

KRYSTYNA GOŁEMBIOWSKA*

Psychodeliki – lepsza alternatywa leczenia depresji?

Wstęp

Psychodeliki (czyli halucynogeny serotoninerdyczne) stanowią grupę substancji psychoaktywnych wywołujących zmiany percepcji, sposobu myślenia i odczuwania emocji (Osmond 1957). Uważane są za substancje bezpieczne fizjologicznie, niewywołujące uzależnienia i nałogu, mające wiele korzystnych własności w zastosowaniach medycznych. Mogą one wywierać pozytywny wpływ na osobowość, ale zażywane w niekontrolowanych warunkach prowadzą do negatywnych skutków psychicznych i ryzykownych zachowań (Nichols 2016).

Historia odkrycia psychodelików

Substancje psychodeliczne znane są ludzkości co najmniej od neolitu. Były i nadal są stosowane w postaci wywarów i preparatów roślinnych do celów rytualnych w różnych częściach świata. Wskazują na to malowidła naskalne odkryte w górach Tasili Wan Ahdżar w Algierii (https://pl.wikipedia.org/wiki/Tasili_Wan_Ahd%C5%BCar) oraz freski odnalezione w centrum ceremonialnym Teotihuacan w Meksyku (<https://pl.wikipedia.org/wiki/Teotihuac%C3%A1n>). Stosowanie kaktusa pejotl zawierającego meskalinę w Ameryce Płn. datuje się na 5700 lat temu (Bruhn et al. 2002). Napój „ayahuasca”, czyli „liana duszy”, stosowany przez Indian Amazonii w celach religijnych i leczniczych (Schultes i Hofmann 1979), był wytwarzany z krzewu z rodziny marzanowatych *Psychotria viridis* (Chacruna), wzbogacony przez wyciąg z liści *Banisteriopsis caapi* zawierający substancje harmalinę i harminę (inhibitory MAO), które umożliwiają głównemu składnikowi ayahuasca (dimetylotryptamina, DMT) dotarcie do mózgu dzięki zahamowaniu metabolizmu wątrobowego. Psylocybina i jej aktywny metabolit, psylocyna, obecne w lyszczce meksykańskiej (*Psilocibe mexicana*) zostały wyizolowane przez Roberta Hofmanna (Hofmann et al. 1958). Odkrycie własności psychoaktywnych LSD (lysergic acid diethylamide) przez Alberta Hofmanna w 1943 r. było wydarzeniem przełomowym dla rozwoju badań nad psychodelikami. Potężny efekt psychologiczny LSD, które działa

* Prof. dr hab. Krystyna Gołębiewska (nfgolemb@cyf-kr.edu.pl), Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

w dawkach mikrogramowych przez 10–12 godzin został ujawniony przez jego odkrywcę przypadkowo. LSD budziło duże zainteresowanie psychiatrów oraz poszukiwania jego zastosowań medycznych, głównie w leczeniu autyzmu, schizofrenii, uzależnień, zwłaszcza od alkoholu. W latach 1950–1960 opublikowano około 1000 raportów klinicznych zawierających wyniki badań doświadczalnych, przeprowadzonych w USA i Wielkiej Brytanii z użyciem LSD i wskazujących na niskie prawdopodobieństwo działań niepożądanych (Nichols, Grob 2018). Szczyt popularności psychodelików przypada na lata sześćdziesiąte XX wieku, gdy były one niezwykle istotnym elementem kontrkultury hippisowskiej. Bunt hippisów przeciwko wojnie w Wietnamie w latach 60. ubiegłego wieku doprowadził do delegalizacji psychodelików i umieszczenia ich w najbardziej rygorystycznej kategorii, grupie I Substancji Kontrolowanych na podstawie Konwencji ONZ z 1970 r. (Controlled Substances Act of 1970). Jednakże nowoczesne badania LSD prowadzone w ostatnich latach sugerują ponownie zastosowanie LSD w lekoopornych chorobach psychicznych (Gasser et al. 2014; Liechti 2017). Podobnie wczesne próby kliniczne z zastosowaniem psylocybiny i DMT były bardzo obiecujące, mimo że badania te obciążone były błędami metodycznymi, takimi jak brak odpowiednich grup kontrolnych, znaczne różnice w dawkowaniu oraz czasie prowadzonych obserwacji, nieprawidłowe kryteria doboru pacjentów ze względu na płeć i historię terapii (dos Santos et al. 2016).

Próby kliniczne ze związkami psychodelicznymi

Stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub przeciwłękowe mają ograniczoną skuteczność i wywierają znaczne działania niepożądane. Dlatego w ciągu ostatnich 25 lat przeprowadzono wiele prób klinicznych poszukując nowych i skutecznych leków wśród substancji psychodelicznych. Randomizowane badania, wykonane z podwójną ślepą próbą i odpowiednią grupą kontrolną, wskazują na działanie przeciwłękowe, przeciwdepresyjne oraz zmniejszające objawy uzależnienia od nikotyny i alkoholu przez ayahuasca, psylocybinę oraz LSD. Wykazano ponadto, że substancje te były dobrze tolerowane i posiadały duży margines bezpieczeństwa (Dos Santos et al. 2018). Należy podkreślić, że DMT oraz psylocybina są związkami krótko działającymi w porównaniu do LSD i meskaliny, co ułatwia ich stosowanie w warunkach niewymagających hospitalizacji. Bezpieczeństwo terapii zapewnia zastosowanie tych substancji w warunkach kontrolowanych w obecności psychoterapeuty i wykluczenie pacjentów z rodzinną historią chorób psychotycznych. Obserwacje wśród osób stosujących psychodeliki rekreacyjnie wykazały, że niewielki procent użytkowników (1,3–1,6%) doświadcza reakcji psychotycznych.

Zestawienie najważniejszych współczesnych badań klinicznych przedstawiono w tabeli 1.

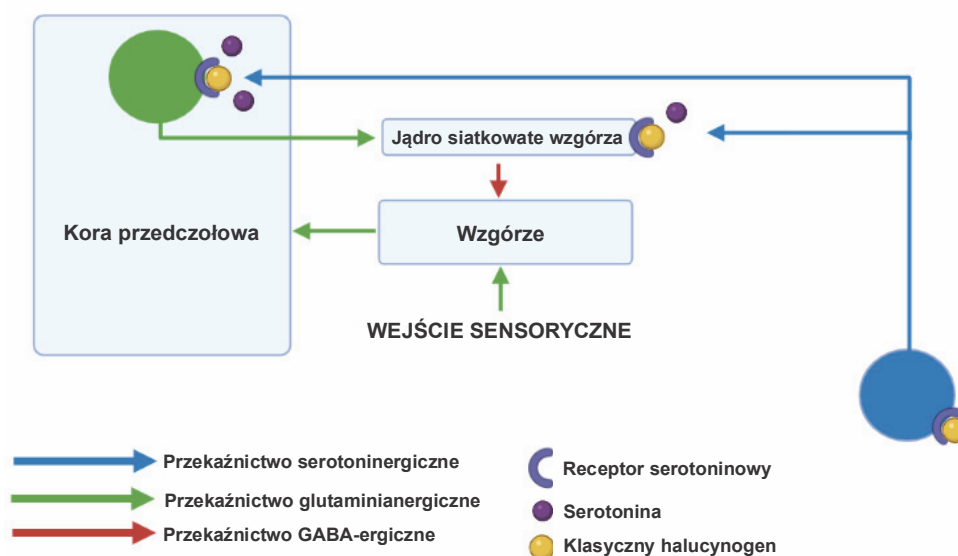
Tabela 1. Badania kliniczne z zastosowaniem substancji psychodelicznych przeprowadzone po 2000 r.

Badanie	Wskazanie	Substancja	Efekt
Moreno et al. (2006)	Choroba obsesyjno-kompulsywna (OCD)	Psylocybina (do 4 dawek)	Poprawa do 24 godz.
Grob et al. (2011)	Lęk i depresja	Psylocybina (pojedyncza dawka)	Zmniejszenie lęku (do 3 mies.) i depresji (do 6 mies.)
Johnson et al. (2014)	Uzależnienie od nikotyny	Psylocybina (do 3 dawek)	Abstynencja (80%) (do 6 mies.)
Gasser et al. (2014)	Lęk związany z chorobą zagrażającą życiu	LSD (pojedyncza dawka)	Zmniejszenie lęku (do 12 mies.)
Bogenschutz et al. (2015)	Uzależnienie od alkoholu	Psylocybina (2 dawki)	Zmniejszenie stosowania (do 9 mies.)
Osorio et al. (2015) Sanches et al. (2016)	Depresja	Ayahuasca (pojedyncza dawka)	Zmniejszenie objawów (do 21 dni)
Carhart-Harris et al. (2016)	Lekooporna depresja	Psylocybina (dwie dawki)	Zmniejszenie objawów (do 6 mies.)
Ross et al. (2016)	Lęk i depresja związane z chorobą zagrażającą życiu	Psylocybina (pojedyncza dawka)	Zmniejszenie lęku i depresji (do 6.5 mies.)
Griffiths et al. (2016)	Lęk i depresja związane z chorobą zagrażającą życiu	Psylocybina (pojedyncza dawka)	Zmniejszenie objawów (do 6 mies.)
Carhart-Harris et al. (2017)	Lekooporna depresja	Psylocybina (dwie dawki)	Zmniejszenie objawów (do 3 mies.)

Klasyfikacja psychodelików oraz ich profil receptorowy

Psychodeliki (halucynogeny serotonergiczne) ze względu na budowę chemiczną dzielą się na 2 grupy: pochodne fenyletyloaminy i pochodne tryptaminy. W obrębie tryptamin można wyodrębnić proste tryptaminy, takie jak: psylocybina, która jest prolekiem dla psylocyny, dimetylotryptaminę (DMT) oraz ergoliny, do których należy LSD. Przykładem fenyletyloamin jest meskalina. Substancje psychodeliczne różnią się powinowactwem do receptorów błonowych. LSD wiąże się z różnymi receptorami błonowymi: posiada wysokie (nM) powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, do receptorów adrenergicznych α _{1A}, α _{2A}, receptorów dopaminowych D₂, D₃, D₁ oraz (μ M) do receptorów histaminowych H₁ (Liechti 2017). Psylocyna pobudza receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} w stężeniach nM oraz słabiej (w stężeniach μ M) wpływa na receptory adrenergiczne i dopaminowe oraz transporter serotoninowy SERT (Liechti 2017). DMT wiąże się w stężeniach nM z receptorami serotoninowymi 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, słabiej (stężenia μ M) z receptorami adrenergicz-

nymi i dopaminowymi oraz z receptorami histaminowymi H1 oraz z porównywalną siłą wiąże się z transporterami dla dopaminy DAT i serotoniny SERT (Liechti 2017). Meskalina jest związkiem stosunkowo bardziej selektywnym w swoim profilu receptorowym, gdyż pobudza głównie receptory serotoninowe 5-HT_{2A}, 5-T_{1A} oraz adrenergiczne α 1A (Liechti 2017). Aktywność substancji psychodelicznych w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} ma istotne znaczenie w ich wpływie na ośrodkowy układ nerwowy. Istotą efektu psychodelicznego jest zaburzenie oddziaływania układu serotoninowego na obszary korowe i podkorowe. Warstwa V kory pełni funkcję bramkowania sensorycznego i utrzymuje równowagę w komunikacji między korą i strukturami podkorowymi. Psychodeliki, pobudzając receptory 5-HT_{2A} w warstwie V kory, zmieniają sygnalizację komórek piramidowych. W warunkach normalnych neurony GABA-ergiczne jądra siateczkowatego wzgórza ograniczają napływ bodźców sensorycznych do kory. Psychodeliki zaburzają tę regulację, hamują wzgórze za pośrednictwem receptorów 5-HT_{2A} w jądrze siateczkowatym wzgórza, zmieniają napływ informacji do kory oraz jej wewnętrzną aktywność (Baumeister et al. 2014) (ryc. 1). Ten mechanizm działania psychodelików ma istotne znaczenie w ich przeciwlękowym i przeciwdepresyjnym efekcie terapeutycznym.

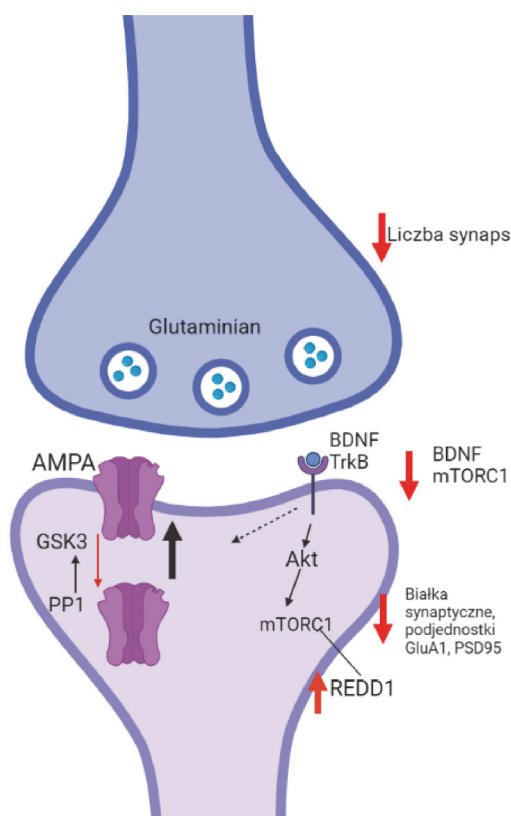


Ryc. 1. Mechanizm efektu psychodelicznego (wg Baumeister et al. 2014)

Psychodeliki a depresja

Depresja jest wyniszczającym zaburzeniem psychicznym, charakteryzującym się długotrwałym obniżeniem nastroju oraz niemożnością odczuwania przyjemności (anhe-

donia). Źródłem depresji upatruje się w interakcjach pomiędzy czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi, wśród których jednym z głównych czynników jest stres. Obecnie dostępne leki o działaniu przeciwdepresyjnym wymagają długotrwałego stosowania przez kilka tygodni do uzyskania poprawy stanu pacjenta i wykazują się niską skutecznością lub jej brakiem. Dlatego też trwają poszukiwania leku, którego działanie przeciwdepresyjne byłoby widoczne już od pierwszego zażycia i który działałby również u pacjentów opornych na terapię klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Takim środkiem może być antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), ketamina, która wykazuje działanie przeciwdepresyjne już w kilka godzin po podaniu. Posiada ona jednak szereg efektów niepożądanych, które sprawiają, że nie jest substancją, która mogłaby być stosowana uniwersalnie w terapii depresji. Badania przeprowadzone na ludziach wskazują, że środkami o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym mogą okazać się psychodeliki, które wywołują szybki i długotrwały (nawet do roku) efekt przeciwdepresyjny w przeciwieństwie do ketaminy, której skuteczność szacuje się na okres około tygodnia (Hibicke et al. 2020).



Ryc. 2. Mechanizm zaburzenia plastyczności synaptycznej przez stres w depresji (wg Duman et al. 2016)

W 2016 r. Duman zaproponował, że zaburzenie plastyczności synaptycznej i atrofia neuronów odgrywa kluczową rolę w patofizjologii depresji (Duman et al. 2016). Głównym czynnikiem ryzyka, który prowadzi do przerwania ciągłości strukturalnej, zmniejszenia ilości synaps, zaburzenia plastyczności synaptycznej, jest stres (Duman et al. 2016). Za synaptogenezę odpowiadają szlaki sygnalizacyjne BDNF-TrkB (receptor dla BDNF, czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego) i mTORC1 (kompleks 1 kinazy mTOR), które są aktywowane przez glutaminian drogą pobudzenia receptora AMPA. Jednakże stres hamuje szlak sygnalizacji BDNF-mTORC1. Skutkiem tego hamowania jest zmniejszenie syntezy białek synaptycznych GluA1 i PSD95 oraz obniżenie synaptogenezy (Duman et al. 2016) (ryc. 2).

Wielokrotne podawanie typowych leków przeciwdepresyjnych, które blokują pobieranie doneuronalne monoamin (noradrenalina, serotonina, dopamina) zwiększają plastyczność synaptyczną oraz ekspresję czynników neurotroficznycych, w tym BDNF, ale stosunkowo długi okres do uzyskania efektu terapeutycznego, niska skuteczność i efekty niepożądane są ograniczeniami tej terapii (Duman et al. 2010). Z kolei terapia za pomocą niskich sub-anestetycznych dawek ketaminy, antagonisty receptora NMDA, wywołuje szybki efekt przeciwdepresyjny, trwający kilka dni u ok. 50% pacjentów. Obserwuje się także wzmocnienie synaptogenezy zależnej od kaskady sygnalizacyjnej kinazy mTOR (Hibicke et al. 2020). Jednakże niebezpieczeństwo uzależnienia, neurotoksyczność oraz działania niepożądane po wielokrotnych podaniach nawet niskich dawek stanowią ograniczenie terapeutyczne (Hibicke et al. 2020).

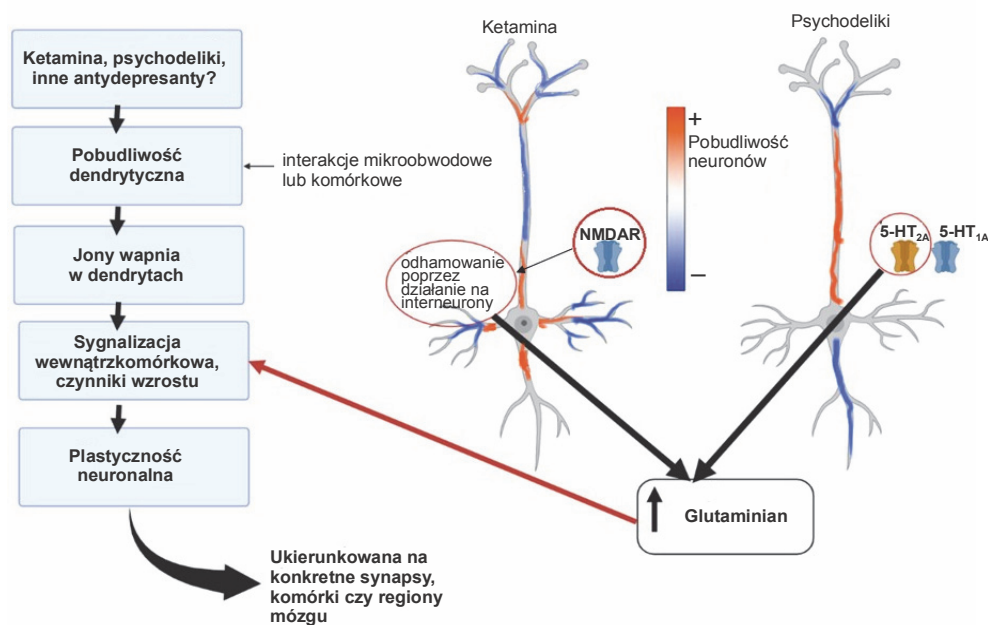
Psylocybina – szybkodziałający antydepresant?

Psylocybina, która w ustroju ulega defosforylacji do psylocyny, podana w jednej lub dwóch dawkach podczas sesji psychoterapeutycznych, w ściśle kontrolowanym otoczeniu, wywołała szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy (Grob et al. 2011; Carhart-Harris et al. 2016; Ross et al. 2016; Reiche et al. 2018). Podobny, szybki efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy psylocybiny uzyskano w modelu zwierzęcym z użyciem szczurów Wistar Kyoto (WKY), dedykowanych do badania działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego (Hibicke et al. 2020). W 2017 r. zespół badawczy z Imperial College London przeprowadził dwa badania nad wpływem psylocybiny na osoby z depresją lekooporną. Obserwowano poprawę stanu pacjentów, której towarzyszył zmniejszony przepływ krwi w ciele migdałowatym mierzony za pomocą fMRI. Na podstawie relacji pacjentów autorzy badania sugerują, że psylocybina zdaje się „resetować” szlaki mózgu związane z depresją (Carhart-Harris et al. 2017). W 2018 roku pojawiła się praca autorów amerykańskich, którzy wykazali w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*, że psylocybina zwiększa liczbę synaps i ich funkcję, a te zmiany wymagają sygnalizacji receptora TrkB, kinazy mTOR i receptora 5-HT_{2A} i sugerują podobieństwo

efektu psylocybiny do ketaminy jako tzw. psychoplastogenów (Ly et al. 2018). W kolejnym badaniu pojedyncza dawka psylocybiny powodowała spadek gęstości receptora serotoninowego 5-HT_{2A} w hipokampie i korze przedczołowej świni oraz zwiększała synaptogenezę, mierzoną gęstością białka SV2A obecnego w pęcherzykach synaptycznych jeden dzień po podaniu. Efekt na synaptogenezę utrzymywał się do 7 dni, ale gęstość receptora 5-HT_{2A} powracała do normy (Raval et al. 2021). Z kolei u myszy stwierdzono szybki efekt (do 24 godzin) stymulujący synaptogenezę o 10% w korze czołowej, który utrzymywał się przez miesiąc (Ling-Xiao Shao et al. 2021). Podobny efekt pojedynczych dawek DOI, LSD i psylocyny na synaptogenezę obserwowano w mózgu myszy wraz z działaniem przeciwłękowym, który był zależny od receptora 5-HT_{2A} (Revenga et al. *Prolonged epigenetic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice*, 2021, preprint).

Trwają dyskusje nad mechanizmem działania przeciwdepresyjnego związków wpływających na różne cele molekularne: psylocybiny będącej agonistą receptora 5-HT_{2A} i ketaminy blokującej receptor NMDA z podjednostką GluN2D receptora NMDA, której największą ekspresję wykryto w interneuronach GABA-ergicznym zawierających parvalbuminę (interneurony PV) w korze czołowej. Aktywacja receptora 5-HT_{2A} występującego na komórkach piramidowych kory przez psylocybinę oraz blokada receptora NMDA z podjednostką GluN2D (odhamowanie komórek piramidowych drogą supresji interneuronów PV GABA-ergicznym) prowadzą do tego samego efektu – stymulacji uwalniania glutaminianu, napływu Ca²⁺ do dendrytów, uruchomienia czynników neurotoroficznych, a w efekcie końcowym do indukcji zmian plastycznych. Należy podkreślić fakt, że ostry efekt obu substancji trwa krótko (74–79 min), lecz efekt terapeutyczny ketaminy ok. tygodnia, a psylocybiny tygodnie lub miesiące (Savalia et al. 2021). Rycina 3 ilustruje mechanizm działania ketaminy i psylocybiny.

W porównaniu efektów typowych leków przeciwdepresyjnych, ketaminy i psylocybiny zwracają uwagę następujące kwestie: wszystkie substancje działają na różne cele molekularne: typowe leki przeciwdepresyjne hamując pobieranie zwrotne monoamin zwiększają ich poziom synaptyczny i w odróżnieniu od ketaminy i psylocybiny nie wpływają bezpośrednio na poziom pozakomórkowy glutaminianu. Wszystkie grupy związków zwiększają poziom lub ekspresję BDNF, choć leki przeciwdepresyjne słabiej niż pozostałe. Leki przeciwdepresyjne również słabiej stymulują synaptogenezę w porównaniu do pozostałych substancji. Efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych pojawia się po kilku tygodniach podawania, zaś ketamina i psylocybina wywołują efekt natychmiastowy, ale w przypadku ketaminy trwa on krócej niż psylocybiny. Ketamina ma potencjał uzależniający, gdy jest wielokrotnie przyjmowana, natomiast psylocybinę cechuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa. **Można zaryzykować twierdzenie, że psylocybina może stanowić szybko działający i bezpieczny lek przeciwdepresyjny.**



Ryc. 3. Hipotetyczny mechanizm działania przeciwdepresyjnego ketaminy i psylocybin (wg Savalia et al. 2021)

Zestawienie różnic w działaniu przeciwdepresyjnym typowych leków przeciwdepresyjnych, ketaminy i psylocybin przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Zestawienie różnic w działaniu przeciwdepresyjnym typowych leków przeciwdepresyjnych, ketaminy i psylocybin

Typowe leki przeciwdepresyjne	Ketamina	Psylocybina
Hamowanie transportu doneuronalnego monoamin	Niekompetetywny antagonist receptoru NMDA	Agonista receptorów 5-HT _{2A}
↑ Monoamin	↓ glutaminianu/ ↑↑ receptora AMPA	↑ glutaminianu/ ↑↑ receptora AMPA
↑ Ekspresji BDNF	↑↑ BDNF w synapsach	↑↑ BDNF
–	↑↑ mTORC1 (via Akt, ERK)	↑↑ mTORC1
~ synaptogeneza	↑↑ synaptogeneza	↑↑ synaptogeneza
Przywrócenie połączeń?	Przywrócenie połączeń kora/układ limbiczny	↑ połączeń w obrębie DMN (sieci podstawowej aktywności)
Efekt terapeutyczny /tygodnie-miesiące/ciągle stosowanie	Efekt terapeutyczny tydzień lub >	Efekt terapeutyczny obserwowano 1–5 tygodni lub miesięcy po 1 lub kilku dawkach w cyklach tygod.
Znaczne efekty niepożądane	Potencjał uzależnienia, zaburzenia w układzie moczowym	Profil bezpieczeństwa bardzo dobry, nie ma potencjału do uzależnienia

W literaturze naukowej pojawiły się ostatnio dane kwestionujące obecne poglądy na temat przeciwdepresyjnego działania ketaminy i psychodelików. Wymaga zbadania dla czego inne związki blokujące receptor NMDA, takie jak: MK-801, PCP, memantyna nie wykazują działania przeciwdepresyjnego? Dlaczego metabolit ketaminy, hydroksynorketamina nieposiadająca powinowactwa do receptora NMDA wywołuje efekt przeciwdepresyjny? (Savalia et al. 2020). Pewną odpowiedź dają autorzy publikacji Casarotto et al. (2021), którzy sugerują, że ketamina oraz jej metabolit hydroksynorketamina wiążą się bezpośrednio z receptorem dla neurotrofin TrkB w stężeniach niższych niż wymagane do aktywacji receptora NMDA. Typowe leki przeciwdepresyjne również wiążą się bezpośrednio z receptorem TrkB, jednakże do jego wysycenia wymagana jest znaczna akumulacja leków w tkance mózgowej, stąd długi czas podawania do uzyskania efektu terapeutycznego. Kolejna kontrowersja dotyczy roli receptora serotoninowego 5-HT_{2A} w działaniu przeciwdepresyjnym psylocybiny, gdyż w ostatnim badaniu autorów amerykańskich uzyskano efekt przeciwdepresyjny u myszy w warunkach blokady tego receptora przez ketanserynę (Hesselgrave et al. 2021). Ta obserwacja jest niezwykle istotna dla medycznego zastosowania psylocybiny, bo pozwoliłoby to na pominięcie prohalucynogennych własności tej substancji, realizowanych za pośrednictwem receptora 5-HT_{2A}. Byłby to kolejny dowód na to, że również psylocybina może wywierać działanie przeciwdepresyjne poprzez bezpośrednią aktywację receptora TrkB.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy podkreślić, że zarówno ketamina, jak i psylocybina wywołują efekty pobudzenia i hamowania pobudliwości dendrytycznych błon komórkowych, stymulują kaskadę kinazy mTOR poprzez receptor dla neurotrofin TrkB. Ten efekt wydaje się wspólnym mechanizmem przeciwdepresyjnym ketaminy, psylocybiny i typowych leków przeciwdepresyjnych. Dalszych badań wymaga precyzyjne określenie lokalizacji efektu ketaminy i psylocybiny na całe drzewko dendrytyczne komórek piramidowych kory oraz określenie toksyczności ketaminy i psylocybiny z uwagi na fakt, iż obie substancje zwiększają pozakomórkowy poziom glutaminianu. Istnieje więc niebezpieczeństwo excytotoksyczności, na którą dendryty są szczególnie podatne.

Bibliografia

- Baumeister D., Barnes G., Giaroli G., Tracy D., *Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2014, nr 4, s. 156–169.
- Bogenschutz M.P., Forchimes A.A., Pommy J.A., Wilcox C.E., Barbosa P.C., Strassman R.J., *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study*. J. Psychopharmacol. 2015, nr 29, s. 289–299.
- Bruhn J.G., De Smet P.A., El-Seedi H.R., Beck O., *Mescaline use for 5700 years*. Lancet 2002, nr 359, s. 1866.

- Carhart-Harris R.L., Bolstridge M., Rucker J., Day C.M., Erritzoe D., Kaelen M. et al., *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*. *Lancet Psychiatry* 2016, nr 3, s. 619–627.
- Carhart-Harris R.L., Roseman L., Bolstridge M., Demetriou L., Nienke Pannekoek J., Wall M., B. et al., *Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms*. *Sci. Rep.* 2017, nr 7, 13187.
- Casarotto P.C., Girach M., Fred S.M., Kovaleva V., Moliner R., Enkavi G. et al., *Antidepressant drugs act directly binding to TRKB neurotrophin receptors*. *Cell* 2021, nr 184, s. 1–15.
- Dos Santos R.G., Osório F.L., Crippa J.A.S., Riba J., Zuardi A.W., Hallak E.C., *Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years*. *Ther. Adv. in Psychopharmacol.* 2016, nr 6, s. 193–213.
- Dos Santos R.G., Bouso J.C., Alcázar-Córcoles M.Á., Hallak J.E.C., *Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews*. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2018, nr 11, s. 889–902.
- Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacora G., Krystal J.H., *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*. *Nature Med.* 2016, nr 22, s. 238–249.
- Gasser P., Holstein D., Michel Y., Doblin R., Yazar-Klosinski B., Passie T. et al., *Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2014, nr 202, s. 513 – 520.
- Griffiths R.R., Johnson M.W., Carducci M.A., Umbricht A., Richards W.A., Richards B.D. et al., *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*. *J. Psychopharmacol.* 2016, nr 30, s. 1181–1197.
- Grob C.S., Danforth A.L., Chopra G.S., Hagerty M., McKay C.R., Halberstadt A.L. et al., *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011, nr 68, s. 71–78.
- Hesselgrave N., Troppoli T.A., Wolff A.B., Cole A.B., Thompson S.M., *Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2021, nr 118.
- Hibicke M., Landry A.N., Kramer H.M., Talman Z.K., Nichols C.D., *Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effect in a rodent experimental system for the study of depression*. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, nr 11, s. 864–871.
- Hofmann A., Heim R., Brack A., Kobel H., *Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocibe mexicana* Heim*. *Experientia* 1958, nr 14, s. 107–109.
- Johnson M.W., Garcia-Romeu A., Cosimano M.P., Griffiths R.R., *Pilot study of the 5-HT_{2AR} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction*. *J. Psychopharmacol.* 2014, nr 28, s. 983–992.
- Liechti M.E., *Modern clinical research on LSD*. *Neuropsychopharmacology* 2017, nr 42, s. 2114–2127.
- Ling-Xiao Shao L.X., Liao C., Gregg I., Davoudian P.A., Savalia N.K., Delagarza K., Kwan A.C., *Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo*. *Neuron* 2021, S0896-6273(21)00423-2. Advance online publication.
- Ly C., Greb A.C., Cameron L.P., Wong J.M., Barragan E.V., Wilson P.C., Burbach K.F. et al.,

- Psychedelics promote structural and functional neural plasticity.* Cell Reports 2018, nr 23, s. 3170–3182.
- Moreno F.A., Wiegand C.B., Taitano E.K., Delgado P.L., *Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder.* J. Clin. Psychiatry 2006, nr 67, s. 1735–1740.
- Nichols D.E., *Psychedelics.* Pharmacol. Rev. 2016, nr 68, s. 264–355.
- Nichols D.E., Grob C.S., *Is LSD toxic?* For Sci. Int. 2018, nr 284, s. 141–124.
- Osmond H., *A review of the clinical effects of psychotomimetic agents.* Ann. NY Acad. Sci. 1957, nr 66, s. 418–434.
- Osorio F. de L., Sanches R.F., Macedo L.R., Santos R.G., Maia-de-Oliveira J.P., Wichert-Ana L. et al., *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report.* Rev. Bras Psiquiatr. 2015, nr 37, s. 13–20.
- Raval N.R., Johansen A., Donovan L.L., Ros N.F., Ozenne B., Hansen H.D., Knudsen G.M. *A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT_{2A} receptor density in the pig brain.* Int. J. Mol. Sci. 2021, nr 22, s. 835.
- Reiche S. et al., *Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life threatening disease: A systematic review.* Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych. 2018, nr 81, s. 1–10.
- Ross S., Bossis A., Guss J., Agin-Liebes G., Malone T., Cohen B. et al., *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial.* J. Psychopharmacol. 2016, nr 30, s. 1165–1180.
- Sanches R.F., de Lima Osório F., Dos Santos R.G., Macedo L.R., Maia-de-Oliveira J.P., Wichert-Ana L. et al., *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study.* J. Clin. Psychopharmacol. 2016, nr 36, s. 77–81.
- Savalia N.K., Shao L-X., Kwan A.C., *A dendrite-focused framework for understanding the actions of ketamine and psychedelics.* Trends Neurosci. 2020, nr 44, s. 260–275.
- Schultes R.E., Hofmann A., *Plants of the Gods: Origins of Hallucinogenic Use,* New York Alfred van der Marck editions 1979.

Psychedelics – a better alternative for depression treatment?

Psychedelics, as a plant-derived material, have been used for millennia in religious and medical practices. They produce an altered state of consciousness characterized by distortions of perception, hallucinations, dissolution of self boundaries and the experience of unity with the world. Classic psychedelics, also known as serotonergic hallucinogens, such as lysergic acid diethylamide (LSD) and psilocybin were extensively investigated in substance-assisted psychotherapy during the 1950s–1960s. These early clinical studies reported improvement rates in patients with various forms of depression, anxiety disorders, alcohol dependence. The development of modern neuroimaging techniques renewed interest in the investigation of psychedelics as a class of drugs that may reopen multiple therapeutic benefits. Current behavioral and neurochemical data show that psychedelics induce their psychological effects primarily via 5-hydroxytryptamine type 2A (5-HT_{2A}) receptor activation and modulate neural circuits involved in

mood and affective disorders. Clinical trials examining psilocybin have suggested that the compound relieves symptoms of depression and anxiety with rapid onset and longer duration. Serotonergic psychedelics enhance expression of neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as well as expression of genes associated with synaptic plasticity and stimulate synapse formation. These effects are similar to those produced by fast-acting antidepressant ketamine. Basic science research can reveal the neural mechanism of psychedelics action and how they can be used for treatment.

Key words: psychedelics, depression, brain plasticity