

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA

NOVA DOGNANJA O UPORABI PSIHEDELIČNIH  
SPOJIN V TERAPEVTSKE IN RAZISKOVALNE  
NAMENE

DAMJAN MARIĆ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Nova dognanja o uporabi psihedeličnih spojin v terapevtske in  
raziskovalne namene**

(Recent findings on the use of psychedelic substances for therapeutic and research  
purposes)

Ime in priimek: Damjan Marić

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2013

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Damjan MARIĆ

Naslov zaključne naloge: Nova dognanja o uporabi psihedeličnih spojin v terapevtske in raziskovalne namene

Kraj: Koper

Leto: 2013

Število listov: 22

Število slik: 0

Število tabel: 0

Število prilog: 0

Število strani prilog: 0

Število referenc: 50

Mentor:izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: /

UDK: /

Ključne besede: psihedelične spojine, pilotna študija, psihoterapija, depresija, serotoninški receptor

Izvleček:

V tem delu so predstavljeni novi vidiki terapevtske in raziskovalne rabe psihedeličnih spojin. Na kratko je orisana zgodovina tega področja in študije ki v zadnjih letih pričajo o tovrstnih primerih. Predstavljene so tako klinične študije posameznikov z različnimi duševnimi motnjam, ki so opravili psihedelično terapijo, kot tudi psihofarmakološko ozadje delovanja teh učinkovin in dognanja, ki nam lahko pomagajo pri razumevanju določenih duševnih stanj. Rezultati študij so obetajoči, vendar imajo tovrstne raziskave tudi svoje omejitve, ki so v nalogi prav tako predstavljene. Namen tega dela je prikaz trenutnega dogajanja v znanosti, povezanega z uporabo psihedeličnih snovi in zmanjšanje stigme, ki je na področju uporabe teh snovi še vedno prisotna.

**Key words documentation**

Name and SURNAME: Damjan MARIĆ

Title of the final project paper: Recent findings on the use of psychedelic substances for therapeutic and research purposes.

Place: Koper

Year: 2013

Number of pages: 22

Number of figures: 0

Number of tables: 0

Number of appendix: 0

Number of appendix pages: 0

Number of references: 50

Mentor: Gorazd Drevenšek, PhD.

Co-Mentor: /

UDK: /

Key words: psychedelic substance, pilot study, psychotherapy, depression, serotonin receptor

Abstract:

In present work here are presented new aspects of therapeutic and research use of psychedelic substances. A short description of the history of use of psychedelics, which continues with overview of the studies made in the recent years about studied case reports. First, clinical studies on individuals with different mental disorders who went through psychedelic therapy are presented, followed by psychopharmacological action of these compounds and potential implications for greater understanding of certain mental states. The results are promising but these studies are limited which is also presented. The purpose of this work is to present the present scientific and therapeutic aspects regarding the use of psychedelic substances and present the stigma of the use of psychedelics.

## Kazalo vsebine

1 UVOD.....	1
1.1 Zgodovina raziskovanja psihedeličnih snovi.....	2
1.2 Novi terapevtski in psihološki vidiki klinične uporabe psihedeličnih spojin.....	3
1.2.1 MDMA .....	3
1.2.2 Psilocibin .....	4
1.2.3 Ketamin .....	5
1.2.4 LSD.....	6
1.3 Omejitve kliničnih študij .....	7
1.3.1 Slabosti novih kliničnih študij psihedelikov.....	7
1.3.2 Varnost psihedeličnih spojin .....	7
1.4 Psihofarmakološko in molekularno ozadje delovanje psihedeličnih snovi.....	8
1.5 Druge raziskave psihedeličnih spojin .....	10
2 SKLEPI.....	11
3 VIRI IN LITERATURA.....	13

## 1 UVOD

Psihedelične droge (psihedeliki) so znane kot spojine, ki »razširijo um«. Zato so bile zanimive tudi za raziskovalce; v 1950-ih in 60-ih so jih začeli raziskovati kot pripomoček pri psihoterapiji, kot vpogled v psihotično stanje (v tistem času je veljalo, da je intoksikacija z LSD-ju podobnimi drogami enaka oz. zelo podobna psihotičnemu stanju), pripomogli pa so tudi k razvoju nekaterih konceptov v kognitivni nevroznanosti, pomagali prikazati pomen serotoninskega sistema, olajšali razvoj mnogih psihofarmakoloških zdravil itd. Zaradi rekreativne rabe pa so te spojine prepovedali in njihova uporaba v raziskovalne oz. zdravstvene namene je zamrla. Vendar pa se danes, po dobrih treh desetletjih, spet obuja zanimanje za psihedelike – znanstveniki izvajajo poskuse, tudi na ljudeh, in odkrivajo širok spekter njihove uporabe, poznavanja živčnega sistema oz. vedenja, ki nam jih te snovi pomagajo razkriti.

Naloga predstavlja pregled dogajanja v znanosti, povezanega z uporabo psihedeličnih snovi v raziskovalne in terapevtske namene. Orisan je vpliv halucinogenov na posameznika, pa tudi nova pomembna dognanja na področju psihoterapije ter psihofarmakologije/psihofarmakoterapije, h katerim je pripomoglo raziskovanje teh snovi. Področje je zaradi prepovedi uporabe teh snovi še vedno stigmatizirano, kar je desetletja zaviralo napredek raziskav in terapij na tem področju. Ta stigma izginja, saj nam lahko psihedeliki pomagajo razumeti delovanje možgan v stanju duševnih bolezni, usmerjajo pa nas lahko tudi pri razvoju novih zdravil za zdravljenje duševnih bolezni ali pri razvoju novih terapij.

Pri zdravljenju večine duševnih bolezni velja pravilo »dveh tretjin«. To pomeni, da je tretjina bolnikov praviloma slabo odzivnih na običajne oblike zdravljenja. V tej tretjini bolnikov lahko alternativno predstavljajo psihedelične snovi, ki lahko na nekatere »neodzivne« bolnike delujejo terapevtsko ugodno (torej zmanjšajo simptome), lahko pa učinkujejo hitreje (in ne po nekaj tednih kot npr. antidepresivi). Sklepamo lahko, da bi lahko enkratno odmerjenje katere od teh snovi zadostovalo za dolgoročni učinek, kjer ne bi bilo potrebno neprekinjeno jemanje zdravila.

Zato raziskave takih še ne povsem poznanih učinkov pri slabo odzivnih bolnikih, ki jim običajne oblike terapije (z zdravili ali brez) ne pomagajo, predstavljajo potencialno terapijo za uspešnejše zdravljenje.

Poleg tega nam pri uporabi psihedeličnih drog nekateri biokemični procesi v možganih lahko razjasnijo neznane procese, ki sodelujejo pri raznih bolezenskih stanjih, kar omogoča nadaljne razumevanje kompleksnosti interakcije živčnih prenašalcev in drugih prenašalnih molekul in njihovega vpliva na psihološke procese.

Področje duševnosti je izjemno kompleksno, zato nam vsaka informacija, ki jo pridobimo, pomaga k razumevanju človeškega delovanja in odzivnosti. Psihedeliki združujejo psihološko, subjektivno plat občutja, zaznavanja, mišljenja, vedenja ipd. ter biološko, objektivno plat kemičnih procesov, interakcij med živčnimi prenašalci in receptorji, prevajanja signalov, izražanja genov itd.

V literaturi obstajajo različni izrazi, ki se nanašajo na te snovi – »psihedeliki«, »halucinogeni«, »psihomimetiki«, »enteogeni«. Vsak izraz ima svojo konotacijo oz. poudari samo nekatere vidike učinkov teh spojin (npr. »halucinogen« označuje predvsem zaznavne vidike, »psihomimetik« poudari model psihoze, »enteogen« poudari mistične izkušnje, »psihedelik« je v uporabi v povezavi z zahodno subkulturo 1960-ih). Avtor bo uporabljal predvsem izraza »psihedeliki« ter »halucinogeni«. Halucinogeni, kot kategorija droge, predstavljajo različne farmakološke snovi z mehanizmi delovanja kot so

kanabinoidni agonizem (npr. tetrahidrokanabinol – THC), NMDA antagonizem (npr. ketamin, PCP), muskarinski antagonizem (npr. skopolamin), opioidni agonizem (npr. salvinorin A), sproščanje monoaminov (npr. 3,4-metilendioksimetamfetamin – MDMA). Izraz »halucinogen« pa se navadno uporablja za oznako »prototipnih« drog te vrste – 3,4,5-trimetoksi-feniletilamin (meskalin), N,N-dimetil-4-fosforiloksitriptamin (psilocibin) ter dietilamid lizergične kisline (LSD) (Fantegrossi, Murnane in Ressig, 2008). Halucinogene lahko razdelimo glede na strukturo v dva razreda alkaloidov; triptamine (psilocibin, ki ga najdemo v gobah vrste *Psilocybe*, LSD, DMT) ter feniletilamine (meskalin, ki ga najdemo v kaktusu pejotlu, ter nekatere sintetične snovi, kot je npr. 2C-B) (Shulgin in Shulgin, 1991). Slednjim je skupno agonistično delovanje na serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptorje, kar se tudi odraža v dokaj podobnih subjektivnih efekti (Glennon idr., 1984; Nichols, 2004; González-Maeso, 2007; po Johnson, Richards, Griffiths, 2008).

## 1.1 Zgodovina raziskovanja psihedeličnih snovi

Uporaba halucinogenov je prisotna v domorodnih plemenskih skupnostih po vsem svetu in naj bi se pojavljala že v mlajšem paleolitiku (Winkelman, 2001; po Saniotis, 2010). Te kulture so uporabljale psihedelike v zelo ritualiziranih ceremonijah in v zdravilne namene, kjer se je pogosto eno prepletalo z drugim.

Zahodni svet je začel odkrivati te spojine v 1950-ih in 1960-ih, ko so se začele tudi prve osnovne klinične raziskave. Eno izmed prvih področij raziskav, je bila primerjava med učinki psihedelikov ter simptomi psihoze (Stockings, 1940; Hoch idr., 1953; Hoffer in Callbeck, 1960; Leuner, 1962; Kuramochi in Takahashi, 1964; po Johnson, Richards, Griffiths, 2008). TE raziskave so relativno hitro zaključili in jih niso nadaljevali.

Prav tako so začeli raziskovati terapevtsko vrednost halucinogenov pri lajšanju psihološkega trpljenja povezanega z rakom. Poročila pravijo, da so pacienti, ki so bili tesnobni in depresivni, po uporabi LSDja lahko odprto govorili o eksistencialističnem strahu in se pomirili z bližajočo se smrtjo – tudi po tem, ko so trenutni učinki droge popustili (Kast in Collins, 1964; Cohen, 1965; Kast, 1967; po Johnson, Richards, Griffiths, 2008). To so bili prvi poskusi t.i. »psihedelične terapije«. S psihedeliki so tudi izvajali terapijo alkoholizma in drugih oblik odvisnosti (Smart idr., 1966; Holister idr., 1969; Ludwig idr., 1969; Kurland idr., 1971; Savage in McCabe, 1973; po Johnson, Richards, Griffiths, 2008; Jerome, 2008).

Prve raziskave so bile izvedene brez upoštevanja pomembnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na psihedelično izkušnjo. Pojavila sta se izraza *set* in *setting*; prvi označuje psihološko stanje posameznika, drugi okolje v katerem poteka psihedelična psihoterapija. Po uvedbi teh pojmov, se je zmanjšala pojavnost negativnih psiholoških reakcij (panični napadi, epizode paranoje) in se je povečalo število pozitivno ocenjenih izkušenj. Nekateri raziskovalci so upoštevali pogoje za podporo, kot so udobno, varno in sproščeno okolje, odsotnost telefona in nevarnih predmetov ipd., medtem ko drugi niso imeli te navade. Zato so dobili zelo variabilne rezultate. Polega tega metode niso bile enake in nekatere študije so izvajali brez pravega nadzora in eksperimentalne natančnosti (Johnson, Richards, Griffiths, 2008). Ob tem je tudi rasla rekreativna uporaba teh snovi, predvsem LSDja, kar je pripeljalo do prepovedi večine izmed le-teh in tako sta se klinična raba in raziskovanje ustavila.

## 1.2 Novi terapevtski in psihološki vidiki klinične uporabe psihedeličnih spojin

V zadnjih letih zanimanje za psihedelike v znanstvenih krogih zopet narašča. Dokazi, pridobljeni z razvojem različnih predkliničnih modelov ter s pomočjo modernih tehnologij nam omogočajo, da lahko te snovi zopet varno raziskujemo tudi na ljudeh. Raziskav na tem področju je čedalje več. Predmet raziskovanj so predvsem MDMA, psilocibin, ketamin, LSD ter v manjših merah DMT, DOI itd.

### 1.2.1 MDMA

MDMA (3,4-metilendioksi-N-metamfetamin) je psihoaktivna droga iz družine amfetaminov, ki ima tudi nekatere lastnosti psihedelikov. Je glavna aktivna sestavina v ekstaziju in ena izmed najbolj priljubljenih prepovedanih substanc od sredine 1980-ih (Freundenmann, Öxler, Bernschneider-Reif, 2006).

Uporabniki poročajo o psiholoških efekih kot so povečana empatija in prosocialni občutki. Ti »empatogeni« efekti so glavni razlog za rekreativno uporabo MDMA-ja in osnova za morebitno uporabo le-tega v psihoterapiji (Bedi, Hyman, de Wit, 2010). Pred njegovo prepovedjo v 1980-ih so rezultati uporabe MDMA-ja v kombinaciji s tradicionalnimi metodami psihoterapije pričali o hitrejši in bolj globoki izkušnji terapije (Sessa, 2007).

FDA (Food and Drug Administration, ZDA) in špansko ministrstvo za zdravje sta podala mnenje, da razmerje med tveganjem in koristnostjo v psihoterapiji pod določenimi pogoji dopušča rabo MDMA-ja. Obe organizaciji sta potrdili tudi učinke pri zdravljenju post-travmatske stresne motnje (PTSM) pri bolnikih, ki se niso odzivali na običajne terapije (Doblin, 2002). Tako so Bouso, Doblin, Farré, Alcázar in Gómez-Jarabo (2008) izvedli prvo tovrstno študijo, ki je bila financirana s strani neprofitne izobraževalne organizacije MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, [www.maps.org](http://www.maps.org)). Njen namen je bil preveriti varnost različnih doz MDMA-ja v psihoterapevtskem okolju pri ženskah s kronično PTSM, ki je bila posledica spolnega napada in pridobiti preliminarne podatke glede njegove učinkovitosti. Zasnova študije je vključevala 29 udeleženk, vendar so politični pritiski bili preveliki in študijo so morali ustaviti še preden se je zaključila. Obravnavanih je bilo le 6 udeleženk, rezultati pa so pokazali, da je nizek odmerek MDMA-ja v kombinaciji s psihoterapijo varen, vsem udeleženkam pa so se simptomi PTSM zmanjšali.

Kljub vsemu pa so Mithoefer, Wagner, Mithoefer, Jerome in Doblin leta 2010 uspeli izvesti prvo celostno pilotno klinično študijo uporabe te snovi kot potencialnega terapevtskega pripomočka. Dvajset bolnikov s kronično post-travmatsko stresno motnjo, ki se niso odzivali na psihoterapijo in psihofarmakoterapijo, je bilo naključno razdeljenih v dve skupini, ena z aktivno snovjo, drugo s placebom (dvojno slepa študija). Izvedli so eksperimentalno 8 urno psihoterapijo, ki je bila podprta s predhodno in nadaljno psihoterapijo »brez droge«. Rezultate so beležili na PTSM lestvici (*Clinician-Administered PTSD Scale*) in sicer takoj po učinkih droge, 4 dni po eksperimentalnem srečanju ter 2 meseca po drugem srečanju. Prav tako so vse poskuse spremljali nevrokognitivni preizkusi, merjenje krvnega tlaka ter telesne temperature. Rezultati so pokazali, da je skupina z MDMA-jem imela klinično in statistično opazna izboljšanja simptomov PTSM v



primerjavi z placebo skupino. Ni bilo nobenih resnih problemov povezanih z administracijo droge in ni prišlo do slabših kognitivnih funkcij. Študija je bila dobro zastavljena in udeleženci se še vedno ocenjujejo (1-5 let po terapiji).

Trenutno po svetu poteka več študij, ki vključujejo uporabo MDMA-ja kot psihoterapevtskega pripomočka. V ZDA potekajo štiri, med drugim tudi z gasilskimi, policijskimi ter vojnimi veterani. Države kot so Avstralija, Kanada, Izrael, Španija in Švica pričenjajo, izvajajo ali pa so že izvedle tovrstne študije (več podatkov o študijah je dostopnih na: [www.maps.org/research/mdma/](http://www.maps.org/research/mdma/)).

### 1.2.2 Psilocibin

Alkaloid psilocibin (N,N-dimetil-4-fosforiloksitriptamin) je glavna aktivna sestavina v halucinogenih psilocibinskih gobah (»psihedelične gobice«), ki je sam po sebi neaktiven – v telesu se spremeni v psilocin, ki je odgovoren za psihofarmakološko delovanje.

Neuradna poročila iz časa raziskovanja psihedelikov v 1960-ih so pripomogla k ponovnem oživetju zanimanja za koristi, ki jih te snovi nudijo npr. pri obsesivno-kompulzivni motnji (OKM). Moreno, Wiegand, Taitano in Delgado (2006) so izvedli dvojno slepo študijo, pri kateri so devetim posameznikom dali psilocibin v različnih dozah in jih nato testirali z lestvico YBOCS (The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) 0, 4, 8 in 24 ur po zaužitju. Spremljali so tudi vitalne znake. Eni osebi se je za kratek čas zvišal krvni tlak, razen tega pa niso opazili nobenih neželenih učinkov. Med testiranjem je vsak udeleženec doživel opazna zmanjšanja simptomov OKM, kar se nadaljevalo tudi po 24-ih urah. Zaključili so, da je psilocibin v nadzorovanem kliničnem okolju varen za uporabo ter ima akutne učinke zmanjšanja simptomov OKM.

Sledilo je še več raziskav, ena izmed njih je preučevala osebni pomen in duhovno pomembnost mistične izkušnje s psilocibinom. Griffiths, Richards, Johnson, McCann in Jesse (2008) so izvedli dvojno slepo študijo na 36-ih posameznikih brez izkušenj s halucinogeni in so nato po 14-ih mesecih po poskusu pregledali stanje posameznikov. Med njimi je bilo 58% in 67% tistih, ki so ocenili izkušnjo kot eno izmed petih najbolj duhovnih oz. pomembnih dogodkov v življenju, 64% sta se dobrobit ter zadovoljstvo z življenjem povečala. Prav tako je 11% in 17% udeležencev povedalo, da je bila to zanje najbolj pomembna izkušnja življenja. V primerjavi z metilfenidatom (ki je bil uporabljen kot placebo), so se izboljšali tudi razpoloženje in altruizem ter tudi nekatera druga vedenja. Čeprav je rezultate težko posploševati zaradi vzorca (brez izkušenj s halucinogeni, dobro izobraženi, duhovno aktivni, odrasli srednjih let) je presenetljivo, da ima 8-urni poskus v laboratoriju lahko tako pomembne osebne in duhovne posledice.

Na podlagi dokazov o spremembi v vedenju, odnosih in vrednotah, ki so posledica mistične izkušnje s psilocibinom, so MacLean, Johnson in Griffiths (2011) zastavili študijo, ki je ocenila posledice tovrstne izkušnje na velikih pet dejavnikov osebnosti - ekstravertiranost, prijetnost, vestnost, nevroticizem in odprtost. Opazili so pomembno povečanje dejavnika odprtosti po visoki dozi psilocibina, ki je bilo večje od osebnostnih sprememb, ki jih odrasli pridobijo preko desetletij življenjskih izkušenj (Terracciano idr., 2005; po MacLean, Johnson in Griffiths, 2011). Posamezniki, ki so presegli kriterij popolne mistične izkušnje, so imeli večji dejavnik odprtosti tudi po več kot enem letu po tej izkušnji. Ena izmed redkih študij, ki kaže na spremembe v osebnosti po 30-em letu (Sahdra idr., 2011; po MacLean, Johnson in Griffiths, 2011) poroča, da so se spremembe v

osebnosti zgodile samo po stotinah ur meditacije v samoti v obdobju treh mesecev. Najdbe študije MacLeana, Johnsona in Griffithsa (2011) kažejo na trajno spremembo osebnosti.

Eno izmed področij psihedelične terapije v 1950-ih in 1960-ih je bilo zdravljenje tesnobe pri bolnikih z visoko stopnjo raka. Grob in sodelavci (2011) so zato izbrali to področje za prvo pilotno študijo psilocibinske terapije. Njihov namen je bil raziskati varnost in učinkovitost psilocibina pri teh bolnikih. Poskus je bil dvojno slep in nadzorovan s placebom. Sodelovalo je 12 odraslih oseb z visoko stopnjo obolevnosti raka. Poleg spremljanja subjektivne izkušnje in varnosti pred in med eksperimentalno seanso, so podatke zbirali tudi preko raznih vprašalnikov – *Beck Depression Inventory* (BDI), *Profile of Mood States* (PMS) in *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) in sicer 6 mesecev po terapiji. Fiziološki in psihološki odzivi so bili varni in ni bilo nobenih neželenih kliničnih posledic. Lestvica tesnobe na vprašalniku STAI je pokazala pomembno znižanje tesnobe 1 in 3 mesece po terapiji. BDI je pokazal izboljšanje razpoloženja po 6-ih mesecih, PMS je zabeležil neznačilno izboljšanje razpoloženja. Čeprav je bila doza, ki so jo prejeli udeleženci manjša od tistih, ki so jih dajali posameznikom v začetnih letih raziskovanja psihedelikov (znašala je 0.2mg/kg), je študija potrdila uspešnost in varnost psilocibina pri izboljšanju razpoloženja in zmanjšanju tesnobe pri teh posameznikih, ki so pogosto le minimalno odzivni na terapijo.

Psilocibin in LSD naj bi pomagala pri zdravljenju ponavljajočega (»rafalnega«) glavobola, ki je znan kot ena izmed najhujših bolečin pri ljudeh. Sewell, Halpern in Pope Jr. (2006) so intervjuvali 53 bolnikov s tem stanjem, ki so že uporabili psilocibin ali LSD. 22 izmed 26-ih uporabnikov psilocibina je poročalo, da je le-ta prekinil napade in 25 izmed 48-ih psilocibinskih uporabnikov je poročalo, da je ta preprečil napade.

Ena izmed doslej najpomembnejših uporab psihedelične terapije pa naj bi bila ugotovitev študije s funkcionalno magnetno resonanco (Carhart-Harris idr., 2012), ki je podala, da psilocibin ojača priklic avtobiografskih spominov. To pomeni, da bi psilocibin, v kombinaciji s pozitivnimi spominskimi iztočnicami, lahko pomagal pri zdravljenju depresije, ki je vedno bolj pogosta. Oseba, ki ima olajšan dostop do pozitivnih spominov, jih lahko lažje priključuje, kar lahko spremeni pesimistično razpoloženje. Podpora tej ideji je razvidna v prej omenjen članku Groba in sodelavcev (2011), ki pravi, da so posamezniki po eni izkušnji s psilocibinom imeli boljše rezultate v vprašalniku depresije BDI.

Dodatna klinična preizkušanja psilocibina potekajo na rakavih bolnikih na Univerzi Johna Hopkinsa. Na tej univerzi prav tako poteka študija o uporabnosti te spojine kot pripomočka pri prenehanju kajenja. Na Univerzi v Novi Mehiki raziskujejo vpliv halucinogena na odvisnost od alkohola (Bogenschutz, 2013).

### 1.2.3 Ketamin

Ketamin je spojina, ki se uporablja v medicini in veterini, predvsem kot anestetik. Pri ljudeh ima širok spekter delovanja: analgezija, anestezija, razširitev bronhijev ter halucinacije. Za razliko od »klasičnih« halucinogenov (LSD, psilocibin, meskalin ipd.), ketamin deluje predvsem antagonistično na NMDA receptorje.

V zadnjih letih je še posebej zanimiv kot učinkovit antidepressiv, ki učinkuje že v parih urah po uporabi (Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009; Irwin idr., 2013; Mathew idr., 2012; Duncan in Zarate, 2013; Zarate, Duman, Liu, Sartori, Quiroz in Murck, 2013; Lapidus, Soleimani in Murrough, 2013; Segmiller idr., 2013). Pri trenutnih metodah zdravljenja depresije ponavadi traja več tednov, da dosežemo željene rezultate, velikemu številu bolnikov pa se stanje sploh ne izboljša (pravilo »dveh tretjin«, ki pravi, da

je tretjina duševnih bolnikov, predvsem tistih z depresijo, praktično neodzivna na zdravljenje). Polega tega se v prvem mesecu uporabe antidepresivov poveča tveganje za samomor. Snovi, ki kažejo svoje antidepresivne učinke že v nekaj urah so zato izjemnega terapevtskega pomena.

Ena izmed prvih študij je pokazala izboljšanje simptomov pri depresiji pri bolnikih, odpornih na klasično zdravljenje in sicer v 72-ih urah po uporabi (Berman idr., 2000, po Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009). Nadaljne študije so pokazale antidepresivno delovanje ketamina že v dveh urah, učinek pa je trajal do dveh tednov (Zarate idr., 2006, po Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009). Več kot 70% bolnikov je pokazalo 50% izboljšanje po 24-ih urah in 35% je pokazalo izboljšanje tudi po enem tednu. V skupini s placebom nihče ni pokazal odziva na zdravljenje po enem dnevu.

Jakosti odziva na ketamin po 24-ih urah (71%) so primerljive s tistimi, ki se pojavijo po šestih do osmih tednih zdravljenja s standardnimi antidepresivi, zaviralci monoaminske oksidaze (65%) (Entsuh, Huang in Thase, 2001; Thase idr., 2006, po Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009). Antidepresivno delovanje ketamina je mnogo daljše od njegove razpolovne dobe (Zarate idr., 2006, po Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009). Nobenega poročila ni, ki bi kazalo na to, da je neka snov pri depresiji tako hitro učinkovala in podaljšala odzive preko razpolovne dobe zdravila s samo enkratno uporabo zdravila (Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009).

Ketamin je v zadnjem času predmet razpav prav glede uporabe pri psihofarmakoterapiji depresije. Je eden izmed prvih predstavnikov nove generacije antidepresivov – NMDA antagonistov (v nasprotju s SSRI-ji, ki delujejo na serotoninске receptorje). Obsežne klinične, elektrofiziološke in biokemične raziskave ugotavljajo princip delovanja ketamina in iščejo pomembne biomarkerje, ki bi lahko pripomogli pri razvoju novih spojin, ki imajo podobne učinke (Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009).

Krupitsky in sodelavci (2007) so izvedli študijo, ki kaže na uporabnost ketamina pri preprečevanja odvisnosti od heroina. Uporabniki, ki so končali zdravljenje odvisnosti, so pred odhodom imeli eno psihoterapso srečanje, kjer so jim dali ketamin. Razdelili so jih v dve skupini; prva je po odhodu iz bolnišnice imela še dve srečnja, druga pa je bila poleg tega obravnavana še z dvema odmerki ketamina. Po enem letu se je izkazalo, da je bila stopnja abstinence veliko večja v skupini, ki je prejela več terapij s ketaminom (13 abstinentnih izmed 26-ih (50%) v primerjavi s 6-imi izmed 27-ih (22.2%) pri skupini brez dodatnih odmerkov ketamina..

#### 1.2.4 LSD

V začetkih raziskovanj psihedelične terapije je bil LSD ena izmed najbolj preučevanih snovi. Zaradi svojega slovesa pa se ga v zadnjem času dokaj malo preizkuša. Organizacija MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) je financirala prvo terapevtsko študijo uporabe LSD-ja na človeku po 35-ih letih. Ta študija se je osredotočila ravno na zmanjševanje tesnobe povezane z življenjsko ogrožujočimi boleznimi (npr. rak), začela pa se je izvajati v Švici leta 2007, do zdaj pa so že vsi udeleženci zdravljenje prestali. Pred kratkim so bili opravljeni zadnji intervjuji in študijo bodo kmalu objavili.

Psihoterapevt Peter Gasser (2011) je povedal, da pri nobeni izmed tridesetih seans ni prišlo do hujših stranskih učinkov (psihotične izkušnje, kriza samomora, prebliski, huda anksioznost → »bad trip«). Vseh dvanajst udeležencev je poročalo, da je bilo zdravljenje koristno – življenje vidijo bolj jasno, bolj se zavedajo kaj jim je res pomembno in kaj ne, so bolj sproščeni in počnejo stvari, ki jim bolj ustrezajo. Kakšna bo statistična verjetnost zaradi velikosti vzorca je sicer vprašanje, je pa le-ta študija zelo pomemben mejnik pri raziskovanju koristnosti tovrstnih snovi.

### **1.3 Omejitve kliničnih študij**

Kljub obetajočim rezultatom predstavljenih študij, ima klinična raba psihedelikov tudi svoje omejitve in določena tveganja.

#### **1.3.1 Slabosti novih kliničnih študij psihedelikov**

Ena izmed največjih slabosti tovrstnih študij je zaradi zakonske prepovedi snovi majhen, nereprezentativen vzorec. Ker so nedavne študije npr. psilocibina in MDMA-ja pilotske študije, je bilo število vključenih oseb le med 10 in 20. Prvi večini študij (ne pri vseh, npr. MacLean, Johnson in Griffiths, 2011) so osebe preskušano snov že uporabile vsaj enkrat tekom življenja. Take osebe so bile izbrane zaradi etičnih razlogov. To pomeni, da ugotovitev iz takih študij ne moremo preprosto posploševati na posameznike, ki niso imeli predhodnih izkušenj z uporabo katere izmed preskušanih spojin (Bedi, Hyman in de Wit, 2010). Pogosto so udeleženci istega spola ali pa etnične pripadnosti (Mithoefer, Wagner, Mithoefer, Jerome in Doblin, 2010), podobne izobrazbe ali s podobnimi dejavnostmi, npr. religijske prakse (MacLean, Johnson in Griffiths, 2011).

Rezultati študije o ponavljajočem glavobolu (Sewell, Halpern in Harrison, 2006) so bili zasnovani predvsem na retrospektivnem poročanju posameznikov. To pomeni, da so osebe morda prikrojile (namerno ali nenamerno) njihove spomine. Prav tako so k tej študiji verjetno pristopili tisti, ki so imeli boljše izkušnje z učinki LSD-ja in psilocibina pri ponavljajočem glavobolu.

Veliko ljudi lahko občuti tudi terapevtsko pozitivne rezultate že samo zaradi miselnega stanja (brez vpliva snovi na vedenje). Za nekatere je izpostavljenost psihedelikom tudi stresen dogodek, prav tako kot nastanitev v bolnišnici med preskušanjem (npr. v primeru raziskovanja psilocibina pri obsesivno-kompulzivni motnji – Moreno, Wiegand, Taitano in Delgado, 2006), kar lahko vpliva na rezultate psihoterapije.

#### **1.3.2 Varnost psihedeličnih spojin**

Halucinogeni so praviloma nizko toksični in ne povzročajo poškodb organov ali nevropsiholoških okvar (Strassman, 1984; Gable, 1993, 2004, Halpern in Pope, 1999, Hasler idr., 2004; Nichols, 2004; Halpern idr., 2005; po Johnson, Richards in Griffiths (2008). V visokih odmerkih je MDMA lahko nevrotoksičen, vendar pa odmerki, namenjeni humanim raziskavam niso škodljivi. Psihedeliki lahko tudi povzročijo vrtoglavico, šibkost, tresenje, slabost, zaspanost, zamegljen vid, razširjene zenice. Zvišajo tudi utrip in krvni pritisk. Te učinki so pri posameznikih zelo variabilni in se ne pojavljajo vedno.

Nedavna študija Krebsa in Johansena (2013) je vključila 130152 odraslih oseb v ZDA. 21967 jih je poskusilo psihedelike vsaj enkrat v življenju. Ocenjevali so duševno zdravje v zadnjem letu s številnimi lestvicami in vprašalniki. S pomočjo statistične obdelave so prišli do sklepa, da ni nobene pomembne povezave med uporabo psihedelikov ter povečano stopnjo duševnih motenj. V nekaterih primerih je uporaba teh snovi bila celo povezana z manjšim številom motenj duševnega zdravja.

Tako kot druge psihoaktivne droge se tudi psihedelike lahko uporablja na nevaren način, ki lahko ogrozi varnost ali zdravje posameznika. Nizek potencial odvisnosti pa omogoča uporabo teh snovi tudi osebam brez predhodnjih izkušenj s psihedeličnimi substancami.

Čeprav so fiziološki odzivi relativno majhni in varni, pa je večja možnost pojava neželenih psiholoških učinkov. Pri vsaki uporabi psihedelikov je vedno prisotna možnost pojava psihotične izkušnje, krize samomora, prebliskov ali hude anksioznosti –»bad trip«. Pojavita se lahko strah in paranoja, ki lahko vodita do agresivnih vedenj (Strassman, 1984; po Johnson, Richards in Griffiths, 2008).

Še eno izmed potencialnih tveganj pri uporabi halucinogenov je povzročitev podaljšane psihoze, ki lahko traja od nekaj dni do nekaj mesecev (Strassman, 1984; po Johnson, Richards in Griffiths, 2008). Temu se lahko izognemo s tem, da preverimo, če ima oseba v družini kakšne duševne bolezni tovrstne narave.

Pojavijo se lahko tudi nepravilnosti zaznave. Najbolj znana je motnja, poimenovana HPPD – *Hallucinogen Persisting Perception Disorder*. Ta se pojavi, ko je uporabnik halucinogenov podoživel zaznavne efekte, ki jih je doživel med akutnim delovanjem te snovi. Da bi bila ta motnja klinično obravnavana, morajo biti simptomi stresni ali pa moteči za normalno delovanje. Wu, Ringwalt, Mannelli in Patkar (2008) so iz vzorca 37227 oseb določali stopnjo pojavnosti motenj v povezavi z uporabo halucinogenov. Eden izmed petih (20%) uporabnikov MDMA-ja ter eden izmed šestih (16%) uporabnikov drugih halucinogenov so poročali o vsaj enem kliničnemu pojavu motnje v povezavi z uporabo le-teh.

Ketamin v zadnjem času omenjajo kot hitro-delujoče zdravilo z antidepresivni učinki. Vendar pa njegovi sedativni in psihomimetični efekti zmanjšajo njegovo klinično uporabnost. Prav tako ponavljajoča se izpostavljenost tej spojini lahko poveča tveganja za sproženje psihoze, disociativne epizode in čustvenega stresa ter evforije (Dillon, Copeland in Jansen, 2003; po Machado-Vieira, Salvadore, DiazGranados, Zarate, 2009). Ker ni popolnoma varen oz. zasvaja, je že postal terapevtik, ki ga zlorablajo (podobno kot npr. benzodiazepine).

## **1.4 Psihofarmakološko in molekularno ozadje delovanje psihedeličnih snovi**

Sodobne tehnologije nam omogočajo nov vpogled v psihofarmakološko delovanje psihedelikov, ki ni bil mogoč v zgodnjih letih raziskovanja, še nekaj desetletij nazaj. Začenjamo odkrivati posledice delovanja teh snovi na procese v možganih.

Eden od primerov takega delovanja so z G proteini vezani receptorji (GPCR-ji). Ti namreč lahko tvorijo mozaične strukture kompleksov z drugimi kategorijami GPCRjev. Tako tvorijo super-receptorje, ki so zmožni prejemati in integrirati dražljaj dveh ali treh ligandov, kar omogoči kompleksno znotrajcelično signalizacijo. To pa hkrati pripomore k razvijanju boljših in selektivnejših zdravil z manj neželenimi učinki. Primer takega GPCRja je serotoninski 5-HT<sub>2A</sub> receptor, ki je tudi glavna tarča večine psihedeličnih drog.

Kadar se te (npr. LSD, meskalin, psilocibin) vežejo na ta receptor povzročijo občutne spremembe v kogniciji, percepciji, razpoloženju in vedenju (Passie, Halpern, Stichtenoth, Emrich in Hintzen, 2008; Passie, Seifert, Schneider in Emrich, 2002). Njihovo delovanje na tem receptorju je predvsem agonistično (razen v primeru MDMA-ja – ta povzroči neposredno sproščanje živčnega prenešalca (Gamma, Buck, Berthold, Hell in Vollenweider, 2000)). Do teh sprememb pa ne pride kadar se nanj vežejo molekule s podobnim farmakološkim delovanjem (npr. lisurid, ergotamin, celo serotonin) – kar kaže, da halucinogeni agonisti na 5-HT<sub>2A</sub> receptorju povzročijo znotrajcelične odzive, ki se razlikujejo od tistih, ki jih povzročijo ne-halucinogeni agonisti. Vsak izmed teh agonistov pa ima svoj specifičen genski »prstni odtis«. Halucinogene učinkovine so povzročile prepis genov *egr-1* in *egr-2*, ki spadata v družino prenašalcev zgodnjega odziva na rast (early growth response elements – EGR), ki sodelujejo pri rasti nevronov ter njihovi plastičnosti (Gonzalez-Maeso idr., 2007, po Martin, 2011) in jih raziskujejo tudi zaradi njihove vloge pri cirkadiani regulaciji v češariki (Man, Carter, 2008, po Martin 2011), tvorbi dolgoročnih spominov (Davis idr. 2003, po Martin 2011) in raznih kognitivnih procesov (DeSteno idr, 2008, po Martin 2011). Halucinogeni stimulirajo dolgoročno potenciacijo (long-term potentiation - LTP) ter dolgoročno depresijo oz. zaviranje (long-term depression - LTP) določenih receptorjev (Vollenweider, 2010, po Martin, 2011) ter hitro tvorbo sinaps (Li idr., 2010, po Martin, 2011). Stalno spodbujanje nekaterih tipov 5-HT receptorjev povzroči specifične spremembe v izražanju genov, ki kodirajo ključne elemente možganskega serotoninškega sistema. Upad funkcije določenih tipov 5-HT receptorjev zaradi manjše gostote le-teh je signal, ki sproži kompenzatorne mehanizme možganskega 5-HT sistema (Naumenko, Tsybko, Bazovkina in Popova, 2011).

Plastičnost je od dejavnosti odvisen pojav. Pri mišjih modelih so okolja, ki so bila polna igrac, barv, koles in mostov, vodila do povečane plastičnosti in proizvodnje nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (BDNF-ja - *Brain Derived Neurotrophic Factor*). Tudi pri starejših miših se je nevrogeneza povečala in je na koncu celo odpravila škodo, ki so jo povzročili slabi življenjski pogoji v mladosti (Baudry, 2005; po Martin, 2011). Hipoteza, ki pravi, da so depresivne motnje povezane z manjšo aktivnostjo od dejavnosti odvisne plastičnosti in da antidepresivi delujejo tako, da zmanjšajo ta deficit, je podprta z najdbami, ki pričajo o slabši plastičnosti vidnega sistema pri bolnikih z depresijo. Ta model z razpoloženjem vezane plastičnosti, ki korelira z depresijo in antidepresivi, morda kaže bolj na vzročnih mehanizme kot pa na model neravnovesja prenašalcev (Martin, 2011). Odkrili so, da atipični antipsihotiki zavirajo halucinogene agoniste 5-HT<sub>2A</sub> receptorja ter tudi učinke NMDA antagonističnih anestetikov. Polega tega tudi nov razred agonistov mGlu<sub>2</sub> receptorjev kaže antipsihotično aktivnost prav tako kot prekinitev učinkov 5-HT<sub>2A</sub> halucinogenih agonistov ter NMDA antagonističnih disociativnih anestetikov (Gonzales-Maeso & Sealfon, 2009b; po Martin, 2011). Dokazi, da 5-HT<sub>2A</sub> receptorji ter mGlu<sub>2</sub> receptorji med seboj komunicirajo, so že nekaj časa znani in postalo je jasno, da ta dva tipa GPCR-jev tvorita funkcionalni dimer na postsinaptični strani piramidnih nevronov v skorji možganov (Gonzales-Maeso idr., 2008; po Martin, 2011). Heterodimer 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub> ima enkratne lastnosti, ki jih posamezen receptor nima in sicer ima regulatorno vlogo integracije živčnega prenosa serotonina in glutamata v specifične celične odzive. Več skupin znanstvenikov (Bortolozzi idr., 2005; Pehek idr., 2005; Kuroki idr., 2003; Lucas in Spampinato, 2000; Ichikawa idr., 2001; Pehek idr., 2001; Gobert in Millan; 1999; po Schindler, 2010) je pokazalo, da halucinogeni delujejo prek serotoninškega 5-HT<sub>2A</sub> receptorja na sproščanje dopamina v različnih področjih v možganih. Tako posredno vzpodbujajo dopaminergične receptorje. Serotoninski sistem je v interakciji z drugimi monoaminergičnimi in glutamatergičnimi sistemi in modulira zavest

ter prispeva k psihotičnim motnjam (Geyer in Vollenweider, 2008). Povezavo med tam sistemoma kaže tudi študija z dekstrometorfanom (DXM), halucinogenim NMDA antagonistom, ki ima podoben učinek, kot psilocibinske gobe (psilocibin oz. psilocin je agonist predvsem serotoninskih receptorjev), vendar precej drugačen mehanizem delovanja (Reissig, Carter, Johnson, Mintzer, Klinedinst, Griffiths, 2012). Število kombinacij možnih dimerov in tudi trimerov ter tetramerov receptorskih kompleksov se veča (Kniazeff idr., 2011; po Martin, 2011). Dopaminski D<sub>2</sub> receptorji nastopajo v dimerih in trimerih z D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, CB<sub>1</sub>, mGluR<sub>5</sub> in A<sub>2a</sub> receptorji. Odkrili so celo, da se delni agonisti D<sub>2</sub> obnašajo kot D<sub>2</sub> antagonisti v primeru heterodimera D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Fuxe idr., 2009; po Martin, 2011). Raziskovanje heteromerov, ki vsebujejo D<sub>2</sub> receptor v poteh pri shizofreniji bi lahko pokazalo pomembne vidike receptorske disfunkcije in morda pomagalo odkriti nove farmakološke tarče. S tovrstnim razumevanjem lahko pomagamo razjasniti številne bolezni. Glede na to, da se v zadnje pol stoletja psihofarmakoterapija motenj razpoloženja in shizofrenije ni bistveno spremenila (Greenshaw, 2003), so te spremembe dokaj zaželeni, saj namesto, da sledijo tradiciji zmanjševanja neželenih stranskih učinkov, lahko iščejo nove tarče delovanja, ki morda ponujajo tudi boljše terapevtske rezultate.

Morda farmakološko najbolj zanimiv izmed halucinogenov je ketamin. Klasificiran je kot antagonist NMDA receptorjev, vendar je njegov farmakološki profil kompleksen in se veže na številne receptorje (acetilholinski, muskarinski, opioidni, serotoninski, dopaminski ter do raznih ionskih kanalčkov). V telesu se metabolizira v norketamin (glavni metabolit) in dehidronorketamin (manjši, neaktiven metabolit). Norketamin prispeva k analgetičnem učinku ketamina, ki je večji pri oralni uporabi v primerjavi z intravensko (Mathew idr., 2012). Ketamin se veže na PCP (fenciklidin – spada med halucinogene disociative) vezavno mesto kalcijevega kanalčka NMDA receptorja. Ti receptorji se nahajajo na postsinaptični membrani in aktivirajo LTP (*Long Term Potentiation*) in sinaptično plastičnost. Ta spojina prav tako vzpodbuja postsinaptične AMPA receptorje, ki povzročijo hiter ekscitatorni prenos živčnih prenašalcev (Stahl, 2012; Duncan, Zarate, 2013). Katero delovanje povzroči antidepresivne učinke ketamina še ni znano. Ko so AMPA receptorji aktivirani s sprostivjo glutamata, to sproži kaskadno prevajanje signala, ki pripelje do povečanja gostote dendritskih trnov – pride do sinaptogeneze (Zunszain, Horowitz, Cattaneo, Lupi in Pariante, 2013). Po eni od hipotez, naj bi to povzročilo hiter nastop antidepresivnih učinkov. Ketamin naj bi tudi deloval na sigma-1 receptorje, ki sodelujejo pri upravljanju pomembnih funkcijskih in vedenjskih nalog v osrednjem živčnem sistemu. Prav tako lahko služijo kot morebitna tarča novih snovi za zdravljenje depresije, kognitivnih motenj, zlorabe kokaina in kafi (Stahl, 2008; po Stahl, 2012). Sigma 1 receptorji se ne nahajajo na membrani nevronov, temveč na endoplazmatskem retikulumu, kjer igrajo ključno vlogo pri regulaciji znotrajceličnega signaliziranja s kalcijem. Leta 2009 so Fontanilla, Johanessen, Hajipour, Cozzi, Jackson in Ruoho predstavili študijo, kjer so zagovarjali, da je DMT (dimetiltriptamin, halucinogena substanca prisotna v številnih rastlinah) endogeni agonist omenjenega receptorja, ki je pred tem veljal za »receptor siroto« (orfani receptor).

## 1.5 Druge raziskave psihedeličnih spojin

Poleg »klasičnih« halucinogenov obstaja še cela vrsta teh snovi. Ena izmed njih je DOI (2,5-dimetoksi-4-jodoamfetamin), psihedelični amfetamin, ki je močno proti-vnetno sredstvo (v odmerkih pod pragom psihedeličnih učinkov, prb. 2 mikrograma/kilogram) in pogosto uporabljen radioligand ter indikator prisotnosti 5-HT<sub>2A</sub> serotoninskih receptorjev.

Prav tako je eno izmed najbolj priljubljenih orodij pri preučevanju »head-twitch« odgovora pri glodavcih v poskusih s halucinogeni (Canal in Morgan, 2012; Fantegrossi idr., 2010).

Ker se število kliničnih in predkliničnih preizkušanj halucinogenih snovi povečuje, se večja tudi potreba po kvalitetnih *in vivo* modelih za testiranje teh učinkov. Zato se v zadnjem času veliko preučuje vrsto ribe *Dani rerio* na kateri lahko testiramo različne spremenljivke (Kyzar idr., 2012; Neelkantan idr., 2013).

Več pozornosti je v zadnjih letih dobila tudi ayahuasca, čajni pripravek iz Amazonije, ki vsebuje naravni psihedelik DMT ter MAOI aktivnost (monoaminoksidazni zaviralec). Tradicionalno jo uporabljajo v obredne namene za pridobitev vizij. Opravljene so bile osnovne študije meritev nevropsiholoških ter bioloških odzivov (dos Santos idr., 2011). Spremljali so tudi krvni pretok v možganih pri posameznikih pod vplivom ayahuasce. Rezultati so pokazali, da se aktivirajo nevronske sistemi, ki pomagajo tvoriti introcepcijo in čustveno procesiranje (Riba, Romero, Grasa, Mena, Carrió, Barbanoj, 2006). Izvedena je bila tudi longitudinalna študija pri ritualnih uporabnikih ayahuasce. Merili so osebne lastnosti, psihopatologije, odnos do življenja in nevropsihološke lastnosti. Razlike med kontrolno in eksperimentalno skupino so bile vidne tudi po enem letu od konca poskusa. V eksperimentalni skupini ni bilo nobenih znakov psihopatoloških simptomov. Na nekaterih testih so se celo bolje odrezali od eksperimentalne skupine (npr. nevropsiholoških) (Bouso idr., 2012). V Kanadi so med avtohtonim prebivalstvom izvedli študijo vpliva psihoterapije s pomočjo ayahuasce med odvisniki od drog. Statistično pomembna izboljšanja področja so bila zaznana pri upanju, opolnomočenju, čuječnosti in kvaliteti življenja. Uporabnik so poročali, da so manj uporabljali alkohol, tobak in kokain, vendar pa ne opijatov ter marihuane (Thomas, Lucas, Capler, Tupper, Martin, 2013).

## 2 SKLEPI

Namen tega dela je bil predstaviti trenutne izsledke pri uporabi psihedeličnih snovi v raziskovalne in zdravstvene namene. Ponovno zanimanje za te spojine je povzročilo objavo relativno velikega števila študij in člankov ob upoštevanju, da je bilo to področje nekaj desetletij v zatonu.

Na področju psihedelične psihoterapije so nastale prve pilotne študije in sicer uporabe MDMA-ja kot terapevtskega pripomočka pri psihoterapiji posameznikov s kronično post-travmatsko stresno motnjo in psilocibina kot terapevtskega pripomočka pri psihoterapiji tesnobe pri osebah z visoko stopnjo raka. Obe študiji sta pokazali, da te snovi lahko varno uporabljamo ob ustreznem nadzoru in da imajo potencialne psihoterapevtske lastnosti.

Prednost psihedelične terapije je v tem, da lahko pomaga pri tistih duševnih motnjah, kjer druga zdravila oz. oblike terapije ne učinkujejo. To je najbolj razvidno pri primeru depresije. Tretjina bolnikov je praktično neodzivna na kakršnokoli zdravljenje. Antidepresivi potrebujejo nekaj tednov, da začnejo učinkovati na posameznika, v tem času pa je ta še bolj ranljiv, saj je verjetnost samomora povečana. Glede na pojavnost depresije predstavlja nevarnost samomora resen problem. Zato je potrebno poiskati hitrejše, bolj učinkovite načine zdravljenja takih oseb. Primer snovi, ki je odprla novo področje raziskovanja je ketamin. V roku nekaj ur po uporabi nastopijo antidepresivni učinki, ki lahko trajajo tudi do dveh tednov in to celo pri tistih posameznikih, na katere prejšnje oblike psiho(farmako)terapije niso delovale.



Mehanizem delovanje ketamina je kompleksen in deluje tudi preko glutamatnih receptorjev. To daje osnovo za nadaljnje raziskovanje biokemičnih procesov, ki sodelujejo pri razpoloženju in mišljenju.

Na začetku raziskovanja psihedeličnih snovi v 1950-ih in 1960-ih niso imeli na voljo tehnologij, ki jih imamo danes – s pomočjo novih tehnologij lahko odkrivamo kompleksne procese prevajanje signala v možganih. Neposredno lahko opazujemo delovanje halucinogenov, ki nam razkrivajo interakcije nekaterih prenašalcev (npr. serotonina in glutamata ali dopamina), kar nam lajša razumevanje nekaterih duševnih stanj ali bolezni (npr. shizofrenije) in postavlja nove tarče za iskanje novih, učinkovitejših zdravil.

### 3 VIRI IN LITERATURA

Bedi, G., Hyman, D., de Wit, H. (2010). Is ecstasy an ‘empathogen’? Effects of MDMA on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1134-1140.

Bogenschutz, M. P. (2013). Studying the Effects of Classic Hallucinogens in the Treatment of Alcoholism: Rationale, Methodology, and Current Research with Psilocybin. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 17-29.

Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. A., Gómer-Jarabo, G. (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 40(3), 225-236.

Bouso, J. C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Ribeiro Barbosa, P. C., Alcázar-Córcoles, M. A., Araújo, W. S., Barbanoj, M. J., Fábregas, J. M., Riba, J. (2012). Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: A Longitudinal Study. *PloS One*, 7(8), e42421.

Canal, C. E., Morgan, D. (2012). Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Testing and Analysis*, 4(7-8), 556-576.

Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Williams, T. M., Erritzoe, D., Abbasi, N., Bargiotas, T., ... Nutt, D. J. (2012). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *The British Journal of Psychiatry*, 200, 238–244.

Doblin, R. (2002). A clinical plan for MDMA (ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): Partnering with the FDA. *Journal of Psychoactive Drugs*, 34(2), 185-94.

Duncan Jr., W. C., Zarate Jr., C. A. (2013). Ketamine, Sleep, and Depression: Current Status and New Questions. *Current Psychiatry Reports*, 15(9), 394.

Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S., Reissig, C. J. (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical Pharmacology*, 75, 17-33.

Fantegrossi, W. E., Simoneau, J., Cohen, M. S., Zimmerman, S. M., Henson, C. M., Rice, K. C., Woods, J. H. (2010). Interaction of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> Receptors in R(-)-2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine-Elicited Head Twitch Behavior in Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335(3), 728-734.

Fontanilla, D., Johannessen, M., Hajipour, A. R., Cozzi, N. V., Jackson, M. B., Ruoho, A. E. (2009). The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science*, 323(5916), 934-937.

Marić, D. Nova dognanja o uporabi psihedeličnih substanc v terapevtske in raziskovalne namene  
Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Freundenmann, R. W., Öxler, F., Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*, 101(9), 1241-1245.

Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., Vollenweider, F. X. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Modulates Cortical and Limbic Brain Activity as Measured by [H<sub>2</sub><sup>15</sup>O]-PET in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 388-395.

Gasser, P. (2011). *LSD – assisted psychotherapy in persons suffering from anxiety associated with advanced-stage life threatening diseases*. Pridobljeno s strani [http://www.maps.org/research/lsd/Gasser\\_Letter\\_27May2011.pdf](http://www.maps.org/research/lsd/Gasser_Letter_27May2011.pdf).

Geyer, M. A., Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 445-453.

Greenshaw, A. J. (2003). Neurotransmitter interactions in psychotropic drug action: beyond dopamine and serotonin. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28(4), 247-250.

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

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78.

Irwin, S. A., Iglewicz, A., Nelesen, R. A., Lo, J. Y., Carr, C. H., Romero, S. D., Lloyd, L. S. (2013). Daily Oral Ketamine for the Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care: A 28-Day Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Journal of Palliative Medicine*, 16(8), 958-965.

Johnson, M. W., Richards, W. A., Griffiths, R. R. (2008). Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603-620.

Jerome, L. (2008). D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD). Pridobljeno 12.11.2012 s strani: [http://www.maps.org/research/psilo-lsd/principal\\_investigator\\_peter\\_gasser\\_m.d.\\_with\\_co-therapist\\_barbara\\_spe/](http://www.maps.org/research/psilo-lsd/principal_investigator_peter_gasser_m.d._with_co-therapist_barbara_spe/)

Krebs, T. S., Johansen, P. Ø. (2013). Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE*, 8(8), e63972.

Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Dunaevsky, I. V., Romanova, T. N., Slavina, T. Y., Grinenko, A. Y. (2007). Single Versus Repeated Sessions of Ketamine-Assisted Psychotherapy for People with Heroin Dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 13(1), 13-19.

Marić, D. Nova dognanja o uporabi psihedeličnih substanc v terapevtske in raziskovalne namene Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Kyzar, E. J., Collins, C., Gaikwad, S., Green, J., Roth, A., Monnig, L., El-Ounsi, M., Davis, A., Freeman, A., Capezio, N., Stewart, A. M., Kalueff, A. V. (2012). Effects of hallucinogenic agents mescaline and phencyclidine on zebrafish behavior and physiology. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 37(1), 194-202.

Lapidus, K. A. B., Soleiman, L., Murrough, J. W. (2013). Novel glutamatergic drugs for the treatment of mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2013(9), 1101-1112.

Machado-Vieira, R., Salvadore, G., DiazGranados, N., Zarate Jr, C. A. (2009). Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacology & Therapeutics*, 123(2), 143-150.

MacLean, K. A., Johnson, M. W., Griffiths, R. R. (2011). Mystical Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin Lead to Increases in the Personality Domain of Openness. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1453-1461.

Martin, E. (2011). The Doors of Reception: Functionally selective receptor mosaics and the plasticity-inducing psychedelics that bind them. Pridobljeno 6.11.2012 s strani [http://www.academia.edu/2118493/The\\_Doors\\_of\\_Reception\\_Functionally\\_selective\\_receptor\\_mosaics\\_and\\_the\\_plasticity-inducing psychedelics\\_that\\_bind\\_them](http://www.academia.edu/2118493/The_Doors_of_Reception_Functionally_selective_receptor_mosaics_and_the_plasticity-inducing psychedelics_that_bind_them).

Mathew, S. J., Shah, A., Lapidus, K., Clark, C., Jarun, N., Ostermeyer, B., Murrough, J. W. (2012). Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression: Current Evidence. *CNS Drugs*, 26(3), 189-204.

Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Duncan, R. (2010). The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4), 439-452.

Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.

Naumenko, V. S., Tsybko, A. S., Bazovkina, D. V., Popova, N. K. (2011). Involvement of 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in Genetic Mechanisms of Autoregulation of Brain 5-HT System. *Molecular Biology*, 46(3), 375-380.

Neelkantan, N., Mikhaylova, A., Stewart, A. M., Arnold, R., Gjelson, V., Kondaveeti, D., Poudel, M. K., Kalueff, A. V. (2013). Perspectives on Zebrafish Models of Hallucinogenic Drugs and Related Psychotropic Compounds. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(8), 1137-1150.

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

Marić, D. Nova dognanja o uporabi psihedeličnih substanc v terapevtske in raziskovalne namene Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7, 357-364.

Reissig, C. J., Carter, L. P., Johnson, M. W., Mintzer, M. Z., Klinedinst, M. A., Griffiths, R. R. (2012). High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. *Psychopharmacology*, 223(1), 1-15.

Riba, J., Romero, S., Grasa, E., Mena, E., Carrió, I., Barabanoj, M. J. (2006). Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant. *Psychopharmacology*, 186(1), 93-98.

Saniotis, A. (2010). Evolutionary and Anthropological Approaches Towards Understanding Human Need for Psychotropic and Mood Altering Substances. *Journal of Psychoactive Drugs*, 42(4), 477-84.

dos Santos, R. G., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M. R., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Homs, R., Barabanoj, M. J., Riba, J. (2011). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219(4), 1039-1053.

Schindler, E. A. D. (2010). Behavioral and biochemical distinctions in the pharmacology of two common hallucinogens. *ProQuest Dissertations and Theses*.

Segmiller, F., Rüter, T., Linhardt, A., Padberg, F., Berger, M., Pogarell, O., Möller, H. J., Kohler, C., Schüle, C. (2013). Repeated S-Ketamine Infusions in Therapy Resistant Depression: A Case Series. *Journal of Clinical Pharmacology*, 53(9), 996-998.

Sessa, B. (2007). Is there a case for MDMA-assisted psychotherapy in the UK? *Journal of Psychopharmacology*, 21(2), 220-224.

Sewell, R. A., Halpern, J. H., Pope Jr, H. G. (2006). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*, 66, 1920-1922.

Shulgin, A. in Shulgin, A. (1991) *PiHKAL*. Berkeley: Transform Press.

Stahl, S. M. (2013). Mechanism of action of Ketamine. *CNS Spectrums*, 18, 171-174.

Thomas, G., Lucas, P., Capler, N. R., Tupper, K. W., Martin, G., (2013). Ayahuasca-Assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 30-42.

Wu, L. T., Ringwalt, C. L., Mannelli, P., Patkar, A. A. (2008). Hallucinogen use disorders among adult users of MDMA and other hallucinogens. *The American Journal on Addictions*, 17(5), 354-363.

Zarate, C., Duman, R. S., Liu, G., Sartori, S., Quiroz, J., Murck, H. (2013). New paradigms for treatment-resistant depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1292, 21-31.

Marić, D. Nova dognanja o uporabi psihedeličnih substanc v terapevtske in raziskovalne namene  
Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Zunszain, P. A., Horowitz, M. A., Cattaneo, A., Lupi, M. M., Pariante, C. M. (2013).  
Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as  
underlying mechanisms of its antidepressant properties. *Molecular Psychiatry*, 1-6.