

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI DELOVANJA
PSIHEDELIKOV V POVEZAVI S POTENCIALOM
ZDRAVLJENJA DEPRESIJE

KLARA LELJA

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Nevrobiološki mehanizmi delovanja psihedelikov v povezavi s
potencialom zdravljenja depresije**

(Neurobiological mechanisms of action of psychedelics in relation to the
potential for the treatment of depression)

Ime in priimek: Klara Lelja
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, marec 2020

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Klara LELJA

Naslov zaključne naloge: Nevrobiološki mehanizmi delovanja psihedelikov v povezavi s potencialom zdravljenja depresije

Kraj: Koper

Leto: 2020

Število listov: 38

Število slik: 2

Število tabel: 2

Število referenc: 84

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: psihedeliki, depresija, receptor 5-HT_{2A}, možganska povezljivost, terapevtski potencial

Izvleček:

Depresivna motnja je ena izmed najbolj pogostih duševnih motenj, ki prizadene približno 10–20% prebivalstva. Do sedaj še ni bila odkrita edinstvena oblika zdravljenja, ki bi pomagala vsem obolelim; farmakološko zdravljenje z antidepresivi deluje le pri tretjini pacientov. Potencial psihedelikov pri zdravljenju depresije se je pričel raziskovati že v sredini prejšnjega stoletja. Psihedelična terapija bi lahko pomagala bolnikom, ki se ne odzivajo na farmakološko zdravljenje. Čeprav so nam nevrobiološki mehanizmi delovanja psihedelikov še precej neznani, v zadnjih dvajsetih letih pridobivamo vedno več dokazov o antidepresivnih učinkih, ki so takojšnji in dolgotrajni. Psihedeliki sprožajo učinke preko serotonergičnega sistema, ki je nepravilno uravnan pri depresivni motnji, hkrati pa vplivajo na možgansko povezljivost ter prekinejo depresivne vzorce. Ob psihedelični terapiji, ki je oblika psihoterapevtskega pristopa, se zmanjšajo simptomi depresije, izboljša se duševno zdravje in kvaliteta življenja.

Key words documentation

Name and SURNAME: Klara LELJA

Title of the final project paper: Neurobiological mechanisms of action of psychedelics in relation to the potential for the treatment of depression

Place: Koper

Year: 2020

Number of pages: 38

Number of figures: 2

Number of tables: 2

Number of references: 84

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: psychedelics, depression, 5-HT_{2A} receptor, brain connectivity, therapeutic potential

Abstract: Depressive disorder is one of the most common mental disorders that affects 10-20% of the population. So far, we haven't discovered a unique form of treatment which would help all patients. While pharmacological treatment with antidepressants work in only one third of patients. The potential of psychedelics in the treatment of depression began to be explored as early as the middle of the last century. Psychedelic therapy could help patients who do not respond to pharmacological treatment. Although the neurobiological mechanisms of psychedelics are still quite unknown, over the last twenty years we have been gaining more evidence of antidepressant effects that are immediate and long-lasting. Psychedelics trigger effects through a serotonergic system, which is improperly regulated in depressive disorder, while affecting brain connectivity and interrupting depressive patterns of the brain. With psychedelic therapy, which is a form of psychotherapy approach, depressive symptoms are reduced, while mental health and quality of life are improved.

ZAHVALA

Hvala mentorju, za svobodo ustvarjanja in razmišljanja.

Hvala Maši, za večno moralno podporo in varnost.

Hvala Satji, ki me pozna bolje, kot poznam samo sebe.

Hvala družini, ki nikoli ne podvomi vame in v moje zmožnosti.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	Definicija psihedelikov	1
1.2	Skupine psihedelikov	2
1.3	Zgodovina psihedelikov.....	3
1.4	Učinki psihedelikov	4
1.4.1	Fenomenološke izkušnje	6
1.5	(Ne)Varnost	6
2	DEPRESIJA	7
2.1	Depresivna motnja	7
2.2	Patofiziologija depresivne motnje	8
2.2.1	Vloga serotonina.....	8
2.2.2	Teorije nastanka in razvoja depresije	9
2.2.3	Amigdala, pogojevani strah in zmanjšanje pogojevanega strahu.....	11
2.3	Patofiziologija možganskih področij	11
2.3.1	Možganska povezljivost	11
3	NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI DELOVANJA PSIHEDELIKOV V POVEZAVI S POTENCIALOM ZDRAVLJENJA DEPRESIJE.....	12
3.1	Mehanizmi delovanja psihedelikov	12
3.1.1	Farmakologija psihedelikov	13
3.2	Terapevtski učinki psihedelikov na depresijo.....	13
3.2.1	Receptorji 5-HT _{2A} in povišanje serotonina	13
3.2.2	Psihedeliki in glutamat	14
3.2.3	Nevroplastičnost in nevrogeneza hipokampusa	14
3.2.4	Amigdala, pogojevani strah in zmanjšanje pogojevanega strahu.....	15
3.2.5	Nevroticizem, pesimizem in negativno čustveno vrednotenje	16
3.2.6	Možganska povezljivost	16
4	TERAPEVTSKI POTENCIAL PSIHEDELIKOV PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIJE 18	
4.1	Psihedelična terapija ob psihoterapevtski pomoči	19
5	ZAKLJUČEK	20
6	LITERATURA IN VIRI.....	22

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 1.01. Oblika vnosa in običajna doza psihedelikov.....	5
Tabela 2.01. Znane vezave psihedelikov s podtipi receptorjev 5-HT	13

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1.01. Kemijska struktura serotonina in psihedelikov.....	2
Slika 3.01. Poenostavljen prikaz globalnih možganskih povezav pri placebo (a) in psilocibinu (b).....	17

SEZNAM KRATIC

5-HT – serotonin ali 5-hidroksitriptamin
ACC – anteriorni cingulatni reženj
ACTH – adrenokortikotropin
BDNF – možganski nevrotrofični faktor
CRF – kortikotropin-sproščujoči faktor
DMN – mreža mirujočega stanja
DMT – dimetiltriptamin
HPA os – hipotalamus-hipofizna-adrenalna os
LSD – dietilamid lisergične kisline
MDMA – metilendioksimetamfetamin
mPFC – srednji prednji reženj
OFC – orbitoprednji reženj
PCC – posteriorni cingulatni reženj
PFC – prednji reženj
PPC – posteriorni temenski reženj
SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
THMP – trajajoča halucinogena motnja zaznavanja

1 UVOD

Psihedeliki se že tisočletja uporabljajo v verske in terapevtske namene. Zgodnja raziskovanja terapevtskih učinkov so se pričela v sredini prejšnjega stoletja, nato pa se je preučevanje zaustavilo zaradi prepovedi teh snovi. V zadnjih dvajsetih letih se je zanimanje ponovno obudilo. Znanost se predvsem osredotoča na preučevanje vpliva psihedelikov na duševno zdravje, kjer smo pričeli pridobivati dokaze, da pripomorejo k lažšanju psihološkega stresa pri rakavih bolnikih, zdravljenju depresije, tesnobnosti, obsesivno kompulzivnih motenj in odvisnosti od alkohola, tobaka ter ostalih drog. S pomočjo novejših tehnik slikanja in preučevanja možganov so se pričeli določati nevrolški in biološki procesi, ki jih psihedeliki sprožajo in spreminjajo (Jungaberle, Thal, Zeuch, Rougemont-Bücking, von Heyden, Aicher in Scheidegger, 2017). Psihedeliki so postali področje zanimanja predvsem v psihologiji in psihiatriji, kjer se preučujejo njihovi učinki na dolgoročno psihološko zdravje, optimizem in zadovoljstvo z življenjem (Nichols, 2016).

V pričujoči nalogi bomo raziskali mehanizme delovanja psihedelikov na možgane in njihove terapevtske učinke na zdravljenje depresije. Pojasnili bomo nevrobiološke procese, ki jih sprožajo psihedeliki, in s tem povezano patofiziologijo depresivne motnje. Osredotočali se bomo na serotonergični sistem in serotonergične receptorje ter možganske mreže, na katere vplivajo. Z raziskovanjem nevrobioloških mehanizmov delovanja psihedelikov in depresije pridobivamo boljši uvid v terapevtski potencial zdravljenja depresije in dolgotrajnih posledic psihedelikov.

1.1 Definicija psihedelikov

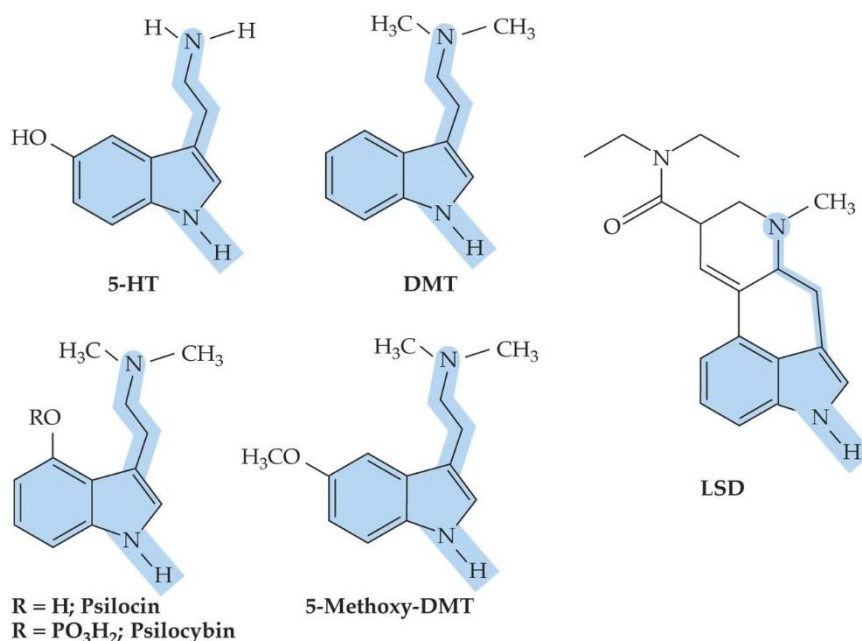
Psihedeliki so psihoaktivne snovi, ki povzročijo spremembo stanja zavesti, zavedanja samega sebe in doživljanja realnosti. Vplivajo tudi na zaznave, razpoloženske in kognitivne procese. Ne povzročajo odvisnosti in zasvojenosti, zato so telesu neškodljive snovi (Nichols, 2016).

Psihedeliki sprožijo neobičajno in bolj raznoliko obliko zavesti, ki je manj osredotočena na normalen človeški občutek sebe, hkrati pa poviša razmišljanje o sebi. Sproži se več povezav med spomini in čustvi (Johnson, Hendrick, Barrett in Griffiths, 2018). Zaradi teh učinkov lahko omogočajo dolgotrajne pozitivne spremembe v osebnosti in razpoloženju (dos Santos, Bouso, Alcazar-Corcoles in Hallak, 2018).

Psihedelikom lahko rečemo tudi halucinogeni, psihotomimetiki ali enteogeni. V tej nalogi bomo uporabljali besedo psihedeliki, čeprav ima močno kulturno konotacijo (povezuje se z vrsto glasbe in umetnosti v vzhodni kulturi okoli leta 1960). Beseda enteogen prihaja iz grščine in pomeni »poroditi božanstvo v sebi«. Izraz je sprejet s strani kulture, ki te snovi uživajo rekreativno, vendar nima podpore znanstvene domene (Nichols, 2016). Psihotomimetiki je nekdanji pravilni znanstveni izraz, saj so jih uporabljali za posnemanje znakov psihoz, vendar so kasneje ugotovili, da te snovi nimajo učinkov, ki so podobni psihozam, zato so ta izraz ovrgli in vpeljali novega. Poimenovani so jih halucinogeni, saj naj bi sprožali halucinacije. Vendar tudi ta izraz ni primeren, saj so zaznavne spremembe le eno izmed področij delovanja psihedelikov, prav tako pa večina uporabnikov pri običajnih količinah ne doživi halucinacij. Poleg tega je halucinogen preširok pojem, ki zajema tudi ostale psihoaktivne molekule, kot so na primer kanabinoidi metilendioksimetamfetamin

(MDMA) ali ketamin (Johnson, Richards in Griffiths, 2008), ki jih v tej nalogi ne bomo obravnavali, zato bomo uporabljali izraz psihedeliki.

Osredotočali se bomo na štiri psihedelike, in sicer dietilamid lisergične kisline (LSD), psilocibin, dimetiltriptamin (DMT) in meskalin, ki bodo podrobneje predstavljeni v nadaljevanju. Pravimo jim tudi serotonergični psihedeliki, saj imajo podobno kemijsko strukturo kot živčni prenašalec serotonin. Živčni prenašalci so biokemične snovi v telesu, ki prenašajo podatke med živčnimi celicami in sodelujejo pri različnih telesnih, čustvenih in kognitivnih funkcijah ter so vpleteni v patofiziologijo mnogih bolezni. Psihedeliki lahko preko uravnavanja serotonina sprožajo dolgoročne učinke na razpoloženje in delovanje možganov (Meyer in Quenzer, 2005), kar bo podrobneje predstavljeno v nadaljevanju.



PSYCHOPHARMACOLOGY, Figure 14.5 © 2005 Sinauer Associates, Inc.

Slika 1.01. Kemijska struktura serotonina in psihedelikov (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005)

1.2 Skupine psihedelikov

Psihedelike lahko razdelimo v tri glavne skupine glede na njihovo strukturo. Prva skupina so triptamini, saj imajo vsi podobne molekularne strukture triptamina. V to skupino spadata psilocibin in DMT. Druga skupina vsebuje različice strukture fenetilamina, zato se imenujejo fenetilamini, v katero spada meskalin (Johnson idr., 2018b). Psihedelikom v tretji skupini pa pravimo ergolini, saj so skupina spojin, katerih kemijska struktura temelji na ergolinu kot osnovnemu molekularnem skeletu. Med ergoline uvrščamo nekatere zdravilne učinkovine in mnoge alkaloidne, najbolj poznan pa je LSD (Passie, Halpern, Stichtenoth, Emrich in Hintzen, 2008).

LSD je delni umetni derivat lisergične kisline, ki se naravno pojavlja v alkaloidih parazitske glive rži (*Claviceps purpurea*). Sintetiziral ga je švicarski kemik Albert Hofmann leta 1938. Sam ga je nekaj let kasneje tudi nenamerno zaužil in tako izkusil učinke psihedelične snovi (dos Santos, Osório, Crippa, Riba, Zuardi in Hallak, 2016).

Psilocibin (0-fosforil-4-hidroksi-N) in njegov aktivni defosforilatni metabolit psilocin (4-hidroksi-N,N-DMT) sta glavni psihoaktivni sestavini mnogih vrst halucinogenih gob, ki jih lahko najdemo po celem svetu (dos Santo idr., 2016), vključno z rodovi *Conocybe*, *Copelandia*, *Panaeolus*, *Psilocybe* in *Stropharia* (Meyer in Quenzer, 2005). Nekatere vrste, kot je *Psilocybe mexicana*, imajo pomembno vlogo pri verskih in medicinskih obredih domorodnih ljudstev v Mehiki. Albert Hofmann ju je leta 1958 prvi izoliral iz *P. Mexicana*, par mesecev kasneje pa ju tudi sintetiziral. Čeprav sta obe sestavini psihoaktivni, je psilocin odgovoren za psihoaktivne učinke halucinogenih gob. Ob oralnem zaužitju se pri prebavljanju psilocibina sproži proces defosforilacije, kjer se v črevesju in jetrih spremeni v aktivni metabolit psilocin, ki sproža psihedelične učinke (dos Santos idr., 2016).

DMT je psihoaktivna snov, ki jo najdemo v človeškem telesu in v številnih rastlinah, ki so avtohtone za območje Južne Amerike. DMT je bil prvič sintetiziran leta 1931 iz halucinogene rastline *Mimosa hostilis*, ki so jo uporabljala stara ljudstva Amazonije za pripravo psihedeličnega napitka, ajavaske. Pripravi se jo iz dveh glavnih sestavin: listov *Psychotria viridis*, ki vsebujejo psihotropni DMT, in stebela *Banisteriopsis caapi*, ki deluje kot monoaminski zaviralec, kar pomeni, da povratno zavira encim monoaminsko oksidazo A (MAO-A). V želodcu monoaminske oksidaze hitro razgradijo DMT, kar mu onemogoči vstop v krvni obtok in psihoaktivne učinke snovi. Za preprečevanje razgradnje DMT se pri ajavaski doda zaviralec monoanimske oksidaze A, da lahko snov vstopi v krvni obtok ter posledično sproži učinke (dos Santos idr., 2016).

Meskalin je glavna psihoaktivna sestavina v kaktusu Pejotl (*Lophophora williamsii*), San Pedru (*Echinopsis panchanoi*) in Peruvian torchu (*Echinopsis peruvianus*) (Johnson idr., 2018b). Arthur Heffter je meskalin prvič izoliral leta 1896, kasneje pa ga je leta 1919 sintetiziral Ernst Spath (Meyer in Quenzer, 2005). Indijanska plemena so stoletja uporabljala meskalin za verske obrede (Aaronson in Osmond, 1970). Za doseganje psihoaktivnih učinkov meskalina se lahko surovega prežveči, skuha ali pa naredi izvleček v obliki prahu (Meyer in Quenzer, 2005).

1.3 Zgodovina psihedelikov

Obstaja velika verjetnost, da so psihedeliki najstarejše psihofarmakološke snovi, ki so jih različna ljudstva po celem svetu uporabljala v zdravilne in verske namene (Johnson idr., 2018b). Arheološke najdbe sledov pejotla so pokazale na njihovo uporabo že pred 5700 leti na območju severne Mehike in Teksasa v Združenih Državah Amerike, kar nakazuje, da so domorodni Indijanci že takrat uporabljali psihotropične lastnosti meskalina (Boyd in Dering, 1996). Tudi uporabo halucinogenih gob lahko zasledimo iz obdobja Aztekov, Majev in drugih predkolumbijskih kultur. V azteški kulturi so jih imenovali *teonanacatl*, kar pomeni »telo bogov«. Jamske poslikave prikazujejo ljudi, ki v rokah držijo gobe in plešejo, ter sliko moškega, verjetno verskega vodje, ki ima glavo podobno čebeli, iz njegovega telesa pa rastejo gobe (Meyer in Quenzer, 2005).

Po izolaciji meskalina in odkritja LSD je znanost prežela val raziskovanja psihedelikov (Rucker, Iliff in Nutt, 2018). Predvsem so bili predmet zanimanja v psihiatriji, nevrobiologiji serotonina in molekularni nevroznanosti. To obdobje je trajalo od leta 1950 do 1960. Do konca 60.-ih let prejšnjega stoletja je bilo napisanih okoli tisoč kliničnih člankov, ki so zajemali 40,000 udeležencev, več knjig in šest mednarodnih konferenc na temo terapije s psihedeliki (Nichols, 2016). Iz tega obdobja izhaja mnogo dokazov o vplivu psihedelikov na

duševno zdravje. Prav tako so služili za preučevanje bioloških procesov psiholoških motenj. Najbolj obetavni rezultati pa so bili pri zdravljenju oziroma lažšanju psihološkega distresa pri rakavih bolnikih ter pri odvisnosti od alkohola, nikotina in drog (Johnson idr., 2018b). Uporaba psihedeličnih zdravil je pokazala tudi na izboljšanje duševnih motenj, kot so depresija, tesnoba in obsesivno kompulzivna motnja, brez odkritih škodljivih učinkov in odvisnosti (Rucker, Iliff in Nutt, 2018).

Psihedeliki so se zaradi svojih učinkov, ki spreminjajo normalno obliko zavesti, razširili tudi na širšo populacijo, kar je vodilo v vse večjo rekreativno uporabo. Zaradi nenadzorovanega okolja jemanja in pomanjkanja znanja o primerni količini uživanja ter posledicah uporabe se je sprožil plaz negativnih učinkov psihedelikov, neprijetnih izkušenj in bližnjih srečanj s smrtjo (Rucker, Iliff in Nutt, 2018). V 60.-ih letih prejšnjega stoletja se je prav tako pričelo gibanje hipijev, ki so protestirali proti vietnamski vojni, zagovarjali raso enakovrednost in ženske pravice, kar je vodilo v neodobravanje tega gibanja v številnih političnih krogih (Belouin in Henningfield, 2018). Mladostniki so s tem gibanjem zavračali tradicionalne socialne norme, za kar je družba krivila psihedelize. Mediji so jih prikazali kot nevarne snovi, ki lahko sprožijo norost in poškodujejo kromosome. S tem se je sprožil množični strah in neodobravanje psihedelikov s strani družbe (Nichols, 2016). Iz teh razlogov je bil leta 1967 nad psihedeliki izvršen najstrožji zakon s strani Organizacije združenih narodov, ki jih je uvrstila med droge kategorije 1¹, kar pomeni prepovedano izdelavo, proizvodnjo, posedovanje in uporabo. To je skoraj popolnoma zaustavilo njihovo raziskovanje in medicinski razvoj (Belouin in Henningfield, 2018).

Po skoraj tridesetih letih mirovanja se je zanimanje za terapevtski potencial psihedelikov vrnilo. Nova generacija raziskovalcev in znanstvenikov je ponovno pričela raziskovati in odkrivati potencialne uporabe psihedelikov. V zadnjih tridesetih letih obstaja mnogo raziskav, ki nakazujejo na možno terapevtsko uporabo psihedelikov, predvsem na področju duševnega zdravja (Belouin in Henningfield, 2018).

1.4 Učinki psihedelikov

Učinki psihedelikov se razlikujejo glede na količino zaužite snovi. Običajne doze, zaužite s strani rekreativnih uporabnikov, in način uživanja, so predstavljeni v tabeli 1.01. Večinoma imajo psihedeliki, ki so zaužiti oralno, podobno trajanje učinkov. Prvi znaki delovanja se pričnejo 30–90 minut po zaužitju. Na to vpliva tudi količina snovi in čas zadnjega obroka. Celotna izkušnja LSD in meskalina traja od 6 do 12 ur, medtem ko učinki psilocibinskih gob in ajavaske trajajo med tremi in šestimi urami. Učinki DMT, ki se ga zaužije preko vdihavanja, nastopijo takoj po zaužitju in trajajo neke med 5 in 20 minutami (Meyer in Quenzer, 2005).

¹ Kategorija 1 – substance, ki naj bi imele visok potencial za zlorabo, brez potenciala v medicinske in terapevtske namene in naj bi bile nevarne za uporabo v medicinskih raziskavah. Prav tako povzročajo odvisnost in zasvojenost. Take substance naj bi bile zelo nevarne za javno varnost (Johnson, Griffiths, Hendricks, Henningfield, 2018).

Tabela 1.01

Oblika vnosa in običajna doza psihedelikov (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005)

Psihedelik	Običajna oblika vnosa	Običajna doza
LSD	Oralno	50–100µg (0,05–0,12mg)
Psilocibin	Oralno	10–20mg
DMT	Oralno	200–500mg
Meskalin	Kajenje – inhaliranje	20–50mg

Učinki psihedelikov so raznoliki in jih lahko pripišemo različnim dejavnikom. Najpomembnejša sta osebna pričakovanja uporabnika o sami psihedelični izkušnji in okolje uživanja snovi. Tudi nefarmakološki dejavniki imajo pomembno vlogo pri učinkih psilocibina. Na trenutni odziv vpliva starost, spol, izobrazba, osebnostne lastnosti, zgodovina uporabe drog, duševno stanje pred uživanjem snovi, okolje in odmere (Nichols, 2016).

Stanje, ko oseba občuti in doživlja učinke psihedelikov, pogovorno imenujemo »trip«. Navadno ga je mogoče razdeliti v štiri faze: prehod, plato, vrh in spuščanje. Prehod je faza, v kateri začnejo delovati učinki psihoaktivne snovi. Tu so značilni vidni učinki, kot so izrazite barve, pojav geometričnih vzorcev in zaznavanje objektov z zaprtimi očmi. Naslednji dve uri izkušnje je faza plato. Uporabniku se spremeni zaznavanje časa, ki se navadno upočasni, prav tako se poveča jakost vidnih učinkov. Vrh se doseže po treh urah in traja okoli dve do tri ure. Med to fazo ima lahko človek občutek, da je v drugem svetu, kjer čas ne obstaja. Po poročanjih uporabnikov, človek doživlja spreminjajoča nenavadna videnja. Pogosto je tudi doživljanje sinestezije, kar pomeni mešanje čutil, torej lahko človek sliši barve in čuti zvoke. Po vrhu sledi spuščanje, ki traja približno dve uri, odvisno od količine in vrste psihedelika. Večina učinkov izzveni po koncu faze spuščanja, čeprav je pogosto, da se uporabnik počuti povsem normalno šele naslednji dan (Meyer in Quenzer, 2005). Poleg čutnih in zaznavnih učinkov oseba doživlja tudi širok nabor različnih psiholoških sprememb. Najbolj pogosti so občutki spremenjenega doživljanja časa, spremembe v razpoloženju (evforični ali tesnobni odzivi), učinki na mišljenje (moten potek logičnega razmišljanja) in občutki enotnosti s svetom. Značilni so tudi občutki depersonalizacije, kar se nanaša na odtujenost od sebe, zavzetje gledišča zunanjega opazovalca sebe in lastnih duševnih procesov ter občutki derealizacije, kjer se oseba počuti odtujena od okolice (Nichols, 2016). Poveča se zmožnost samoopazovanja, spremeni se psihološko dojemanje samega sebe in lastnega ega (Passie idr., 2008).

Ob visokih količinah lahko oseba doživi »smrt ega«. Izraz ego se navezuje na subjektivni koncept sebe oziroma posameznikov občutek sebe (Nour, Evans, Nutt in Carhart-Harris, 2016), ki je samoumeven del naše normalne zavesti (Carhart-Harris, Leech, Hellyer, Shanahan, Feilding, Tagliazucchi, Chialvo in Nutt, 2014). Za »smrt ega« je značilna izguba občutka samega sebe, lastnega ega in individualnosti, nerazločevanje med subjektivnim ter objektivnim svetom, občutek povezanosti in enotnosti z drugimi živimi bitji, naravo ter vesoljem. Gre za subjektivno izkušnjo občutka, ko posameznik preseže lastno zavest ter doseže skupno kozmično zavest (Harrison, 2010).

Lahko se pojavijo tudi telesni odzivi, kot je slabost, vrtoglavica, zamegljen vid ali povečane zenice (Passie idr., 2008). Poviša se srčni utrip, krvni pritisk, telesna temperatura in stresni hormon kortizol (Nichols, 2016). Upočasni se psihomotorične funkcije, kot sta

koordinacija in reakcijski čas. Otežene so lahko tudi nekatere kognitivne funkcije, kot sta pozornost in koncentracija (Passie idr., 2008).

1.4.1 Fenomenološke izkušnje

Psihedeliki sprožijo skrajne spremembe v subjektivnem izkustvu med trenutnimi učinki. Ob višjih količinah, primernem okolju in pripravljenosti na učinke lahko oseba doživi fenomenološko izkušnjo (Griffiths, Johnson, Richards, Richards, McCann in Jesse, 2011).

Za fenomenološke izkušnje je značilen občutek povezanosti in enotnosti vseh bitij na tem svetu (Johnson idr., 2018b). Te izkušnje so zelo subjektivne, vendar je značilno, da imajo uporabniki največkrat občutek, da so presegli prostor in čas, se srečali z lastnim konceptom »Boga« ter postali eno s svetom. Velikokrat gre tudi za ponovno doživetje spominov, samoopazovanje lastnih čustev, hotenj in misli ter poglobitev v življenjske okoliščine (Nichols, 2016).

V večini primerov so ravno fenomenološke izkušnje tiste, ki sprožijo terapevtsko izboljšanje preko dolgotrajnih sprememb v čustvovanju, vedenju in pogledu nase ter na svet (Nichols, 2016). Na podlagi študij so udeleženci še leta po izkušnji občutili večje zadovoljstvo s sabo in s svojim življenjem, pozitivnejše razpoloženje, vedenje, hvaležnost, odpuščanje in večji smisel v življenju (Griffiths, Richards, Johnson, McCann in Jessie, 2008).

1.5 (Ne)Varnost

Psihedeliki so telesu neškodljive snovi. Do današnjega dne še ni bilo zabeleženega primera smrti zaradi predoziranja. Ne povzročajo odvisnosti ali zasvojenosti. Raziskovalci so poskušali razviti živalski model odvisnosti, ki bi temeljil na psihedelikih, vendar neuspešno (Nichols, 2016). Po izzvenitvi učinkov se ne pojavijo odtegnitveni znaki, ki so značilni za snovi, ki povzročajo odvisnost (O'Brien, 2006, po Johnson, Richards in Griffiths, 2008). Ni še dokazano, da bi psihadeliki poškodovali celice in organe, medtem ko imajo nekatere substance, kot je MDMA, škodljive posledice za možgane pri visokih dozah (Johnson, Richards in Griffiths, 2008). Do sedaj še ni bilo odkrito, da bi psihedeliki povzročali okvare možganov ali sprožili karcinogene, mutagene in teratogene učinke (Dishotsky, Loughman, Mogar in Lipscomb, 1971). Raziskave niso pokazale povezave med poslabšanimi kognitivnimi funkcijami, kot je spomin ali pozornost, in dolgoročnim uživanju pejotla (Haplern, Sherwood, Hudson, Yurgelun-Todd in Pope, 2005).

Kljub temu pa uživanje psihedelikov ni povsem brez tveganja. Nevarnosti ob jemanju so predvsem psihološke. Težave lahko nastanejo pri visokih količinah, saj se poveča tveganje za neprijetno izkušnjo (ang. bad trip), s čimer opisujemo tesnobno, disforično, zmedeno in paranoično stanje med samimi učinki psihedelika (Johnson idr., 2018b). »Bad trip« se največkrat pojavi v nenadzorovanem okolju, ki osebi ne predstavlja psihološke varnosti ter ko ni mentalno pripravljena na učinke psihedelikov (Johnson, Richards in Griffiths, 2008). To lahko vodi v potencialno nevarne situacije ali nevarno vedenje. Kot primer, strah in paranoidne misli lahko vodijo do halucinacij pošasti (Strassman, 1984). Prav tako bi se morali nenadzorovani psihedelični izkušnji izogibati nevrotični ljudje, saj imajo večjo verjetnost pojava tesnobe ali paničnega napada (Johnson, Richards in Griffiths, 2008).

Druga težava je tveganje za poslabšanje že prisotnih psihotičnih motenj ali sprožitev podaljšane psihoze. Vendar raziskave kažejo, da imajo ljudje s podaljšano psihozo (več kot 48 ur), ki je bila sprožena zaradi psihedelikov, tudi genetsko predispozicijo za psihoze. (Cohen, 1960, po Johnson idr., 2018b). Iz tega razloga se odsvetuje uživanje psihedelikov osebam z zgodovino shizofrenije v družini, saj lahko uporaba le-teh pospeši razvoj bolezni, ki bi nastopila kasneje v življenju (Johnson idr., 2018b). Podobna raziskava je pokazala, da je odstotek ljudi, ki razvijejo psihozo po zaužitju LSD (med 0,08–4,6%), večinoma pri bolnikih s psihotičnimi motnjami (Abraham, Aldridge in Gogia, 1996). Preverjanje psihotičnih motenj, in s tem povezane ranljivosti, je pomemben varovalni dejavnik pri uživanju psihedelikov (Johnson, Richards in Griffiths, 2008).

Med akutnimi učinki psihedelikov je povišanje krvnega pritiska in srčnega utripa, zato so lahko nevarni za ljudi s srčnimi motnjami (Johnson, Richards in Griffiths, 2008). Najbolj pogosti negativni učinki so glavobol, slabost in bruhanje, ki se navadno pojavijo pri manjšem odstotku udeležencev pri zaužitju višjih količin (Carbonaro, Johnson, Hurwitz in Griffiths, 2018).

Obstaja tudi tveganje za razvoj trajajoče halucinogene motnje zaznavanja (THMP), za katero je značilno ponavljajoče podoživljanje enega ali več zaznavnih učinkov psihedelikov po tem, ko so se učinki že končali in snovi ni več v telesu. Motnja vsebuje vidne iluzije, nenadne zaznavne prebliske učinkov psihedelika, zaznavo gibanja v stranskem vidnem polju ali zamegljenost manjših vzorcev še dolgo po tem, ko je bila snov uporabljena. Traja lahko od par dni in mesecev do več let (Nichols, 2016). Da lahko THMP diagnosticiramo za duševno motnjo, mora bolniku povzročati občutke distresa ter onemogočati delovanje v vsakodnevem življenju (American Psychiatric Association, 2000). Ugotovili so tudi, da je pojavnost THMP manjša, ko se psihedelike jemlje v raziskovalne ali terapevtske namene, v primerjavi z rekreativno uporabo. Pojavnost je zelo nizka, saj obstaja malo primerov (Johnson, Richards in Griffiths, 2008).

2 DEPRESIJA

Preučevanje povezave med psihedeliki in razpoloženjskimi motnjami, med katere spada tudi depresija, se je pričelo že v petdesetih letih prejšnjega stoletja. Pridobljenih je mnogo dokazov, da imajo psihedeliki antidepresivne učinke, s pomočjo katerih se lahko lajšajo simptomi depresije (Nichols, 2016). Za boljše razumevanje načina delovanja in terapevtskih učinkov teh zdravil, moramo naprej preučiti depresivno motnjo in razložiti nevrobiologijo depresije.

2.1 Depresivna motnja

Depresivna motnja ali depresija je ena izmed najbolj pogostih duševnih motenj, saj prizadene približno 10–20% prebivalstva (World Health Organisation, 2017). Po podatkih bi naj bilo na svetu kar 300 milijonov bolnikov (Zghoul, Cowen in Harmer, 2019). Depresija je intenzivna in trajajoča motnja, za katero so značilna ponavljajoča obdobja disforije (žalosti) in negativnih misli. Epizode se pojavljajo skozi vse življenje, na pozna leta so izrazitejše in pogostejše. Motnja je pogostejša pri ženskah kot pri moških (Meyer in Quenzer, 2005).

Za diagnozo klinične depresije mora biti prisotnih vsaj pet ali več znakov, ki jih posameznik doživlja vsaj dva tedna. Nujna pogoja sta disforija in anhedonija (odsotnost veselja, izguba

užitka in zanimanja). Drugi znaki so najrazličnejši, saj se depresija kaže na mnoge načine. Nekateri izmed njih so motnje spanja, brezvoljnost, utrujenost, občutki krivde, ničvrednosti, samoobtoževanje, brezupnost, znižana zmožnost kognicije in samomorilnost (American Psychiatric Association, 2013).

Tveganje za samomor je pri depresivnih bolnikih 20-krat večje kot pri zdravi populaciji. Prav tako vpliva negativno na srčno-žilno zdravje in se tesno povezuje z večjim tveganjem za srčno kap. Poleg tega motnja prinese mnoge prepreke v vsakodnevem življenju ter tako oteži delovanje posameznika. Zmanjša se učinkovitost na delovnem mestu, poviša se odsotnost, kar vodi v nižje dohodke ali brezposelnost. Je glavni vzrok socio-ekonomskega bremena v svetu (Lepine in Briley, 2011).

Za zdravljenje depresije ne obstaja edinstveno zdravilo. Na voljo je več oblik zdravljenja, vendar nobena ne zagotavlja celostne ozdravitve. Vsaka oblika terapije ima svoje prednosti in slabosti, kot tudi možnost, da se pacient nanjo ne odziva. Najpogostejši obliki sta psihoterapija in antidepresivna zdravila. Farmakološki pristop izboljša simptomatiko pri 50 % obolelih, kar pomeni, da se je treba pri bolnikih, ki se ne odzivajo na antidepresive, osredotočiti na alternativne oblike zdravljenja (Kraus, Kadriu, Lanzenberger, Zarate in Kasper, 2019).

2.2 Patofiziologija depresivne motnje

2.2.1 Vloga serotonina

Serotonin ali 5-hidroksitriptamin (5-HT) je monoaminski živčni prenašalec, ki ga najdemo v osrednjem in obkrajnem živčnem sistemu. Sodeluje v mnogih različnih fizioloških in psiholoških funkcijah, kot so hranjenje, spanje, razpoloženje, kognicija, učenje, spomin, telesna temperatura, pozornost ali agresivnost. (Meyer in Quenzer, 2005). V možganih nastane v serotonergičnih živčnih celicah, ki jih nahajajo v srednjem delu možganskega debla, t. i. jedro rafe. Iz tega dela so s serotoninom oživčeni celotni možgani (Passie idr., 2008).

5-HT ima petnajst znanih podvrst receptorjev. Razvrščamo jih v podtipе od 5-HT₁ do 5-HT₇. Receptorji so kemične strukture na celični površini, na katero se vežejo snovi, ki so lahko telesu lastne (živčni prenašalci) ali pa vnešene v telo (zdravila). Ob vezavi se sproži določen celični odziv (Zghoul, Cowen in Harmer, 2019). V primeru heteroreceptorjev je učinek vezave živčnega prenašalca povišanje vzdraženosti na gostiteljski živčni celici, kar sproži izgradnjo tistega živčnega prenašalca, na katerem se nahaja receptor. Torej, če je gostiteljska živčna celica vzburljiva (npr. piramidna glutamatna živčna celica), je posledica vzdraženja tega receptorja povišanje proženja gostiteljske celice. Če pa je gostiteljska celica zaviralna (npr. GABAergični interneuron), je posledica povišanje proženja te celice, kar vodi v zaviralne učinke (Andrade, 2011). Primer takega receptorja je 5-HT_{2A}, ki bo podrobneje predstavljen v nadaljevanju. Druga vrsta receptorjev se imenuje avtoreceptorji, ki delujejo zaviralno na lasten živčni prenašalec. Torej, ko se 5-HT veže na avtoreceptor, ta prične zavirati njegovo sproščanje (Zghoul, Cowen in Harmer, 2019).

Že desetletja velja serotonin kot glavni živčni prenašalec, ki igra vlogo pri patofizioloških procesih in zdravljenju depresije. Serotonergična hipoteza depresije pravi, da je zmanjšana serotonergična aktivnost vzrok patofiziologije ter da s povišanjem serotonina ublažimo

depresivne simptome. Hipoteza temelji na učinkih tricikličnih antidepresivov, ki zavrejo ponovni privzem serotonina in noradrenalina, saj je tako na voljo za uporabo več serotonina in noradrenalina, posledično pa se dvigne raven teh dveh živčnih prenašalcev. Naslednja generacija antidepresivov – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – ang. selective serotonin reuptake inhibitors) – delujejo na isti način. So prva farmakološka izbira pri zdravljenju klinične depresije. Z zaviranjem ponovnega privzema serotonina, ki poviša ravni prenašalca, se lahko zmanjšajo znaki depresije pri obolelih (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold in Monteggia, 2002).

2.2.1.1 Vloga receptorjev 5-HT_{2A}

Posmrtni vzorci depresivnih bolnikov in samomorilnih oseb, ki niso prejeli zdravljenja, imajo povišano gostoto receptorjev 5-HT_{2A}, kar je prilagoditveni odziv organizma na znižane ravni serotonina. Torej se ob znižanju ravni živčnega prenašalca poviša gostota receptorjev, da se lahko kljub manjši količini 5-HT veže večje število serotonergičnih molekul na receptorje in tako povišajo učinke prenašalca (Anisman, Du, Palkovits, Faludi, Kovacs, Szontagh-Kishazi, Merali in Poulter, 2008; Shelton, Sanders-Bush, Manier in Lewis, 2009). Predvidevamo, da zdravila, ki se namesto serotonina vežejo na receptor in s tem povišajo njegove ravni (t. i. serotonergični agonisti), zmanjšujejo simptome depresije (Meyer in Quenzer, 2005).

2.2.2 Teorije nastanka in razvoja depresije

Patofiziologija je sestavljena iz mnogo zapletenih mehanizmov delovanja, zato je ne moremo pojasniti le preko pomanjkanja serotonina. Motnja je tesno povezana s tesnobo in dolgotrajnim stresom, zato si bomo podrobneje pogledali nevrobiologijo stresnega odziva in različne teorije nastanka ter razvoja depresije (Kraus idr., 2019).

2.2.2.1 HPA os

Za razumevanje stresnega odziva je potrebno predstaviti hipotalamus-hipofizno-adrenalno os (HPA os), ki sproži stresni odziv in ga tudi uravnava. Ob stresnem dražljaju hipotalamus izgradi kortikotropin-sproščujoči faktor (CRF – ang. cortico-releasing factor), kar spodbudi sproščanje adrenokortikotropina (ACTH – ang. adrenocorticotrophic hormone) iz hipofize. ACTH se veže na receptorje adrenalnega korteksa na nadledvični žlezi, kjer se sprosti stresni hormon kortizol. Ko kortizol doseže hipotalamus, nastopi negativna povratna zanka do hipotalamusa in hipofize, ki zavre nadaljnje sproščanje CRF in kortizola. Z negativno povratno zanko telo ohranja stabilno raven stresnih hormonov in s tem ravnovesje. Amigdala vzpodbuja hipotalamične živčne celice CRF, medtem ko jih hipokampus zavira (Hammen, 2005).

2.2.2.2 Hipokampalna atrofija (Glukokortikoidna hipoteza)

Glukokortikoidna hipoteza se osredotoča na s stresom povezane hormonske nepravilnosti pri depresiji. Za depresijo je značilna visoka raven CRF v hipotalamusu. Pri podaljšanjem stresu tako ostane raven stresnih hormonov visoka, zato pride do poškodb hipokampalnih živčnih celic. Kot je že bilo omenjeno, hipokampus zavira hipotalamične živčne celice CRF, vendar poškodbe in izguba hipokampalnih živčnih celic povzroči manjši zaviralni odziv na

kortizol in izgubo negativne povratne zanke osi HPA, kar pomeni, da se stresni hormoni prekomerno sproščajo (Manji, Drevets in Charney, 2001).

Depresivni bolniki imajo zmanjšano prostornino (atrofijo) hipokampusa in povišano izgubo živčnih celic hipokampusa. Trenutni antidepresivi lahko nadomestijo izgubo živčnih celic v hipokampusu in povečajo nevrogenezo (rast novih nevronov) (Catlow, Jalloh in Sanchez-Ramos, 2016).

2.2.2.3 Nevrotrofična hipoteza

Možganski nevrotrofični faktor (BDNF – ang. brain-derived neurotrophic factor) igra pomembno vlogo pri rasti, razporeditvi in preživetju živčnih celic pri razvoju možganov, kot tudi pri preživetju živčnih celic v hipokampusu odraslih možganov. BDNF vpliva na povišano nevroplastičnost možganov (Bjorkholm in Monteggia, 2016), kar je sposobnost možganov, živčnih celic, sinaps in možganskih poti, da se spreminjajo in prilagajajo celo življenje glede na naše mišljenje, čustva, okolje in vedenje (Catlow idr., 2016). BDNF ima močan vpliv na hipokampalne in serotonergične živčne celice ter na živčne celice možganske skorje. Ob dodajanju BDNF v prednji del možganov se je dvignila gostota vlaken 5-HT, medtem ko se je zmanjšala škodljivost na živčne celice (Angelucci, Brene in Mathe, 2005). Izražanje BDNF je tudi delno pod vplivom serotonina, saj povišani nivoji 5-HT povečajo rast živčnih celic v hipokampusu (Catlow idr., 2016).

Nevrotrofična hipoteza govori o tem, kako dolgotrajni stres zniža ravni BDNF v hipokampusu. Zmanjšan BDNF povzroči izgubo dendritičnih vej (del živčne celice, preko katere potujejo podatki med celicami) v hipokampusu in prednjem režnju (PFC – ang. prefrontal cortex) ter zmanjša nevrogenezo hipokampusa. Pri depresivnih bolnikih so opazili znižane nivoje BDNF v hipokampusu in PFC, ki ga dolgotrajno jemanje antidepresivov zopet poviša. Zmanjšani nivoji BDNF povzročajo znižano gostoto živčnih celic, ki je značilna za depresijo (Krishnan in Nestler, 2009).

2.2.2.4 Depresija in glutamat

Glutamat je poglavitni živčni prenašalec, ki ima pomembno vlogo pri depresivni motnji. Ugotovljeno je bilo, da imajo depresivni bolniki drugačno presnovo glutamata kot zdravi posamezniki (Kim, Schmid-Burgk, Claus in Kornhuber, 1982), kar pa se lahko uravna z dolgoročno uporabo antidepresivov. Pri depresivnih bolnikih najdemo zmanjšane nivoje glutamata, predvsem v PFC in anteriornem cingulatnem režnju (ACC – ang. anterior cingulate cortex) (Auer, Putz, Kraft, Lipinski, Schill in Holsboer, 2000).

Pri depresivnih bolnikih je glutamatni sistem nepravilno uravnavan v limbičnih področjih in področjih možganske skorje, ki se povezujejo z depresijo. Glutamat sodeluje tudi pri kognitivnih procesih, predvsem pri spominu in učenju ter pri čustvenih procesih. (Sanacora, Treccani in Popoli, 2012).

Vlogo glutamata pri depresiji podpira tudi potencial antidepresivov nove generacije, ki delujejo preko uravnavanja sproščanja glutamata. Preko delovanja na glutamatične receptorje lahko uravnavamo sproščanje in ponovni privzem glutamata, kar je privedlo do antidepresivnih učinkov (Paul in Skolnick, 2003).

2.2.3 Amigdala, pogojevani strah in zmanjšanje pogojevanega strahu

Pri depresiji ima pomembno vlogo tudi amigdala. Je del našega možganskega centra za predelovanje čustev. Pri depresivnih bolnikih je prekomerno aktivna. Ima usklajevalno vlogo, saj ovrednoti visoko predelane kognitivne podatke iz talamusa, čutilnih in asociativnih delov PFC ter hipokampusa. Amigdala in hipokampus sodelujeta pri oblikovanju čustvenih spominov, predvsem pri pogojevanem strahu, kjer se povežeta negativni in nevtralni dražljaj s čustvenim odzivom (Meyer in Quenzer, 2005). Pogojevanje strahu je oblika učenja, pri katerem se negativni dražljaj (npr. elektrošok) poveže z nevtralnim dražljajem (npr. zvokom), kar povzroči pogojeni strah že samo na zvok. Pri depresivnih bolnikih se travmatični dogodek poveže z nevtralnim dražljajem, ki navadno ne bi sprožil negativnega odziva. Pogojevani odziv se hitro sproži in dolgo ostane (Catlow, Song, Paredes, Kirstein, Sanchez-Ramos, 2013).

Zmanjševanje pogojevanega strahu je oblika učenja, kjer se zmanjša strah na nevtralni oziroma pogojeni dražljaj. Zmanjševanje pogojevanega strahu učinkovito dosežemo tako, da se izpostavimo pogojevanemu (predhodno nevtralnemu) dražljaju in se preko zavestnega mišljenja naučimo, da pogojevani dražljaj ter strah nista neposredno povezana (Myers, Ressler in Davis, 2006). Ta proces oziroma oblika učenja bi naj bila povezana s PFC, ki uravnava čustvene dražljaje, ki pridejo iz amigdale, in jih skupaj z ACC predelata na višji ravni. Delujeta kot kognitivni nadzor nad čustvi in stresnimi odzivi (Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin in Davidson, 2007).

2.3 Patofiziologija možganskih področij

Zmanjšana prostornina PFC in hipokampusa ima pglavitno vlogo pri patofiziologiji depresije in razpoloženskih motenj. V PFC lahko najdemo strukturne spremembe, kot so izguba aksonov, dendritov in sinaps, ter zmanjšano gostoto živčnih celic. Prav tako je zmanjšana prostornina ACC, orbitoprednjega režnja (OFC) in bazalnih ganglijev. Vse te regije so odgovorne za kognitivne simptome depresije, kot so občutki ničvrednosti in krivde. Povišana aktivnost v amigdali in cingulatnem režnju nakazuje na disforična čustva in anhedonijo (Krishnan in Nestler, 2009). Značilne so tudi spremembe hipotalamusa, ki uravnava spanje in apetit, ki sta nepravilno uravnana (Lee, Jeong, Kwak in Park, 2010).

2.3.1 Možganska povezljivost

Delovanje možganov, in s tem našega delovanja, je rezultat delovanja na celični ravni, kot tudi preko samoorganizacije možganskih mrež, ki predstavljajo povezave med različnimi populacijami živčnih celic (Breakspear, 2017). Tako preučujemo delovanje celic in celičnih procesov, kako se skupina živčnih celic poveže in deluje skupaj kot določen predel v možganih ter kako ti različni predeli med seboj sodelujejo. Povezovanje različnih predelov med seboj in njihovo sodelovanje imenujemo možganska povezljivost (Horwitz, 2003). Tu govorimo o možganskih mrežah, ki vsebujejo anatomske predele možganov in povezave med njimi. Možgansko živčevje je sestavljeno iz mnogih možganskih mrež, ki ustvarjajo in povezujejo podatke iz zunanjega ter notranjega okolja. S tem se ustvari naše delovanje, kognicija, motorika, zaznava itd. (Sporns, Chialvo, Kaiser in Hilgetag, 2004).

V povezavi z depresijo in psihedeliki znanstveniki posvečajo največ pozornosti mreži mirujočega stanja (DMN – ang. default mode network). S tem izrazom se opisuje mreža

možganskih predelov, za katero je značilna usklajena aktivnost pri različnih vedenjskih aktivnostih, vključno s stanjem mirovanja in kognitivnimi procesi. Glavna področja, ki jih zajema, so srednji prednji reženj (mPFC – ang. medial prefrontal cortex), posteriorni cingulatni reženj (PCC), ACC in posteriorni temenski reženj (PPC – ang. Posterior parietal cortex) (Liu, Yen, Szczupak, Ye, Leopold in Silva, 2019). Mreža se dezaktivira, ko smo pozorni na določeno nalogo pred seboj. Vpletena je v višje kognitivne procese, kot je samovrednotenje, avtobiografski spomin, ustvarjanje socialnih in čustvenih mnenj o sebi ter drugih, predstavljanje prihodnosti in preteklosti, dnevno sanjarjenje ali predelovanje podatkov, ki so pomembni za nas (Fuentes-Claramonte, Martin-Subero, Salgado-Pineda, Alonso-Lana, Moreno-Alcazar, Argila-Plaza, Santo-Angles, Albajes-Eizagirre, Anguera-Camos, Sarro, McKenna, Pomarol-Coltett in Salvador, 2019). Področja DMN so bolj okrvavljena in porabijo več energije kot druga področja in imajo močno povezljivost z ostalimi možganskimi področji (Carhart-Harris in Friston, 2019).

Pri depresivni motnji je značilna povečana aktivnost mreže DMN v primerjavi z drugimi možganskimi mrežami. Predvsem je povečana povezljivost med področji DMN, hkrati pa je zmanjšana povezljivost med DMN in drugimi izvršilnimi mrežami. Povišana je aktivnost PFC in PCC ter znižana povezljivost ACC s talamusom in ostalimi možganskimi predeli (Gudayol-Ferre, Pero-Cebollero, Gonzales-Garrido in Guardia-Olmos, 2015).

Pri depresiji so našli strukturne in funkcionalne nepravilnosti v možganskih krogih, ki so vpleteni v čustveno predelovanje. Sem spadajo hipokampus, amigdala, ACC in PFC, ki so del mreže DMN. Ta področja sodelujejo pri procesih, ki so značilni za depresivno motnjo, kot so uhajanje misli, ponavljajoče negativne misli, pogosto premišljevanje o preteklih dogodkih ter negativno mišljenje o sebi in drugih (Speth, Speth, Kaelen, Schloerscheidt, Feilding, Nutt in Carhart-Harris, 2016).

Napovedniki boljšega odziva na zdravljenje depresije so manjša povezljivost med regijami DMN, večja povezljivost regij ACC in DMN, večja povezljivost ACC in izvršilnih možganskih mrež ter večja povezljivost med izvršilnimi mrežami (Johnson idr., 2018b).

3 NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI DELOVANJA PSIHEDELIKOV V POVEZAVI S POTENCIALOM ZDRAVLJENJA DEPRESIJE

Za boljše razumevanje terapevtskih učinkov psihedelikov na nevrobiološke okvare pri depresiji bodo v nadaljevanju predstavljeni njihovi mehanizmi delovanja. V tem poglavju je predstavljeno, na kakšen način psihedeliki vplivajo na možgane in posledično na duševno zdravje. Te mehanizme delovanja bomo povezali s patofiziologijo depresivne motnje in prikazali možne terapevtske učinke.

3.1 Mehanizmi delovanja psihedelikov

Nevrobiološki mehanizmi delovanja psihedelikov, ki sprožajo psihedelične in terapevtske učinke, so še večinoma neznani. Do sedaj je bilo ugotovljeno, da imajo osnovni mehanizem delovanja na serotonegični sistem in njegove receptorje, kar je omogočilo tudi uvid v delovanje na druge nevrokemične mehanizme, živčne prenašalce in možgansko povezljivost (Calvey in Howells, 2018).

3.1.1 Farmakologija psihedelikov

Psihedeliki delujejo na vsaj osem podvrst serotonergičnih receptorjev: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT_C in 5-HT₇ (Meyer in Quenzer, 2005). Tu je potrebno omeniti feniltilamine (npr. meskalin), ki nimajo enake vezave na receptorje kot ostali psihedeliki. Vsem pa je skupna vezava na receptor 5-HT_{2A}, kar nakazuje na pglavitno vlogo tega receptorja pri učinkih psihedelikov (Meyer in Quenzer, 2005). Zaradi povezave psihedelikov in depresivne motnje se bomo osredotočili na receptorja 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A}, medtem ko drugih ne bomo obravnavali.

Tabela 2.01

Znane vezave psihedelikov s podtipi receptorjev 5-HT (povzeto po Aghajanian in Marek, 1999)

Podtip receptorja	LSD	Fenetilamini
5-HT ₁	+	-
5-HT _{2A}	+	+
5-HT _{2C}	+	+
5-HT ₃	-	-
5-HT ₄	-	?
5-HT _{5A}	+	-
5-HT ₆	+	?
5-HT ₇	+	-

Receptorji 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} imajo ravno nasprotni celični odzive na 5-HT. Sporočanje 5-HT_{1A} deluje zaviralno, medtem ko 5-HT_{2A} deluje pospeševalno (Araneda in Andrade, 1991; po Carhart-Harris in Nutt, 2017).

Psihedeliki so delni agonisti serotonergičnih receptorjev. Ključni mehanizem psihedeličnih učinkov in fenomenoloških izkušenj je aktivacija receptorjev 5-HT_{2A}, na katere deluje agonistično, kar pomeni, da aktivirajo serotonergične receptorje na podoben način kot vezava serotonina ter tako povišajo ravni serotonina. Agonistični učinki receptorjev 5-HT_{2A} so temeljni mehanizem pri sprožanju vidnih in slušnih učinkov ter sprememb v mišljenju in zavesti. Višja kot je vezava psihedeličnih zdravil na receptorje 5-HT_{2A}, večji so učinki (Calvey in Howells, 2018).

Psihedeliki imajo zaviralni učinek na sproženje serotonergičnih živčnih celic v jedru rafe, kjer nastane večina serotonina. Kot že omenjeno, presinaptični receptor 5-HT_{1A} deluje tudi kot avtoreceptor, psihedeliki pa nanje delujejo agonistično. Kot posledica se zavre sproščanje serotonina v jedrih rafe (Aghajanian in Marek, 1999).

3.2 Terapevtski učinki psihedelikov na depresijo

3.2.1 Receptorji 5-HT_{2A} in povišanje serotonina

Aktivacija receptorjev 5-HT_{2A} ne sproži le trenutnih učinkov psihedelikov, možno je tudi, da sproži nevropastične prilagoditve v možganih. Pri depresivnih bolnikih je mogoče opaziti povečano gostoto receptorjev 5-HT_{2A} v PFC, kar je odgovor organizma na znižane ravni serotonina (Shelton idr., 2009). Zaradi zvišanih nivojev 5-HT, povzročenih s strani psihedelikov, pride do znižane gostote receptorjev 5-HT_{2A} kot prilagoditvenega odziva na višje ravni agonista (Carhart-Harris in Nutt, 2017). Možno je, da ravno zmanjšanje gostote

receptorjev 5-HT_{2A} vodi v izboljšanje depresivnih in tesnobnih znakov, kar prikazuje potencialne terapevtske učinke. Dokazano je, da se pri miših z zmanjšanjem gostote receptorjev 5-HT_{2A}, zmanjša depresivno in tesnobno vedenje, zato je mogoče, da imajo ti receptorji v PFC vlogo pri uravnavanju globokih možganskih struktur, kot je amigdala (Vollenweider in Komater, 2010).

3.2.2 Psihedeliki in glutamat

Psihedeliki ojačajo glutamergično delovanje v možganski skorji. Vollenweider in Komater (2010) pojasnjujeta, da psihedeliki povišajo ravni glutamata v PFC preko aktivacije receptorjev 5-HT_{2A}, ki se nahajajo na glutamergičnih piramidnih celicah. Aktivacija serotonergičnih receptorjev poviša proženje glutamatne celice in s tem sproži sprostitvev glutamata, ki poviša električno aktivnost možganov. To pa vodi v povišanje zmožnosti predelovanja podatkov in v nevroplastične procese (dos Santos idr., 2018). Ta učinek je najbolj izražen v možganski skorji, predvsem v mPFC in ostalih področjih prednjega režnja, saj imajo visoko izraženost receptorjev 5-HT_{2A} (Nichols, 2016).

Sprostitvev glutamata vodi v aktivacijo glutamergičnih receptorjev na piramidnih živčnih celicah možganske skorje, kar pa vodi v povišanje izražanja BDNF, ki je zmanjšan pri depresiji. Glutamatni sistem ima pomembno vlogo pri uravnavanju nevralne plastičnosti, medtem ko se nenormalnosti v nevroplastičnosti povezujejo s patofiziologijo razpoloženskih motenj, kot je depresija. Zato imajo snovi, ki vplivajo na izboljšanje nevroplastičnosti preko delovanja glutamata, terapevtski potencial pri zdravljenju oziroma lažšanju simptomov depresije (Vollenweider in Komater, 2010).

3.2.3 Nevroplastičnost in nevrogeneza hipokampusa

Dolgotrajni stres ima negativen vpliv na nevroplastičnost hipokampusa in os HPA. Zaradi poškodb hipokampalnih živčnih celic ob dolgotrajnem stresu se izgubi negativna povratna zanka, ki zavira sproščanje kortizola (Manji, Drevets in Charney, 2001). Tako postane os HPA prekomerno vzdružena, kar lahko vodi v spremenjene čustvene in vedenjske odzive na stres. Hujši stres pa je navadno napovednik depresivnih epizod. Obratno pa BDNF in 5-HT spodbujata hipokampalno nevrogenezo, ki posledično bolje uravnava os HPA in odzive na stres (Mahar, Bambico, Mechawar in Noberga, 2013).

Postsinaptični receptorji 5-HT_{1A} so močno izraženi na limbičnih strukturah, predvsem na pospeševalnih živčnih celicah hipokampusa. Vzdraženje teh receptorjev ima zaviralni učinek na aktivnost piramidnih nevronov. Visoka hipokampalna aktivnost je močno povezana s stresom, medtem ko serotonin zmanjša povišano limbično aktivnost preko zaviranja receptorjev 5HT_{1A}. Psihedeliki aktivirajo receptorje 5HT_{1A} in s tem povečajo nevrogenezo hipokampusa, ki je zmanjšan pri pacientih z depresijo. Nadomestijo izgubo živčnih celic, kar vodi v boljše obvladovanje stresa (Carhart-Harris in Nutt, 2017).

Psilocibin, LSD in DMT spodbujajo nevroplastičnost tudi z aktivacijo receptorjev 5-HT_{2A}, saj višja kot je vezava na receptorje 5-HT_{2A}, večji so nevroplastični učinki psihedelikov. Aktivacija receptorjev 5-HT_{2A} sproži povišanje ravni glutamata v možganski skorji, kar pa spodbudi večje izražanje gena za tvorbo nevrotrofičnega faktorja BDNF. Tako se dvignejo ravni BDNF v možganih, kar poveča razvejanje, velikost in dolžino dendritov v možganski skorji. Prav tako pospešijo razvoj novih živčnih celic in sinaps, kar bi lahko potencialno

zmanjšalo atrofijo možganov. Preko teh sprememb, ki spodbujajo nevroplastičnost, lahko spremenijo že ustaljene živčne poti in ustvarijo nove, bolj prilagodljive poti (Ly, Greb, Cameron, Wong, Barragan, Wilson, Burbach, Soltanzadeh Zarandi, Sood, Paddy, Duim, Dennis, McAllister, Ori-McKenney, Grey in Olson, 2018).

3.2.4 Amigdala, pogojevani strah in zmanjšanje pogojevanega strahu

Psihedeliki preko vpliva na amigdalno in hipokampus sprožajo močne in raznolike čustvene izkušnje, kar se lahko izrazi v doživljanju čustvenih spominov ali močnih čustvenih stanj. Catlow idr. (2013) so na miših dokazali, da lahko psilocibin uravnava živčne procese, ki sodelujejo pri pogojevanem strahu in zmanjševanju pogojevanega strahu. Predpostavljajo, da se z aktivacijo receptorjev 5-HT_{2A} v PFC zviša tudi glutamat, kar pa vpliva na povišanje aktivnosti dopaminskih nevronov v ventralnem tegmentalnem področju. To sproži večje sproščanje živčnega prenašalca dopamina in višje ravni dopamina v PFC. Zdravila, ki znižujejo pogojevanje strahu, večinoma delujejo preko povišanja dostopnosti dopamina. Zato je mogoče, da zniževanje pogojevanega strahu poteka preko povezave med receptorji 5-HT_{2A}, glutatom in dopaminom, ki uravnavajo odzive PFC, amigdale in hipokampusa, področij, ki so vpletena v pogojevanje strahu. Preko večje aktivacije PFC bi se naj povečala tudi zaviralna funkcija PFC na amigdalno in pogojevani strah (Vollenweider in Kometer, 2010).

Kot že omenjeno, lahko oseba pri psihedelični izkušnji podoživi čustvene spomine, predvsem tiste, ki so povezane s strahom (travmatični spomin in pogojen dražljaj) ter tako sproži zmanjšanje pogojevanega strahu preko uravnavanja in ponovne organizacije čustvenega spomina, v kolikor ni prisotnega nepogojenega dražljaja (travmatični stresor). Torej se lahko zmanjšanje pogojevanega strahu doseže tako, da podoživimo pogojevani strah in ga preko izkušnje oziroma po izkušnji (npr. s psihoterapevtsko pomočjo) ponovno ovrednotimo z vidika čustvenih vsebin (Kraehenmann, 2017).

Dokazano je, da ima psilocibin pozitivne učinke na mentalno zdravje preko zmanjševanja psihološkega distresa in samomorilnih misli (Hendricks, Thorne, Clark, Coombs in Johnson, 2015). Vendar pa obstajajo nasprotujoči dokazi za učinke psilocibina na odzivnost amigdale. V prvi študiji so dokazali, da takojšnji učinki psilocibina zavirajo amigdalno z aktivacijo receptorjev 5-HT_{2A}. Posledično se zmanjša odzivnost amigdale na nevtralne in negativne dražljaje, kar povzroči zmanjšanje negativnega čustvenega stanja. Na enak način delujejo tudi antidepresivi SSRI, saj ublažijo negativne odzive (Kraehenmann, Schmidt, Friston, Preller, Siegfritz in Vollenweider, 2016).

Obratno pa je novejša študija pokazala, da se odzivnost amigdale poviša po takojšnjih učinkih psihedelika. Avtorji predpostavljajo, da zdravila SSRI zmanjšajo reaktivnost amigdale na vse dražljaje, ne samo na negativne. To predpostavko podkrepijo dokazi, da lahko zdravila SSRI otopijo tudi pozitivno razpoloženje, kar razloži, da trenutni serotonergični antidepresivi ne pripomorejo pri zdravljenju anhedonije in pomagajo le pri disforiji. Na podlagi te študije je možno, da psihedeliki in SSRI delujejo antidepresivno na drugačen način. Udeleženci študije s psilocibinom so poročali o izboljšanju simptomatike depresivne motnje in splošnega počutja, za kar avtorji predpostavljajo, da so udeleženci bolj pripravljeni sprejeti vsa čustva, tudi negativna. Po poročanju udeležencev bi naj psilocibin sprožil večjo željo po soočanju s čustvi, tako pozitivnimi kot negativnimi, kar lahko vodi v

terapevtsko izboljšanje na dolgi rok, saj bolnik predela travmatična čustva (Roseman, Demetriou, Wall, Nutt in Carhart-Harris, 2018).

3.2.5 Nevroticizem, pesimizem in negativno čustveno vrednotenje

Posamezniki s stresnimi in travmatični življenjski dogodki so bolj dovzetni za razvoj depresije. Take izkušnje lahko pri depresivnih posameznikih povzročijo bolj negativistično dožemanje socialnih odnosov in stikov, večjo dovzetnost za negativne dražljaje, negativno samopodobo ter misli o sebi in svetu. Značilen je pesimistični pogled na svet in prihodnost, saj vnaprej negativno vrednotijo situacijo. Osredotočanje in priklic negativnih socialnih ter čustvenih podatkov, ob zavračanju pozitivnih podatkov, lahko okrepi negativna prepričanja, misli in občutke pri posamezniku. Razvije se tako imenovano negativno čustveno vrednotenje, ki igra pomembno vlogo pri odgovoru na vsakdanje čustvene in socialne situacije, različne stresorje ter življenjske dogodke, kot tudi na celoten razvoj depresivne simptomatike (Zghoul, Cowen in Harmer, 2019).

Nevroticizem je dimenzija osebnosti, ki jo lahko opišemo kot čustveno nestabilnost. Povezan je z negativnim odzivom in je del večine razpoloženskih motenj. Osebe z visokim nevroticizmom so čustveno nestabilne, napete in razdražljive. Značilna so nihanja razpoloženja, tesnoba ter pomanjkanje nadzora nad čustvi in vedenjem. Depresivne osebe so v povprečju imele višje rezultate pri osebnostni lastnosti nevroticizma, ki je napovednik depresije in močnejšega dožemanja stresa (Saklofske, Kelly in Janzen, 1995).

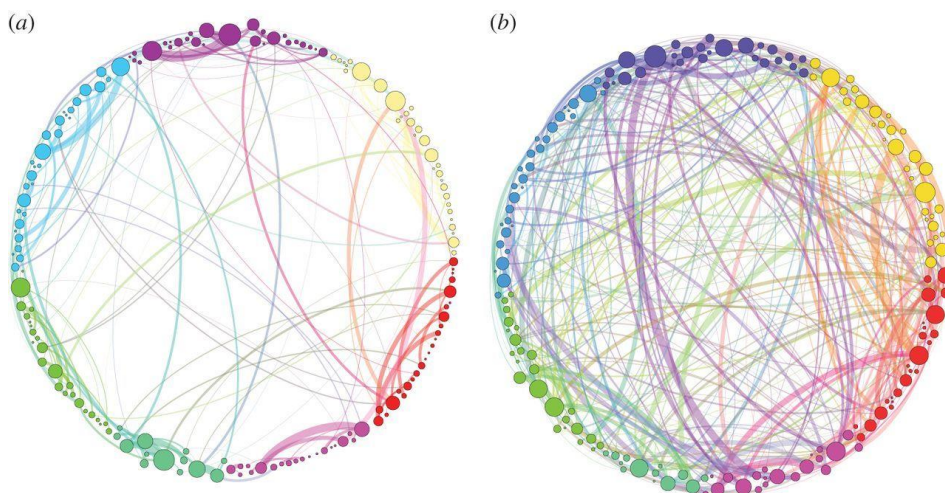
Obstaja tudi povezava med vezavo serotonina na receptorje 5-HT_{2A} in nevroticizmom (Frokjaer, Mortensen, Nielsen, Haugbol, Pinborg, Adams, Svarer, Hasselbalch, Holm, Paulson in Knudsen, 2008) in pesimizmom (Bhagwagar, Hinz, Talyor, Fancy, Cowen in Grasby, 2006; Meyer, McMain, Kennedy, Korman, Brown, DaSilva, Wilson, Blak, Eynan-Harvey, Goulding, Houle in Links, 2003). Receptorji 5-HT_{2A} so občutljivi na ravni 5-HT, kar pomeni, da je večja gostota receptorjev 5-HT_{2A} ob znižanju 5-HT in manjša gostota ob povišanju 5-HT. Višja gostota 5HT_{2A} naj bi bila povezana s pesimističnim mišljenjem. Psihedeliki pa zvišajo gostoto teh receptorjev, kar bi lahko pojasnilo dolgoročni optimizem pri uporabnikih (Carhart-Harris, Kaelen, Bolstridge, Williams, Underwood, Feilding in Nutt, 2016). Zmanjšali naj bi nevroticizem in zvišali dimenzijo odprtosti, optimizem, psihološko zdravje ter zadovoljstvo z življenjem (Lyons in Carhart-Harris, 2018).

Antidepresivni učinek psihedelikov ima lahko mehanizem delovanja preko aktiviranja receptorjev 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A}. Aktivacija receptorjev 5-HT_{1A} zavira stresni odziv in poviša vzdržljivost pod stresom, kar je tudi mehanizem delovanja antidepresivnih zdravil SSRI. Hkrati pa z vezavo na receptorje 5-HT_{2A} spodbujajo nevroplastičnost, prožnost v mišljenju in osebnostno lastnost odprtosti (Calvey in Howells, 2018). Možno je, da sproščanje 5-HT_{2A} sproži večjo kognitivno prožnost in občutljivost, kar poveča verjetnost za uspeh psihedeličnega zdravljenja. Agonisti 5-HT_{2A}, kamor spadajo tudi psihedeliki, ojačajo kognitivno prožnost in ustvarjalno mišljenje tako med akutnimi učinki kot tudi dolgoročno (Carhart-Harris in Nutt, 2017).

3.2.6 Možganska povezljivost

V okviru psihedeličnega delovanja se v zadnjem času pojavlja vedno več zanimanja za področje možganske povezljivosti. Psihedeliki zmanjšajo aktivnost mreže DMN, ki je pri

depresivnih bolnikov pretirano aktivna, in s tem zmanjšajo znake depresivne motnje, ki je pod vplivom mreže DMN. Zmanjšajo se negativne ponavljajoče misli, negativno premišljevanje o preteklosti in prihodnosti ter pretirano premišljevanje o sebi in drugih (Speth idr., 2016). Zmanjša se predvsem aktivnost PFC in PCC, ki je pri depresiji visoka. Pri depresivni motnji je zmanjšana povezljivost med DMN in izvršilnimi mrežami ter povezljivost ostalih mrež med seboj (Gudayol-Ferre idr., 2015). Psihedeliki povišajo povezljivost vseh možganskih mrež, kar poviša globalno možgansko povezljivost in združljivost celotnih možganov, kar pomeni, da se stvari več povezav med različnimi deli možganov ter možganskimi mrežami (Nichols, Johnson in Nichols, 2017).



Slika 3.01. Poenostavljen prikaz globalnih možganskih povezav pri placebo (a) in psilocibinu (b) (povzeto po Petri, Expert, Turkheimer, Carhart-Harris, Nutt, Hellyer in Vaccarino, 2014)

Celotni učinek psihedelikov na možgansko povezljivost bi se naj pričel z aktivacijo receptorjev 5-HT_{2A}, ki povzročijo hitrejše sprožanje piramidnih živčnih celic. S tem se prekine normalna organizacija in povezljivost možganskih mrež, hkrati pa se poveča metastabilnost mrež, ustvari se več povezav in zviša globalna povezljivost možganov. Tako naj bi psihedeliki zmanjšali utrjene vzorce depresije, ki so povezani z negativnim čustvenim vrednotenjem in kognicijo (Carhart-Harris, Leech, Erritzoe, Williams, Stone, Evans, Sharp, Fielding, Wise in Nutt, 2012; Carhart-Harris, Roseman, Bolstridge, Demetriou, Pannekoek, Wall, Tanner, Kaelen, McGonigle, Leech, Curran in Nutt, 2017).

Depresivni bolniki imajo nižje ravni glutamata, medtem ko se povišanje glutamata povezuje s terapevtskimi učinki. Eden izmed vzrokov za okvarjeno funkcionalno povezljivost se skriva v okvarjeni aktivnosti glutamata v področju mPFC mreže DMN. Psilocibin zniža povezljivost DMN ter poviša raven glutamata v ACC (Johnson idr., 2018b), ki je pri depresivnih bolnikih znižan (Auer idr., 2000). Možno je, da psihedeliki spremenijo možgansko povezljivost in aktivnost, ki je vpletena v patofiziologijo depresije preko vpliva na glutamat (Johnson idr., 2018b).

Pri višjih odmerkih psihedelika se manjša povezljivost področij DMN povezuje s poročanjem »smrti ega« (Kuypers, 2019). Psihedeliki prekinejo normalno organizacijo in povezljivost možganskih mrež ter ustvarijo drugačne povezave, ki niso značilne za budno zavest. Predpostavlja se, da psihedeliki prekinejo možganske povezave, ki so vpletene pri depresiji, nato pa lahko ustvarijo nove možganske povezave (Nichols, Johnson in Nichols, 2017).

4 TERAPEVTSKI POTENCIAL PSIHEDELIKOV PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

Približno tretjina pacientov se ne odziva na zdravljenje z vsaj tremi različnimi antidepresivi, medtem ko tisti, ki se, nikoli se dosežejo popolne ozdravitve (Ceskova in Silhan, 2018). Tradicionalni antidepresivi potrebujejo vsaj dva do šest tednov rednega jemanja, preden se pokažejo terapevtski učinki (Ly idr., 2018). Poleg tega pa ne zagotavljajo dolgotrajnih izboljšav, kar pomeni, da je izboljšanje simptomatike omejeno le na obdobje jemanja antidepresivov (Moncrieff in Kirsch, 2005). Bolniki, ki se odzivajo na farmakološko zdravljenje, dosežejo pomembno izboljšavo po treh mesecih, vendar jih je potrebno uporabljati še najmanj šest mesecev po izboljšanju stanja, saj se ob prezgodnjem prenehanju znaki depresije vrnejo. Pri osebah s pogostimi epizodami depresije je zdravljenje z antidepresivi večletno (Rucker, Jelen, Flynn, Frowde in Young, 2016). Čeprav imajo tradicionalni antidepresivi dokazane učinke na izboljšanje depresivnih simptomov, so prisotni tudi neželeni učinki, ki vključujejo tesnobo, razdražljivost, težave v spolnosti, slabost, tremorje, glavobol, pridobitev teže, nespečnost in čustveno otopelost. Obstaja tudi tveganje za zlorabo in odtegnitvene simptome ob prenehanju jemanja. Približno 30 % bolnikov doživlja tesnoba, omotico in nočne more (Moncrieff in Kirsch, 2005). Farmakološka zdravila in psihoterapija ne delujejo pri celotni ranljivi populaciji, zato je potrebno pogledati druge potencialne pristope in terapije.

Raziskave terapevtskega potenciala psihedelikov so se pričele že v 50.-ih letih prejšnjega stoletja. Pokazale so, da psihedeliki lajšajo znake depresije in tesnobe pri bolnikih z rakom v končnem stadiju (Nichols, 2016). V preglednem članku antidepresivnih učinkov psihedelikov so Rucker idr. (2016) preverili devetnajst raziskav med letoma 1949 in 1973, ki so prikazale izboljšanje depresivnega stanja pri kar 72,9 % udeležencih brez psihoterapevtske pomoči. Čeprav te raziskave niso imele pravih metodoloških in diagnostičnih tehnik, kontrolnih vzorcev in normalizacije, pridobivamo vedno več veljavnih in zanesljivih raziskav, ki prikazujejo terapevtski potencial psihedelikov (Carhart-Harris idr., 2014; Carhart-Harris idr., 2017; Hendricks idr., 2015).

Zdravljenje s psihedeliki ima hitre antidepresivne učinke, saj je možna izboljšava že po prvi obravnavi. Prav tako so terapevtski učinki dolgotrajni. Bolniki z depresivno motnjo so poročali o izboljšanem razpoloženju in duševnem zdravju še šest mesecev po prvi obravnavi (Carhart-Harris, Bolstridge, Day, Rucker, Watts, Erritzoe, Kealen, Giribaldi, Bloomfield, Pilling, Rickard, Forbes, Feilding, Taylor, Curran in Nutt, 2018). Psihedeliki omogočajo aktivno soočanje s čustvi, večjo odprtost in optimizem. Terapevtski potencial se predvsem kaže v subjektivnih učinkih. Posameznik doživlja močnejšo povezanost s sabo, z drugimi ljudmi, naravo in svetom, večji smisel ter pomen življenja in globok uvid v lastno delovanje, razmišljanje ter čustva (Carhart-Harris, Erritzoe, Haijen, Kealen in Watts, 2018). Bolj kot je psihološko težja in močnejša psihedelična izkušnja, večja je možnost dolgoročnih izboljšav duševnega zdravja. S primerno psihološko pomočjo pa lahko pacienti lažje dosežejo dolgoročne antidepresivne učinke, izboljšanje razpoloženja in kvalitete življenja (Carhart-Harris idr., 2016).

4.1 Psihedelična terapija ob psihoterapevtski pomoči

Terapevtski potencial psihedelikov je najbolj učinkovit, ko je poleg same terapije z zdravilom dodana tudi psihoterapevtska pomoč. To vključuje pripravo na terapijo, spremljanje in nadzorovanje udeležencev, pomoč pri osredotočanju na notranje procese ter pri vrednotenju same izkušnje. Pogovor po psihedelični izkušnji pomaga vzpostaviti dolgoročne pozitivne spremembe vedenja, razpoloženja in mišljenja. Psihoterapevtska pomoč tako zvišuje učinkovitost obravnav in omejuje možne negativne učinke psihedelikov (Johnson in Griffiths, 2017).

Možno je, da imajo psihedeliki sposobnost, da prekinejo negativne vzorce mišljenja in vedenja pri depresiji, ob primerni psihoterapevtski pomoči pa je lažje ustvarjanje novih pozitivnih vzorcev (Lyons in Carhart-Harris, 2018). Psihedelična terapija je tako bolj podobna psihoterapevtski obliki pomoči kot farmakološki. Vsebuje manjše število psihedeličnih obravnav z visokimi odmerki, katerih namen je ustvariti pomenljivo psihedelično izkušnjo, ki bo s terapevtskimi obravnavami vzpodbudila dolgoročne pozitivne spremembe. Pred psihedelično obravnavo se pacient in psihoterapevt, ki izvaja psihedelično terapijo, najprej spoznata, ustvarita zaupanje in odprtost, kar je najpomembnejši del psihedelične terapije. Pacient se mora primerno pripraviti na psihedelično izkušnjo, kar pomeni, da mora biti zanj čustveno odprt in se prepustiti učinkom zdravila (Roseman, Nutt in Carhart-Harris, 2018).

Psihedelične obravnave potekajo v udobnem in prijetnem okolju z nežno osvetlitvijo in umirjeno glasbo. Ves čas so prisotni usposobljeni in empatični terapevti, ki pacienta vodijo skozi celotno izkušnjo. Na koncu terapevt posluša pacientovo doživljanje psihedelične izkušnje, ki morda vsebuje potencialne čustvene uvide v njegovo psihološko stanje. Terapevti so največkrat pozorni na različne čustvene uvide med izkušnjo, katarzične trenutke, podoživljanje travme ali drugih življenjskih dogodkov, uvidov glede sebe in odnosov (Roseman, Nutt in Carhart-Harris, 2018). Terapija je učinkovita pri predelovanju potlačenih spominov, omogoča globok vpogled v lastno delovanje, razmišljanje in preteklost. Lahko pripelje do bolj ustvarjalnega in učinkovitega reševanja osebnih težav, saj pripomore k hitrejšemu sprejemanju težav in nedelujočih vzorcev vedenja in mišljenja ter preoblikovanju le-teh. Izkušnja spodbudi tudi večje čustvovanje in razumevanje medsebojnih odnosov ter pomaga izboljšati samopodobo in samospoštovanje (Fernández in Fábregas, 2014; Loizaga-Velder in Loizaga Pazzi, 2014).

5 ZAKLJUČEK

V zadnjih dvajsetih letih je nastalo mnogo študij, ki omogočajo boljši vpogled v delovanje in razumevanje psihedelikov. S preučevanjem psihofarmakologije, molekularne nevrobiologije in terapevtskih mehanizmov dobivamo vedno več dokazov o terapevtskih učinkih teh snovi. Trenutno se znanost osredotoča na terapevtski potencial pri lajšanju tesnobe, depresije, obsesivno kompulzivne motnje ter zasvojenosti s tobakom, alkoholom in drogami. S pomočjo psihedeličnih zdravil pridobivamo tudi nove uvide v psihotične motnje, kot je shizofrenija. S pomočjo slikovnih tehnik možganov pa lahko raziskujemo delovanje možganov, možganskih mrež in njihovih funkcij. Iz vseh področij dobivamo obetavne rezultate o učinkih psihedelikov, ki počasi prodirajo v svet medicine (Carhart-Harris and Friston, 2019).

V zaključni nalogi smo se osredotočili na potencial zdravljenja depresije, ki je najpogostejša duševna motnja. Prizadene približno 10–20 % prebivalstva. Je motnja, ki prinese mnoge prepreke v vsakodnevem življenju, med drugim zmanjšano učinkovitost na delovnem mestu in povišano odsotnost, kar vodi v nižje dohodke ali brezposelnost. Je glavni vzrok socio-ekonomskega bremena na svetu. Tveganje za samomor je pri depresivnih bolnikih 20-krat večje kot pri zdravi populaciji (Lepine in Briley, 2011). Klinična depresija se zdravi s pomočjo antidepresivnih zdravil, na katere pa se odziva le tretjina obolelih. Terapevtski učinki se pojavijo z zamikom in ne zagotavljajo popolne in dolgotrajne ozdravitve. Poleg tega se lahko pojavijo stranski učinki, ki otežujejo vsakodnevno delovanje (Rucker idr., 2016).

Psihedeliki so psihoaktivne snovi, ki spremenijo stanje zavesti, zaznavo, razmišljanje in zavedanje samega sebe. So telesu varne snovi, ki ne povzročajo zasvojenosti ali odvisnosti (Nichols, 2016). Ob primerni psihoterapevtski pomoči so lahko učinkoviti pri predelovanju travmatičnih spominov, zavedanju nepravilnih vzorcev vedenja in mišljenja, saj omogočajo globok vpogled v lastno delovanje (dos Santos idr., 2018). Psihedeliki lahko služijo kot alternativni pristop pri zdravljenju depresije, predvsem za bolnike, ki se ne odzivajo na farmakološko zdravljenje. Raziskave so pokazale, da so antidepresivni učinki psihedelikov takojšnji ter dolgoročno izboljšajo simptomatiko depresije, povečajo optimizem, odprtost in zadovoljstvo z življenjem. Preko predelovanja čustvenih vsebin in travm se bolniki lažje soočijo z izvorom motenj in jih bolj učinkovito predelajo. Za psihedelično izkušnjo je značilno doživljanje večje povezanosti z ljudmi, naravo in svetom, udeleženci raziskav poročajo o večjem smislu in kvaliteti življenja (Fernández in Fábregas, 2014; Loizaga-Velder in Loizaga Pazzi, 2014).

V zaključni nalogi smo predstavili nevrobiološke mehanizme delovanja psihedelikov na potencial zdravljenja depresije. Ugotovili smo, da antidepresivne učinke sprožajo preko aktivacije serotonergičnega sistema, bolj natančno, preko agonističnega delovanja na receptorje 5-HT_{2A}. S tem se poviša raven tako serotonina kot glutamata, ki sta znižana pri depresivnih bolnikih, kar posledično spodbudi tvorbo nevrotrofičnega faktorja BDNF. Preko teh mehanizmov se pospeši rast novih živčnih celic, kar bi lahko nadomestilo zmanjšano prostornino depresivnih možganov (Ly idr., 2018).

Psihedeliki spremenijo tudi možgansko povezljivost in aktivnost, ki je vpletena v patofiziologijo depresije. Zmanjšajo aktivnost mreže DMN, ki je pri depresivnih bolnikih pretirano aktivna in se povezuje z znaki depresije. Ustvarijo drugačne povezave med

različnimi možganskimi predeli in tako prekinajo že ustaljene vzorce, ki so povezani z negativno kognicijo (Carhart-Harris in Friston, 2019).

Čeprav imajo dosedanje raziskave na področju psihedelikov veliko omejitev, kot je majhen vzorec udeležencev, primanjkljaj kontrolnih vzorcev in pomanjkanje dolgoročnega sledenja udeležencem, psihedeliki vedno bolj prodirajo v znanost in medicino. Preko preučevanja psihedeličnih zdravil bi lahko dobili boljši vpogled v delovanje možganov in bioloških procesov v telesu. Omogočajo nam boljše razumevanje našega psihološkega stanja in duševnega zdravja. Vedno več obetavnih rezultatov in pozitivnih izkušenj kaže na postopno zmanjševanje predsodkov do psihedelikov ter smisel preučevanja njihovih učinkov na človeka. Terapija s psihedeliki odpira vrata novi eri medicine in znanosti, ki lahko v prihodnosti prinese mnogo izboljšav na področju duševnega zdravja.

6 LITERATURA IN VIRI

Aaronson, B. in Osmond, H. (1970). *Psychedelics: The uses and Implications of Hallucinogenic Drugs*. New York: Anchor.

Abraham, H.D., Aldridge, A.M. in Gogia, P. (1996). The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, 14 (4), 285–298.

Aghajanian, G. in Marek, G.J. (1999). Serotonin and Hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, 21 (2), 16–23.

American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Andrade, R. (2011) Serotonergic regulation of neuronal excitability in the prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 61 (3), 382–386.

Angelucci, F., Brene, S. in Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizofrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry*, 10 (4), 345–352.

Anisman, H., Du, L., Palkovits, M., Faludi, G., Kovacs, G.G., Szontagh-Kishazi, P., Merali, Z. in Poulter, M.O. (2008). Serotonin receptor subtype and p11 mRNA expression in stress-relevant brain regions of suicide and control subjects. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33 (2), 131–141.

Auer, D.P., Putz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J. in Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 47 (4), 305–315.

Bhagwagar, Z., Hinz, R., Taylor, M., Fancy, S., Cowen, P. in Grasby, P. (2006). Increased 5-HT_{2A} receptor binding in euthymic, medication-free patients recovered from depression: a positron emission study with [(11)C]MDL 100,907. *American Journal of Psychiatry*, 163 (9), 1580–1587.

Bjorkholm, C. in Monteggia, L.M. (2016). BDNF: a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 120, 72–79.

Boyd, C.E. in Dering J.P. (1996). Medicinal and hallucinogenic plants identified in thesediments and pictographs of the Lower Pecos, Texas Archaic. *Antiquity*, 70 (268), 256–275.

Breakspear, M. (2017). Dynamic models of large-scale brain activity. *Nature Neuroscience*, 20, 340–352.

Calvey, T. in Howells, F.M. (2018). An Introduction to Psychedelic Neuroscience. V T. Calvey (ur.), *Psychedelic Neuroscience*. Cambridge: Elsevier.

Carbonaro, T.M., Johnson, M.W., Hurwitz, E. in Griffiths, R.R. (2018). Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: Similarities and differences in subjective experiences. *Psychopharmacology*, 235 (2), 521–534.

Carhart-Harris, R.L. in Friston, K.J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 71 (3), 316–344.

Carhart-Harris, R.L. in Nutt, D.J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (9), 1091–1120.

Carhart-Harris, R.L., Bolstridge, M., Day, C.M.J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D.E., Kealen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H.V. in Nutt, D.J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six month follow up. *Psychopharmacology*, 235 (2), 399–408.

Carhart-Harris, R.L., Erritzoe, D., Haijen, E., Kaelen, M. in Watts, R. (2018). Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology*, 235 (2), 547–550.

Carhart-Harris, R.L., Kaelen, M., Bolstridge, M., Williams, T.M., Underwood, R., Feilding, A. in Nutt, D.J. (2016). The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychological Medicine*, 46 (7), 1379–1390.

Carhart-Harris, R.L., Leech, R., Erritzoe, D., Williams, T.M., Stone, J.M., Evans, J., Sharp, D.J., Feilding, A., Wise, R.G. in Nutt, D.J. (2012). Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 39 (6), 1343–1351.

Carhart-Harris, R.L., Leech, R., Hellyer, P.J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D.R. in Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by Neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (1).

Carhart-Harris, R.L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J.N., Wall, M.B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, K., Leech, R., Curran, H.V. in Nutt, D.J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: FMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7 (13187).

Catlow, B.J., Jalloh, A. in Sanchez-Ramos, J. (2016). Hippocampal Neurogenesis: Effects of psychedelic Drugs. V V.R. Preedy (ur.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (str. 821–831). London: King's College London.

Catlow, B.J., Song, S., Paredes, D.A., Kirstein, C.L. in Sanchez-Ramon, J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Experimental Brain Research*, 228 (4), 481–491.

Ceskova, E. in Silhan, P. (2018). Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 741–747.

Dishotsky, N.I., Loughman, W.D., Mogar, R.E. in Lipscomb, W.R. (1971). LSD and genetic damage. *Science*, 172 (3982), 431–440.

dos Santos, R.G., Bouso, J.C., Alcazar-Corcoles, M.A. in Hallak, J.E.C. (2018). Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11 (9), 889–902.

dos Santos, R.G., Osório, F.L., Crippa, J.A.S., Riba, J., Zuardi, A.W. in Hallak, A.W.Z. (2016). 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. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6 (3), 193–213.

Fernández, X. in Fábregas, J. (2014). Experience of Treatment with Ayahuasca for Drug Addiction in the Brazilian Amazon. V B. Labate in C. Cavnar (ur.), *The Therapeutic Use of Ayahuasca* (str. 161–182). Berlin: Springer-Verlag.

Frokjaer, V.G., Mortensen, E.L., Nielsen, F.A., Haugborg, L.H., Adams, K.H., Svarer, C., Hasselbalch, S.G., Holm, S., Paulson, O.B. in Knudsen, G.M. (2008). Frontolimbic Serotonin 2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 63 (6), 569–576.

Fuentes-Claramonte, P., Martin-Subero, M., Salgado-Pineda, P., Alonso-Lana, S., Moreno-Alcazar, A., Argila-Plaza, I., Santo-Angles, A., Albajes-Eizaguirre, A., Anguera-Camos, A., Sarro, S., McKenna, P.J., Pomarol-Coltete, E. in Salvador, R. (2019) Shared and differential default-mode related patterns of activity in an autobiographical, a self-referential and an attentional task. *PLoS One*, 14 (1), 1–21.

Griffiths, R., Richard, W., Johnson, M., McCann, U. in Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (6), 621–632.

Griffiths, R.R., Johnson, M.W., Richards, W.A., Richards, B.D., McCann, U. in Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218 (4), 649–665.

Gudayol-Ferre, E., Pero-Cebollero, M., Gonzales-Garrido, A.A. in Guardia-Olmos, J. (2015). Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9 (528).

Halpern, J.H., Sherwood, A.R., Hudson, J.I., Yurgelun-Todd, D. in Pope, H.G. (2005). Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biological Psychiatry*, 58 (8), 624–631.

Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1 (1), 293–319.

Harrison, J. (2010). Ego death and psychedelics. *MAPS Bulletin*, (1) 20, 40–41.

Hendricks, P.S., Throne, C.B., Clark, C.B., Coombs, D.W. in Johnson, M.W. (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology*, 29 (3), 280–288.

Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage*, 19, 466–470.

Johnson, M.W. in Griffiths, R.R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14, 724–740.

Johnson, M.W., Griffiths, R.R., Hendricks, P.S. in Henningfield, J.E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142 (2018), 143–166.

Johnson, M.W., Hendricks, P.S., Barret, F.S. In Griffiths, R.R. (2018). Classic Psychedelics: An integrative review of epidemiology, mystical experience, brain network function and therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83–102.

Johnson, M.W., Richards, W., in Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safty. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (6), 603–620.

Johnstone, T., van Reekum, C.M., Urry, H.L., Kalin, N.H. in Davidson, R.J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontalsubcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience*, 27, 8877–8884.

Jungaberle, H., Thal, S., Zeuch, A., Rougemont-Bucking, A., von Heyden, M., Aicher, H. in Scheidegger, M. (2018). Positive psychology in the investigation of psychedelics and entactogens: A critical review. *Neuropharmacology*, 142, 179–199.

Kim, J.S., Schmid-Burgk, W., Claus, D. in Kornhuber, H.H. (1982). Increased serum glutamate in depressed patients. *Archives of Psychiatry & Neurology*, 232 (4), 299–304.

Kraehenmann, R. (2017). Dreams and Psychedelics: Neurophenomenological Comparison and Therapeutic Implications. *Current Neuropharmacology*, 15 (7), 1032–1042.

Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K. Preller, K.H., Seifritz, E. in Vollenweider, F.X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induces modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage: Clinical*, 11, 53–60.

Kraus, C., Kadriu, B., Lazenberger, R. Zarate Jr., C.A. in Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9 (127), 1–17.

Krishnan, V. in Nestler, E.J. (2009). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455 (7215), 894–902.

Kuypers, K.P.C. (2019). Psychedelics medicine: The biology underlying the persisting psychedelic effects. *Medical Hypothesis*, 125, 21–24

Lee, S., Jeong, J., Kwak, Y. in Park, S.K. (2010). Depression research: where are we now? *Molecular brain*, 3 (8).

Lepine, J.P. in Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 7 (1), 3–7.

Liu, C., Yen, C.C., Szczupak, D., Ye, F.Q., Leopold, D.A. in Silva, A.C. (2019). Anatomical and functional investigation of the marmoset default mode network. *Nature communications*, 10.

Loizaga-Velder, A. in Loizaga Pazzi, A. (2014). Therapist and Patient Perspectives on Ayahuasca-Assisted Treatment for Substance Dependence. V B. Labate in C. Cavnar (ur.), *The Therapeutic Use of Ayahuasca* (str.133–152). Berlin: Springer-Verlag.

Ly, C., Greb, A.C., Cameron, L.P. Wong, J.M., Barragan, E.V., Wilson, P.C., Burbach, K.F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M.R., Duim, W.C., Dennis, M.Y., McAllister, A.K., Ori-McKenney, K.M., Grey, J.A. in Olson, D.E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 239 (11), 3170–3182.

Lyons, T. in Carhart-Harris, R.L. (2018). More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Psychology*, 9 (1721).

Mahar, I., Bambico, F.R., Mechawar, N. in Nobrega, J.N. (2013). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 173–192.

Manji, H.K., Drevets, W.C. in Charney, D.S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7 (5), 541–547.

Meyer, J.H., McMain, S., Kennedy, S.H., Korman, L., Brown, G.M., DaSilva, J.N., Wilson, A.A., Blak, T., Eynan-Harvey, R., Goulding, V.S., Houle, S. in Links, P. (2003). Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *American Journal of Psychiatry*, 160 (1), 90–99.

Meyer, J.S. in Quenzer, L.F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain and behavior*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.

Moncrieff, J. in Kirsch, I. (2005). Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ*, 331, 155–157.

Myers, K.M., Ressel, K.J. in Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learning & Memory*, 13 (2), 216–223.

Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J. in Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34 (1), 13–25.

Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68 (2), 264–355.

Nichols, D.E., Johnson, M.W. in Nichols, C.D. (2017). Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101 (2), 209–219.

Nour, M.M., Evans, L., Nutt, D. in Carhart-Harris, R.L. (2016). Ego-dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Frontiers in Human Neuroscience*, 10 (269).

Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich H.M. in Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14 (4), 295–314.

Paul, I.A. in Skolnick, P. (2003). Glutamate and Depression: clinical and preclinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 250–272

Petri, G., Expert, O., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P.J. in Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11 (101).

Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M.B., Nutt, D.J. in Carhart-Harris, R.L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 124, 263–269.

Roseman, L., Nutt, D.J. in Carhart-Harris, R.L. (2018). Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Pharmacology*, 8 (974).

Rucker, J.J.H., Jelen, L.A., Flynn, S., Frowde, K.D. in Young, A.H. (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 20 (12), 1220–1229.

Rucker, J.J.H., Iliff, J. in Nutt, D.J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218.

Saklofske, D.H., Kelly, I.W. in Janzen, B.L. (1995). Neuroticism, Depression and Depression Proneness. *Personality and Individual Differences*, 18 (1), 27–31.

Sanacora, G., Treccani, G. in Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology*, 62 (1), 63–77.

Shelton, R.C., Sanders-Bush, E., Manier, D.H. in Lewis, D.A. (2009) Elevated 5-HT 2A receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience*, 158 (4), 1406–1415.

Speth, J., Speth, C., Kaelen, M., Schloerscheidt, A.M., Feilding, A., Nutt, D.J. in Carhart-Harris, R.L. (2016). Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *Journal of psychopharmacology*, 30 (2), 344–353.

Sporns, O., Chialvo, D.R., Kaiser, M. in Hilgetag, C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8 (9), 418–425.

Strassman, R.J. (1984). Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of literature. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 172 (10), 577–595.

Vollenweider, F.X. in Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 (2), 642–651.

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization. Dostopano januarja 2020 na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>

Zghoul, T., Cowen, P.J. in Harmer, C.J. (2019). A perspective: from the serotonin hypothesis to cognitive neuropsychological approaches. V M.D. Tricklebank in E. Daly (ur.), *The Serotonin System: History, Neuropharmacology and Pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Co. Inc.