

KRYSTYNA GOLEMBIOWSKA¹, KATARZYNA KAMIŃSKA²

¹orcid 0000-0002-5018-1394
e-mail: nfgolemb@cyf-kr.edu.pl

Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków
Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences,
Department of Pharmacology, Smętna 12, 31-343 Kraków

²orcid 0000-0002-7936-9374
e-mail: kkaminska@wum.edu.pl

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1B, Warszawa
Department of Experimental and Clinical Physiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Warsaw, Banacha 1B, Warszawa

Drugie życie psychodelików

The second life of psychedelics

https://doi.org/10.36921/kos.2024_2994

Abstrakt

Psychodeliki, substancje pochodzenia naturalnego znane od tysięcy lat przeżywają obecnie renesans i ze względu na swoje własności dają podstawy do licznych zastosowań terapeutycznych. Substancje takie jak psylocybina, meskalina, dimetylotryptamina (DMT) czy dietyloamid kwasu lizergowego (LSD) mają wpływ na świadomość, wpływają na percepcję bodźców sensorycznych i wywołują halucynacje. Ze względu na indukowanie procesów neuroplastyczności, czyli wpływaniu na strukturę i funkcję komórek nerwowych, wykazują szybkie i długotrwałe działanie przeciwdepresyjne. Dzięki psychoplastogennym własnościom mogą mieć także zastosowanie w terapii chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's Disease, AD), uszkodzeniach układu nerwowego wywołanych udarami oraz w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii. Wyjaśnienia wymagają efekty mikrodawkowania, to znaczy stosowania dawek stanowiących ok. 1/10 dawek jednorazowych.

Słowa kluczowe: psychodeliki, neuroplastyczność, depresja, choroby neurodegeneracyjne, schizofrenia

Abstract

Psychedelics known for mankind from millennia are a class of compounds that alter consciousness, affect perception and produce hallucinations. Classic psychedelics such as psilocybin, mescaline, dimethyltryptamine (DMT) and lysergic acid diethylamide (LSD) have pharmacodynamic serotonergic effects. They are known to exert profound effects on neuroplasticity i.e. alteration of neuronal structure and function. The psychoplastogenic properties led to their potential in treatment of depression, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's Disease (AD), recovery after stroke and in schizophrenia. The role of microdosing regarded as 10% of the dose that elicits psychedelic effects needs extensive investigation.

Key words: psychedelics, neuroplasticity, depression, neurodegenerative disorders, schizophrenia

WSTĘP

Klasyczne psychodeliki takie jak LSD (dietyloamid kwasu lizergowego), psylocybina i DMT (dimetylotryptamina), będąca aktywnym składnikiem napoju ayahuasca, są grupą związków, które aktywują receptor serotoninowy 5-HT_{2A}. Receptor ten występuje w mózgu głównie w korze czołowej, zwłaszcza w jej warstwie V, ale jest też obecny w strukturach podkorowych takich jak jądra migdałowe, hipokamp, jądro półleżące przegrody, prążkowie, przedmurze (Nichols 2016). W korze czołowej występuje zwłaszcza z dużą gęstością na komórkach piramidowych zawierających glutaminian, ale jego znaczną ekspresję wykryto także w interneuronach GABAergicznym. Receptor 5-HT_{2A} współlistnieje na obu typach tych komórek z receptorem serotoninowym 5-HT_{1A}, co ma istotne znaczenie w regulacji uwalnia glutaminianu i kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przez psy-

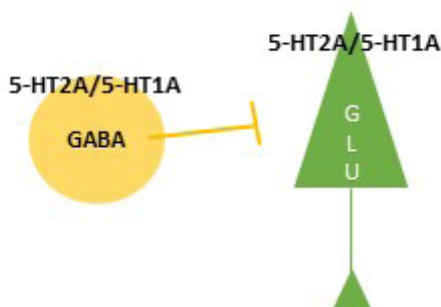
chodeliki, które aktywują oba typy tych receptorów (Meccia i współaut. 2023) (ryc. 1).

MECHANIZM NEUROPLASTYCZNOŚCI POD WPLYWEM PSYCHODELIKÓW

Psychodeliki wywierają wpływ na świadomość, zaburzają przekaz bodźców sensorycznych do mózgu, wywołują halucynacje, iluzje. Obecnie jest dobrze udokumentowany efekt psychodelików na neuroplastyczność, czyli ich wpływ na strukturę i funkcję komórek nerwowych, w wyniku czego pod wpływem psychodelików następuje tworzenie nowych synaps oraz dendrytów (Calder i Hasler, 2022). Ta własność psychodelików jest bardzo istotna dla mechanizmu ich działania, stąd grupa tych substancji została objęta neologizmem „psychoplastogeny”.

Psychodeliki, dzięki potężnemu wpływowi na neuroplastyczność, znalazły zastosowanie w terapii licznych zaburzeń psychiatrycznych i neurologicznych, takich jak depresja (zwłaszcza lekooporna), zaburzenia lękowe, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, choroba Alzheimera.

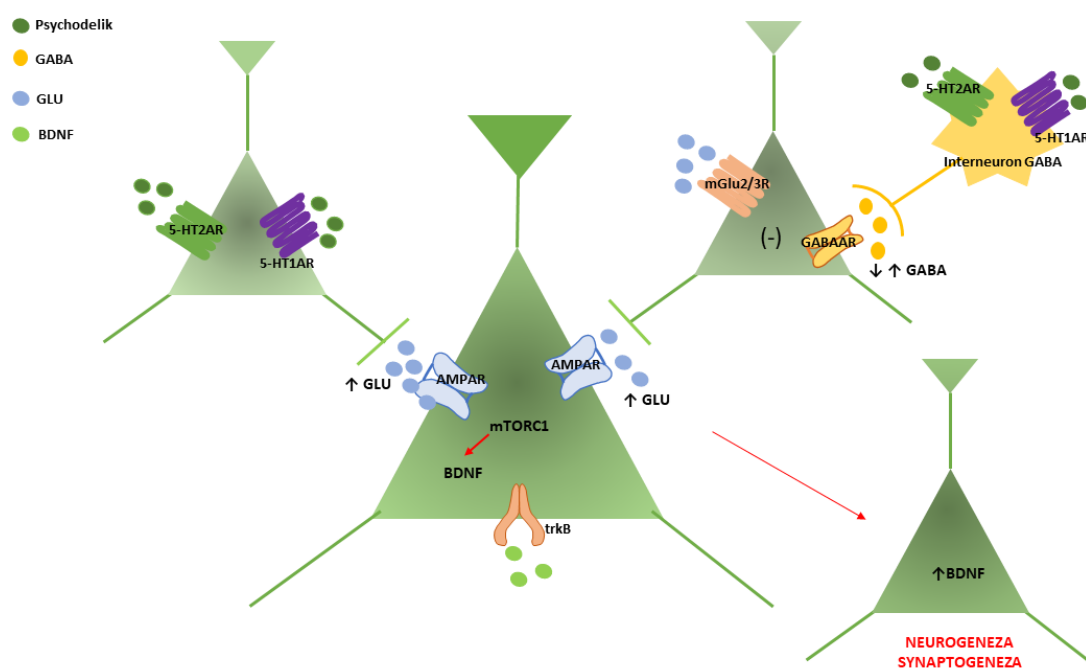
Neuroplastyczność wywoływana przez psychodeliki zależy od aktywacji receptora serotoninowego 5-HT_{2A} i sygnalizacji wewnątrzkomórkowej angażującej szlak kinazy mTOR oraz receptora TrkB (ang. Tropomysyn receptor kinase B; kinaza receptora tyrozynowego B), który jest receptorem dla neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF). W modelach zwierzęcych wykazano, że aktywacja tych szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej w korze czołowej jest wystarczająca do zainicjowania



Ryc. 1. Lokalizacja receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A} na komórkach piramidowych kory i interneuronach GABAergicznym (wykonanie własne).

długotrwałych zmian neuroplastycznych nie tylko w korze, ale także w innych strukturach mózgowych, takich jak hipokamp (*hippocampus*), przedmurze (*claustrum*), miejsce sinawe (*locus coeruleus*), wzgórze (*thalamus*), ciało migdałowe (*corpus amygdaloideum*) oraz w pniu mózgu. Rozwój zmian neuroplastycznych jest uzależniony od dystrybucji receptorów 5-HT_{2A}, stąd efekt psychodelików w strukturach mezo-

postsynaptycznych receptorów 5-HT_{2A} mieszczących się w komórkach piramidowych warstwy 5 i 6 kory oraz na interneuronach GABAergicznym (ryc. 2). Wypadkowym efektem jest zwiększenie poziomu glutaminianu (GLU) i pobudzenie receptorów AMPA (Calder i Hasler, 2023). W wyniku tego pobudzenia dochodzi do zwiększenia wydzielania BDNF, co powoduje aktywację kompleksu kinazy mTORC1



Ryc. 2. Molekularne szlaki zaangażowane w procesach neuroplastyczności pod wpływem psychode-

limbicznych takich jak jądro półleżące przegrody (*nucleus accumbens*), prążkowie (*striatum*) czy też pole brzuszne nakrywki (*area tegmentalis ventralis* / ang. ventral tegmental area, VTA) jest słabszy ze względu na mniejszą gęstość receptorów 5-HT_{2A} w tych strukturach. Z tego względu psychodeliki nie są obarczone niebezpieczeństwem uzależnienia i nałogu. Ponadto, liczne hamujące projekcje GABAergiczne z kory do struktur mezolimbicznych z ekspresją receptorów 5-HT_{2A}, ulegając zwiększonej neuroplastyczności, dodatkowo przeciwdziałają rozwojowi uzależnienia od psychodelików (Calder i Hasler, 2023).

Molekularny mechanizm neuroplastyczności wywołanej przez psychodeliki nie jest do końca poznany, ale polega na stymulacji

(ang. rapamycin complex 1; kompleks rapamycyny 1). Konsekwencją tych procesów molekularnych jest rozrost dendrytów, neurogeneza i tworzenie nowych połączeń synaptycznych. Należy tu dodać, że neurogeneza wywołwana przez DMT polega na wiązaniu się tej pochodnej tryptaminy z wewnątrzkomórkowym sierocym (ang. orphan) receptorem sigma-1, co ma znaczenie w terapii wylewów za pomocą DMT (Szabo i współaut. 2021). W mechanizmie neuroplastyczności wywołanej przez psychodeliki znaczną rolę odgrywają także receptory metabotropowe grupy II (mGlu2/3) dla glutaminianu, które tworzą heterokompleksy z receptorami 5-HT_{2A}, wpływając na procesy komórkowe i zachowanie zwierząt (Delille i współaut. 2013). Z kolei inna pochodna DMT,

5-MeO-DMT (5-Methoxy-Dimethyltryptamine) ma ok. 1000-krotnie większe powinowactwo do hamujących receptorów 5-HT_{1A}, które wydają się odgrywać główną rolę w neurogenezie w hipokampie (Islam i współaut. 2014). Co ciekawe, receptory 5-HT_{1A} występują w tej strukturze z największą gęstością (Dale i współaut. 2016, Nichols 2016). Tak więc neuroplastyczność wywołwana przez psychodeliki zależy w dużym stopniu od dystrybucji receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A} w danej strukturze mózgu.

TERAPEUTYCZNE WSKAZANIA DO STOSOWANIA PSYCHODELIKÓW

Wiele badań wskazuje, że serotonergiczne psychodeliki wywołują szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny. Chroniczny stres, który jest czynnikiem ryzyka w depresji, powoduje atrofię sieci nerwowych w mózgu i zmniejszenie ilości połączeń synaptycznych (Duman i współaut. 2016). Zdolność psychodelików do odtwarzania struktury tkanki nerwowej jest obecnie powszechnie akceptowanym mechanizmem ich działania przeciwdepresyjnego. Wskazują na to liczne doniesienia kliniczne. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że psylocybina w dawkach 22 lub 33 mg/70 kg wpływała korzystnie na nastrój. Spowodowała ona remisję objawów depresji oraz efekt przeciwlękowy już dzień po podaniu u terminalnie chorych pacjentów. Efekt ten trwał około 6 miesięcy (Griffiths i współaut. 2016, Ross i współaut. 2016). W innym badaniu psylocybina w dawce 0,2 mg/kg wywoływała znaczną poprawę nastroju u pacjentów onkologicznych po sześciu miesiącach (Grob i współaut. 2011). Kolejne badania z użyciem psylocybiny wskazały na występowanie pozytywnego wpływu na nastrój, brak wpływu na lęk oraz wyciszenie aktywności ciała migdałowatych ocenianej za pomocą techniki BOLD fMRI czyli funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. functional magnetic resonance imaging; fMRI) oraz odpowiedzi BOLD (ang. blood-oxygenation-level-dependent; BOLD) mierzącej aktywność danego regionu mózgu pacjentów z dużymi epizodami depresji (Kraehenmann i współaut. 2015). Psylocybina zwiększa-

ła także odpowiedź pacjentów na bodźce pozytywne (Kometer i współaut. 2012). Co więcej, okazało się, że psylocybina w odpowiedzi na ekspresję emocji przedstawionej na obrazach twarzy wpływała na aktywność obszarów limbicznych (ciało migdałowate, zakręt parahipokampalny, kora skroniowa) w analizie neuroobrazowania (Bernasconi i współaut. 2014, Roseman i współaut. 2017). W otwartym badaniu 20 uczestników z lekooporną depresją, objawy depresji uległy redukcji w okresie do sześciu miesięcy po dwóch sesjach z psylocybina, a towarzyszył temu wzrost aktywności sieci stanu spoczynkowego i jej połączeń z zakrętem parahipokampalnym i korą przedczołową, co stwierdzono w badaniu fMRI (Carhart-Harris i współaut. 2018).

Na podstawie tych badań klinicznych FDA (ang. Food and Drug Administration; Agencja Żywności i Leków) uznała terapię depresji za pomocą psylocybiny jako przełomową i dopuściła do przeprowadzenia drugiej fazy badań klinicznych. Z kolei EMA (ang. European Medicines Agency; Europejska Agencja Leków) zatwierdziła w 2019 roku badanie trzeciej fazy z psylocybina w lekoopornej depresji (Compass Pathways 2019, Haridy 2019).

Poza psylocybina prowadzone są randomizowane badania z ayahuasca (Szpręgiel 2024). W grupie pacjentów z lekooporną depresją obserwowano zmniejszenie objawów depresji o 50% siedem dni po podaniu preparatu (Palhano-Fontes i współaut. 2019). Podobnie, redukcję objawów depresji uzyskano u pacjentów następnego dnia po podaniu ayahuaski (Osorio i współaut. 2015, Sanches i współaut. 2016).

Również w badaniu pilotażowym na niewielkiej grupie pacjentów terminalnie chorych obserwowano efekt przeciwlękowy dwa miesiące po podaniu LSD w połączeniu z sesjami psychoterapeutycznymi (Gasser i współaut. 2014). W innym badaniu, redukcję objawów depresji, lęku i stresu stwierdzono 24 godziny po inhalacji 5-MeO-DMT, z efektem trwającym cztery tygodnie (Uthaug i współaut. 2019).

Psychodeliki, podobnie jak leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów transportu doneuronalnego serotoniny (SSRI; ang.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) mogą wspomagać neuroplastyczność prowadząc do regeneracji dotkniętych neurodegeneracją struktur mózgu, głównie hipokampa i różnych części kory mózgowej i w ten sposób hamować demencję i stany depresyjne w chorobie Alzheimera (AD). Autopsja mózgow pacjentów z AD wskazuje na zmniejszenie gęstości kolców dendrytycznych, więc indukowanie neuro-, spino- i synaptogenezy przez psylocybinę jest korzystnym efektem w tym schorzeniu. Jednakże sugerowana terapia powinna obejmować wczesny etap choroby z podawaniem niskich wielokrotnych dawek, nie wywołujących objawów psychomimetycznych (Pilozzi i współaut. 2023).

LSD podobnie jak meskalina wywierają korzystny efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy. Jednakże szeroki profil receptorowy LSD, a także duże powinowactwo meskaliny do podtypu receptorów serotoninowych 5-HT_{2C} związanych z wpływem na otyłość, są przeciwskazaniem w terapii AD (Martin i współaut. 2014, Pilozzi i współaut. 2023). Dodatkowo, obie substancje mają długi czas działania, co ogranicza ich stosowanie w warunkach klinicznych. Natomiast krótko działająca DMT, która poza powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} posiada również zdolność aktywowania w niskich dawkach wewnątrzkomórkowych receptorów Sigma-1, może mieć lepsze zastosowanie terapeutyczne w chorobach neurodegeneracyjnych. Receptory Sigma-1 pełnią rolę immunosupresyjną stymulując cytokiny przeciwzapalne, takie jak IL-10, interferon-gamma oraz TNF- α (Pilozzi i współaut. 2023). Jest to istotne wskazanie w chorobie AD, ze względu na procesy zapalne będące kluczowym objawem dla tej choroby. Jednakże, sugerowane niskie dawki DMT podawane nawet wielokrotnie (tzw. mikrodawkowanie), które nie wywołują zmian w zachowaniu u zwierząt, nie wpływają na neuroplastyczność tak jak to czynią wysokie jednorazowe dawki (Cameron i współaut. 2019).

Zmiany percepcji pod wpływem psychodelików przypominają stany psychotyczne obserwowane w schizofrenii, głównie objawy pozytywne, takie jak urojenia i omamy (halucynacje)

(Wolf i współaut. 2023). O ile tym objawom przeciwdziałają leki przeciwpsychotyczne takie jak risperidon czy klozapina, to objawy negatywne i kognitywne, manifestujące się zaburzeniem nastroju, apatią, demotywacją, wycofaniem socjalnym, anhedonią, przypominają depresję i słabo odpowiadają na farmakoterapię. Co ciekawe, w badaniach *post-mortem* widoczna jest mniejsza gęstość interneuronów GABAergiczných (Kaar i współaut. 2019) oraz białek synaptycznych (Osimo i współaut. 2019) w obszarach korowych, co wskazuje na atrofię sieci neuronalnych. Ze względu na psychoplastogenne i przeciwzapalne własności psychodelików, podjęte zostały badania kliniczne z tymi substancjami pod kątem neutralizacji objawów negatywnych w schizofrenii. Pierwsze próby kliniczne przeprowadzone były w latach 50. i 60. na nielicznych grupach pacjentów, którym podawano LSD, meskalinę oraz DMT (Wolf i współaut. 2023). W badaniach tych zaobserwowano różnicę w reakcji na psychodeliki pomiędzy zdrowymi osobnikami a chorymi na schizofrenię. W kolejnych latach stwierdzono, że serotonergiczne psychodeliki wywołują objawy odpowiadające pozytywnym symptomom schizofrenii, natomiast niekompetywni antagoniści receptora NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy), np. ketamina i PCP (fencyklidyna) w dawkach sub-chronicznych bardzo dobrze modelują objawy negatywne i zaburzenia kognitywne w schizofrenii. Różnicowanie farmakologiczne tych objawów polega na tym, że psychozy wywołane przez psychodeliki poddają się hamowaniu za pomocą antagonistów receptora 5-HT_{2A}, lecz nie antagonistów receptora dopaminowego D₂, np. przez haloperidol (Vollenweider i współaut. 1998). Istotnym odkryciem było także to, że psychodeliki, np. LSD mogą wywoływać schizofrenię u osób z predyspozycją i rodzinnymi obciążeniami tą chorobą (De Gregorio i współaut. 2016). Jednakże podkreślono różnicę w jednym z głównych objawów psychotycznych: w schizofrenii halucynacje mają charakter słuchowy, natomiast pod wpływem psychodelików wzrokowy, z uwagi na udział innych obszarów korowych (Wolf i współaut. 2023).

Ponadto, chorzy na schizofrenię są podatniejsi na wystąpienie zaburzeń postrzegania spowodowanych psychodelikami (HPPD; ang. Hallucinogen Persisting Perception Disorder), które polegają na powtarzających się, przewlekłych zmianach w percepcji trwających czasami do końca życia. Na podstawie badań w modelach zwierzęcych, podawanie niskich dawek, tzw. mikrodawek, mogłoby skutecznie zmniejszać negatywne objawy w schizofrenii bez wywoływania efektu psychotycznego. Mikrodawkowanie, czyli przyjmowanie psychodelików w dawkach stanowiących ok. 10% dawki wywołującej efekt psychomimetyczny stosowanych kilkakrotnie w różnym schemacie czasowym w niemedycznym kontekście (np. przyjmowanie rekreacyjne) może mieć pozytywny wpływ na nastrój, kreatywność, energię, zmniejszać lęk i stany depresyjne. Badania przeprowadzone w modelu zwierzęcym wskazują, że mikrodawki DMT w podaniu chronicznym wywoływały efekt przeciwdepresyjny i przeciwlękowy wraz ze wzrostem gęstości kolców dendrytycznych (Cameron i współaut. 2019, Higgins i współaut. 2021). Tak więc, mikrodawkowanie zachowujące wpływ na neuroplastyczność mogłoby być zastosowane w celu hamowania objawów negatywnych w schizofrenii.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, olbrzymie zainteresowanie badaczy psychodelikami jest uzasadnione ich szczególnymi własnościami farmakologicznymi, co daje podstawy do stworzenia nowych efektywnych terapii w różnych chorobach psychicznych, a także posłuży lepszemu poznaniu funkcji ośrodkowego układu nerwowego.

BIBLIOGRAFIA

Bernasconi F., Schmidt A., Pokorny T., Kometer M., Erich Seifritz E. i współaut., 2014. *Spatiotemporal Brain Dynamics of Emotional Face Processing Modulations Induced by the Serotonin 1A/2A Receptor Agonist Psilocybin*. *Cerebral Cortex* 24, 3221–3231. doi:10.1093/cercor/bht178

- Calder A.E., Hasler G., 2023. *Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity*. *Neuropsychopharmacology* 48, 104–112. doi:10.1038/s41386-022-1389-z.
- Cameron L.P., Benson C.J., Defelice B.C., Fiehn O., Olson D.E., 2019. *Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic N,N-dimethyltryptamine (DMT) produce positive effects on mood and anxiety in rodents*. *ACS Chem. Neurosci.* 10, 3261–3270. doi:10.1021/acscchemneuro.8b00692
- Carhart-Harris R.L., Bolstridge M., Day C.M.J., Rucker J., Watts R. i współaut., 2018. *Psilocybin with psychological support for treatment resistant depression: six-month follow-up*. *Psychopharmacology (Berl)* 235, 399–408. doi:10.1007/s00213-017-4771-x
- Compass Pathways, 2019. *COMPASS pathways receives FDA breakthrough therapy designation for psilocybin therapy for treatment-resistant depression*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/compass-pathways-receives-fdabreakthrough-therapy-designation-for-psilocybin-therapy-for-treatment-resistant-depression-834088100.html>. Accessed 24 January 2020.
- Dale E., Pehrson A.L., Jeyarajah T., Li Y., Leiser S.C., i współaut., 2016. *Effects of serotonin in the hippocampus: How SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function*. *CNS Spectr.* 21, 143–161. doi:10.1017/S1092852915000425
- De Gregorio D., Comai S., Posa L., Gobbi G., 2016. *d-Lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology*. *Int. J. Mol. Sci.* 17, E1953. doi:10.3390/ijms17111953
- Delille H.K., Mezler M., Marek G.J., 2013. *The two faces of the pharmacological interaction of mGlu2 and 5-HT(2)A - relevance of receptor heterocomplexes and interaction through functional brain pathways*. *Neuropharmacology* 70, 296–305. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.005
- 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 Medi-*

- 22, 238-249. doi: 10.1038/nm.4050
- Gasser P., Holstein D., Michel Y., Doblin R., Yazar-Klosinski B. i współaut., 2014. *Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases*. J. Nerv. Ment. Dis. 202, 513–520. doi: 10.1097/NMD.000000000000113
- Griffiths R.R., Johnson M.W., Carducci M.A., Umbricht A., Richards W.A. i współaut., 2016. *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial*. J. Psychopharmacol. 30, 1181–1197. doi: 10.1177/0269881116675513
- Grob C.S., Danforth A.L., Chopra G.S., Hagerty M., McKay C.R. i współaut., 2011. *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. Arch. Gen. Psychiatry. 68, 71–78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
- Haridy R., 2019. *Psilocybin for major depression granted breakthrough therapy by FDA*. <https://newatlas.com/science/psilocybin-major-depression-mdd-usona-breakthroughtherapy-fda/>. Accessed 18 April 2020
- Higgins G.A., Carroll N.K., Brown M., Macmillan C., Silenieks L.B. i współaut., 2021. *Low doses of psilocybin and ketamine enhance motivation and attention in poor performing rats: evidence for an antidepressant property*. Front. Pharm. 12, 640241. doi.org/10.3389/fphar.2021.640241
- Islam M.R., Moriguchi S., Tagashira H., Fukunaga K., 2014. *Rivastigmine improves hippocampal neurogenesis and depression-like behaviors via 5-HT1A receptor stimulation in olfactory bulbectomized mice*. Neuroscience 272, 116–30. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.046
- Kaar S.J., Angelescu I., Marques T.R., Howes O.D., 2019. *Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies*. J. Neural. Transm. 126, 1637-1651. doi: 10.1007/s00702-019-02080-2
- Kometer M., Schmidt A., Bachmann R., Studerus E., Seifritz E. i współaut., 2012. *Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors*. Biol. Psychiatry 72, 898-906. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.005
- Kraehenmann R., Preller K.H., Scheidegger M., Pokorny T., Bosch O.G. i współaut., 2015. *Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers*. Biol. Psychiatry 78, 572–581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Martin C.B.P., Hamon M., Lanfumey L., Mongeau R., 2014. *Controversies on the role of 5-HT2C receptors in the mechanisms of action of antidepressant drugs*. Neurosci. Behav. Rev. 42, 208-223. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.001
- Meccia J., Lopez J., Bagot R.C., 2023. *Probing the antidepressant potential of psilocybin: Integrating insight from human research and animal models towards an understanding of neural circuit mechanisms*. Psychopharmacology 240, 27–40. doi: 10.1007/s00213-022-06297-0
- Nichols D.E., 2016. *Psychedelics*. Pharmacol. Rev. 68, 264–355. doi: 10.1124/pr.115.011478.
- Osimo E.F., Beck K., Reis M.T., Howes O.D., 2019. *Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures*. Mol. Psych. 24, 549-561. doi: 10.1038/s41380-018-0041-5
- Osório F.D.L., Sanches R.F., Macedo L.R., Dos Santos R.G., Maia-De-Oliveira J.P. i współaut., 2015. *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report*. Braz. J. Psychiatr. 37, 13–20. doi: 10.1590/1516-4446-2014-1496
- Palhano-Fontes F., Barretto D., Onasis H., Andrade K.C., Novaes M.M. i współaut., 2019. *Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant*

- depression: a randomized placebo-controlled trial.* Psychol. Med. 49, 655–663. doi: 10.1017/S0033291718001356
- Pilozzi A., Foster S., Mischoulon D., Fava M., Huang X., 2023. *A brief review on the potential of psychedelics for treating Alzheimer's Disease and related depression.* Int. J. Molec. Sci. 24, 12513. doi: 10.3390/ijms241512513
- Ross S., Bossis A., Guss J., Agin-Liebes G., Malone T. i współaut., 2016. *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial.* J. Psychopharmacol. 30, 1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512
- Roseman L., Nutt D.J., Carhart-Harris R.L., 2017. *Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression.* Front. Pharmacol. 8, 974. doi: 10.3389/fphar.2017.00974
- Sanches R.F., De Lima Osório F., Dos Santos R.G., Macedo L.R., Maiade-Oliveira J.P. i współaut., 2016. *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT Study.* J Clin. Psychopharmacol. 36, 77–81. doi: 10.1097/JCP.0000000000000436
- Szabo I., Varga V.E., Dvoracsko S., Farkas A.E., Kormoczi T. i współaut., 2021. *N,N-Dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain.* Neuropharmacology. 192, 108612. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108612
- Szpręgiel I, 2024. *DMT – psychodelik otwierający duszę.* Kosmos 1, 34–42
- Uthaug M.V., Lancelotta R., Van Oorsouw K., Kuypers K.P.C., Mason N. i współaut., 2019. *A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a de-crement of psychopathological symptoms.* Psychopharmacology (Berl) 236, 2653–2666. doi: 10.1007/s00213-019-05236-w
- Vollenweider F.X., Vollenweider-Scherpenhuyzen M.F., Bähler A., Vogel H., Hell D., 1998. *Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action.* Neuroreport 9, 3897-3902. doi: 10.1097/00001756-199812010-00024
- Wolf G., Singh S., Blakolmer K., Lerer L., Lifschytz T. i współaut., 2023. *Could psychedelic drugs have a role in the treatment of schizophrenia? Rationale and strategy for safe implementation.* Molec. Psych. 28, 44-58. doi: 10.1038/s41380-022-01832-z