

"Nowy, wspaniały świat psychiatrii psychodelicznej"
Przewrót kopernikański : poznanie i leczenie umysłu w krainie psychodeli(ków).
Od resynchronizacji mózgu ku leczeniu umysłu

Szpital Kliniczny im. J. Babińskiego w Krakowie

Paweł Smyk

THE ROTATING MASK ILLUSION

Www. E Chalk.co.uk

<https://youtu.be/sKa0eaKsdA0>

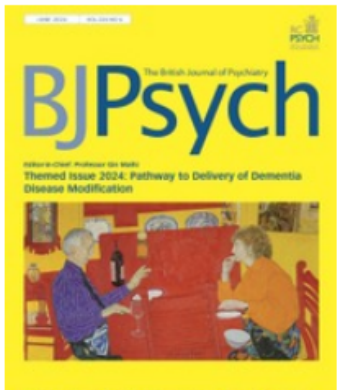
Ponieważ wszystkie twarze, jakie napotykamy w życiu są wypukłe, to taki kształt zawsze jest b

Widać to dobrze na filmie – w momencie, gdy staramy się, by patrzeć na twarz z boku, złudzenie za

Co ciekawe złudzeniu temu w znacznie mniejszym stopniu ulegają ludzie chorzy na schizofrenię. Ba

„Żaden opis wszechświata w jego całości nie może być ostateczny”

William James (1902)



Is it now time to prepare psychiatry for a psychedelic future?

Published online by Cambridge University Press: 20 May 2024

[David Nutt](#) , [Ilana Crome](#) and [Allan H. Young](#) 

[Show author details](#) 

[Article](#) [eLetters](#) [Metrics](#)

[The British Journal of Psychiatry](#)

Article contents

- [Abstract](#)
- [Why this has happened](#)
- [Why not wait until a marketing](#)

 Save PDF

 Share

 Cite

 Rights & Permissions

Abstract

Australia has just rescheduled two drugs controlled under the United Nations Psychotropic Drug Conventions, psilocybin and MDMA, as treatments for treatment-resistant depression and post-traumatic stress disorder respectively. This feature explores the reasons for these developments, the opportunities and challenges they provide to psychiatry communities and how along with health systems these communities might respond to these developments.

Psychedelics are an enduring feature of human existence

Peyote /mescaline



Ancient Greeks/ ergot in wine



Magic mushrooms/psilocybin



Ayahuasca



Morning glory



Amanita Muscaris



Klasyfikacja wybranych psychodelików ze względu na pochodzenie

Klasa związków	Przykłady związków chemicznych
Naturalne	psylocybina, meskalina, DMT, Salwinoryna A,
Półsyntetyczne	LSD
Syntetyczne	MDMA, ketamina, 2C-B, DOM (STP),

Psychodeliki można również klasyfikować ze względu na ich strukturę chemiczną. Najczęściej ten p

tryptaminy – substancje oparte na strukturze tryptaminy;
lizergamidy – pochodne amidowe kwasu lizerginowego;
fenetylaminy – substancje oparte na strukturze 2-fenetyloaminy.

Ta różnorodność strukturalna, podobnie jak mechanizmy działania przyczyniają się do zróżnicowania

Podział wybranych psychodelików w oparciu o ich strukturę chemiczną

Klasa związków	Przykłady związków chemicznych
tryptaminy	DMT, psylocybina,
lizergamidy	LSD
fenetylaminy	meskalina, 2C-B, MDMA, DOM (STP)

PSYCHODELIKI

- Słowo psychodeliczny powstało z połączenia dwóch greckich słów: psyche (ψυχή) i delos (δῆλος), co oznacza "widoczne dla umysłu".
- uważa się, że psychodeliki wytwarzają swoje charakterystyczne działanie przez wiązanie do serotoniny
 - od innych substancji psychoaktywnych (stymulantów, depresantów) odróżnia to, że nie wpływają na

Doświadczenie psychodeliczne (również trip; ang. podróż) – odmienny stan umysłu różniący się od

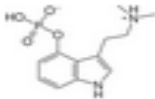
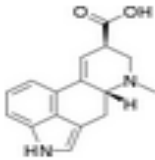
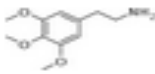
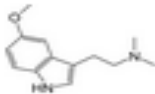
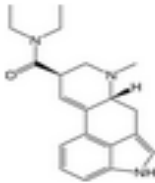
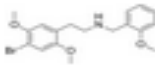
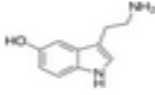
Empatogeny to nie zawsze psychodeliki

Empatogeny i entaktogeny to nazwy tej samej grupy substancji psychoaktywnych powodujących chęć nawiązywania relacji z innymi. Czasami słowo empatogeny używane jest do określania grupy pochodnych fenyloetyloaminy. Empatogeny

Termin empatogeny został w jako określenie grupy substancji psychoaktywnych indukujących uczucia i emocje.

Spektrum działania empatogenów znacznie różni się od psychodelików jak LSD czy psylocybiny i stało się jasne, że nie należy ich do tej samej grupy. Zgodnie z relacjami użytkowników empatogenów powodują one otwartość emocjonalną oraz uczucia

Związki odpowiedzialne za psychodeliczne działanie różnych źródeł

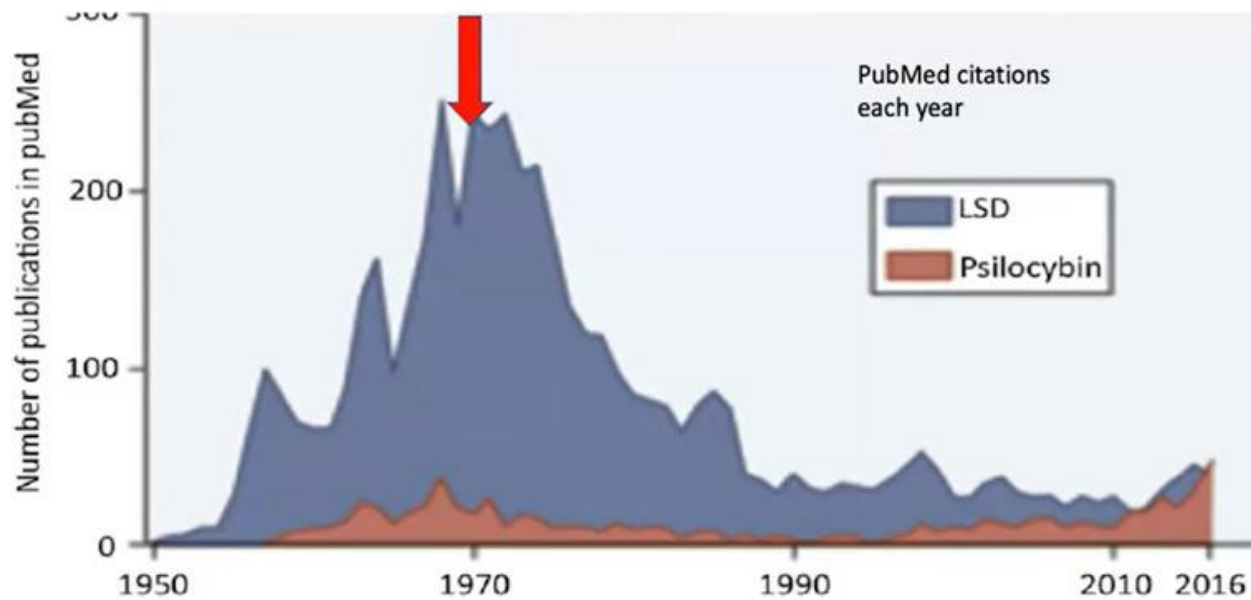
Source (u źródeł)	Składnik aktywny	Struktura	Dawka psychodeliczna czystego związk
Grzyby magiczne	Psilocybina		25 mg
Ergot (u)	Lysergamides (u)		100 mg
Ayahuasca (u)	DMT plusharmina (inhibitor MAC)		20 mg
Peyote i kaktusy San Pedro	Meskalina		500 mg
Sonora toa ropę	5-MEO-DMT		20 mg
Semi-syntetycy	LSD		100 g
Syntetyka	NBOME, np. Cimbi-36		100 g
Serotonina/5-HT	Wykonane z aminokwasu L-tryptophan		Potrzebne jest gragramy L-tryptofanu, at

LSD, Dietyloamid kwasu lisergowego; DMT, NN-dimetylotryptamina; 5-MEO-DMT, 5-metoksy-dimetytryptamina.

Wszystko to pokazuje, że psychodeliczne używanie jest nierozdzielnie związane z kulturą ludzką

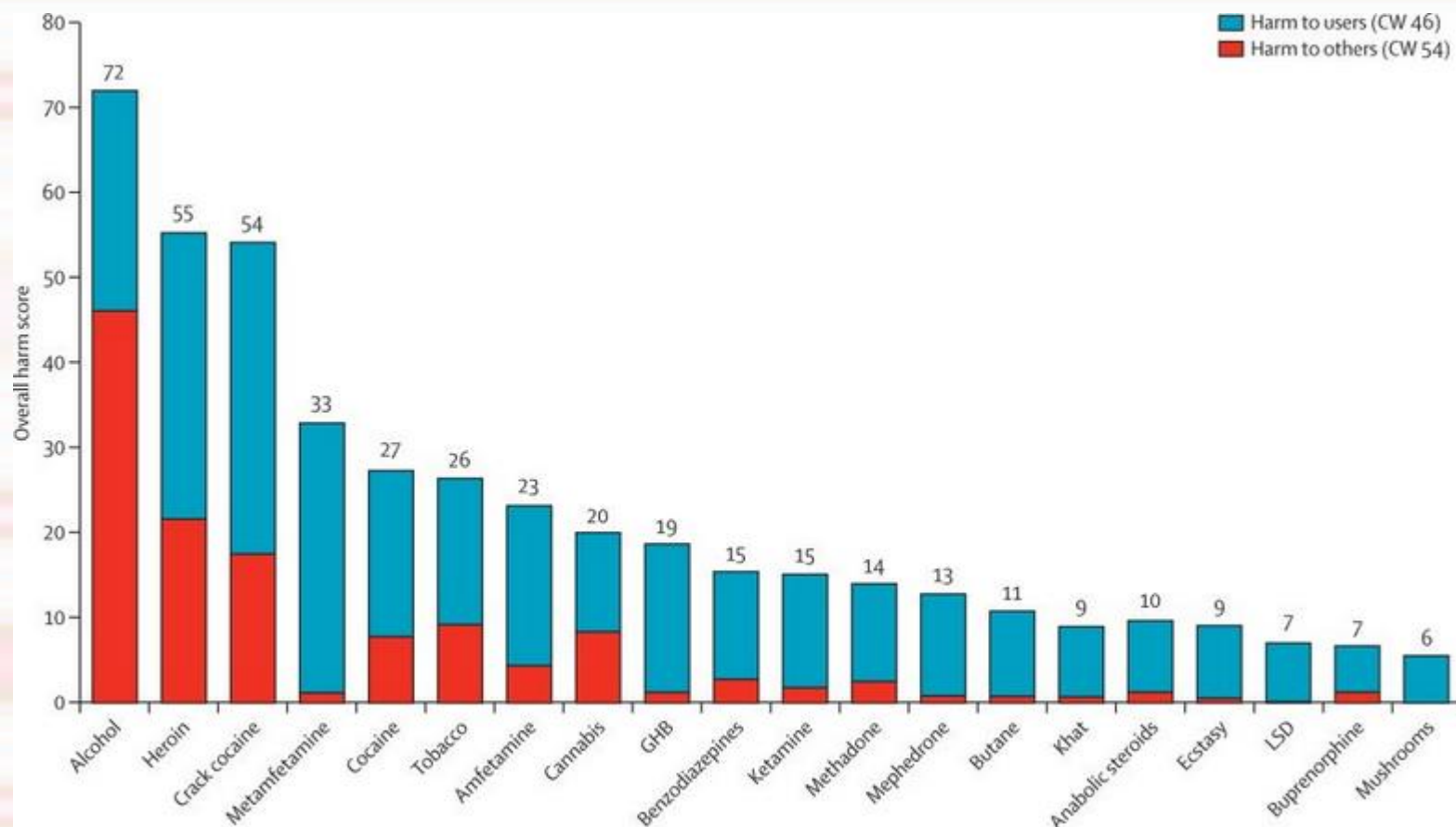
How the UN Conventions on drugs destroyed research

Impact of the 1971 UN Psychotropics Convention on psychedelic research



Kyzar et al 2017 TIPS

Szkody zdrowotne substancji psychoaktywnych(Nutt 2010)



For over 50 years the ban has persisted based on the myth of serious harms despite overwhelming evidence to the contrary



Psychedelics

UK experts

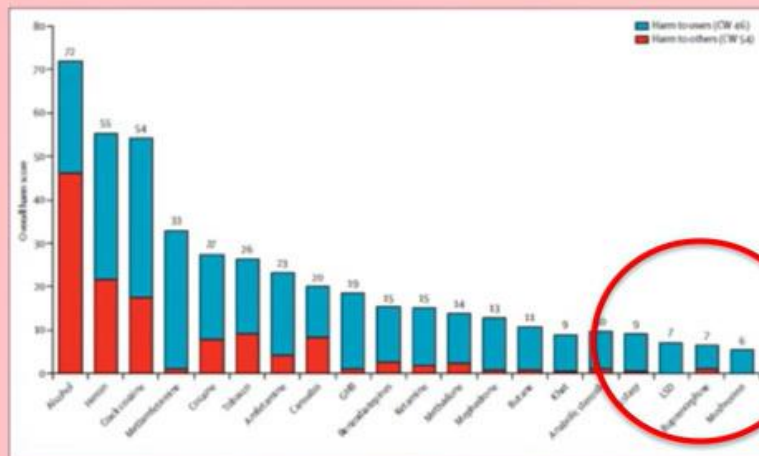
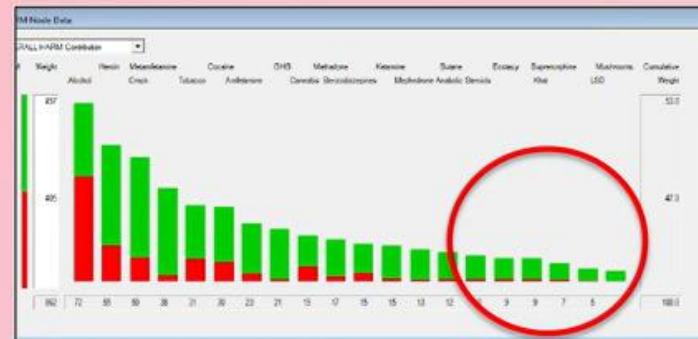


Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others. The weights after normalization (0-100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalized weights for all the criteria to users, 46, and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight, GHB=gamma hydroxybutyric acid, LSD=lysergic acid diethylamide.

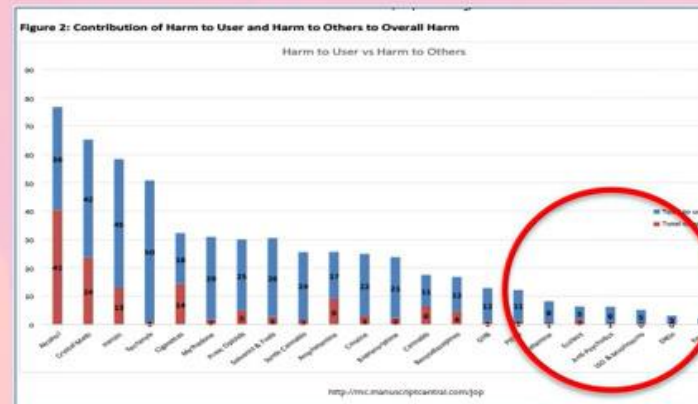
Nutt King & Phillips Lancet Nov 2010

EU experts



van Amsterdam et al J Psychopharmacology 2014

Australian experts



Bonomo et al J Psychopharmacology 2018



Clinical Interest in LSD in the 1950s and 1960s

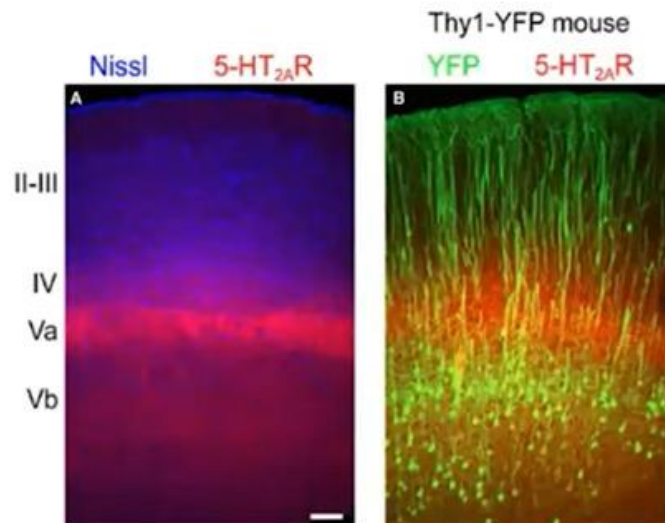
- Hundreds of psychiatrists worldwide
- 140 NIH grants
- 1000 clinical papers
- 40,000 patients
- 40 books
- 6 International conferences

Results were overwhelmingly positive, describing safe and effective treatments.

(Masters and Houston, 1971)

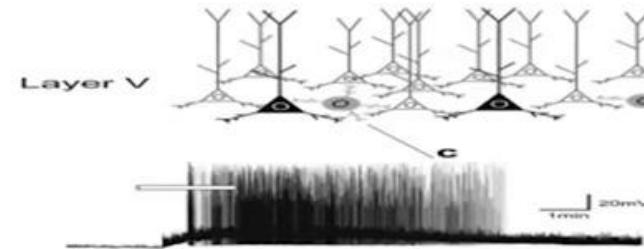
Neuronal localisation of 5-HT_{2A} receptors

Layer V Cortical pyramidal neurons



Weber & Andrade 2010.

Also on fast spiking interneurons

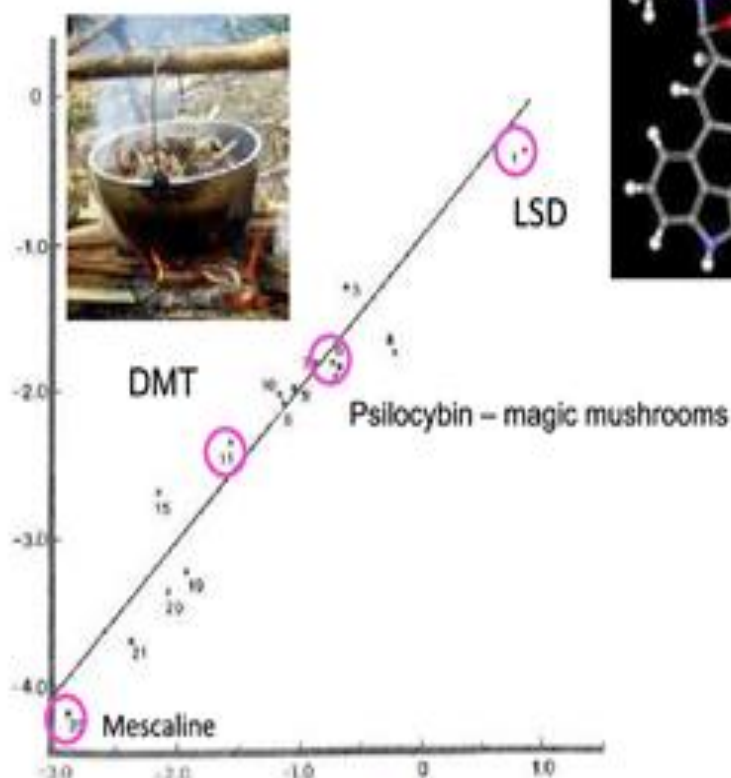


Andrade et al 2011

These neurons regulate cross-cortical information integration particularly “top down” control

Rysunek 1

Affinity for 5-HT_{2A} receptors



Potency in humans

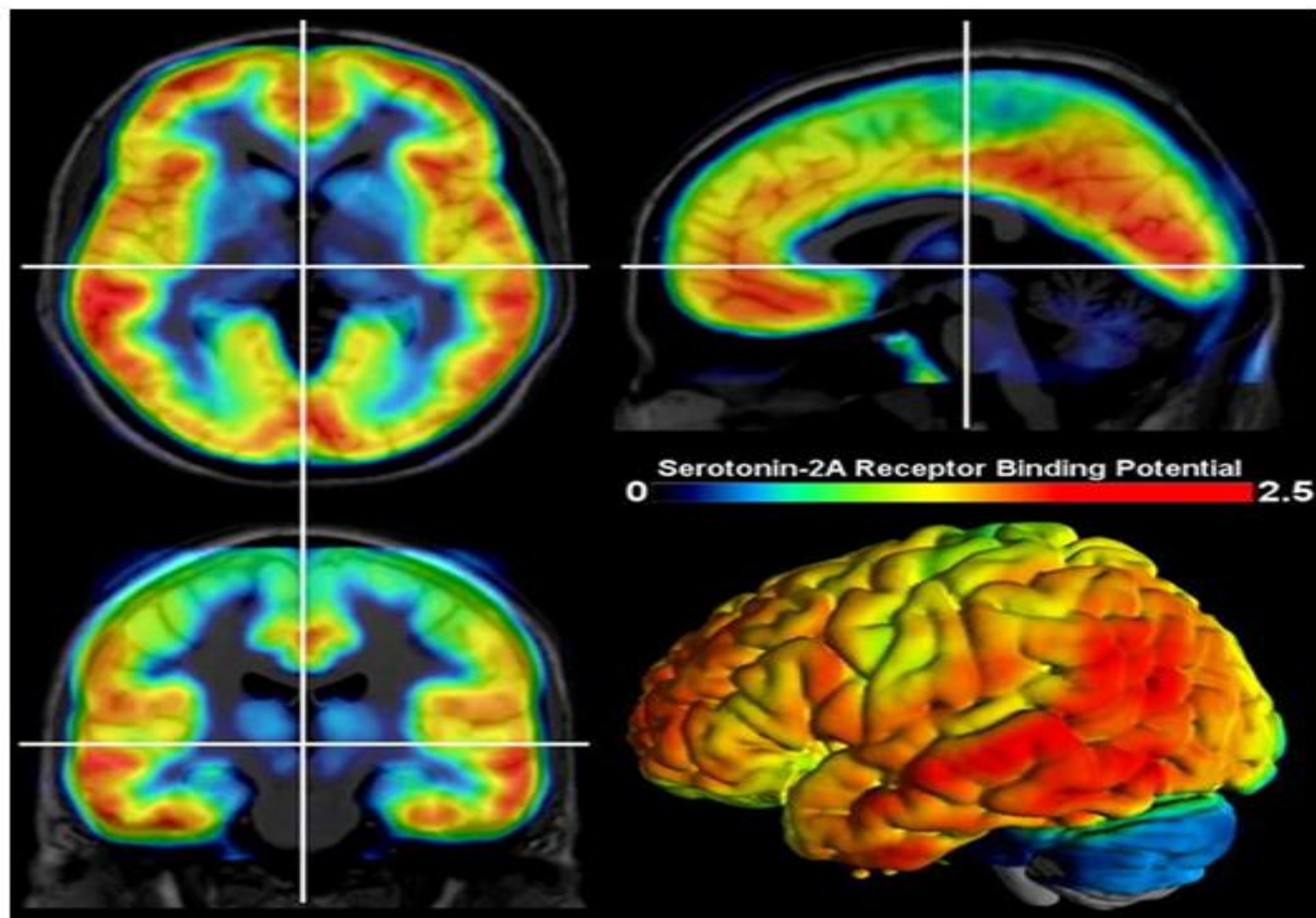
Glennon et al. 1984. Human dose data from Shulgin 1978

ZOBACZ DUŻE

POBIERZ SLAJD

Psychodeliki serorynowe są agonistami receptorów 5-HT_{2A}.

Rysunek 2

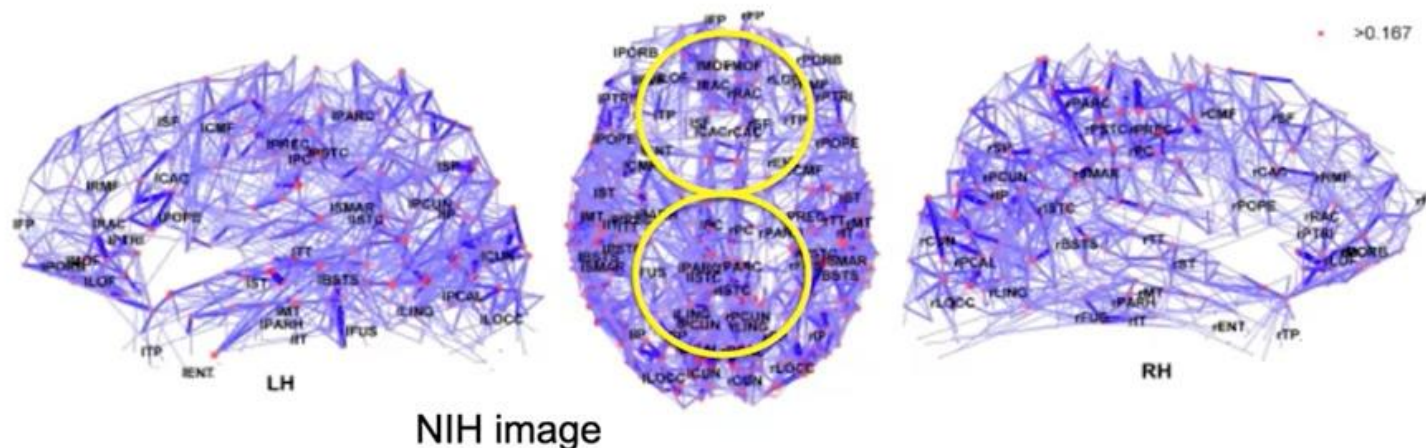


ZOBACZ DUŻE

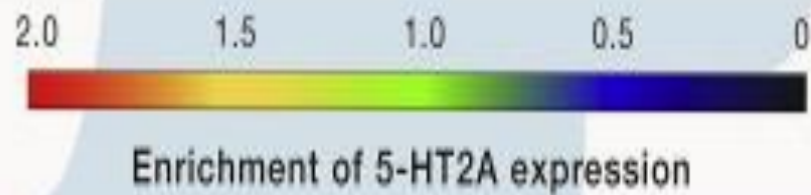
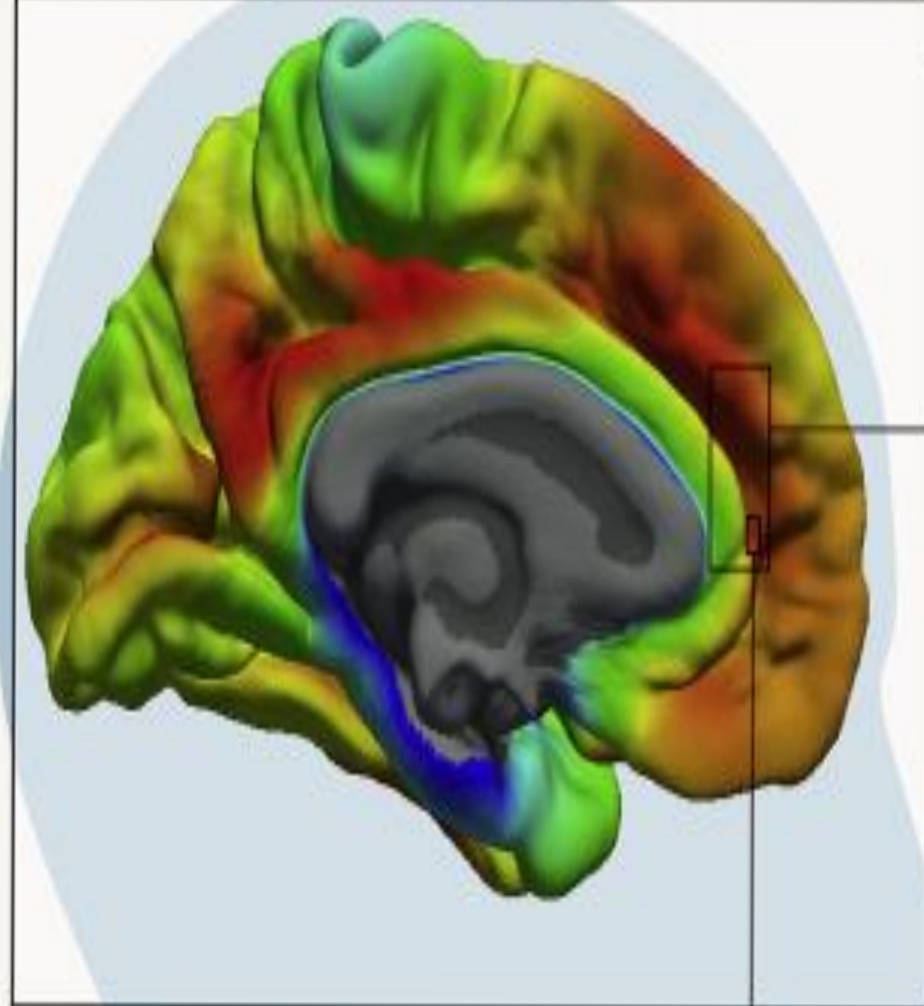
POBIERZ SLAJD

Dystrybucja receptora serotoniny/5-HT_{2A} w ludzkim mózgu, mierzona za pomocą PET. 5-HT_{2A} jest głównie zlokalizowany w regionach wysokiego poziomu kory o stosunkowo niewielkiej liczbie receptorów obecnych w regionach podkorowych. Obraz odtworzony z Saulin et al. (2012) na licencji otwartej dostępu.

Primary effect of psilocybin on the brain “Connector” hubs



Psilocybin → disconnects the brain – reduces sensorimotor and cognitive integration



Global brain connectivity

Placebo



Psychedelic drug



Entropic brain activity

Placebo
(Low entropy)



Psychedelic drug
(High entropy)

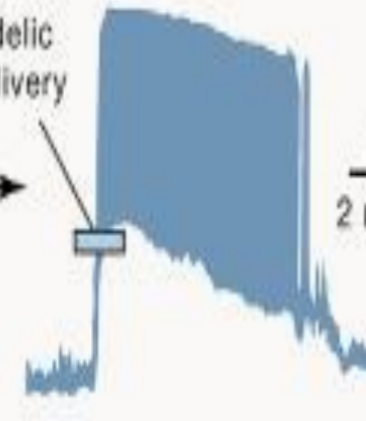


Increased single neuron excitability

Layer V
pyramidal
neuron



Psychedelic
drug delivery



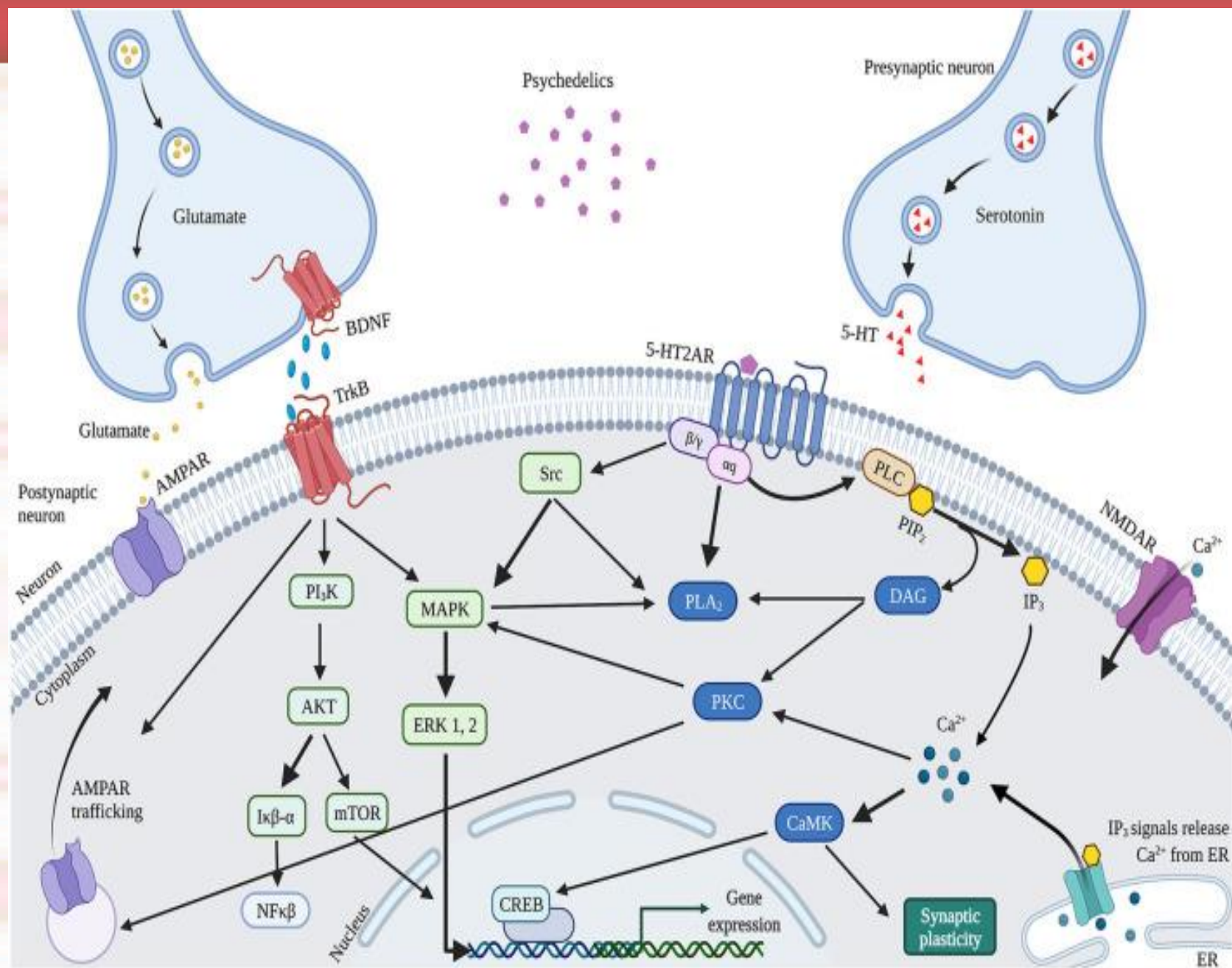
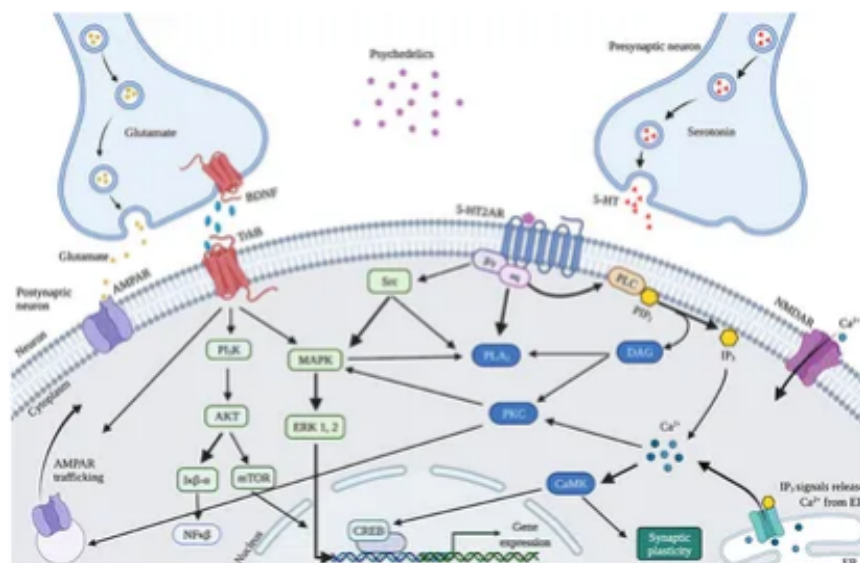


Figure 4

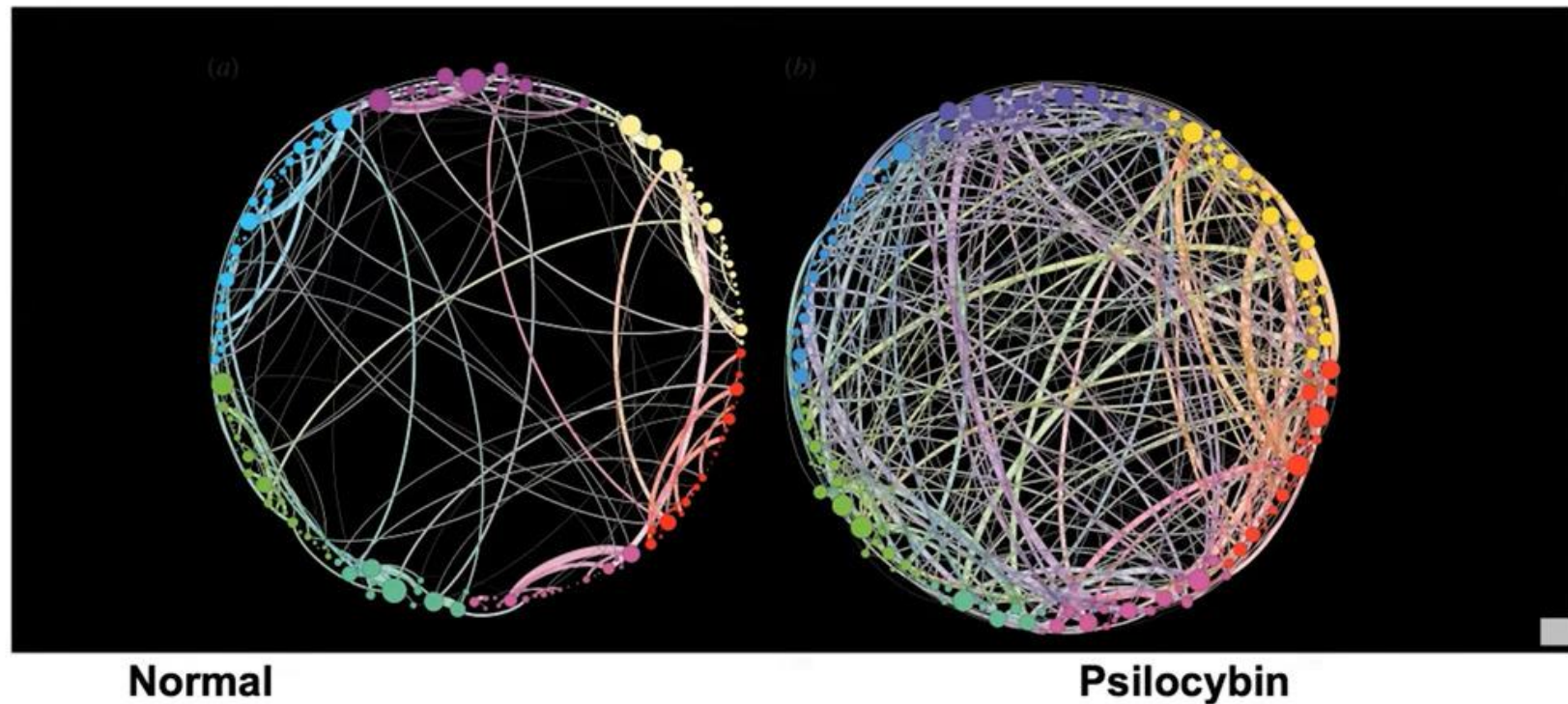


Rysunek 4. Proponowany mechanizm działania efektów komórkowych i molekularnych psychodelików serotonergicznych. Schematyczny i uproszczony przegląd atrakomórkowych kaskadkacji w PFC indukowanych aktywacją 5-HT2AR przez psychodeliki. Po aktywacji przez psychodeliki, 5-HT2AR może aktywować wiele kaskad sygnalizacyjnych poprzez sprzężanie z białkami G. Mogą one aktywować sygnalizację PLC lub PLA_2 , prowadząc do modulacji w plastyczności synaptycznej. Ponadto aktywacja glutaminianu i TrkB stymulują handel AMPAR. BDNF aktywuje również mTOR przez TrkB, co powoduje stymulowaną plastyczność synaptyczną. 5-HT, serotoninina; 5-HT2AR, receptor serotoninowy 2A; Akt, kinaza białkowa B; AMPAR, α -amino-3-hydroksy-5-metylo-5-izolopionowy receptor; BDNF, mózg-pochodzący z mózgu neurotropiczny czynnik; C/EBP-, CCAAT enhancer binding protein; CAMK2, UMK2, UMK2, bardzo + /calmodulin-zalopionowy białkoglikoleliny; ERK 1/2, pozakomórkowa kinazy regulowanej 1/2; I-a, inhibitora czynnika jądowego kappa B alfa; IP₃, trifosforan iozyto; MAPK, kinaza białkowa aktywowana mitogenem; mTOR, ssaki w celu rapamycyny; NF-a-a, NF-a-a-a białko kompleks białkowy alfa alfa; NMDAR, NMDAR, N-metyl-D-asparateate (fonazęA; PLA_2 , Phospholipase A₂; PLC, fosfofropase C; Trk, kinaza receptora tropomyzyny B.

Psychedeliki działają głównie na 5-HT_{2A}R wyrażone na komórkach piramidowych glutamatergicznych.

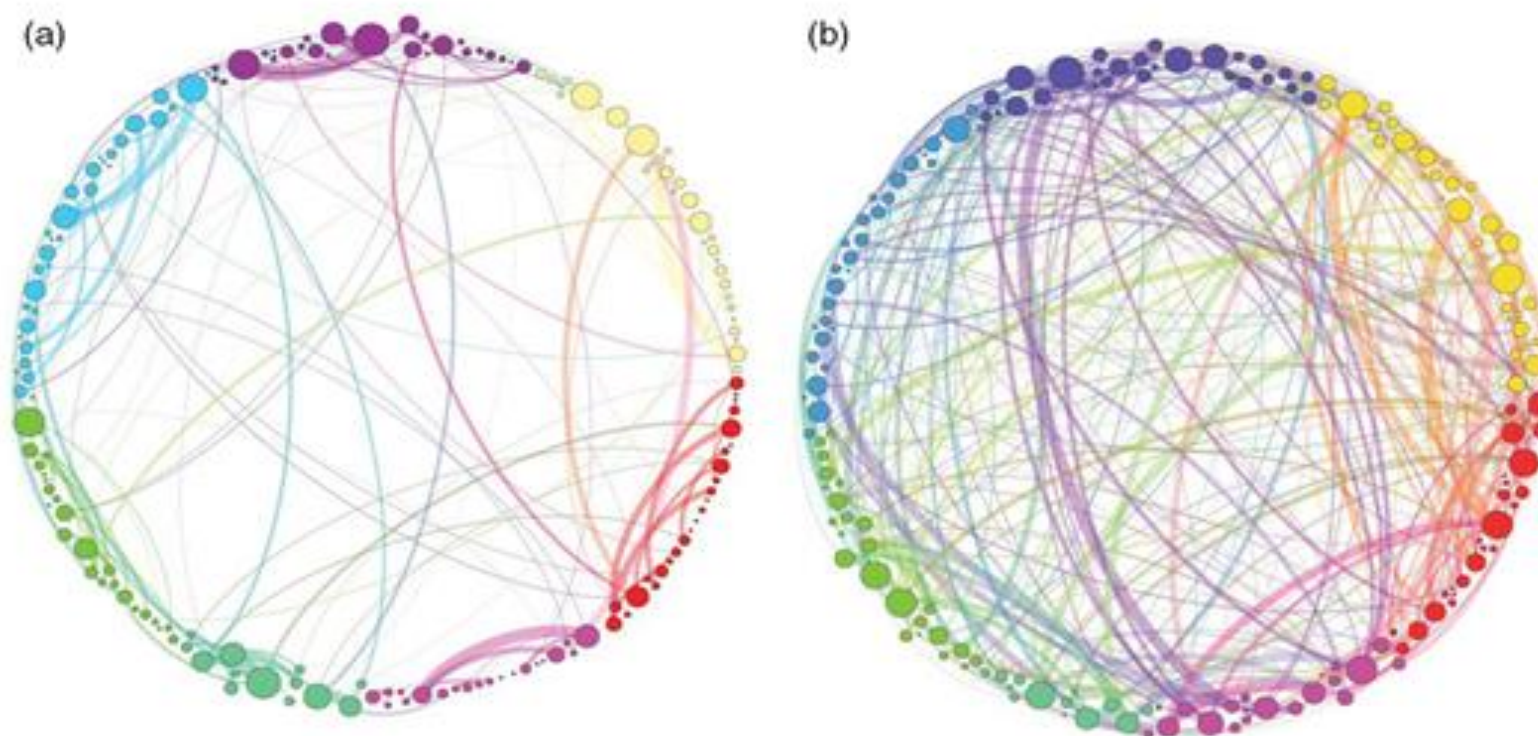
- Poprzez aktywację 5-HT_{2A}R, psychedeliki aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne.
- Aktywacja Src jest sugerowana jako niezbędna do efektów halucynogennych psychodelików, ponieważ jest to białko zaangażowane w regulację struktury i funkcji synapsy.
- Aktywacja wewnątrzkomórkowej sygnalizacji tych szlaków prowadzi do uwalniania Ca²⁺ i glutaminianu.
- Zwiększony glutaminian w uwalnianiu kory mózgowej może dodatkowo stymulować plastyczność synaptyczną.
- Zwiększa to gęstość AMPAR, co powoduje więcej pozakomórkowego glutaminianu i uwalniania.
- Udowodniono potencjał klasycznych psychodelików do zmiany glutaminianu w korze ludzkiej, chociaż nie jest to bezpośredni efekt.
- Pośrednio psychedeliki wpływają na plastyczność poprzez ekspresję BDNF i innych genów i białek.
- IEG są zaangażowane w plastyczność synaptyczną i synaptogenezę oraz wiele IEG koduje do białek.

By switching of the “control centres” psilocybin increases brain connectivity



Petri et al J. R. Soc. Interface 11: 20140873. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>

Rysunek 1



ZOBACZ DUŻE

POBIERZ SLAJD

Schemat łączności mózgu, wytwarzany przez analizę danych z funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI). Każda duża sieć mózgowa jest reprezentowana jako inny kolor wokół krawędzi każdego koła. W grupie placebo (po lewej) w sieci znajdują się silne połączenia, ale stosunkowo niewiele / słabe połączenia między sieciami. W warunkach psilocybinowych (po prawej) w sieciach znajdują się słabsze połączenia i wiele innych połączeń w sieciach. Dlatego też psilocyna powoduje głębokie załamanie w standardowym wzorze spójnej funkcji sieci mózgowej. Figury reprodukowane z Petri i wsp. (2014) na podstawie licencji otwartej.

Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms

Robin L Carhart-Harris¹, Leor Roseman^{1,2}, Mark Bolstridge¹, Lysia Demetriou^{5,6}, J Nienke Pannekoek^{1,7}, Matthew B Wall^{1,4,5}, Mark Tanner⁵, Mendel Kaelen¹, John McGonigle⁵, Kevin Murphy³, Robert Leech², H Valerie Curran⁴ & David J Nutt¹

Psilocybin with psychological support is showing promise as a treatment model in psychiatry but its therapeutic mechanisms are poorly understood. Here, cerebral blood flow (CBF) and blood oxygen-level dependent (BOLD) resting-state functional connectivity (RSFC) were measured with functional magnetic resonance imaging (fMRI) before and after treatment with psilocybin (serotonin agonist) for treatment-resistant depression (TRD). Quality pre and post treatment fMRI data were collected from 16 of 19 patients. Decreased depressive symptoms were observed in all 19 patients at 1-week post-treatment and 47% met criteria for response at 5 weeks. Whole-brain analyses revealed post-treatment decreases in CBF in the temporal cortex, including the amygdala. Decreased amygdala CBF correlated with reduced depressive symptoms. Focusing on a priori selected circuitry for RSFC analyses, increased RSFC was observed *within* the default-mode network (DMN) post-treatment. Increased ventromedial prefrontal cortex-bilateral inferior lateral parietal cortex RSFC was predictive of treatment response at 5-weeks, as was decreased parahippocampal-prefrontal cortex RSFC. These data fill an important knowledge gap regarding the post-treatment brain effects of psilocybin, and are the first in depressed patients. The post-treatment brain changes are different to previously observed acute effects of psilocybin and other 'psychedelics' yet were related to clinical outcomes. A 'reset' therapeutic mechanism is proposed.

REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics

R. L. Carhart-Harris and K. J. Friston

Eric L. Barker, ASSOCIATE EDITOR

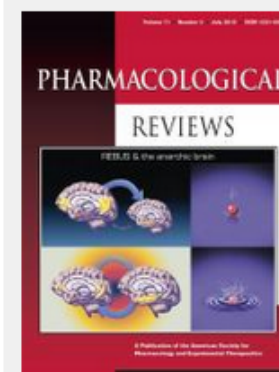
Pharmacological Reviews July 2019, 71 (3) 316-344; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>

[Article](#)
[Figures & Data](#)
[Info & Metrics](#)
[eLetters](#)
 [PDF](#)
 [PDF + SI](#)

Abstract

This paper formulates the action of psychedelics by integrating the free-energy principle and entropic brain hypothesis. We call this formulation relaxed beliefs under psychedelics (REBUS) and the anarchic brain, founded on the principle that—via their entropic effect on spontaneous cortical activity—psychedelics work to relax the precision of high-level priors or beliefs, thereby liberating bottom-up information flow, particularly via intrinsic sources such as the limbic system. We assemble evidence for this model and show how it can explain a broad range of phenomena associated with the psychedelic experience. With regard to their potential therapeutic use, we propose that psychedelics work to relax the precision weighting of pathologically overweighted priors underpinning various expressions of mental illness. We propose that this process entails an increased sensitization of high-level priors to bottom-up signaling (stemming from intrinsic sources), and that this heightened sensitivity enables the potential revision and deweighting of overweighted priors. We end by discussing further implications of the model, such as that psychedelics can bring about the revision of other heavily weighted high-level priors, not directly

In this issue



[Pharmacological Reviews](#)

Vol. 71, Issue 3
1 Jul 2019

[Table of Contents](#)

[Table of Contents \(PDF\)](#)

[About the Cover](#)

[Index by author](#)

[Editorial Board \(PDF\)](#)

[Front Matter \(PDF\)](#)

 [Download PDF](#)
 [Article Alerts](#)
 [Email Article](#)
 [Citation Tools](#)
 [Request Permissions](#)
 [Share](#)
 [Post](#)

Utworzono tzw. model rozluźnienia systemu przekonań pod wpływem psychodelików (relaxed belief

Wśród przykładów tego problemu można wymienić negatywne schematy poznawcze u chorych na W. W przedstawionym podsumowaniu danych naukowych zaakcentowano przede wszystkim możliwe

Neuroplastyczność

Psychodeliki serotonergiczne zwiększają neurogenezę, spinogenezę i synaptogenezę

-)

Psychodeliki promują plastyczność za pomocą ewolucyjnie zachowanego mechanizmu

-)

Sygnalizacja TrkB, mTOR i 5-HT_{2A} leży u podstaw plastyczności indukowanej psychodelikami.

Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity

Calvin Ly¹, Alexandra C Greb¹, Lindsay P Cameron², Jonathan M Wong², Eden V Barragan², Paige C Wilson³, Kyle F Burbach⁴, Sina Soltanzadeh Zarandi¹, Alexander Sood⁵, Michael R Paddy³, Whitney C Duim¹, Megan Y Dennis⁶, A Kimberley McAllister⁷, Kassandra M Ori-McKenney³, John A Gray⁸, David E Olson⁹

Affiliations + expand

PMID: 29898390 PMCID: [PMC6082376](#) DOI: [10.1016/j.celrep.2018.05.022](#)

Abstract

Atrophy of neurons in the prefrontal cortex (PFC) plays a key role in the pathophysiology of depression and related disorders. The ability to promote both structural and functional plasticity in the PFC has been hypothesized to underlie the fast-acting antidepressant properties of the dissociative anesthetic ketamine. Here, we report that, like ketamine, serotonergic psychedelics are capable of robustly increasing neuritegenesis and/or spinogenesis both in vitro and in vivo. These changes in neuronal structure are accompanied by increased synapse number and function, as measured by fluorescence microscopy and electrophysiology. The structural changes induced by psychedelics appear to result from stimulation of the TrkB, mTOR, and 5-HT_{2A} signaling pathways and could possibly explain the clinical effectiveness of these compounds. Our results underscore the therapeutic potential of psychedelics and, importantly, identify several lead scaffolds for medicinal chemistry efforts focused on developing plasticity-promoting compounds as safe, effective, and fast-acting treatments for depression and related disorders.

Keywords: DMT; LSD; MDMA; depression; ketamine; neural plasticity; noribogaine; psychedelic; spinogenesis; synaptogenesis.

Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics

Cato M H de Vos ¹, Natasha L Mason ¹, Kim P C Kuypers ¹

Affiliations + expand

PMID: 34566723 PMCID: [PMC8461007](#) DOI: [10.3389/fpsyt.2021.724606](#)

Abstract

Clinical studies suggest the therapeutic potential of psychedelics, including ayahuasca, DMT, psilocybin, and LSD, in stress-related disorders. These substances induce cognitive, antidepressant, anxiolytic, and antiaddictive effects suggested to arise from biological changes similar to conventional antidepressants or the rapid-acting substance ketamine. The proposed route is by inducing brain neuroplasticity. This review attempts to summarize the evidence that psychedelics induce neuroplasticity by focusing on psychedelics' cellular and molecular neuroplasticity effects after single and repeated administration. When behavioral parameters are encountered in the selected studies, the biological pathways will be linked to the behavioral effects. Additionally, knowledge gaps in the underlying biology of clinical outcomes of psychedelics are highlighted. The literature searched yielded 344 results. Title and abstract screening reduced the sample to 35; eight were included from other sources, and full-text screening resulted in the final selection of 16 preclinical and four clinical studies. Studies ($n = 20$) show that a single administration of a psychedelic produces rapid changes in plasticity mechanisms on a molecular, neuronal, synaptic, and dendritic level. The expression of plasticity-related genes and proteins, including Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), is changed after a single administration of psychedelics, resulting in changed neuroplasticity. The latter included more dendritic complexity, which outlasted the acute effects of the psychedelic. Repeated administration of a psychedelic directly stimulated neurogenesis and increased BDNF mRNA levels up to a month after treatment. Findings from the current review demonstrate that psychedelics induce molecular and cellular adaptations related to neuroplasticity and suggest those run parallel to the clinical effects of psychedelics, potentially underlying them. Future (pre)clinical research might focus on deciphering the specific cellular mechanism activated by different psychedelics and related to long-term clinical and biological effects to increase our understanding of the therapeutic potential of these compounds.

Keywords: cellular neuroplasticity; functional neuroplasticity; molecular neuroplasticity; psychedelics;

Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors

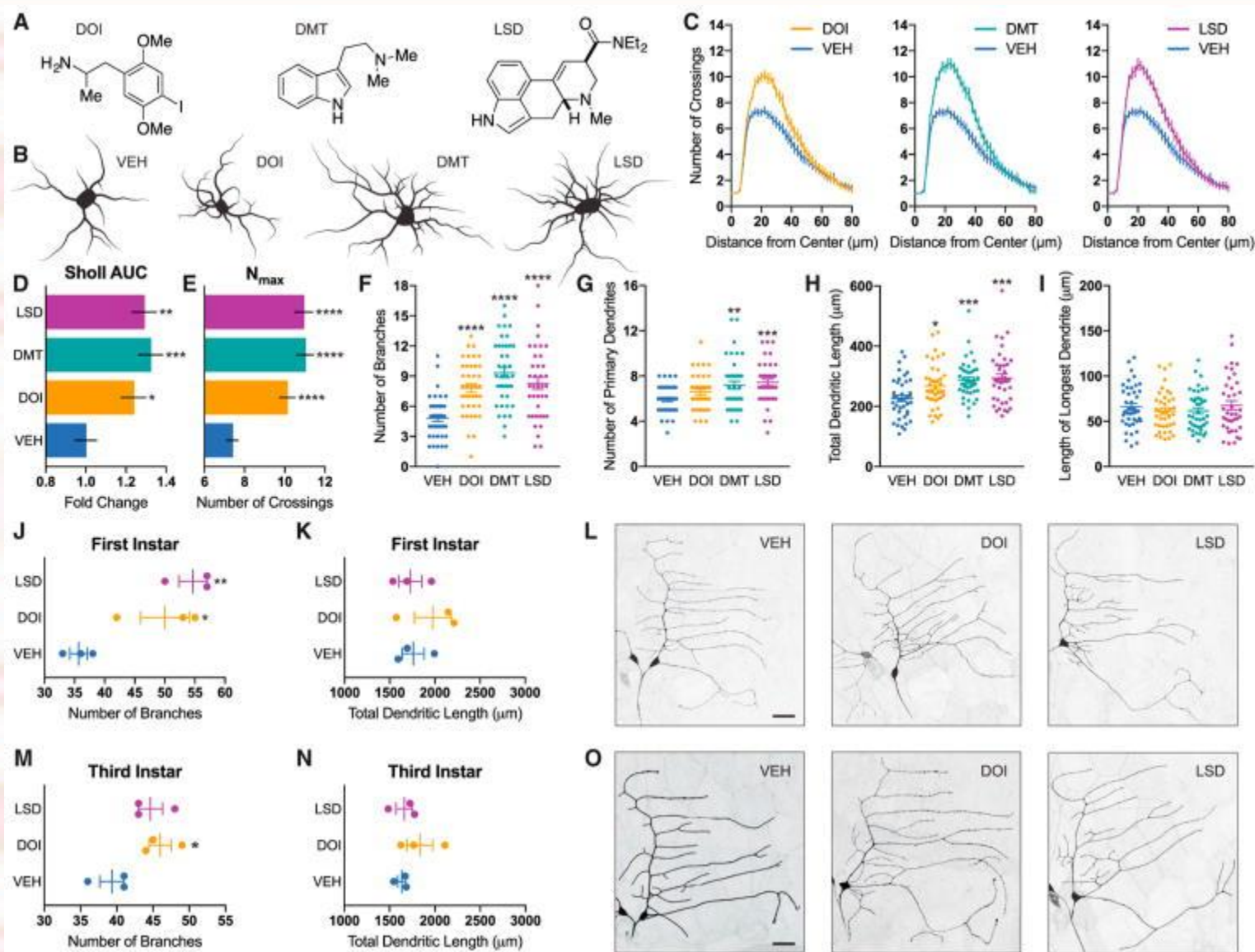
Maxemiliano V Vargas^{1 2}, Lee E Dunlap^{# 2 3}, Chunyang Dong^{# 4}, Samuel J Carter^{2 3}, Robert J Tombari^{2 3}, Shekib A Jami⁵, Lindsay P Cameron¹, Seona D Patel³, Joseph J Hennessey⁶, Hannah N Saeger^{2 7}, John D McCorvy⁶, John A Gray^{2 5 8}, Lin Tian^{2 5 9}, David E Olson^{2 3 5 9}

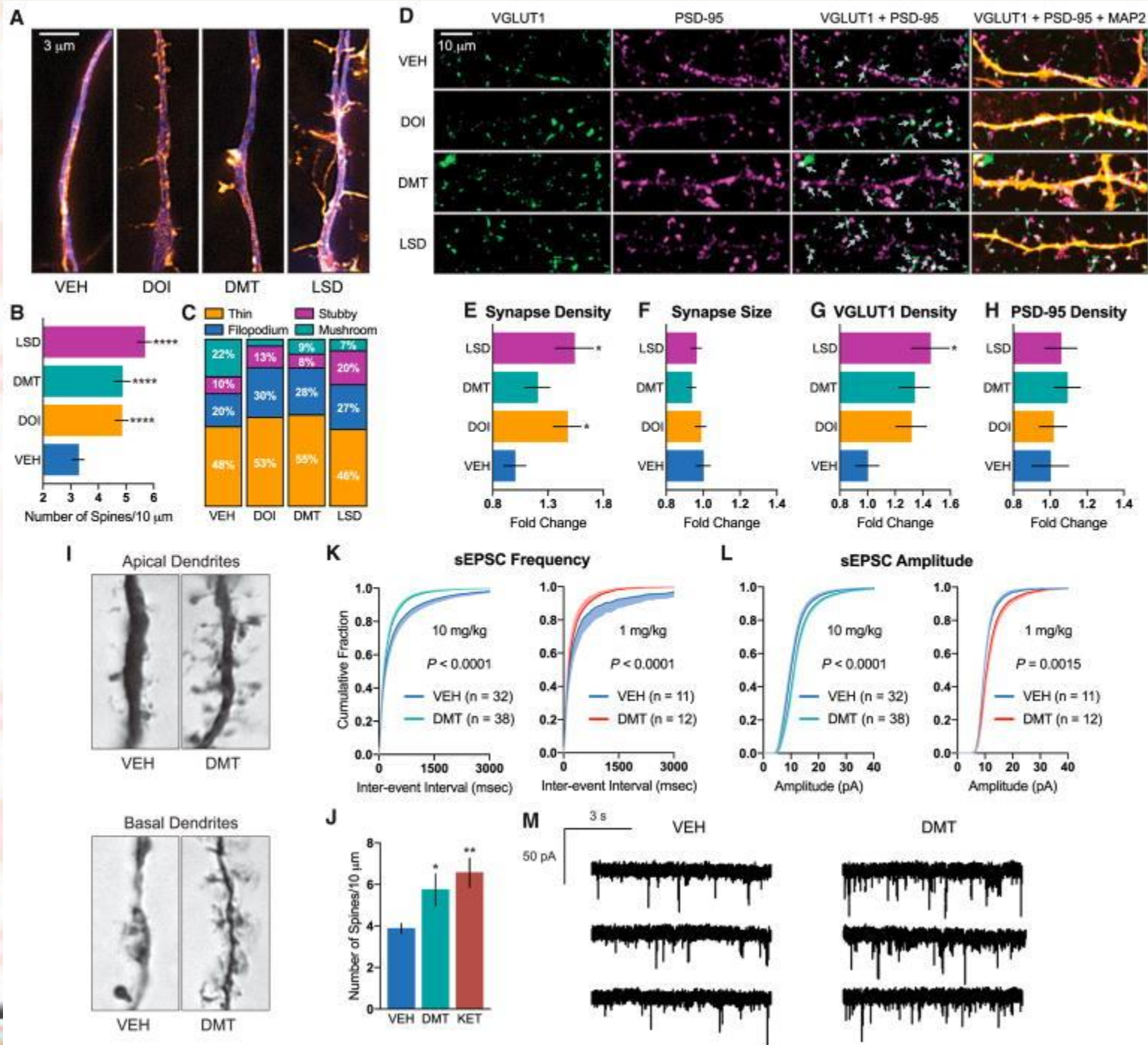
Affiliations + expand

PMID: 36795823 PMCID: [PMC10108900](#) DOI: [10.1126/science.adf0435](#)

Abstract

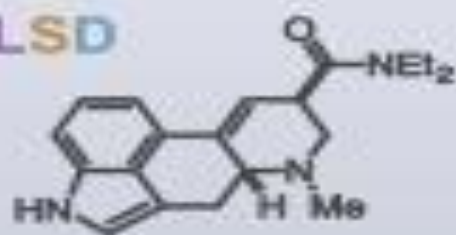
Decreased dendritic spine density in the cortex is a hallmark of several neuropsychiatric diseases, and the ability to promote cortical neuron growth has been hypothesized to underlie the rapid and sustained therapeutic effects of psychedelics. Activation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptors (5-HT_{2A}Rs) is essential for psychedelic-induced cortical plasticity, but it is currently unclear why some 5-HT_{2A}R agonists promote neuroplasticity, whereas others do not. We used molecular and genetic tools to demonstrate that intracellular 5-HT_{2A}Rs mediate the plasticity-promoting properties of psychedelics; these results explain why serotonin does not engage similar plasticity mechanisms. This work emphasizes the role of location bias in 5-HT_{2A}R signaling, identifies intracellular 5-HT_{2A}Rs as a therapeutic target, and raises the intriguing possibility that serotonin might not be the endogenous ligand for intracellular 5-HT_{2A}Rs in the cortex.







LSD

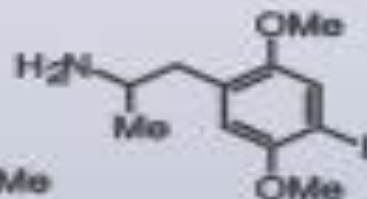


Psychoplastogen



increased:
neurite growth
spine density
synaptogenesis

DOI



DMT

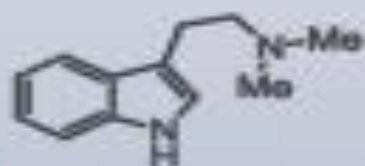
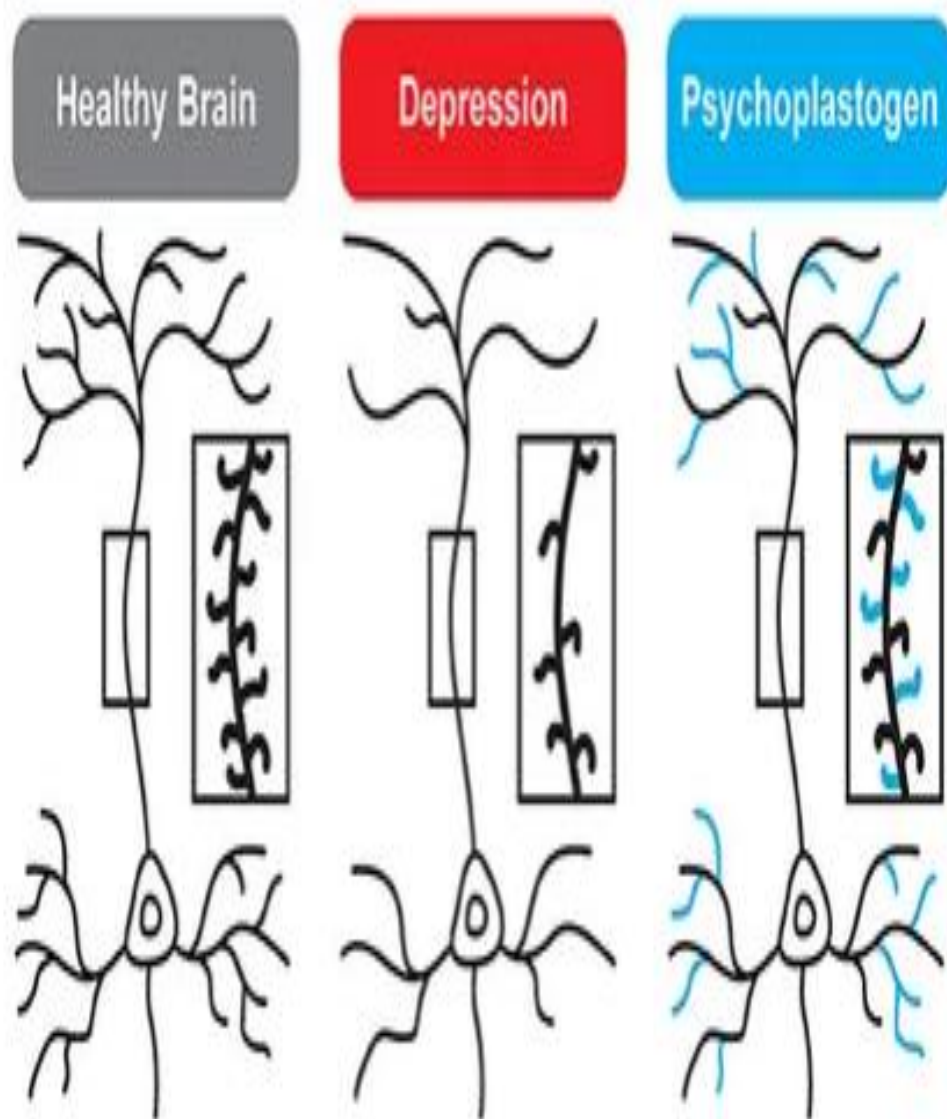


Figure 2



Rysunek 2. Czynniki genetyczne i środowiskowe prowadzą do atrofii korowej obserwowanej w depresji, która obejmuje cofanie gałęzi dendrytycznych i utratę kolców dendrytycznych. Zmiany strukturalne są odwrócone przez psychoplastogeny 12(12).

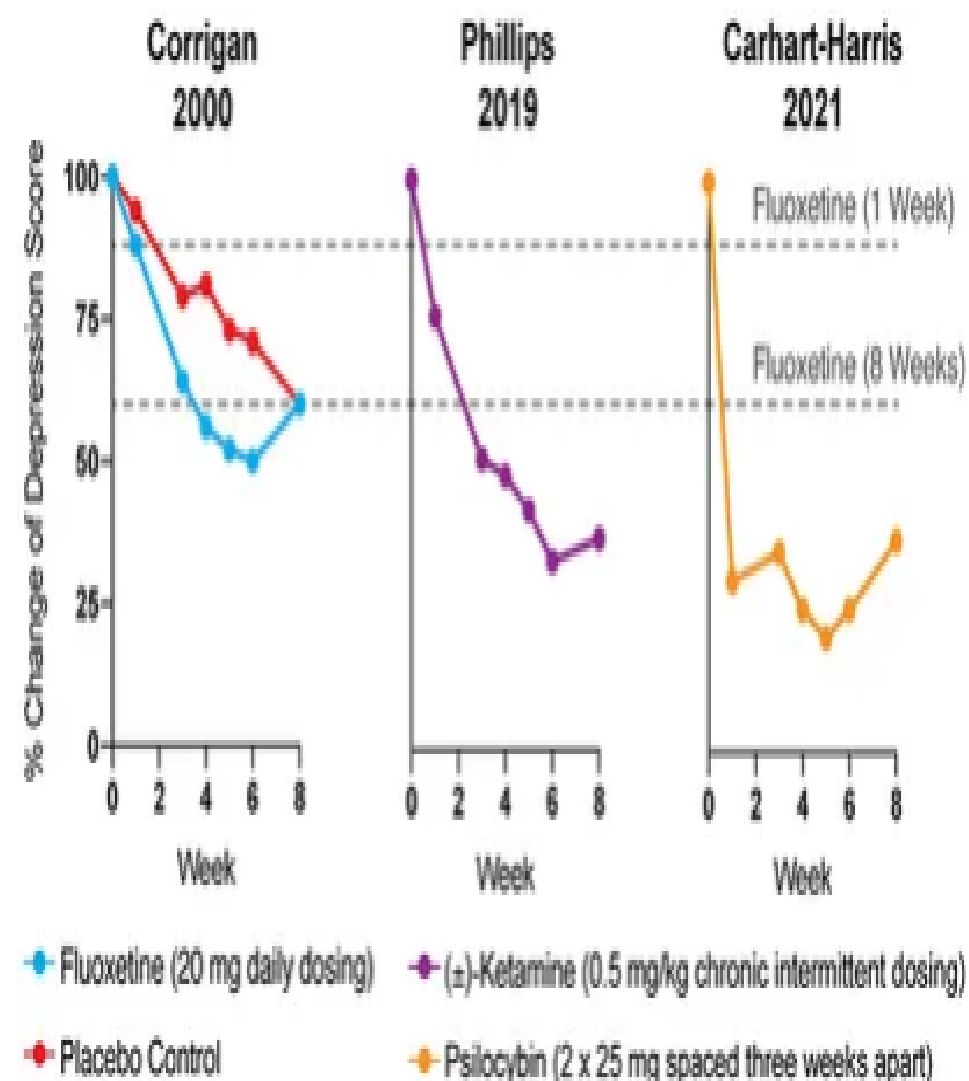
Psilocybina

Efekty obejmują głębokie zmiany w świadomości, które trwają około 6 godzin i charakteryzują się pełnymi emocjonalnymi przeżyciami. Psilocybina jest obecnie w fazie 2b w leczeniu depresji odpornej na leczenie (COMPASS Pathways Ltd).

Przetrwale zmiany osobowości i nastroju obserwowano również u zdrowych ochotników po podaniu.

Psychologiczne teorie terapii psychodelicznej, takie jak zmniejszony negatywny wpływ (Barrett i in.).

Figure 1



Rysunek 1. Przeciwdepresyjne działanie psychoplastogenów (np. ketaminy i psylocybiny) jest szybsze i trwałe niż w przypadku tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych (np. fluoksetyny). Dane zaczerpnięte z trzech badań klinicznych oceniających działanie fluoksetyny 6(6), ketaminy 7(7) i 8psylocybiny (8) w leczeniu depresji. Linie wywołone przedstawiają skuteczność 1 lub 8 tygodni leczenia fluoksety.

RESEARCH SUMMARY

Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression

Goodwin GM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443

CLINICAL PROBLEM

Treatment-resistant major depressive disorder is challenging to treat. Psilocybin, a tryptamine alkaloid found in several species of psilocybe mushrooms, has shown potential as an antidepressant in limited numbers of patients with depression.

CLINICAL TRIAL

Design: A phase 2, dose-finding, double-blind, randomized trial assessed the safety and efficacy of various doses of synthetic psilocybin for treatment-resistant depression.

Intervention: 233 adults with a treatment-resistant major depressive episode were randomly assigned to receive 25 mg, 10 mg, or 1 mg of synthetic psilocybin in a single dose, along with psychological support. The primary end point was the change from baseline to week 3 in the total score on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; scores range from 0 to 60, with higher scores indicating greater severity of depression).

RESULTS

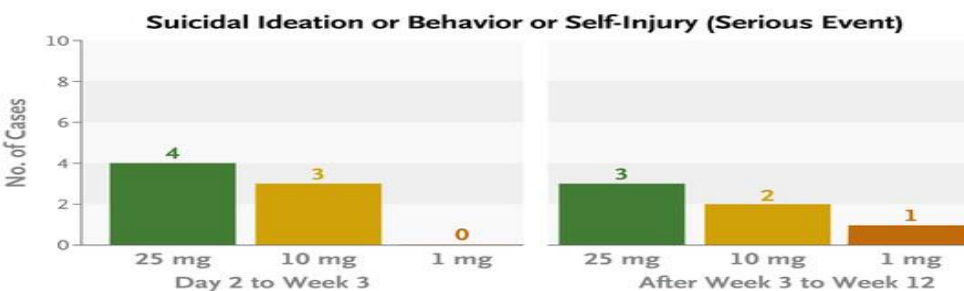
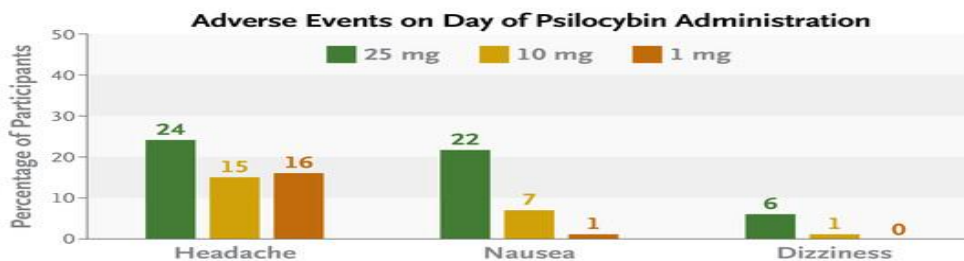
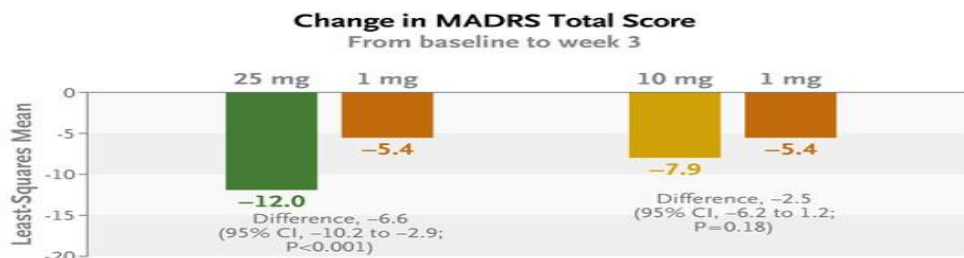
Efficacy: Participants who received the 25-mg dose had a significantly greater reduction in the MADRS total score at week 3 than those who received the 1-mg dose; the difference between the 10-mg dose and the 1-mg dose was not significant.

Safety: Severe adverse events were more frequent in the 25-mg and 10-mg groups than in the 1-mg group. Suicidal ideation or behavior or self-injury occurred in all dose groups, but these events were most frequent with the 25-mg dose.

LIMITATIONS

- Odds ratios for sustained response at 12 weeks with psilocybin as compared with placebo had confidence intervals that included one.
- Blinding to treatment assignments is difficult to accomplish in studies of drugs that have psychedelic effects.
- The trial did not compare psilocybin with existing treatments for depression.
- Persons who were judged to be at a clinically significant risk for suicide were excluded from the trial.

Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



CONCLUSIONS

Among adults with treatment-resistant depression, a single dose of 25 mg of psilocybin — but not 10 mg — reduced depression severity significantly more than a 1-mg dose at 3 weeks.

Least-Squares Mean Change

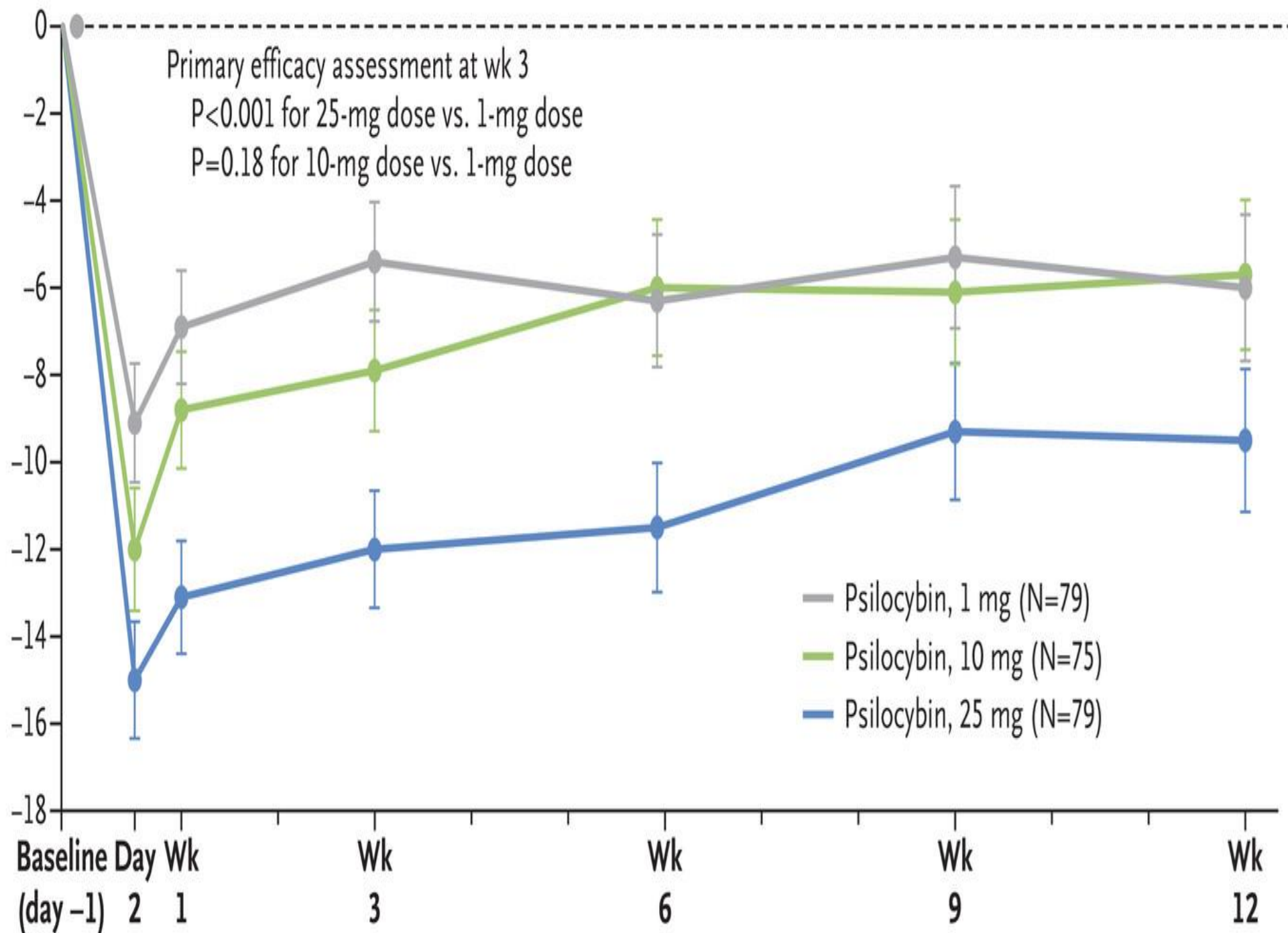


Tabela 2

Poziomy dowodów. ++++- wiele randomizowanych danych z badań klinicznych. +++ - randomizowane dane z badań klinicznych. ++ - otwarte próby. + - raporty przypadków. Lata 60. – starsze próby przed zakazem

Narkotyki	Psilocybina	LSD	DMT/ayahuasca (u)	Meskalina
Depresja	++++		+++	+ +
Niepokój i depresja końca życia	++++			
Uzależnienie od alkoholu	+++	++ ++ (60s)		+ +
Uzależnienie od tytoniu	++			
Uzależnienie od heroiny		+++ (1960)		+ +
OCD	++			
Anoreksja nervosa	++			
Zespoły bólu	+ +	+ +		
Zaburzenia lękowe		++		+ +

YALE MANUAL FOR
PSILOCYBIN-ASSISTED THERAPY
OF DEPRESSION



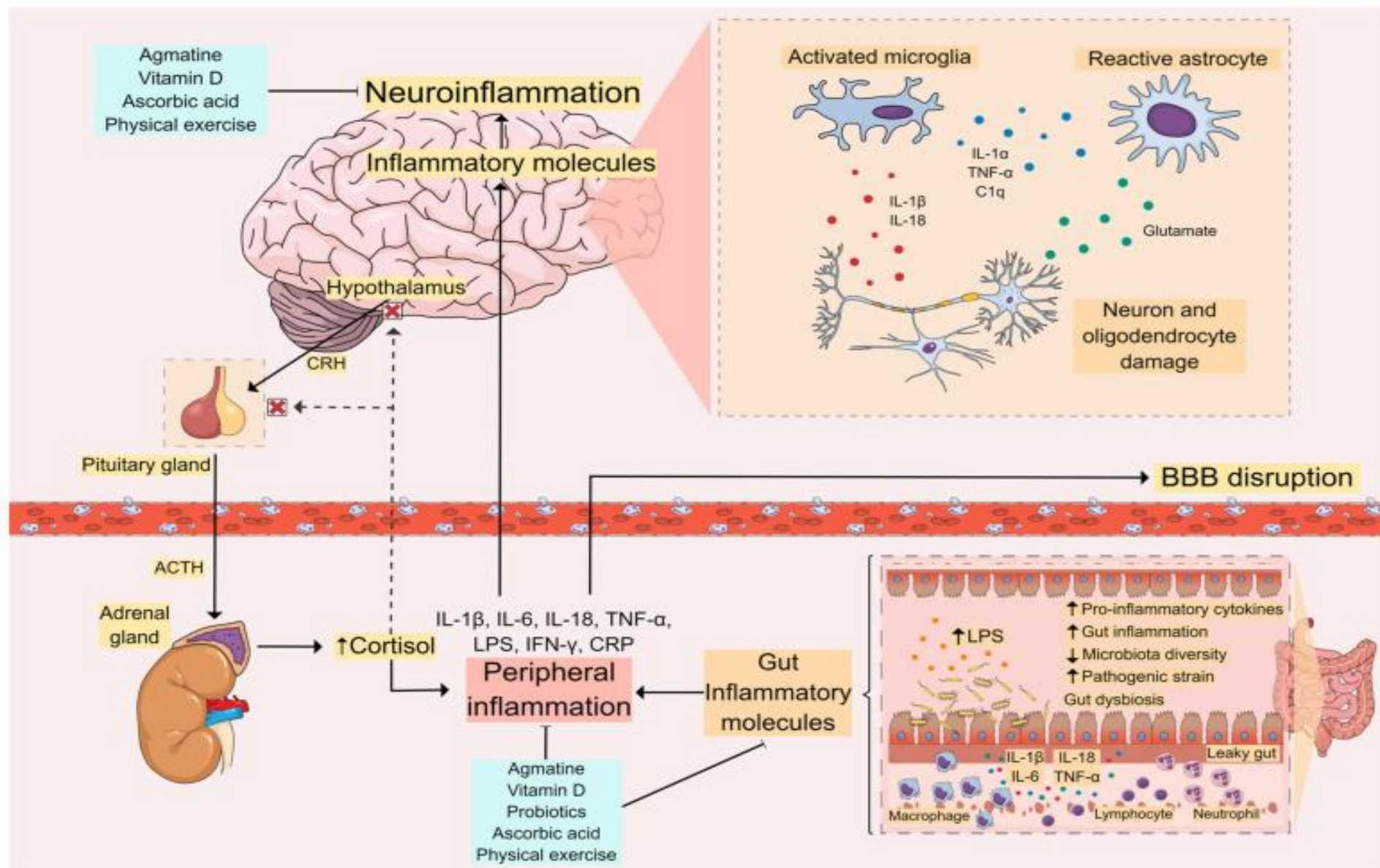
Authors

Jeffrey Guss, MD
Robert Krause, DNP APRN-BC
Jordan Sloshower, MD, MSc

Contributors

Ryan Wallace, MD, MPH
Monnica Williams, PhD

Mechanizm aktywacji zapalnej mikrogleju i astrocytów



Psilocybin induces acute and persisting alterations in immune status in healthy volunteers: An experimental, placebo-controlled study

Psilocybina szybko zmniejszyła stężenie cytokin zapalnych TNF-alfa.

Psilocybina stale zmniejsza stężenie białka interleukiny 6 i C-reaktywnego.

Trwające redukcje markerów zapalnych korelowały z pozytywnym wzrostem nastroju i towarzyszącej im aktywności.

Systemowe redukcje TNF-alfa korelowane z niższymi stężeniami glutaminianu hipokampowego.

Psilocybina nie zmieniała reakcji na stres u zdrowych uczestników.

Psychodeliki vs. Zapalenie

Psychodeliki działają przeciwzapalnie (niektóre na poziomie subbehawioralnym)
Psychodeliki i serotonina rekrutują różne szlaki sygnałowe na receptory 5-HT_{2A}
(selektywność funkcjonalna)

Ścieżki odpowiedzialne za działanie behawioralne i przeciwzapalne psychodelików są różne
Różnice strukturalne pomiędzy ligandami wydają się skutkować różną siłą działania
przeciwzapalnego i skuteczność wśród psychodelików

Te właściwości przeciwzapalne mogą stanowić nowy, eliminujący sterydy, nie-immunosupresyjne
podejście terapeutyczne do chorób związanych z przewlekłym stanem zapalnym

Zrozumienie interakcji pomiędzy ligandami receptora 5-HT_{2A} jest kluczowe dla opracowania
nowych agonistów receptora 5-HT_{2A} o zmniejszonych efektach behawioralnych, ale zachowanych
Silne działanie przeciwzapalne.

To, czy niektóre klasyczne psychodeliki mogą mieć długoterminowy wpływ na zdrowie fizyczne, jest
kwestią otwartą



Regular Article

The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes

Ahmad R. Hariri¹, Alessandro Tessitore, Venkata S. Mattay, Francesco Fera, Daniel R. Weinberger

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1179> 

[Get rights and content](#) 



Access through your institution

Purchase PDF

Patient Access

As a central fear processor of the brain, the amygdala initiates a cascade of critical physiological and behavioral responses. Neuroimaging studies have shown that the human amygdala responds not only to fearful and angry facial expressions but also to fearful and threatening scenes such as attacks, explosions, and mutilations. Given the relative importance of facial expressions in adaptive social behavior, we hypothesized that the human amygdala would exhibit a stronger response to angry and fearful facial expressions in comparison to other fearful and threatening stimuli. Twelve subjects completed two tasks while undergoing fMRI: matching angry or fearful facial expressions, and matching scenes depicting fearful or threatening situations derived from the International Affective Picture System (IAPS). While there was an amygdala response to both facial expressions and IAPS stimuli, direct comparison revealed that the amygdala response to facial expressions was significantly greater than that to IAPS stimuli. Autonomic reactivity, measured by skin conductance responses, was also greater to facial expressions. These results suggest that the human amygdala shows a stronger response to affective facial expressions than to scenes, a bias that should be considered in the design of experimental paradigms interested in probing amygdala function.

[nature](#) > [scientific reports](#) > [articles](#) > articleArticle | [Open access](#) | Published: 10 February 2020

Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin

[Frederick S. Barrett](#) , [Manoj K. Doss](#), [Nathan D. Sepeda](#), [James J. Pekar](#) & [Roland R. Griffiths](#)[Scientific Reports](#) **10**, Article number: 2214 (2020) | [Cite this article](#)**660k** Accesses | **154** Citations | **473** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Psilocybin is a classic psychedelic compound that may have efficacy for the treatment of mood and substance use disorders. Acute psilocybin effects include reduced negative mood, increased positive mood, and reduced amygdala response to negative affective stimuli. However, no study has investigated the long-term, enduring impact of psilocybin on negative affect and associated brain function. Twelve healthy volunteers (7F/5M) completed an open-label pilot study including assessments 1-day before, 1-week after, and 1-month after receiving a 25 mg/70 kg dose of psilocybin to test the hypothesis that psilocybin administration leads to enduring changes in affect and neural correlates of affect. One-week post-psilocybin, negative affect and amygdala response to facial affect stimuli were reduced, whereas positive affect and dorsal lateral prefrontal and medial orbitofrontal cortex responses to emotionally-conflicting stimuli were increased. One-month post-psilocybin, negative affective and amygdala response to facial affect stimuli returned to baseline levels while positive affect remained elevated, and trait anxiety was reduced. Finally, the number of significant resting-state functional connections across the brain increased from baseline to 1-week and 1-month post-psilocybin. These preliminary findings suggest that psilocybin may increase emotional and brain plasticity, and the reported findings support the hypothesis that negative affect may be a therapeutic target for psilocybin.

Wykazano, że leki psychodeliczne znacznie zmniejszają przetwarzanie negatywnych bodźców afekcyjnych. Dostępne dowody neuroobrazowania mogą być interpretowane tak, że ostre działanie leków psychodelicznych prowadzi do zwiększonego „połączenia z życiem”. Inne wyniki wskazują na zwiększone „połączenie z życiem”.

Psylocybina zmniejszyła negatywną afektywność i zwiększa pozytywne nastawienie i n
Psylocybina doprowadziła do zmian w odpowiedzi nerwowej na bodźce afektywne
Psylocybina zwiększyła reakcję neuronową na sprzeczne informacje emocjonalne w ob
Psylocybina zwiększyła funkcjonalną łączność w stanie spoczynku w sieciach mózgowy

Epub 2021 May 29.

Psychedelics and health behaviour change

Pedro J Teixeira^{1 2}, Matthew W Johnson³, Christopher Timmermann⁴, Rosalind Watts², David Erritzoe⁴, Hannah Douglass⁴, Hannes Kettner⁴, Robin L Carhart-Harris⁴

Affiliations + expand

PMID: 34053342 PMCID: [PMC8801670](#) DOI: [10.1177/02698811211008554](#)

Abstract

Healthful behaviours such as maintaining a balanced diet, being physically active and refraining from smoking have major impacts on the risk of developing cancer, diabetes, cardiovascular diseases and other serious conditions. The burden of the so-called 'lifestyle diseases'-in personal suffering, premature mortality and public health costs-is considerable. Consequently, interventions designed to promote healthy behaviours are increasingly being studied, e.g., using psychobiological models of behavioural regulation and change. In this article, we explore the notion that psychedelic substances such as psilocybin could be used to assist in promoting positive lifestyle change conducive to good overall health. Psilocybin has a low toxicity, is non-addictive and has been shown to predict favourable changes in patients with depression, anxiety and other conditions marked by rigid behavioural patterns, including substance (mis)use. While it is still early days for modern psychedelic science, research is advancing fast and results are promising. Here we describe psychedelics' proposed mechanisms of action and research findings pertinent to health behaviour change science, hoping to generate discussion and new research hypotheses linking the two areas. Therapeutic models including psychedelic experiences and common behaviour change methods (e.g., Cognitive Behaviour Therapy, Motivational Interviewing) are already being tested for addiction and eating disorders. We believe this research may soon be extended to help promote improved diet, exercise, nature exposure and also mindfulness or stress reduction practices, all of which can contribute to physical and psychological health and well-being.

Keywords: Psilocybin; interventions; public health; serotonin; therapy.

Czy doświadczenie psychodeliczne wzmacnia poczucie własnej sprawczości?

Sprawczość własną (self-determination) lub wewnątrzsterowność można opisać jako praktykę podejmowania decyzji. Idea sprawczości własnej może okazać się żyznym gruntem dla rozważań dotyczących potencjalnego wpływu psychodelików na poczucie własnej sprawczości. Zgodnie z teorią sprawczości własnej (self-determination theory – SDT) podstawą „wewnętrznej” motywacji jest poczucie sprawczości. Model SDT odnosi się również do koncepcji „prawdziwego” lub „podstawowego »ja«”, które badacze

Tabela. Definicje trzech potrzeb psychicznych w teorii sprawczości własnej

Potrzeba	Definicja
psychologiczna	
autonomia	Psychiczna potrzeba „samosterowności” i poczucia akceptacji własnych przedsięwzięć. Dobrowolne działanie ze szczerym „osobistym poparciem” świadczy o zaspokojeniu tej potrzeby.
kompetencja	Potrzeba efektywności w interakcjach z otoczeniem. Odzwierciedla dążenie do poszerzania zakresu możliwości i umiejętności, co pociąga za sobą poszukiwanie wyzwań, podejmowanie ich, myślenie w kategoriach strategicznych. Skuteczność takich starań przekłada się na poczucie rozwoju osobistego.
przynależność	Odzwierciedla pragnienie emocjonalnego połączenia i zaangażowania w bliskie, życzliwe relacje oraz odczuwanie przywiązania. Poczucie więzi społecznych i zaangażowanie w dwukierunkowe troskliwe i życzliwe relacje, ważne dla jednostki, świadczą o zaspokojeniu tej potrzeby.

Definicje poszczególnych terminów zaczerpnięto z 67. pozycji piśmiennictwa

Psychodeliki a spontaniczne zmiany zachowań zdrowotnych

„Rezultatem tych lekcji [zaczepniętych z terapii psychodelicznej u osób cierpiących na depresję –

Interesujące jest również to, że troska o środowisko, dbałość o zdrowe żywienie i dążenie do zrównow

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w USA z udziałem 343 osób, które deklarowały ogranicz

Psychodeliki a spontaniczne zmiany zachowań zdrowotnych

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w USA z udziałem 343 osób, które deklarowały ograniczenie

Psychodeliki a spontaniczne zmiany zachowań zdrowotnych

W badaniach przeprowadzonych w ramach Johns Hopkins University, dotyczących leczenia osób u

Article | [Open access](#) | Published: 10 May 2021

MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

[Jennifer M. Mitchell](#) , [Michael Bogenschutz](#), [Alia Lilienstein](#), [Charlotte Harrison](#), [Sarah Kleiman](#), [Kelly Parker-Guilbert](#), [Marcela Ot'alora G.](#), [Wael Garas](#), [Casey Paleos](#), [Ingmar Gorman](#), [Christopher Nicholas](#), [Michael Mithoefer](#), [Shannon Carlin](#), [Bruce Poulter](#), [Ann Mithoefer](#), [Sylvestre Quevedo](#), [Gregory Wells](#), [Sukhpreet S. Klaire](#), [Bessel van der Kolk](#), [Keren Tzarfaty](#), [Revital Amiaz](#), [Ray Worthy](#), [Scott Shannon](#), [Joshua D. Woolley](#), ... [Rick Doblin](#)  Show authors

[Nature Medicine](#) **27**, 1025–1033 (2021) | [Cite this article](#)

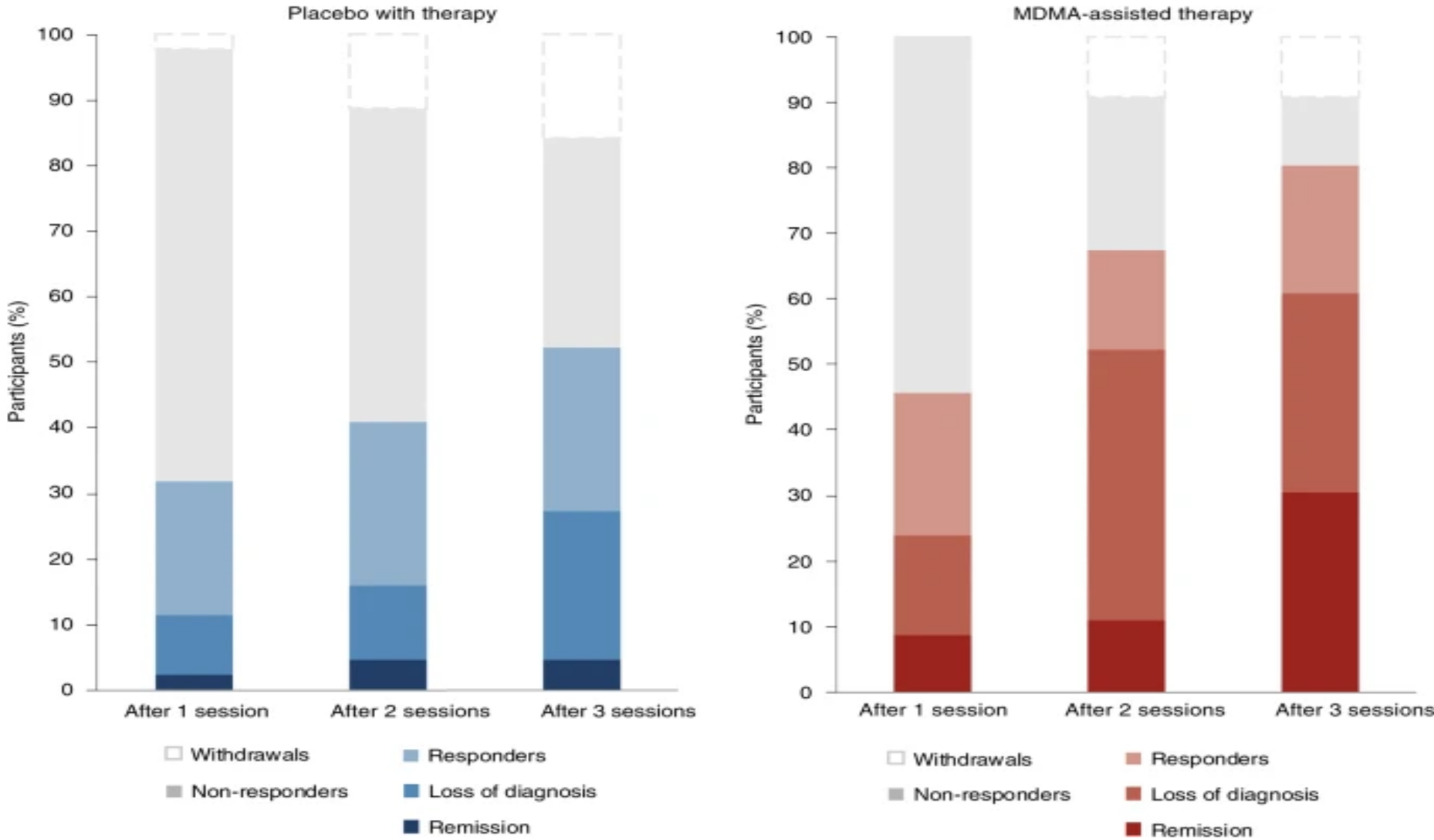
620k Accesses | **425** Citations | **4465** Altmetric | [Metrics](#)

Zespół stresu pourazowego (PTSD) stwarza poważny problem zdrowia publicznego, dla którego obecnie dostępne terapie są umiarkowanie skuteczne. Zgłosimy wyniki

randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, wielostronnego badania klinicznego fazy 3 (NCT03537014), aby sprawdzić skuteczność i bezpieczeństwo

terapii wspomaganej 3,4-metylenodioksymetamaminą (MDMA) w leczeniu pacjentów z ciężkim PTSD, w tym z częstymi okresami współistniejącymi, takimi jak dysocjacja, depresja, historia zaburzeń związanych z używaniem alkoholu i substancji, dziecięca. Po wymyciu leków psychiatrycznych uczestnicy ($n=90$) zostali losowo przydzieleni do grupy 1:1 w celu uzyskania terapeutycznej terapii z MDMA lub placebo, w połączeniu z trzema sesjami przygotowawczymi i dziewięcioma sesjami terapii integracyjnej. Objawy PTSD, mierzone za pomocą skompetyzowanej PTSD Kliniki dla DSM-5 (CAPS-5, pierwszorzędowy punkt końcowy) i zaburzenia czynnościowe, mierzonej skalą niepełnosprawności Sheehan (SDS, drugorzędowy punkt końcowy) oceniano na początku badania i po 2 miesiącach po ostatniej sesji eksperymentalnej. Zdarzenia niepożądane i samobójstwo były śledzone przez cały czas trwania badania. Stwierdzono, że MDMA indukuje znaczne i silne osłabienie w wynikach CAPS-5 w porównaniu z placebo ($P=0,0001$) i *dz*znacznie zmniejsza całkowity wynik SDS ($P=0,0116$, $d=0,43$). Średnia zmiana wyników CAPS-5 u uczestników kończących leczenie wyniosła 24,4 (s.d. 11.6) w grupie MDMA i 13,9 (s.d. 11.5) w grupie placebo. MDMA nie wywoływało niepożądanych miejsc do nadużyć, samobójstwa lub wydłużenia odstępu QT. Dane te wskazują, że w porównaniu z terapią skojarzoną z nieaktywnym placebo, terapia wspomagana przez MDMA jest wysoce skuteczna u osób z ciężkim PTSD, a leczenie jest bezpieczne i dobrze tolerowane, nawet u osób z chorobą współistniejącą. Dochodzimy do wniosku, że terapia wspomagana MDMA stanowi potencjalny przełomowy lek, które zasługuje na przyspieszoną ocenę kliniczną.

Fig. 3: Treatment response and remission for MDMA and placebo groups as a percentage of total participants randomized to each arm (MDMA, *n* = 46; placebo, *n* = 44).



Responders (clinically significant improvement, defined as a ≥ 10 -point decrease on CAPS-5), loss of diagnosis (specific diagnostic measure on CAPS-5), and remission (loss of diagnosis and a total CAPS-5 score of ≤ 11) were tracked in both groups. Non-response is defined as a < 10 -point decrease on CAPS-5. Withdrawal is defined as post-randomization early termination.

MDMA był równie skuteczny u uczestników z chorobą współistniejącą, która często wiąże się z op

Uczestnicy z dysocjacyjnym PTSD, którzy otrzymali terapię wspomaganą MDMA, mieli znaczące z

Korzyści z terapii MDMA nie były modulowane przez historię zaburzeń związanych z piciem alkoholu

Wykazano, że MDMA zwiększa wygaszanie pamięci strachu, moduluje rekonsolidację pamięci strachu.

Zbiorcza analiza sześciu badań fazy 2 terapii wspomagananej MDMA w leczeniu PTSD wykazała obniżenie

MDMA

Intrygujące jest spekulacje, że właściwości farmakologiczne MDMA, w połączeniu z terapią, mogą

Terapia wspomagana MDMA może ułatwić przywoływanie negatywnych lub groźnych wspomnień

Ponadto ostre efekty prospołeczne i interpersonalne MDMA mogą wspierać jakość sojuszu terapeutycznego

Rzeczywiście, klinicyści zasugerowali, że „MDMA może katalizować przepracowanie terapeutyczne

MDMA w PTSD

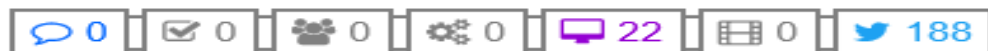
Podsumowując, terapia wspomagana MDMA powoduje szybki początek skuteczności leczenia, nawet u osób z ciężkim PTSD oraz u osób z towarzyszącą trudnościami współistniejącymi, w tym dysocjacyjnym PTSD, depresją, historią zaburzeń związanych z używaniem alkoholu i substancji oraz urazem dzieci. Terapia wspomagana MDMA jest nie tylko skuteczna u osób z ciężkim PTSD, ale może również zapewnić lepsze bezpieczeństwo pacjenta. W porównaniu z obecnymi terapiami farmakologicznymi i behawioralnymi pierwszego rzutu, terapia wspomagana MDMA ma potencjał do radykalnej transformacji leczenia PTSD i powinna być szybko oceniana pod kątem zastosowania klinicznego.

Trauma Under Psychedelics: MDMA Shows Protective Effects During the Peritraumatic Period

Ophir Netzer, Noa Magal, Yonatan Stern, Tzuk Polinsky, Raz Gross, Roe Admon, Roy Salomon

doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.28.587237>

This article is a preprint and has not been certified by peer review [what does this mean?].



Abstract Full Text Info/History Metrics [Preview PDF](#)

Abstract

Traumatic events (TEs) play a causal role in the etiology of psychopathologies such as depression and posttraumatic stress disorder (PTSD). Recent research has highlighted the therapeutic potential of psychoactive substances and especially 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), in alleviating trauma symptoms in chronic patients. However, little is known regarding the consequences of trauma that is acutely experienced under the influence of psychoactive substances. Here we investigated the acute experiences and peritraumatic processing of 657 survivors from the high-casualty terror attack at the Supernova music festival in Israel on October 7th, 2023. Data were collected four to twelve weeks following the TE. Approximately two-thirds of survivors were under the influence of psychoactive substances at the time of the TE, offering a tragic and unique natural experiment on the impact of psychoactive compounds on TE processing. Our findings reveal that individuals who experienced the trauma while under the influence of MDMA demonstrated significantly improved intermediate outcomes compared to those who were under the influence of other substances or no substances at all. Specifically, the MDMA group reported increased feelings of social support, more social interactions and enhanced quality of sleep during the

Badanie ujawniło, że osoby, które przeżyły pod wpływem MDMA, wykazały poprawę radzenia sobie

Należy jednak zauważyć, że badacze przyznają, że dane mogą zawierać błędy. Po pie

Podsumowując, odkrycia sugerują, że prospołeczne i terapeutyczne działanie MDMA m