punto dalle caratteristiche della personalità dei pazienti. In aggiunta, abbiamo anche dimostrato la relazione (correlazioni statisticamente attendibili) tra il contenuto delle esperienze con ketamina e le modifiche di profilo MMPI causate dalla KPT. Ciò significa che il contenuto delle esperienze con la ketamina determinano fino a un certo punto le modifiche della personalità causate dalla KPT.

Effetti sui valori della vita

30 pazienti assistiti con LCS sono stati esaminati anche con il *Questionnaire of Terminal Life Values* (QTLV) sviluppato da Senin (1991) e basato sull'approccio di Rokeach ai valori ed alle credenze umane (Rokeach, 1972, 1973). I pazienti sono stati esaminati con QTLV due volte: prima e dopo la KPT. Questo studio ha dimostrato un numero di significative modifiche positive nei valori dei pazienti come risultato della KPT. La KPT ha aumentato l'importanza dei valori di vita quali la creatività, l'auto-percezione, l'appagamento spirituale, il riconoscimento sociale, il raggiungimento di scopi di vita e l'indipendenza individuale. Queste modifiche erano per lo più espresse in aree di attualizzazione di valori di vita quali la famiglia, l'educazione e la vita sociale. È evidente che una siffatta

are to a certain extent determined by the personality characteristics of the patients.

In addition we also demonstrated the relationship (statistically reliable correlations) between the content of the ketamine session experiences and the MMPI profile changes caused by KPT. It means that the content of the ketamine session experiences to a certain extent determine the personality changes caused by KPT.

Effect on Life Values

30 patients assessed with LCS were also examined with the Questionnaire of Terminal Life Values (QTLV) developed by Senin (1991) and based on the Rokeach's approach to human values and beliefs (Rokeach, 1972, 1973). Patients were examined twice with QTLV: before and after KPT.

This study demonstrated a number of significant positive changes in patients' values as a result of KPT. KPT enhanced the importance of such life values as creativity, self-perfection, spiritual contentment, social recognition, achievement of life purposes and individual independence. These changes were mostly expressed in areas of life values actualization such as family, education and social life. It is evident that such a positive transformation of a patient's life value system brings about an enhanced motivation for a sober life and favors sobriety.

Effect on grasping the meaning of life (purposes in life)

Ten alcoholic patients were studied before and after KPT with the Purpose-in-Life Test (PLT) elaborated by Crumbaugh (1968) and based on Frankl's concept of man's aspiration for the meaning of life. The PLT was adapted in Russia by Leontiev (1992) in the Department of Psychology of the Moscow State University.

This study showed that KPT causes a significant increase of the index of grasping the meaning of life in alcoholic patients (from 89.7 ± 5.7 to 115.3 ± 3.2 ; $P < 0.01$). Before KPT this index was below the average normal level, but after KPT it was above that level. These changes mean that after KPT patients were able to grasp better the meaning of their lives, their life purposes and perspectives. Life became easier in accordance with their concept of the meaning of life and life purposes as a result of KPT. Such changes favor a sober life particularly from the standpoint of Frankl's approach which considers alcoholism as an "existential neurosis", a consequence of losing the meaning of life and appearing a specific "existential void" (Frankl, 1978), which KPT we believe is able to fill, at least to some extent.

trasformazione positiva del sistema di valore della vita di un paziente determina un'augmentata motivazione per una vita sobria e favorisce la sobrietà.

Effetto sulla comprensione del significato della vita (scopi nella vita)

Dieci pazienti alcolisti sono stati studiati prima e dopo la KPT con il *Purpose-in-Life Test* (PLT) elaborato da Crumbaugh (1968) e basato sul concetto di Frankl dell'aspirazione dell'uomo al significato della vita. Il PLT è stato adattato in Russia da Leontiev (1992) nel Dipartimento di Psicologia dell'Università Statale di Mosca. Questo studio ha mostrato che la KPT causa un significativo aumento dell'indice di comprensione del significato della vita nei pazienti alcolisti (da $89,7 \cdot 5,7$ a $115,3 \cdot 3,2$; $P < 0,01$). Prima della KPT l'indice di comprensione del significato della vita era al di sotto del livello medio normale, ma dopo la KPT era maggiore di questo livello. Questo significa che dopo la KPT i pazienti erano in grado di comprendere meglio il valore, gli scopi e le prospettive della loro vita. La vita diventava più interessante, saturata emotivamente e piena di significato dopo la KPT. Essi sentivano se stessi maggiormente in grado di vivere in accordo con il loro concetto di significato della vita e di scopi della vita come risultato della KPT. Simili cambiamenti favoriscono una vita sobria particolarmente dal punto di vista dell'approccio di Frankl, che considera l'alcolismo come una "nevrosi esistenziale", una conseguenza della perdita del significato della vita e come uno specifico "vuoto esistenziale" (Frankl, 1978), che la KPT riteniamo sia in grado di riempire per lo meno in qualche ambito.

Effetto sulla spiritualità

Abbiamo studiato l'influenza di una profonda esperienza mistica (trasformativa) durante la KPT sul livello dello sviluppo spirituale nei pazienti alcolisti. Per la valutazione delle modifiche della spiritualità abbiamo utilizzato la nostra speciale Scala della Spiritualità. Questa è basata sulla combinazione della *Spirituality Self-Assessment Scale* sviluppata da Charles Whitfield, che ha studiato l'importanza della spiritualità nella terapia dell'alcolismo presso gli Alcolisti Anonimi (Whitfield, 1984), e sul *Life Change Inventory* sviluppato da Ken Ring per stimare i cambiamenti nei valori e negli scopi della vita prodotti dalle esperienze in punto di morte (Ring, 1984). È stato dimostrato dalla nostra Scala della Spiritualità che l'aumento del livello nello sviluppo spirituale dei nostri pazienti alcolisti indotto dalla KPT era

Effect on Spirituality

We studied the influence of a profound mystical (transformative) experience during the KPT on the spiritual development of the alcoholic patients. For the assessment of the changes of spirituality we used our own special Spirituality Scale. It is based on the combination of the Spirituality Self-Assessment Scale developed by Charles Whitfield, who studied the importance of spirituality in alcoholism therapy in Alcoholic Anonymous (Whitfield, 1984), and the Life Changes Inventory developed by Ken Ring to estimate the changes into values and purposes of life produced by near-death experiences (Ring, 1984). It was demonstrated by our Spirituality Scale that the increase in the level of spiritual development of our alcoholic patients due to KPT was comparable with the increase induced in healthy volunteers by a special course of meditation and was much greater than the changes in spiritual development induced in alcoholics by a training program of relaxation technique and selfhypnosis (autogenic training). It is evident that the increased spiritual development induced by KPT in alcoholic patients is very auspicious for sobriety. Moreover, the results of the study of KPT's influence on spirituality testify that KPT is much more than simply a creation of an attitude towards a sober life in alcoholic patients. These results serve as evidence that KPT brings about profound positive changes in life values and purposes, in the attitudes towards the different aspects of life and death, and, in turn, in the alcoholics' world view. Many reports suggest religious or spiritual conversions as an important factor in "spontaneous" recovery from common drug abuse, and Alcoholic Anonymous programs have a distinct spiritual/religious orientation (Whitfield, 1984; Corrington, 1989; Grof, 1990). Therefore a therapy enhancing the likelihood for a conversion type experience might be useful in the treatment of substance abuse. Psychedelic drug-assisted psychotherapy may represent one method to elicit religious spiritual experience in patients with chemical dependence.

Thus, KPT brings about positive changes in personality characteristics, nonverbal emotional attitudes and self-concept, positive transformation of value orientations and grasping the meaning of life, and also spiritual growth. All these psychological changes favor sober life.

Underlying Biochemical Mechanisms

We also carried out biochemical investigations of the underlying mechanisms of KPT. The results of the biochemical investigations showed that during the ketamine session there was a real decrease in the ac-

paragonabile all'aumento indotto in volontari sani da uno speciale corso di meditazione, e che era molto più grande dei cambiamenti nello sviluppo spirituale indotto negli alcolisti attraverso un programma di educazione utilizzando tecniche di rilassamento e di autoipnosi (training autogeno). E' evidente che lo sviluppo spirituale indotto dall'influenza della KPT nei pazienti alcolisti è molto favorevole per la sobrietà. Inoltre, i risultati dello studio sulla spiritualità testimoniano che la KPT va al di là della creazione di un atteggiamento, nei pazienti alcolisti, verso una vita sobria. Questi risultati dimostrano che la KPT induce profonde modifiche positive nei valori e negli scopi della vita, negli atteggiamenti di differenti aspetti della vita e della morte, e, conseguentemente, nel modo di vedere il mondo negli alcolisti. Numerosi rapporti suggeriscono la conversione religiosa o spirituale come un importante fattore nella guarigione "spontanea" dal comune abuso di droga, e i programmi degli Alcolisti Anonimi hanno uno speciale orientamento spirituale/religioso (Whitfield, 1984; Corrington, 1989; Grof, 1990). Quindi, una terapia che intensifica la probabilità di un'esperienza di questo tipo può essere utile nel trattamento dell'abuso di sostanze. La psicoterapia che utilizza una droga psichedelica può rappresentare un metodo per suscitare l'esperienza spirituale/religiosa nei pazienti affetti da dipendenza chimica.

Così, la KPT determina cambiamenti positivi nelle caratteristiche della personalità, negli atteggiamenti emotivi non-verbali e nella nozione di sé, una trasformazione positiva degli orientamenti di valore e della comprensione del significato della vita, e anche della crescita spirituale. Tutte queste modifiche psicologiche favoriscono una vita sobria.

Meccanismi biochimici di base

Abbiamo anche intrapreso ricerche biochimiche sui meccanismi di base della KPT. I risultati di tali ricerche hanno mostrato che durante le sedute con Ketamina si presentava una reale diminuzione della MAO-A nel siero sanguigno e della MAO-B nelle piastrine, e si presentava pure una diminuzione del livello di dopamina nel sangue. Le concentrazioni di serotonina e di GABA non venivano alterate significativamente. La diminuzione dell'attività della ceruloplasmina era statisticamente significativa, e il livello della β -endorfina diminuiva durante la seduta KPT (Krupitsky et al., 1990). Le modifiche del metabolismo dei neurotrasmettitori evidenziano alcuni notevoli aspetti. Per primo, esse permettono la formazione di alcune opinioni circa i meccanismi neurochimici di base dell'azione psichedelica della ketamina (Krupitsky et al., 1990). Per esempio, una diminuzione dell'attività della ceruloplasmina pro-

tivity of MAO-A in blood serum and MAO-B in blood platelets, and also there was an increase of dopamine level in blood. Serotonin and GABA concentrations were not altered significantly. Increase of ceruloplasmin activity was statistically significant and the β -endorphine level increased during the KPT session (Krupitsky et al., 1990). The changes of the neurotransmitters metabolism have some notable aspects. First, they allow to understand something how the underlying neurochemical mechanisms of ketamine psychedelic action are formed (Krupitsky et al., 1990). For example, an increase of ceruloplasmin activity causes a corresponding increase of conversion of monoamines into adrenochromes which have hallucinogenic activity. This is particularly important under the conditions of the inhibited MAO activity and increased dopamine level. It is interesting that such conditions be typical for the action of many hallucinogens (Hamox, 1984; McKenna et al., 1984). Second, the fact that the pharmacological action of KPT affected both the monoaminergic and the opioidergic systems, i.e. those neurochemical brain systems which are involved in the development (pathogenesis) of alcohol dependence, is an important result of this biochemical investigation. It is possible that this fact influences the efficiency of this method at least to a certain extent.

Underlying Neurophysiological Mechanisms

According to the data of EEG computer-assisted analysis we discovered that ketamine increases delta-activity (in 1.5-2 times) and particularly theta-activity (in 3-4 times) in all regions of the brain cortex. This is evidence of limbic system activation during the ketamine session, as well as of the reinforcement of the limbic-cortex interaction. This fact can be also considered to a certain extent as indirect evidence of the strengthening of the interactions between the conscious and subconscious levels of the mind during the KPT.

Clinical observations

Our clinical observations also suggested that KPT might be helpful in the treatment of other drug dependences (heroin, ephedron). In this case we have repeatedly injected small doses of ketamine allowing the maintenance of a constant verbal relationship with the patient. It is important to be careful when applying KPT to drug addicts. However we believe that KPT might induce in some drug abusing patients the same psychotherapeutic effects that we saw in alcoholics.

Ketamine psychedelic therapy turned out to be effec-

voca una corrispondente diminuzione della conversione delle monoamine in adrenocromi che possiedono attività allucinogena. Ciò è particolarmente importante sotto le condizioni dell'attività MAO inibita e del diminuito livello di dopamina. E' interessante notare come simili condizioni sono tipiche dell'azione di numerosi allucinogeni (Hamox, 1984; McKenna et al., 1984).

Secondo, il fatto che l'azione farmacologica della KPT influenzi entrambi i sistemi monoaminergico ed oppioidergico, cioè quei sistemi cerebrali neurochimici che sono coinvolti nello sviluppo (patogenesi) della dipendenza alcolica, è un importante risultato di questa ricerca biochimica. E' possibile che questo fatto sia esattamente la causa, almeno parziale, dell'efficacia di questo metodo.

Meccanismi neurofisiologici di base

In base ai dati dell'analisi EEG con l'aiuto del computer abbiamo scoperto che la ketamina diminuisce l'attività delta (di 1,5-2 volte) e in particolare l'attività teta (di 3-4 volte) in tutte le regioni della corteccia cerebrale. Ciò è evidenza dell'attivazione del sistema limbico durante la seduta con ketamina, così come è evidenza del rafforzamento dell'interazione sistema limbico-corteccia. Ciò può anche essere considerato fino a un certo punto come la diretta evidenza del rafforzamento dell'interazione tra i livelli consci e inconsci della mente durante la KPT.

Osservazioni cliniche

Le nostre osservazioni cliniche suggeriscono anche che la KPT può essere utile nel trattamento di altre dipendenze da droghe (eroina, efedrina). In questo caso abbiamo ripetutamente iniettato piccole dosi di ketamina che permettono il mantenimento di una costante relazione verbale con il paziente. E' importante fare attenzione quando si applica la KPT ai tossicodipendenti da droga. Tuttavia, riteniamo che la KPT possa indurre in alcuni pazienti che abusano di droghe i medesimi effetti psicoterapeutici che abbiamo osservato negli alcolisti.

La terapia psichedelica con ketamina si è mostrata efficace nel trattamento dei disordini della personalità nei pazienti alcolisti (Ivanov et al., 1995). 64 pazienti alcolisti con differenti disordini della personalità (sfuggenti - 20 pazienti, istrionici - 21 pazienti, e borderline - 23 pazienti) furono trattati con la KPT. I dati degli studi clinici (Bekhterev Psycho-neurological Research Institute rating scales) e psicologici (MMPI, Spielberg State-Trait Anxiety Scale, test delle relazioni interpersonali di T. Leary) hanno mostrato l'efficacia differenziale della psi-coterapia psichedelica con ketamina nei

per il trattamento di disordini di personalità in pazienti alcolici (Ivanov et al., 1995).

64 pazienti alcolici con differenti disordini di personalità (avoidant - 20 pazienti, istrionici - 21 pazienti, e borderline - 23 pazienti) furono trattati con KPT. I dati di studio clinico (Bekhterev Psychoneurological Research Institute rating scales) e psicologici (MMPI, Spielberg State-Trait Anxiety Scale, T. Leary test of interpersonal relationships) studiò l'efficacia differenziale della ketamina psichedelica in psicoterapia nei differenti gruppi di pazienti. KPT risultò essere molto efficace nei pazienti con disordini di personalità avoidant, meno efficace nei pazienti con disordini di personalità istrionici, e mostrò una bassa efficacia nei pazienti con disordini di personalità borderline. Si deve notare che KPT influenzò positivamente le caratteristiche di personalità valutate dal MMPI in tutti i gruppi di pazienti alcolici con disordini di personalità.

Il potenziale della ketamina-assistita psichedelica non è limitata al trattamento dell'addizione. Secondo i dati del nostro studio pilota (20 pazienti, 7 maschi e 13 femmine), la ketamina-assistita psichedelica è anche molto efficace nel trattamento dei disordini nevrotici. Questa ricerca dimostrò che l'efficacia della ketamina psichedelica differì nelle varie forme di nevrosi: la psichedelica risultò essere la più efficace nel trattamento della depressione reattiva e dei disturbi da stress post-traumatico, e la meno efficace nel trattamento delle nevrosi ossessive-compulsive e fobiche. La nevrosi isterica risultò essere la più resistente alla psichedelica.

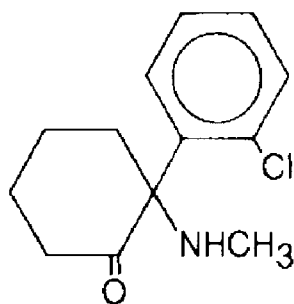
Conclusion

Abbiamo lavorato con KPT dal 1985 e abbiamo già trattato più di 1000 pazienti alcolici con KPT senza complicazioni come psicosi protratte, flashback, agitazione, o abuso di ketamina. Quindi, KPT sembra essere un metodo sicuro ed efficace per il trattamento della dipendenza da alcol. Sembra essere uno strumento particolarmente potente in Russia, dove non c'è stata una "rivoluzione" psichedelica negli anni 60, dove quasi nessuno sa cosa sono i "psichedelici", dove quasi nessuno può immaginare che questi farmaci possano essere usati per il divertimento, e per il divertimento, quindi in Russia KPT sembra essere particolarmente insolito e potente.

differenti gruppi di pazienti. La KPT si è mostrata essere molto efficace nei pazienti con disordini della personalità sfuggente, meno efficace nei pazienti con disordini della personalità istrionica e con bassa efficacia nei pazienti con disordini della personalità borderline. Potrebbe essere notato che la KPT influenzava positivamente le caratteristiche della personalità valutate con MMPI in tutti i gruppi di pazienti alcolisti con disordini della personalità. Il potenziale della terapia psichedelica con ketamina non è ristretto al trattamento della tossicodipendenza. In base ai dati del nostro studio pilota (20 pazienti, 7 maschi e 13 femmine), la terapia psichedelica con ketamina è anche piuttosto efficace nel trattamento dei disordini nevrotici. Questa ricerca ha dimostrato che l'efficacia della psicoterapia con ketamina differiva con varie forme di nevrosi: la terapia psichedelica si è mostrata molto efficace nel trattamento della depressione nevrotica (reattiva) e dei disordini da stress post-traumatico, e meno efficace nel trattamento delle nevrosi ossessivo-compulsive e fobiche. Le nevrosi isteriche apparivano come le più resistenti alla terapia psichedelica.

Conclusione

Abbiamo lavorato con la KPT sin dal 1985 ed abbiamo già trattato con la KPT più di 1000 pazienti alcolisti senza alcuna complicazione quale psicosi protratte, flashback, agitazione, o abuso di ketamina. Così, la KPT appare essere un metodo sicuro ed efficace nel trattamento della dipendenza alcolica. Sembra essere un potente strumento specialmente in Russia, dove non si è verificata alcuna "rivoluzione" psichedelica negli anni '60, dove quasi nessuno conosce cosa significa "psichedelico" e dove quasi nessuno può mai immaginare che queste droghe possono essere utilizzate come ricreazione o per divertimento.



ketamine

Bibliografia / Bibliography

- BAZHIN E.F. & A.M. ETKIND, 1983, *A Manual for Personality Differential*, Leningrad (in Russian).
- BAZHIN E.F., E.A. GOLYNKINA & A.M. ETKIND, 1993, *Locus of Control Questionnaire*, Symsl, Moscow (in Russian).
- CORRINGTON J.E., 1989, Spirituality and recovery: relationships between levels of spirituality, contentment and stress during recovery from alcoholism, *Alcohol.Treat.Quart.*, 6:151-165.
- CRUMBAUGH J.S., 1968, Cross-validation of Purpose-in-Life Test based on Frankl's concept, *J.Indiv.Psychol.*, 24:74-81.
- ETKIND A.M., 1980, Color test of attitudes and its use in the study of neurotic patients, in: E.F. Bazhin (Ed), *Social-Psychological Studies in Psychoneurology*, :110-114, Leningrad Research Psychoneurological Inst., Leningrad (in Russian).
- FRANKL V., 1978, *The unheard cry for meaning*, New York.
- FRANSELLA F. & D. BANNISTER, 1977, *A Manual for Repertory Grid Technique*, Academic Press, London-New York.
- GROF CH., 1990, The impoverished soul: addiction as spiritual emergency, *Spiritual Emergency Network.J.*, 2:20-29.
- HAMOX M., 1984, Common neurochemical correlates to the action of hallucinogens, in: *Hallucinogens: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*, vol. 4:143-169, Raven Press, New York.
- IVANOV V.B., E.M. KRUPITSKY, T.N. ROMANOVA, I.V. DUNAEVSKY & A.YA. GRINENKO, 1995, Ketamine psychedelic therapy of personality disorders in alcoholic patients, in: *Abstract Book, 3-rd International Conference "AIDS, Cancer and Related Problems"*, p. 45, St.Petersburg.
- KRUPITSKY E.M., 1992, Ketamine psychedelic therapy (KPT) of alcoholism and neurosis, *MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies Newsletter)*, 3:24-28.
- KRUPITSKY E.M., A.YA. GRINENKO, G.F. KARANDASHOVA, T.N. BERKALIEV, K.A. MOSHKOV & YU.S. BORODKIN, 1990, Metabolism of biogenic amines induced by alcoholism narcopsychotherapy with ketamine administration, *Biogenic Amines*, 7:577-582.
- LEONTIEV D.A., 1992, *Test of the meaning of life orientations*, Smisl, Moscow (in Russian).
- MCKENNA T.D., G.H.W. TOWERS & T.S. ABBOTS, 1984, Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants. Part 2: Constituents of orally-active Myristicaceous hallucinogens, *J.Ethnopharm.*, 12:179-211.
- OSGOOD CH., C.J. SUSI & P.M. TANNENBAUM, 1957, *The Measurement of Meaning*, Urbana.
- PHARES E.J., 1976, *Locus of Control in Personality*, New York.
- RING K., 1984, *Heading Toward OMEGA*, William Morrow and Co. Inc., New York.
- ROKEACH M., 1972, *Beliefs, Attitudes and Values*, Josey-Bass Co., San Francisco.
- ROKEACH M., 1973, *The Nature of Human Values*, Free Press, New York.
- SENIN I.G., 1991, *Questionnaire of Terminal Life Values*, Yaroslavl (in Russian).
- SOBCHIK L.N., 1990, *Standardized Multiphasic Method of the Research of Personality*, Moscow (in Russian).
- WHITFIELD C.L., 1984, Stress management and spirituality during recovery: a transpersonal approach. Part 1: Becoming, *Alcohol.Treat.Quart.*, 1:3-54.