

**IZABELA SZPRĘGIEL**

<https://orcid.org/0000-0003-0223-2051>  
e-mail: [szpreg@if-pan.krakow.pl](mailto:szpreg@if-pan.krakow.pl)

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii, Zakład Farmakologii,  
Zespół II, Smętna 12, 31-343 Kraków

Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Pharmacology,  
Unit II, Smętna 12, 31-343 Kraków

## **DMT – psychodelik otwierający duszę**

### **DMT – psychedelic soul opening**

[https://doi.org/10.36921/kos.2024\\_2997](https://doi.org/10.36921/kos.2024_2997)

#### **Abstrakt**

Dimetylotryptamina (DMT) będąca substancją psychodeliczną, od lat jest obiektem badań z zakresu neurofarmakologii, głównie ze względu na jej potencjalne wykorzystanie w leczeniu zaburzeń psychicznych. Szyszynka jest najlepiej przebadanym narządem pod kątem endogennej syntezy DMT. Jednocześnie, rola DMT nie została jednoznacznie ustalona. Powiązanie szyszynki z syntezą endogennej DMT u ludzi niewątpliwie stanowi punkt sporny w środowisku naukowym. Obecnie prowadzone są również badania nad ayahuaską, napojem psychodelicznym spożywanym podczas rytuałów głównie w Ameryce Południowej, która w swoim składzie zawiera DMT. Enteogenne działanie ayahuaski, polegające na mistycznych i duchowych doznaniach po jej wypiciu znane jest od setek lat, a na podstawie dostępnych źródeł naukowych można sądzić, że posiada również wskazania do wykorzystania jej w celach terapeutycznych. W związku z powyższym, określenie szlaku syntezy i roli DMT w mózgu wymaga przeprowadzenia wielu badań, które z pewnością przyczynią się do lepszego poznania tej na razie jeszcze kontrowersyjnej cząsteczki.

Słowa kluczowe: DMT, psychodeliki, szyszynka, ayahuasca

## Abstract

Dimethyltryptamine (DMT), which is a psychedelic substance, has been a target of neuropharmacological research for years, mainly because of its potential use in the treatment of psychiatric disorders. The pineal gland is the best studied organ for endogenous DMT synthesis. At the same time, the role of DMT has not been clearly established. The association of the pineal gland with endogenous DMT synthesis in humans is undoubtedly a point of contention in the scientific community. Research is also currently underway on ayahuasca, a psychedelic brew consumed during the rituals mainly in South America, which contains DMT in its composition. The entheogenic effects of ayahuasca, consisting in mystical and spiritual experiences after drinking it, has been known for hundreds of years. Based on available scientific sources, it can be believed that it also has a potential for therapeutic use. Therefore, the determination of the pathway of DMT synthesis and its role in the brain requires a lot of research, which will certainly contribute to a better understanding of this molecule action, which is controversial for now.

Key words: DMT, psychedelics, pineal gland, ayahuasca

## WSTĘP

Szyszynka (łac. *corpus pineale*) po raz pierwszy została zidentyfikowana jako odrębny narząd przez Galena z Pergamonu (130–200 p.n.e.). Wówczas była znana pod nazwą kona-reion (łac. *conarium*), która nawiązywała do jej kształtu (u człowieka) przypominającego szyszkę. Odkryta w starożytności szyszynka nie budziła jednak powszechnego zainteresowania. Pierwszy oficjalny opis anatomiczny szyszynki odnotowano dopiero w roku 1543 w dziele *Versaliusa, De Humani Corporis Fabrica, Libri Septem*, które stanowiło podstawę do uznania szyszynki za prawą rękę duszy przez Kartezjusza (1596–1650). Kartezjusz odegrał ważną rolę w popularyzacji szyszynki, jako istotnego narządu w ciele człowieka. Zwiększone zainteresowanie szyszynką w XVII wieku wynikało z przekonania, że jest ona narządem, w którym umysł łączy się z ciałem, co z kolei w późniejszym okresie doprowadziło do określania jej jako siedziby duszy (Gheban i współaut. 2019).

Wbrew pozorom, koncepcja szyszynki jako swego rodzaju pomostu pomiędzy fizjologią ciała a życiem duchowym, nie spowodowała rozwoju badań w kierunku dokładnego poznania jej funkcji w organizmie ludzkim. Pomiędzy XVIII a początkiem XX wieku zakwestionowano kartezjańską wizję szyszynki. Na podstawie badań prowadzonych w tym okresie stwierdzono, że funkcjonalnie najprawdopodobniej nie

spełnia ona istotnej roli w organizmie. Z kolei analizy anatomiczne zakwalifikowały ją, jako relikwitu procesu ewolucji – swego rodzaju mózgowy odpowiednik wyrostka robaczkowego (Halberg i współaut. 2012, Lopez-Munoz i współaut. 2012). W 1958 roku Lerner i współpracownicy wyizolowali z szyszynki bydłowej N-acetylo-5-metoksytryptaminę – melatoninę. Odkrycie to spowodowało, że szyszynka zainteresowała naukowców na całym świecie.

## EWOLUCJA SZYSZYNYKI

Rozwój technologii, w tym metod analitycznych z zakresu badań biomedycznych a także rekonstrukcja wzorca ewolucji biologicznej, przyczynił się do określania szyszynki mianem „trzeciego oka” (Klein 2015).

Badania związane z analizą anatomii porównawczej kręgowców wskazują, że szyszynka wyewoluowała z prymitywnego fotodetektora będącego również przodkiem fotoreceptorów siatkówki, co miało miejsce około 500 milionów lat temu. Teoria została oparta na biochemicznym, funkcjonalnym a także na anatomicznym podobieństwie obu wspomnianych typów komórek. Wraz z rozwojem organizmów nastąpiła dalsza niezależna ewolucja fotoreceptorów siatkówki i szyszynki, która rozwinęła się w narząd neuroendokryny. Obecnie wiadomo, że szyszynka u ssaków zatraciła zdolność fotodetekcji, natomiast posiada zdolność do syntezy

wcześniej wspomnianej melatoniny (Halberg i współaut. 2012, Falcon i współaut. 2014).

U niektórych grup zwierząt w otworze znajdującym się pomiędzy kośćmi ciemieniowymi czaszki zlokalizowano tak zwane oko ciemieniowe, które pierwotnie pełniło funkcję trzeciego oka połączonego z w pełni funkcjonalnym nerwem wzrokowym, biegnącym do ośrodka wzroku w mózgu (Mano i Fukada 2007). Obecnie oko ciemieniowe występuje tylko u np. Hatterii, większości jaszczurek, żab, salamander, niektórych ryb kostnoszkieletowych, rekinów i minogów. Anatomicznie oko ciemieniowe jest częścią nadwzgórze, które można podzielić na dwie główne części: endokrynną szyszynkę oraz narząd parietalny o zdolnościach fotoreceptorowych. Narząd ten wykorzystuje jednak inny mechanizm biochemiczny odbierania światła niż pręciki lub czopki w oku kręgowca (Su i współaut. 2006). Dokładne funkcje oka ciemieniowego nie są w pełni poznane, niemniej jednak postuluje się, że absorbuje ono promieniowanie fioletowe niezbędne do produkcji hormonów uczestniczących w termoregulacji i regulacji rytmu dobowego (Mano i Fukada 2007). U większości współcześnie występujących gadów a także ptaków i ssaków pozostałością po oku ciemieniowym jest właśnie szyszynka. Dlatego też aktualnie pojęcie „trzeciego oka” zostało rozbudowane i nawiązuje do układu foto-neuro-endokrynnego, składającego się z siatkówki, ośrodkowego układu nerwowego oraz szyszynki. Wspomniany układ jest komponentą zegara biologicznego, którego głównym koordynatorem jest melatonina, hormon syntetyzowany i uwalniany z pinealocytów czyli komórek szyszynki (Pfeffer i współaut. 2018).

## MELATONINA

### – REGULATOR RYTMU DOBOWEGO

Podstawową funkcją melatoniny jest regulacja cyklu dobowego. Szyszynka ssaków, jako gruczoł endokrynni, odbiera informacje o bieżącym cyklu dzień-noc z jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórze (ang. suprachiasmatic nucleus; SCN), których pobudzenie prowadzi do cyklicznej produkcji i wydzielania melatoniny

(Falcon i współaut. 2014, Vasantha 2016, Tordjman i współaut. 2017). Najwyższe stężenie melatoniny we krwi występuje w środku nocy, dlatego też często określana jest mianem hormonu ciemności. Zmiany w długościach faz cyklu okołodobowego, związane są ze zbyt wczesnym lub zbyt późnym wydzielaniem melatoniny (Klein 2015, Dardente i współaut. 2016). Najbardziej charakterystycznym zaburzeniem rytmu dobowego jest związany ze zmianą strefy czasowej tzw. jet-lag (zespół nagłej zmiany strefy czasowej). Rozregulowanie rytmu okołodobowego towarzyszące podróżom z zachodu na wschód powodują zakłócenia adaptacji zegara biologicznego. Melatonina nie jest hormonem magazynowanym w szyszynce, dlatego też szybsze nadejście nocy powoduje, że hormon ten jest syntetyzowany z opóźnieniem (Amaral i Cipolla-Neto 2018, Cipolla-Neto i Amaral 2018).

Oprócz szyszynki melatonina jest również syntetyzowana przez siatkówkę oka, wyspecjalizowane komórki wchodzące w skład układu pokarmowego czy szpik kostny. Obwodowo syntetyzowana melatonina nie kształtuje rytmu dobowego, wywiera jednak korzystny wpływ na układ odpornościowy, działając jako silny przeciwutleniacz oraz czynnik przeciwzapalny (Tordjman i współaut. 2017, Peruri i współaut. 2022).

## HISTORIA DIMETYLOTRYPTAMINY (DMT)

W poszerzeniu wiedzy dotyczącej fizjologicznej roli szyszynki u ssaków dużą rolę odegrał Rick Strassman, który wykazał istnienie endogennej N-N-dimetylotryptaminy (DMT) w szyszynce gryzoni (Cameron i współaut. 2018). Badania prowadzone przez zespół Strassmana spowodowały zwiększenie zainteresowania szyszynką, jako narządem mającym zdolność syntezy związku o działaniu psychodelicznym. Co ciekawe, DMT została po raz pierwszy syntetyzowana w 1931 roku przez Richarda Manske, jednak dokładne właściwości tego związku nie były w tamtym czasie znane. W 1946 roku endogenne pochodzenie DMT zostało po raz pierwszy udokumentowane przez Oswaldo

Goncalvesa de Luma, który wyizolował tę substancję z *Mimosa hostilis*. Dziesięć lat później wiedzę na temat DMT rozszerzył Stephen Szara, który w 1956 roku udowodnił halucynogenne właściwości tego związku. Odkrycie to, jak również badania prowadzone przez Strassmana pobudziły zainteresowanie tematyką obejmującą związki o działaniu psychodelicznym, jako substancji o potencjale neuroregulacyjnym (Barker 2018).

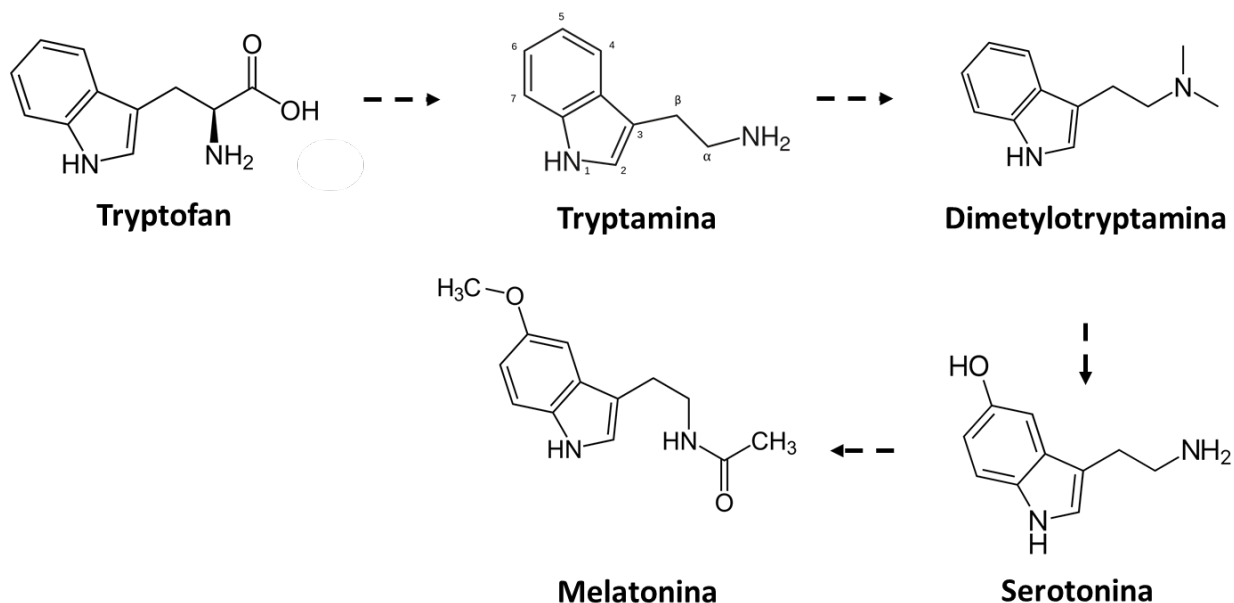
## SYNTEZA DMT

Synteza DMT rozpoczyna się od tryptofanu, który ulega dekarboksylacji do tryptaminy. W dalszych etapach tryptamina ulega metylacji do N-metylotryptaminy (NMT), z kolei metylacja NMT prowadzi do powstania dimetylotryptaminy. W obu procesach metylacji uczestniczy enzym INMT (N-metylotransferaza aminowa). Podobnie jak melatonina i serotonina będąca kluczowym neuroprzekaźnikiem w OUN, DMT w swojej budowie posiada rdzeń tryptaminowy (Rycina 1). Co ciekawe tryptamina wchodzi również w skład innych, znanych związków działających jako serotonergiczne psychodeliki, takie jak dietyloamid kwasu lizergowego (LSD) i psylocybina (Knudsen 2023). Głównym mechanizmem działania DMT, a także pokrew-

nych substancji psychodelicznych jest pobudzenie receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 2A, 2C, przy czym receptor 5-HT<sub>2A</sub> w największym stopniu pośredniczy w psychodelicznym działaniu DMT. Przekłada się to na zniekształcaniu odbioru docierających bodźców (Barker 2018). Działanie psychodelików, w tym DMT, wskazuje na złożony profil farmakologiczny tego związku, obejmujący modulację układów serotonergicznego, glutaminergicznego, dopaminergicznego i endokannabinoidowego (Rossi i współaut. 2022).

## ENDOGENNE DMT

Wraz z pojawieniem się przesłanki dotyczącej syntezy DMT w szyszynce szczura (Barker i współaut. 2013) oraz królików (Mandel i współaut. 1977), zaczęto zastanawiać się czy związek ten może być również endogennie syntetyzowany w szyszynce człowieka. Do tej pory udało się ustalić w ludzkiej szyszynce obecność INMT, kluczowego enzymu w produkcji DMT z tryptaminy (Dean i współaut. 2019). Co więcej, w ludzkim mózgu wykryto minimalne stężenia DMT, co sugeruje, że może być ona wytwarzana endogennie w organizmie człowieka, jednak najprawdopodobniej nie pełni funkcji klasycznego psychodelika (Karkkainen



Ryc. 1. Uproszczony schemat syntezy wybranych tryptamin. Schemat własny autorki.

i współaut. 2015). Na podstawie tych odkryć zaproponowano, że szyszynka u ludzi, podobnie jak u szczura, może odpowiadać za endogenną syntezę DMT w mózgu, a wspomniany enzym może być wykorzystany w celu zidentyfikowania źródła DMT (Carbonaro i Gatch, 2016). Należy jednak podkreślić, że INMT uczestniczy w metylacji również innych substratów i dlatego jego obecność może jedynie sugerować jego udział w syntezie endogennej DMT (Dean i współaut. 2019).

Ze względu na zwiększone zainteresowanie społeczne, popularne trendy a także z powodów czysto naukowych, szyszynka jest obecnie najlepiej zbadanym obszarem mózgu pod względem możliwej lokalnej syntezy DMT. Jednocześnie zarówno źródło endogennej DMT jak i jej dokładna rola w organizmie nie zostały jednoznacznie ustalone. Do tej pory przeprowadzono kilkadziesiąt badań, które wiązały stężenie DMT i jej analogów we krwi i/lub moczu z konkretną diagnozą psychiatryczną. W literaturze naukowej znane są doniesienia, które łączą guzy szyszynki oraz zaburzenia w spektrum autyzmu (ASD) z podwyższonym stężeniem DMT i jej analogów w moczu oraz krwi. Przykładem takiego halucynogennego analogu jest 5-HO-DMT (bufotenina), której podwyższone stężenie wykryto w moczu pacjentów z ASD (Emanuele i współaut. 2010). Ponadto, niektóre zachowania autystyczne, takie jak synestezje (przypisywanie jakiemuś zmysłowi wrażeń odbieranych innym zmysłem, np.: słyszenie kolorów, widzenie dźwięków), wrażliwość sensoryczna, nadmierna dbałość o szczegóły wizualne, fascynacja kształtami geometrycznych czy halucynacje, można wytłumaczyć jako łagodny efekt psychodeliczny wywołany przez DMT i jej analogi (Shomrat i Neshet 2019). Niemniej jednak nadal nie określono powtarzalnej korelacji pomiędzy poziomem tego związku w obwodowych płynach ustrojowych a jakimikolwiek zaburzeniami psychicznymi. Dlatego też, potwierdzenie obecności DMT u ludzi wymaga przeprowadzenia dalszych badań w celu określenia, czy endogennie wytwarzana DMT może wpływać na funkcjonowanie mózgu uczestnicząc w procesach poznawczych, lub też czy nie jest ona po

prostu nieistotnym produktem ubocznym metabolizmu tryptofanu (Shomrat i Neshet 2019). Bez wątpienia, brak udokumentowanego działania endogennej DMT w ludzkim mózgu powoduje, że jest to związek kontrowersyjny.

## EGZOGENNE DMT – AYAHUASCA

Biorąc pod uwagę wszystkie prowadzone do tej pory badania dotyczące roli endogennej DMT u ludzi, nie należy zapominać, że związek ten występujący w roślinach był znany i wykorzystywany od wieków, głównie jako kluczowy składnik różnych herbat ziołowych i tabak używanych podczas ceremonii religijnych w Ameryce Środkowej i Ameryce Południowej. Pierwsze potwierdzone doniesienia pochodzą z XV wieku i dotyczą przygotowywania wywaru z konkretnych rodzimych gatunków roślin, aby ułatwić rdzennej ludności komunikację z bogami (Ruffell i współaut. 2020).

Najbardziej popularnym wywarem o potwierdzonym działaniu psychoaktywnym jest ayahuasca, znana również jako hoasca, natema, iowaska, daime lub yagé, w zależności od regionu, w którym jest ona stosowana. Szacuje się, że wykorzystywanie ayahuaski w celach rytualnych znane jest od tysięcy lat. Stosowanie ayahuaski przez rdzenną ludność Ameryki Centralnej i Południowej ma podłoże kulturowe i jest głęboko zakorzenione w praktyce szamańskiej. Wywar przygotowywany jest głównie w celach leczniczych a jego zażycie wprowadza uczestników w trans, w trakcie którego doświadczają oni wizji prowadzących do odnalezienia przyczyny problemu.

W języku keczua, ayahuasca oznacza „pnące duchów”, co nawiązuje zarówno do charakterystycznego wyglądu rośliny jak również do jej przeznaczenia czyli kontaktu z istotami pozaziemskimi. Wywar zwykle przygotowuje się przez długotrwałe gotowanie w wodzie rozgniecionych łodyg winorośli *Banisteriopsis caapi* oraz liści *Psychotria viridis* lub *Diplopterys cabrerana* (Dos Santos i współaut. 2016). Wykorzystanie obu roślin w celu sporządzenia ayahuaski nie jest przypadkowe. *Banisteriopsis caapi* zawiera w swoje korze alkaloidy  $\beta$ -karbolinowe,



takie jak harmina, harmalina i tetrahydroharmina, które działają jako selektywne i odwracalne inhibitory monoaminooksydazy typu A (MAOI-A) (Mckenna i współaut. 1984). *Psychotria viridis* czy *Diplopterys cabrerana* zawierają natomiast w swoich liściach wysokie stężenia DMT, a więc główny psychoaktywny składnik wywaru. Doświadczalnie wykazano, że okres półtrwania DMT *in vivo* wynosi od 5 do 15 minut i można go wydłużyć poprzez zastosowanie inhibitorów MAO-A. Ogólnoustrojowe podanie DMT bez inhibitorów MAO-A powoduje, że związek ten nie jest aktywny ze względu na jego szybką degradację w jelitach i wątrobie (Riba i współaut. 2003, 2012). W przypadku ayahuaski, połączenie w wywarze zarówno MAOI-A jak i DMT jest istotne, ponieważ to inhibitory monoaminooksydazy przedłużają psychoaktywne działanie DMT w organizmie (Rossi i współaut. 2022).

Sam sposób podania DMT również odgrywa znaczącą rolę w jej metabolizmie, w tym w odczuciach po jej zażyciu. Subiektywne skutki DMT podawanej ludziom dożylnie są szybkie i przemijające, osiągają szczyt po 5 minutach i ustępują po 30 minutach (Strassman i współaut. 1996). Podobne efekty zaobserwowano również podczas palenia DMT. Akumulacja DMT w ludzkim organizmie jest bardzo niewielka. Szacuje się, że jedynie 1,8% i 0,16% wstrzykniętej dawki DMT jest możliwe do oznaczenia we krwi i moczu człowieka (Kaplan i współaut. 1974). U szczurów, które zostały najlepiej przebadane pod kątem oddziaływania DMT na organizm, akumulacja DMT wydaje się być największa w korze i ciele migdałowatym, a więc tych strukturach mózgu, które odgrywają kluczową rolę w działaniu tego związku na zachowanie (Yanai i współaut. 1986).

#### ENTEOPENNE ODDZIAŁYWANIE AYAHUASKI

Oddziaływanie egzogennej DMT na ludzką psychikę jest stosunkowo dobrze poznane głównie za sprawą literatury popularnonaukowej jak i bezpośrednich relacji użytkowników tej substancji psychodelicznej. U ludzi enteogenne działanie DMT zawartej w wywarze ayahuasca

charakteryzuje się silnym doświadczeniem mistycznym i duchowym, często prowadzącym do poznania prawdziwej natury Wszechświata. Relacje z takich rytuałów wskazują, że uczestnicy odczuwali spokój oraz szeroko pojęte poczucie oświecenia czy też przekraczania czasu, co najprawdopodobniej związane było z silnym psychoaktywnym działaniem substancji zawartych w wywarze (Cameron i Olson 2018). Według relacji osób uczestniczących w rytuałach, ayahuasca umożliwia wgląd we własne wnętrze, co z kolei prowadzi do utraty ego. Dlatego też doświadczenie to często określane jest jako przebudzenie lub odrodzenie. Ponadto, relacje z zażycia DMT obecnej w ayahuasce w znacznym stopniu pokrywają się również z odpowiedzią na doświadczenia bliskie śmierci, dla których charakterystyczne jest uczucie przebywania poza ciałem, podróżowanie w kierunku światła przez tunel lub pustkę czy też retrospektywna ocena dotychczasowego życia (Ruffell i współaut. 2020, Houle i współaut. 2021). Zważywszy na wcześniej przedstawione zmiany stanu świadomości oraz głęboki wpływ na ludzką psychikę, DMT jako substancja psychoaktywna często określana jest „częsteczką ducha” (Cameron i Olson 2018).

#### TERAPEUTYCZNE ODDZIAŁYWANIE AYAHUASKI

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat przeprowadzono liczne badania naukowe dotyczące spożycia i podawania ayahuaski w celu zbadania jej możliwego wykorzystania terapeutycznego. Od badań przedklinicznych po testy kliniczne, istnieje coraz więcej dowodów na to, że ayahuaska przez substancje w niej zawarte może wykazywać właściwości neuroprotektoryjne, neuroplastyczne, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, przeciwozależniające czy przeciwlękowe (Fortunato i współaut. 2010, Daldegan-Bueno i współaut. 2022, Goulart i współaut. 2022). Badania nad terapeutycznymi właściwościami psychodelików dotyczą również możliwości wykorzystania tych substancji w leczeniu depresji (Galvão-Coelho i współaut. 2021, Wolf i Abi-Dargham 2023). W celu

dokładnego określenia działania psychodelików, w tym DMT, jako substancji terapeutycznych, niezbędne jest jednak prowadzenie dalszych badań, szczególnie z większą liczbą pacjentów, aby potwierdzić dotychczasowe wstępne ustalenia, dotyczące występowania zarówno pozytywnych jak i negatywnych skutków wspomnianych związków.

#### AKTUALNE STANOWISKO W SPRAWIE PSYCHODELIKÓW W POLSCE

W Polsce zgodnie z Ustawą z 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, DMT znajduje się w wykazie środków psychotropowych w grupie I-P a więc w grupie substancji, które wedle ustawy nie posiadają zastosowań medycznych i charakteryzują się dużym potencjałem nadużywania. W związku z powyższym, są wyłącznie z obrotu farmaceutycznego i mogą być używane jedynie w celu prowadzenia badań naukowych. Obecnie w Polsce nie prowadzi się badań klinicznych związanych z terapią zaburzeń psychicznych w oparciu o terapeutyczne działanie DMT. Zgodnie z najnowszą wiedzą, Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) od lipca 2023 roku umożliwiło dostęp psychiatrów do leczenia psylocybiną lekoopornej depresji i MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina, potocznie ecstasy) do terapii zespołu stresu pourazowego (PTSD). Czyni to Australię pierwszym krajem na świecie, który udostępnia tego typu terapie ogółowi społeczeństwa.

#### PODSUMOWANIE

Podsumowując, DMT z pewnością należy do związków o działaniu psychodelicznym, którego dokładna rola nie została jeszcze poznana, co czyni DMT szczególnie interesującą substancją z naukowego punktu widzenia. Postępy w badaniach nad psychodelikami, w tym DMT, mogą dostarczyć wielu istotnych informacji, zarówno na temat jej endogennej syntezy, jak i oddziaływania w mózgu.

#### BIBLIOGRAFIA

- Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J., 2018. *A brief review about melatonin, a pineal hormone*. Arch. Endocrinol. Metab. 62, 472–479.
- Barker S.A., 2018. *N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function*. Front Neurosci. 6, 536.
- Barker S.A., Borjigin J., Lomnicka I., Strassman R., 2013. *LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate*. Biomed. Chromatogr. 27, 1690–700.
- Cameron L.P., Olson D.E., 2018. *Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT)*. ACS Chem. Neurosci. 17, 2344–2357.
- Carbonaro T.M., Gatch M.B., 2016. *Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine*. Brain Res. Bull. 126, 74–88.
- Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D., 2018. *Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights*. Endocr. Rev. 39, 990–1028.
- Daldegan-Bueno D., Favaro V.M., Morais P.R., Sussulini A., Oliveira M.G.M., 2022. *Effects of repeated ayahuasca administration on behaviour and c-Fos expression in male rats exposed to the open field*. Behav. Brain Res. 3, 113878.
- Dardente H., Lomet D., Robert V., Decourt C., Beltramo M., i współaut., 2016. *Seasonal breeding in mammals: From basic science to applications and back*. Theriogenology 86, 324–332.
- Dean J.G., Liu T., Huff S., Sheler B., Barker S.A. i współaut., 2019. *Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain*. Sci. Rep. 27, 9333.
- Dos Santos R.G., Osório F.L., Crippa J.A., Halak J.E., 2016. *Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies*. Braz. J. Psychiatry. 38, 65–72.

- Emanuele E., Colombo R., Martinelli V., Brondino N., Marini M. i współaut., 2010. *Elevated urine levels of bufotenine in patients with autistic spectrum disorders and schizophrenia*. Neuro. Endocrinol. Lett. 31, 117–21.
- Falcón J., Coon S.L., Besseau L., Cazaméa-Catalan D., Fuentès M. i współaut., 2014. *Drastic neofunctionalization associated with evolution of the timezyme AANAT 500 Mya*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 111, 314–319.
- Fortunato J.J., Réus G.Z., Kirsch T.R., Stringari R.B., Fries G.R. i współaut., 2010. *Effects of beta-carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: further evidence of antidepressant properties*. Brain Res. Bull. 16, 491–6.
- Galvão-Coelho N.L., Marx W., Gonzalez M., Sinclair J., De Manincor M. i współaut., 2021. *Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants*. Psychopharmacology (Berl). 238, 341–354.
- Gheban B.A., Rosca I.A., Crisan M., 2019. *The morphological and functional characteristics of the pineal gland*. Med. Pharm. Rep. 92, 226–234.
- Goulart D.A., Silva M., Daros G.C., Santos F.P., Yonamine M. i współaut., 2022. *Antidepressant and anxiolytic-like effects of ayahuasca in rats subjected to LPS-induced neuroinflammation*. Behav. Brain Res. 26, 114007.
- Halberg P., Cornelissen G., Conti A., Maestroni G.J.M., Maggioni C. i współaut., 2001. *The Pineal Gland and Chronobiologic History: Mind and Spirit as Feedsideways in Time Structures for Prehabilitation*. [w:] *The Pineal Gland and Cancer*. Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E., Cardinali D.P., Hrushesky W.J. M., Mecke D. (red.). Springer, Heidelberg, 66–104.
- Houle S.K.D., Evans D., Carter C.A., Schlagenhaupt P., 2021. *Ayahuasca and the traveller: A scoping review of risks and possible benefits*. Travel Med. Infect. Dis. 44, 102206.
- Kaplan J., Mandel L.R., Stillman R., Walker R.W., Vandenheuvel W.J. i współaut., 1974. *Blood and urine levels of N,N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects*. Psychopharmacologia 38, 239–245.
- Karkkainen J., Forsstrom T., Tornaeus J., Wahala K., Kiuru P. i współaut., 2005. *Potentially hallucinogenic 5-hydroxytryptamine receptor ligands bufotenine and dimethyltryptamine in blood and tissues*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 65, 189–199.
- Klein D.C., 2015. *The Pineal Gland and Melatonin*. [w:] *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Jameson J.L., De Groot J.L. (red.). Elsevier Health Sciences, Amsterdam, 312–315.
- Knudsen G.M., 2023. *Sustained effects of single doses of classical psychedelics in humans*. Neuropsychopharmacology 48, 145–150.
- Lopez-Munoz F., Rubio G., Molina J.D., 2012. *The pineal gland as physical tool of the soul faculties: A persistent historical connection*. Neurologia 27, 161–168.
- Mandel L.R., Prasad R., Lopez-Ramos B., Walker R.W., 1977. *The biosynthesis of dimethyltryptamine in vivo*. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 16, 47–58.
- Mano H., Fukada Y., 2007. *A median third eye: pineal gland retraces evolution of vertebrate photoreceptive organs*. Photochem. Photobiol. 83, 11–8.
- Mckenna D.J., Towers G.H., Abbott F., 1984. *Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca*. J. Ethnopharmacol. 10, 195–223.
- Peruri A., Morgan A., D'Souza A., Mellon B., Hung C.W., i współaut., 2022. *Pineal Gland from the Cell Culture to Animal Models: A Review*. Life (Basel). 12, 1057.
- Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H., 2018. *Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms*. Gen. Comp. Endocrinol. 258, 215–221.



- Riba J., McIlhenny E.H., Valle M., Bouso J.C., Barker S.A., 2012. *Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmful alkaloids after oral administration of ayahuasca*. Drug Test. Anal. 4, 610–616.
- Riba J., Valle M., Urbano G., Yritia M., Morte A. i współaut., 2003. *Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 306, 73–83.
- Rossi G.N., Guerra L.T.L., Baker G.B., Dursun S.M., Saiz J.C.B. i współaut., 2022. *Molecular Pathways of the Therapeutic Effects of Ayahuasca, a Botanical Psychedelic and Potential Rapid-Acting Antidepressant*. Biomolecules. 12, 1618.
- Ruffell S., Netzband N., Bird C., Young A.H., Juruena M.F., 2020. *The pharmacological interaction of compounds in ayahuasca: a systematic review*. Braz. J. Psychiatry. 42, 646–656.
- Shomrat T., Neshet N., 2019. *Updated View on the Relation of the Pineal Gland to Autism Spectrum Disorders*. Front. Endocrinol. (Lausanne). 10, 37.
- Strassman R. J., Qualls C.R., Berg L.M., 1996. *Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans*. Biol. Psychiatry 39, 784–795.
- Su C.Y., Luo D.G., Terakita A., Shichida Y., Liao H.W. i współaut., 2006. *Parietal-eye phototransduction components and their potential evolutionary implications*. Science 17, 1617–21.
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R. Charrier A., Bellissant E. i współaut., 2017. *Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits*. Curr. Neuropharmacol. 15, 434–443.
- Vasanthi I., 2016. *Physiology of Seasonal Breeding: A Review*. J.Vet. Sci. Tech. 7, 1–4.
- Wolf M.E., Abi-Dargham A., 2023. *Synaptic plasticity as a therapeutic target to modulate circuits in psychiatric disorders*. Neuropsychopharmacology 48, 1–2.
- Yanai K., Ido T., Ishiwata K., Hatazawa J., Takahashi T., Iwata R. i współaut., 1986. *In vivo kinetics and displacement study of a carbon-11-labeled hallucinogen, N,N- [11C] dimethyltryptamine*. Eur. J. Nucl. Med. 12, 141–146.

