

Psilocybin: the possibility of therapeutic use in selected mental and neurological disorders

Psylocybina – możliwości zastosowania terapeutycznego w wybranych zaburzeniach psychicznych i neurologicznych

Karolina Dydak¹, Mariola Śliwińska-Mossoń², Marzenna Bartoszewicz¹, Halina Milnerowicz²

ABSTRACT

Psilocybin is a psychoactive, low toxicity substance. It can be found in *Psilocibe* mushrooms. This substance is an agonist of serotonin receptors and affects the activity

of the central nervous system. Moreover, psilocybin demonstrates regulatory activity of certain brain areas responsible for emotions, mood, memory and learning. The aim of this paper is to present the latest research studies on the use of psilocybin in treatment of depression, addictions and cluster headaches coming from different independent research centres. The scientific articles selected present only a fraction of all the published results, yet they show that psilocybin is a substance with untapped therapeutic potential. The study focused on specific afflictions, such as drug-resistant depression and depressive symptoms in terminal diseases, nicotine and alcohol addiction, and cluster headaches. Most recent results from various independent research centres were chosen. Psilocybin is a substance that requires much research on bigger groups of patients in order to be able to fully confirm its therapeutic effects, evaluate its safety of use, and determine its long-term effects. However, it is a substance worth paying more attention to, despite the controversy it may raise as a psychedelic drug.

STRESZCZENIE

Psylocybina jest substancją psychoaktywną o niskiej toksyczności, zawartą w grzybach gatunku *Psilocybe*. Jest agonistą receptorów serotoninowych, przez co wpływa na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo psylocybina wykazuje działanie regulujące aktywność obszarów mózgu odpowiedzialnych za emocje, nastrój, pamięć i naukę. Celem pracy jest przedstawienie wyników najnowszych badań nad zastosowaniem



Received 17.09.2017

Accepted 17.01.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2 Katedra i Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

KEYWORDS

- addiction
- depression
- cluster headache
- psilocybin

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- uzależnienia
- psylocybina
- klasterowe bóle głowy

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Karolina Dydak
Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Poland
phone: 505563559, email: karolina.dydak@op.pl

psyloocybiny w leczeniu depresji, uzależnień i klastrowych bólów głowy, pochodzących z różnych, niezależnych ośrodków badawczych. Wybrane artykuły naukowe stanowią jedynie część wszystkich opublikowanych wyników, pozwalają jednak na pokazanie, że psyloocybina jest substancją o wciąż niewykorzystanym potencjale terapeutycznym. W doborze prac skupiono się na konkretnych schorzeniach, takich jak depresja lekooporna oraz objawy depresji u osób terminalnie chorych, uzależnienie od nikotyny i alkoholu oraz klastrowe bóle

głowy, a także na tym, aby przedstawione wyniki były jak najnowsze i pochodziły z różnych, niezależnych ośrodków badawczych. Psyloocybina jest substancją, która wymaga przeprowadzenia jeszcze wielu badań, na większych grupach pacjentów, aby móc w pełni potwierdzić jej terapeutyczne działanie, ocenić bezpieczeństwo stosowania i określić długoterminowe skutki działania na organizm. Niemniej jest to substancja, której warto poświęcić więcej naukowej uwagi, mimo kontrowersji, jakie może wzbudzać jako psychodysleptyk.

Psilocybin: basic information and general characteristics

Psilocybin, or 4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine, is the main psychoactive component found in *Psilocybe* mushrooms, also known as liberty caps, informally also as 'hallucinogenic mushrooms' (Jasicka-Misiak *et al.* 2006). Psilocybin is responsible for the hallucinogenic activity of psilocybin mushrooms. This substance effects changes in perception and the human perceptual processes (Rostkowska-Nadolska, Machoń 2009). 'Hallucinogenic mushrooms,' being the common name for liberty caps, is not entirely correct as psilocybin does not induce hallucinations but illusions being perceptual modifications that does not correspond to the physical reality (Leo, Chiu 1989).

Psilocybin may be taken orally and intravenously. It accumulates in liver and adrenal glands as well as in certain parts of the brain responsible for learning, memory and interpretation of events, i.e. in the neocortex; for emotion control, in the hippocampus; and for initial processing of sensory stimuli - in the thalamus (Jasicka-Misiak, Młynarz *et al.* 2006, Bojko 2016).

Psilocybin is similar to serotonin in terms of structure. Similar distances between nitrogen and oxygen atoms occur in both the molecules. Due to such similarity, psilocybin shows affinity for serotonin 5-HT₂ receptors (mainly 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C}) and takes its place in them, which affects the activity of the central nervous system (Carhart-Harris, Erritzoe 2012, González-Maeso, Weisstaub 2007, Bojko 2014). Serotonin is a neurotransmitter that regulates many processes in the body (including body temperature, blood pressure, hearing and speech); it affects the mood, emotions and sexual needs. Serotonin deficiency causes mood decline and stimulates negative behaviours, such as violence, impulsiveness, and aggression (Fisher 2004).

The effects occurring directly after psilocybin intake may be divided into three groups, i.e. negative (including anxiety and memory disorders), neutral (including optical illusions, dilated pupils and the 'halo' effect), and positive (including mood alleviation, increased creative thinking and laughter) (fig. 1) (Dyda *et al.* 2015).

Toxicity of psilocybin is negligible. Lethal dose (LD) for a human has been calculated at the level of 6 g (single intake for recreational use varies from 8 to 20 mg). Psilocybin is included in the list of narcotic drugs in the I-P group (Drug Prevention Act 2005) as a substance of no medical application and big abuse potential. Such drugs are excluded from pharmaceutical trade and may be used for scientific research purposes only (Jasicka-Misiak *et al.* 2006).

Psilocybin does not lead to physical addiction; however, as every substance or behaviour that positively affects mood and emotional state of a human, it may lead to psychological addiction (Jasicka-Misiak *et al.* 2006, Kostowski 2005, Malenka *et al.* 2009).

The purpose of this work is to overview the most recent studies on psilocybin use in therapies of various types of diseases and disorders.

Studies on psilocybin use in therapy of treatment-resistant depression

Researchers at Imperial College London conducted several studies on psilocybin efficacy in therapy of treatment-resistant depression. The inclusion criteria for volunteers' participation in the experiment were the following: severe or moderate depression episode scoring over 17 points on the Hamilton Depression Rating scale (HAM-D) and undergoing at least two therapies using various pharmaceuticals that lasted minimum 6 weeks and brought about no health improvement. The exclusion criteria were the following: psychiatric disorders in the volunteer's or their closest family members' medical case history, past suicidal attempts and mania, medical contraindications, drug addiction, alcohol addiction, pregnancy, blood phobia and fear of needles. The study consisted of a few stages: a doctor's visit during which detailed data on the study participant's disease and psychiatric and physical health was collected; functional magnetic resonance imaging (fMRI) prior to the start of the therapy and one day after the

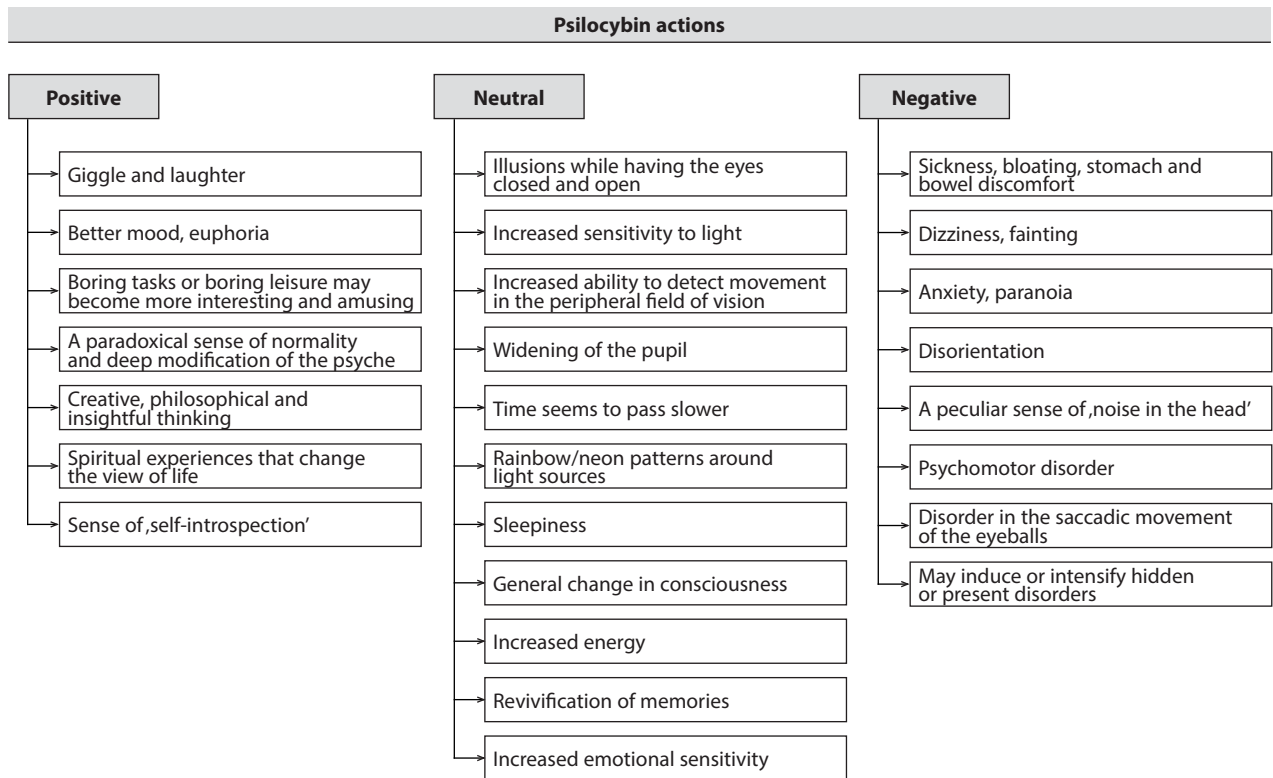


Figure 1 Psilocybin actions (Dydak *et al.* 2015)

second dose of psilocybin; preparatory session prior to psilocybin intake during which psilocybin effects were discussed and psilocybin session simulation was conducted; two psilocybin sessions during which the study participants took 10 mg (session one) and 25 mg (session two) of psilocybin. In between the psilocybin sessions, there was a seven-day break. The study participants were tested for alcohol and drugs content in urine and exhaled air prior to psilocybin application. During the psilocybin sessions, such parameters as arterial blood pressure and pulse were monitored. In the course of the experiment, the study participants filled in questionnaires at the following times: during psilocybin sessions, after fMRI, a day after the first dose of psilocybin, and a week, 2 weeks, 3 weeks, 5 weeks, and 3 months after the intake of the second dose of psilocybin (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b).

The study was conducted along various paths, using brain activity imaging methods as well as tests towards volunteers' mental health assessment. Each of the experiments presented below ran an identical course; an identical participant recruitment scheme was used and identical doses of the tested substance were applied. The focus was not only on study participants' subjective feelings and subjective health improvement assessment, but also on the changes occurring in the brain resulting from the tested therapy and on the long-term psilocybin effects on the study participants' mental condition

(Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b, Carhart-Harris, Roseman 2017, Watts 2017).

One of the purposes of the study was to check the safety of psilocybin application in individuals with depression, to optimise the psilocybin application procedure and test psilocybin potential in reducing the depressive symptoms, up until remission is achieved. The treatment group consisted of 12 persons, 9 out of which met the criteria of serious or very serious depression (30 or more points on the Beck Depression Inventory scale), and the remaining 3 persons – for moderate depression (19–29 points on the BDI scale).

Eleven out of 12 persons underwent psychotherapy in the past. Psilocybin effects were well tolerated by patients. In the course of the whole experiment, no severe side effects occurred and no medical intervention was needed. Minor side effects were reported, i.e. mild, transient anxiety (12 persons), transient disorientation and thought disturbances (9 persons), sickness (4 persons), and headaches (4 persons). Mild and transient paranoia was reported in one study participant and another one consulted a psychiatrist due to aggravation of the symptoms of the disease. No long-term psychotic symptoms were observed in any of the patients. The results of the tests (BDI; Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) and State-Trait Anxiety Inventory, STAI-T) prior to the application of the first dose of psilocybin did not differ considerably from the results

of the tests carried out on participants' admission to the study; whereas the tests (HAM-D, QIDS and STAI-T) carried out one day after application of the second dose of psilocybin proved reduction in the depressive symptoms. The comparison of QIDS results of tests conducted in the course of the whole experiment demonstrated a considerable reduction in participants' depressive symptoms. The most prominent improvement was recorded between the first and third week; however, after three months, the results continued to indicate a considerable disappearance of depressive symptoms. The comparison of the results of the remaining tests carried out prior to psilocybin application and a week (BDI, STAI-T, Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS, HAM-D, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS and Global Assessment of Functioning, GAF) and 3 months (BDI, STAI-T, SHAPS) after application of a higher dose of psilocybin indicates health improvement in the study participants as well.

In accordance with the standard criteria of remission assessment (9 or fewer points on the BDI scale), 8 out of 12 participants achieved full remission of the disease in the first week after an intake of the second dose of psilocybin; 7 out of 12 met the criteria for response to treatment (50% drop on the BDI scale) after three months from application of the second dose of psilocybin, where 5 participants still remained in remission of the disease. Cumulative tests results are presented in Table 1 (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b).

Table 1. Mean score of cumulative scores from tests carried out during trials on psilocybin efficacy in reducing depressive symptoms (own work based on Carhart-Harris RL., Bolstridge M., 2016a and 2016b).

The presently published findings refer to a 12-person treatment group; however, the experiment was conducted on a bigger group of 20 persons. The full analysis is being prepared (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b, Carhart-Harris, Roseman 2017, Watts, Day 2017).

Another purpose of the experiment was to check changes in brain activity induced by psilocybin as well as to study the relationship between clinical changes and changes in imaging examinations. To this end, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used. Imaging examinations were carried out prior to psilocybin application and one day after application of the second dose. Arterial Spin Labelling (ASL) was conducted, which allowed to monitor Cerebral Blood Flow (CBF) as well as to conduct measurement of Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Resting-State Functional Connectivity (RSFC).

The imaging examination completed prior to the application of the tested substance constituted the base data against which subsequent imaging findings were compared. The purpose of the fMRI examination one day after application of the second dose of the tested substance was to record brain activity changes during the introspective phase called the 'after-glow' – it lasts up to several days after an intake of a psychedelic drug and is characterised by increased energy, good mood, and unwillingness to take stimulants (Pahnke *et al.* 1970). To define the clinical state of the participants, QIDS questionnaires were used prior to psilocybin application, one day and 5 weeks after the second dose of psilocybin. The treatment group consisted of 19 persons. All the persons qualified for the study underwent two imaging examinations, but due to shaking during the examination and/or emergence of artefacts, it was necessary to reduce the size of the group to 16 persons (ASL) and 15 persons (BOLD). The QIDS test results were compared to the first and second scans, and to the score achieved on qualification to the study as well as to the score after 5 weeks from application of the second dose of psilocybin. The tests results are presented in Table 2.

All the 19 participants exhibited reduction in depressive symptoms (according to the QIDS tests), and 12 persons met the criteria for the treatment response after a week of therapy, whereas after 5 weeks from the second

Table 1 Mean score of cumulative scores from tests conducted during psilocybin efficacy trials in reducing depressive symptoms (own work based on Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b)

	Initially	1 week	2 weeks	3 weeks	5 weeks	3 weeks
QIDS	19.2 (SD = 2.0)	7.4 (SD = 4.9)	6.3 (SD = 4.6)	6.4 (SD = 5.1)	8.2 (SD = 5.4)	10.0 (SD = 6.0)
BDI	33.7 (SD = 7.1)	8.7 (SD = 8.4)	–	–	–	15.2 (SD = 11.0)
STAI-T	70.1 (SD = 5.8)	40.6 (SD = 14.2)	–	–	–	54.8 (SD = 14.5)
SHAPS	7.5 (SD = 3.7)	1.4 (SD = 2.7)	–	–	–	2.8 (SD = 3.7)
HAM-D	21.4 (SD = 4.5)	7.4 (SD = 6.9)	–	–	–	–
MADRS	31.0 (SD = 5.0)	9.7 (SD = 9.8)	–	–	–	–
GAF	50.3 (SD = 9.2)	77.7 (SD = 13.0)	–	–	–	–

dose of psilocybin, 18 persons revealed reduction in the symptoms of the disease, and 9 participants continued to meet the criteria for the treatment response. Less intensive CBF was observed in certain brain areas (in the left Heschl's gyrus, left prefrontal gyrus, left temporal plane, superior temporal gyrus, left amygdala, right supramarginal gyrus, and right parietal operculum).

Table 2 Difference in scores from QIDS tests performed during qualification, 1 day and 5 weeks after psilocybin intake and after two imaging examinations. A – difference in QIDS score between the result after the first imaging examination and the result after the second imaging examination. B – difference in QIDS score between the result achieved in the qualification for the study and the result after 5 weeks from the second dose of psilocybin (own work, based on Carhart-Harris, Roseman 2017)

	A	B
ASL	-8.1 (SD = 6.0)	-8.0 (SD = 5.1)
BOLD	-7.3 (SD = 5.3)	-8.2 (SD = 5.2)

The relationship between blood flow reduction in the amygdala and depressive symptoms were observed. However, no significant relationship was found while comparing the total cerebral blood flow in persons who met the criteria for treatment response after five weeks of treatment and those who failed to meet them. When analysing BOLD imaging data and considering previous studies (Drevets, Videen 1992, Rive, van Rooijen 2013, Dunlop, Mayberg 2014), the following areas were taken into account:

- 1) subgenual anterior cingulate cortex (sgACC);
- 2) ventromedial prefrontal cortex (vmPFC);
- 3) bilateral amygdala;
- 4) bilateral parahippocampus (PH).

The analysis of the RSFC results for sgACC demonstrated a rise in the activity after treatment, however, no significant correlation with depressive symptoms reduction between the first and second scans and the treatment response after 5 weeks from therapy completion was found. A rise in the vmPFC activity and a drop in the PH activity after treatment were also observed, which did not correlate with reduction in depressive symptoms between the first and second scans, but corresponded with treatment response after 5 weeks from therapy completion. Study participants who met treatment response criteria demonstrated a higher rise in the vmPFC activity and a more pronounced drop in the PH activity than the participants who did not meet those criteria. The activity of the amygdala remained significantly unchanged after the test substance intake (Carhart-Harris, Roseman 2017).

As part of the experiment extension, based on previous studies (Griffiths, Johnson 2016, Ross, Bossis 2016, Griffiths, Johnson 2011), the relationship between intensive psychedelic sensations (defined as 'peak' or 'mystical') and brain activity, as well as the possibility of sustainable change were researched. Five-Dimension

Altered States of Consciousness (5D-ASC) and its component – subscale Oceanic Boundlessness (OB) – were used to evaluate the psychedelic experiences. To analyse the RSFC, the perihippocampal area described in previous studies as being significant for psychedelic phenomena (Carhart-Harris, Muthukumaraswamy 2016) was chosen. A negative correlation was observed between the OB score and the changes in the RSFC of such regions as precuneus, frontal field, insular cortex, lenticular nucleus putamen, and the amygdala. The study participants with the highest OB score demonstrated the biggest drop in the RSFC activity while persons with a low OB score demonstrated an increase in the RSFC activity. The authors of the experiment signalise, however, that a study on such relationships should be approached with caution as their findings stand in opposition to the results obtained in the main part of the experiment – where activity of the perihippocampal areas diminishes with no exceptions (Carhart-Harris, Roseman 2017).

The conducted experiment allowed to close the gap in previous knowledge on changes in the brain induced by psilocybin. Until recently, the focus was on changes in the brain occurring at the peak of activity of psychedelic substances, and no studies were performed to check its activity after cessation of activity of psychedelic substances. The results obtained one day after application of the second dose of psilocybin differed considerably from the results obtained in the previous studies at the peak of psilocybin activity (Carhart-Harris, Roseman 2017). The current studies showed a bilateral drop in the CBF, which confirms data from previous studies (Carhart-Harris, Erritzoe 2012, Lewis, Preller 2017); however, other studies report a rise in the CBF (Vollenweider, Leenders 1997). The authors report that the bilateral drop in the CBF in the temporal cortex may indicate repair activities occurring in the brain. They base their claim on studies that reported an increased CBF in persons with affective disorders (Drevets, Videen 1992, Coombs, Loggia 2014, Abercrombie, Schaefer 1998). A similar discrepancy occurs while specifying the activity of the default mode network (DMN) (Carhart-Harris, Roseman 2017). Previous studies report a drop in the DMN functionality effected by psilocybin (Carhart-Harris, Erritzoe 2012) and suggest that the rise in the DMN activity may be a marker of depressive thoughts and low mood (Hamilton, Farmer 2015, Berman, Peltier 2011). This stands in opposition to the rise in the DMN activity after psilocybin intake observed in the current experiment, which did not relate to aggravation of depressive symptoms. The authors point out that literature does not link the rise in the DMN activity to the occurrence of depression. They give an example of the praecuneal DMN area, which demonstrates a lower activity in persons with depression in comparison with persons in good health and persons after an effective electroconvulsive therapy (Carhart-Harris, Roseman 2017, Mulders, van Eijndhoven 2016, Zhu, Wang 2012).

They explain that the DMN activity in persons with depression is heavily reduced during the peak of psilocybin activity (or, for example, electroconvulsive therapy), and once the peak is off, it increases or gets 'normalised' to a similar level of that found in healthy individuals, and is accompanied by mood improvement.

The process was compared to a reset mechanism, where a strong disintegration of activity enables system reintegration along with resumption of its normal functioning. Undeniably, the lowered RSFC between the perihippocampal area and the prefrontal cortex, which proved to be a predictive value for treatment response after 5 weeks from the therapy completion, is a significant discovery. The possibility to facilitate the RSFC changes in the perihippocampal area by the 'peak' and 'mystical' sensations induced by psilocybin seems to be very interesting (Carhart-Harris, Roseman 2017).

Study on psilocybin use in stress and anxiety reduction

Two groups of scientists conducted independent studies using psilocybin in a group of patients with life-threatening forms of cancers, where depressive symptoms, feeling unwell and anxiety appeared (Griffiths, Johnson *et al.* 2016, Ross, Bossis *et al.* 2016).

At the John Hopkins University in Baltimore, psilocybin was evaluated in terms of its effect on anxiety and depression in 51 patients with various types of cancers. Each of them was diagnosed with depression and/or dysthymic disorders as well as the accompanying anxiety symptoms and lowered mood (according to disorders classification of American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM - IV, 2005). The treatment group was randomly divided into two subgroups. The study included two psilocybin sessions with a double-blind trial. There was approximately a five-week break in between the sessions.

Two doses of psilocybin were used in the study: a high dose (22 or 30 mg/70 kg b.m.) and a low dose (1 or 3 mg/70 kg b.m.). During the first psilocybin session, one group took a high dose, while the other one – a low dose. During the second session, the group that previously took a low psilocybin dose now took a high dose, and *vice versa*. Data on the patients' mental state and basic examinations were carried out several times in the course of the experiment.

The study results demonstrated a decreased level of anxiety and remission of depressive symptoms in both treatment groups, to a greater degree after a higher dose of psilocybin intake. In the control study conducted after 6 months from the second psilocybin session, symptoms remission occurred in 65% participants with depression and 57% participants with anxiety disorders, whereas a positive response to treatment occurred in 78% and

83% respectively. The participants reported a substantial mental health improvement, better mood, change in attitude to life and the disease, improved relationships with close ones, increased life satisfaction. Such changes were also noticed by the participants' families and their environment (Griffiths, Johnson *et al.* 2016).

Concurrently with the Baltimore group, scientists at New York University conducted a similar trial with participation of patients with life-threatening cancers. Similarly to the study referred to above, this experiment used a double-blind trial and two psilocybin sessions. The treatment group included 29 patients with various types of 3rd and 4th stage cancers, and diagnosed with dysthymic disorders (according to DSM - IV, 2005). A psilocybin dose of 21 mg/70 kg of b.m. was applied along with a 250 mg dose of niacin. In this study, the group was also divided into two subgroups; the substances were applied interchangeably during two sessions. In between sessions, there was a seven-week break. The main parameters the study evaluated were the intensity of anxiety and depression. Additionally, subjective experiences, such as existential anxiety, quality of life, and mystical and spiritual experiences resulting from the psychedelic activity of psilocybin, were evaluated.

The study found that a single moderate dose of psilocybin combined with psychotherapy brings rapid and sustainable clinical benefits in terms of anxiety and depression reduction in patients with cancers (Ross *et al.* 2016).

Studies on psilocybin use in treatment of nicotine addiction

Pilot studies on psilocybin efficacy in therapy of nicotine addiction were conducted at the John Hopkins University in Baltimore in 2014. The purpose of the experiment was to assess the safety and efficacy of psilocybin therapy as well as, if the results were promising, to give reasons for the necessity to finance large-scale randomised trials. The treatment group consisted of 15 persons (10 men and 5 women).

Volunteers who met the following criteria were accepted to participate in the study:

- 1) smoking over 10 cigarettes a day;
- 2) good health (confirmed by medical evaluation, electrocardiography, and laboratory tests);
- 3) failure to quit smoking in the past;
- 4) willingness to quit the addiction.

The experiment lasted 15 weeks, during which patients participated in a cognitive-behavioural therapy, whose aim was to prepare them to take psilocybin and help overcome the addiction. In the 5th, 7th and 13th week into the therapy, the volunteers took 20 mg/70 kg of b.m. of psilocybin during the first session and 20 or 30 mg/70 kg of b.m. during the following sessions (the patients were free to choose the dose) (Johnson *et al.* 2014). The second and

third psilocybin sessions were extra sessions for persons who failed to quit smoking after the first session. However, the next sessions were supposed to help the smokers who quit smoking already after the first dose of psilocybin to persevere in long-term nicotine abstinence. In the latter case, additional doses of the studied substance were to strengthen and lengthen the introspective stage from several days to a dozen days so that it could cover the longest possible period after therapy completion when the risk of addiction relapse is the highest (Johnson *et al.* 2014, Pahnke *et al.* 1970, Bowen *et al.* 1970).

In the course of the whole experiment, medical intervention was unnecessary. Following each session, the participants described sensations connected with psilocybin intake. Ten of them reported moderate headache a few hours after psilocybin intake; 6 participants felt anxiety (1 person – at a high level, 5 persons – at a moderate level) (Johnson *et al.* 2014). According to the projections based on previous studies (Griffiths *et al.* 2006, Grob *et al.* 2011), from 1.5 to 2.5 hours after psilocybin intake, the patients recorded a heightened heart rate (from 51–89/min to 66–105/min) and a rise in arterial blood pressure (systolic from 105–153 mm Hg to 134–173 mm Hg, and diastolic from 55–89 mm Hg to 72–105 mm Hg). All participants completed the experiment. Twelve out of 15 underwent three psilocybin sessions; 3 persons – only two sessions. After 6 months of observation, 12 persons declared nicotine abstinence (confirmed by laboratory tests). Three of them reported smoking incidents during that period (the reported number of cigarettes: 1, 4, and 48). The remaining 3 persons were not able to persevere in abstinence, however, they successfully managed to reduce the number of cigarettes smoked daily in comparison with the period preceding the experiment (on average: from 20 to 14 cigarettes per day) (Johnson *et al.* 2014). The study participants underwent control testing also after 12 and 30 months from the first application of psilocybin. After 12 months, all the 15 participants underwent the testing. Ten of them had negative results for cigarette smoking markers (concentration of cotinine in urine and carbon monoxide in the exhaled air), while eight of them declared total nicotine abstinence. After 30 months from the first dose of psilocybin application, 12 participants entered the tests. No biological traces of smoking were found in 9 participants, out of whom seven persons declared total nicotine abstinence (Johnson, Garcia-Romeu 2017). Additional tests conducted at the same research centre and on the same group of volunteers indicate a positive effect of ‘mystical’ and spiritual experiences that accompany psilocybin intake on overcoming the addiction and persevering in abstinence (Garcia-Romeu 2015).

As the results of the abovementioned experiment suggest, psilocybin brings measurable effects in battling nicotine addiction against relatively negligible side effects. In studies on new medication to support nicotine addiction treatment, ca. 12% efficacy was achieved after

12 months from therapy. Whereas in the studies now referred to, the efficacy of psilocybin equals as much as 60% after 30 months from therapy (Hays, Ebbert 2008, Tønnesen, Tonstad 2003, Johnson, Garcia-Romeu 2017). Taking into account the scale of the phenomenon, a relatively low efficacy indicators of the currently available therapies coupled with health issues that accompany smoking and, by extension, a high mortality rate amongst addicts, it is crucial to pursue new, more effective methods and medications to treat addictions. It is therefore justified to develop clinical studies on the application of psychedelic substances, including psilocybin, as therapeutic products (Global survey on tobacco consumption by adults, 2009–2010). The study results presented above cannot unequivocally determine psilocybin efficacy in treatment of nicotine addiction as the treatment group comprised a small number of persons, no control group was included, and, what is more, the participants who entered the experiment were highly motivated to quit the addiction. Owing to that, a team of researchers at the John Hopkins University decided to conduct randomised trials on a larger treatment group and a control group, which covers nicotine addiction treatment while applying methods currently available on the pharmaceutical market. The studies are in progress (Johnson, Garcia-Romeu 2017).

Studies on psilocybin use in treatment of alcohol addiction

In 2015, studies on the effect of psilocybin in the treatment of alcohol addiction were published. The experiment was conducted by a group of researchers in New Mexico in the United States, in collaboration with scientists from Brazil. The treatment group consisted of 10 persons aged 25–65 who were confirmed to be addicted to alcohol (4 women and 6 men), selected from among seventy volunteers. The following criteria were used to recruit the study participants:

- 1) alcohol addiction confirmed in accordance with American Psychiatric Association (according to DSM – IV, 2005);
- 2) at least two incidents of alcohol consumption in the last 30 days
- 3) no ongoing alcohol addiction therapy
- 4) awareness of the addiction and willingness to enter into therapy
- 5) no medical and psychiatric contraindications to participate in the experiment (cases of schizophrenia, bipolar disorders and suicides in the family, addiction to cocaine, psychostimulants, and opioids, intake of psychostimulants in the past more than 10 times or one time during 30 days preceding the study).

The persons recruited to the study were obliged to abstain [from alcohol] for the duration of the psilocybin

session and give their written consent to participate in the experiment (Bogenschutz, Forchimes 2015).

A twelve-day treatment was carried out that comprised of two psilocybin sessions (after 4th and 8th weeks) and 12 sessions with a psychologist (4 before the first dose of psilocybin, 4 in between the doses, and 4 after the second dose of psilocybin). The patients' data was collected after 36 weeks of participation in the experiment. Directly before psilocybin application, the participants underwent tests to exclude fever, hypertension, tachycardia, presence of cocaine, psychostimulants and opioids in urine, and presence of alcohol in the exhaled air. The first dose of psilocybin equalled 0.3 mg/kg of b.m., and the second one 0.4 mg/kg of b.m. Ten participants entered the first psilocybin session, and 7 participants entered the second one, of whom one person took a lower dose again as they reported 'a full mystical experience' after the first session. Nine out of 10 persons completed all the questionnaires and tests, and completed the experiment. One person withdrew from the experiment after the first psilocybin session (Bogenschutz, Forchimes 2015).

No medical intervention was necessary in the course of the experiment, and no problems connected with the mental state were reported. Five participants reported mild headaches that lasted shorter than 24 hours, one person had sickness during the psilocybin session, one person who suffered from irritable bowel syndrome had diarrhoea during the psilocybin session, and one reported sleeplessness one night after psilocybin application. Apart from the abovementioned occurrences, no other unwanted occurrences resulting from the intake of the tested substance were reported (Bogenschutz, Forchimes 2015).

During the experiment, a decreased number of 'days of drinking' and 'days of heavy drinking' was reported. A 'day of drinking' is defined as a day when the participant drank any amount of alcohol, and 'days of heavy drinking' is defined as a day when the participant drank at least 70 g of alcohol (men) or 64 g (women).

A drop in the number of 'days of drinking' and 'days of heavy drinking' in weeks 5–12 relative to weeks 1–4 and to the state before the start of the experiment was reported. Percentage changes in the number of days when the participants drank alcohol are presented in Table 3 (Bogenschutz, Forchimes 2015).

The studies presented may be treated only as a preliminary signal informing about psilocybin activity in the area of alcohol addiction treatment. The treatment group is not numerous, no control group was taken into consideration, and the participants were controlled only for 36 weeks. Nevertheless, the obtained results place psilocybin as a potential medication to potentially help many alcohol addicts (Bogenschutz, Forchimes 2015). Currently, ongoing recruitment of candidates to an extended study on psilocybin in alcohol addiction treatment is taking place. This study includes a definitely larger treatment group (assumed number: 90 persons), control group inclusion

(90 persons, diphenhydramine application), 3 doses of psilocybin, and lengthening of the time the participants are controlled up to 54 weeks from the start of the experiment (number of clinical study: NCT02061293).

Table 3 Percentage of days when the participants drank alcohol (own work based on Bogenschutz, Forchimes 2015)

Time span	'Days of drinking'	'Days of heavy drinking'
Before the start of the experiment	40–45%	35%
Weeks 1–4	30–35%	25–30%
Weeks 5–8	10–15%	5–10%
Weeks 9–12	15–20%	10–15%
Weeks 13–24	10–15%	10–15%
Weeks 25–36	15–20%	10–15%

A study on psilocybin use in treatment of cluster headaches

In 2006 in the McLean Hospital in Belmont, Massachusetts, a study was conducted to evaluate the activity of psilocybin as an abirritant in the treatment of cluster headaches. Fifty three persons suffering from this disease who tried to alleviate the symptoms of the disease using psychedelic substances were accepted. Using online surveys and support groups, the researchers contacted a few hundred persons who suffer cluster headaches and have used psilocybin or LSD to alleviate the symptoms of the disease. Out of this numerous group, a treatment group was selected to include persons who met at least two criteria for cluster headaches in accordance with *The International Classification of Headache Disorders; ICHD-2* (ICHD-2, 2004) and agreed to copy their medical records which confirmed cluster headaches (Sewell 2006).

Finally, the treatment group was composed of 53 study participants, of whom 31 took LSD or psilocybin exclusively as an abirritant of headaches in the course of the disease, and 13 persons had taken these substances in the past for recreational purposes.

The results of the questionnaires are as follows: an intake of psilocybin during an attack of pain caused it to disappear for up to 20 minutes in the group of 32 participants with an episodic cluster headache, in 17 out of 19 persons who took psilocybin, and in one person who took LSD. The intake of psilocybin during the cluster period but not at the moment of the attack of pain caused the pain to cease in 15 out of 29 persons, and reduced pain or decreased frequency of attacks in 12 persons. LSD intake caused the pain to disappear in 5 out of 6 persons. An intake of a psychedelic substance at the time of remission caused remission to lengthen or prevented another cluster

from occurring in 19 out of 20 persons who took psilocybin, and in 4 out of 5 persons who took LSD. In the group of 21 participants with a chronic cluster pain, an intake of psilocybin during an attack of pain caused the attack to cease in 5 out of 7 participants. An intake of a psychedelic substance during a cluster period but not at the moment of the attack of pain, caused the attacks to disappear completely in 10 out of 20 persons, and it delayed the arrival of another cluster in 8 participants. Two persons took LSD, of whom one experienced lack of attacks for 10 days, while the other – for 2 months. What is interesting, 22 out of 53 participants noticed improvement after psilocybin or LSD doses that were lower than the dose constraint needed to induce symptoms in the nervous system (Sewell *et al.* 2006). Table 4 presents a summary of results.

The presented results prove that psilocybin may help to fight with cluster headaches. So far, no medication has been found which effectively disrupts the cluster period. What is more, medications used to treat cluster headaches must be taken at high doses for a long time, whereas only a single intake of a small dose of psilocybin was effective. One of the key pieces of information obtained in this study is the fact that small doses of psilocybin are sufficient to bring about a therapeutic effect, defined as doses that do not induce psychedelic effects (Sewell *et al.* 2006) (it is assumed that the dose constraint needed to induce symptoms in the nervous system jest 2.5–3 mg of psilocybin [Dydak *et al.* 2015]).

Similar surveys were carried out in Italy in 2014. A group of Italian scientists used the Internet to collect

a treatment group. Persons diagnosed with a cluster headache (the authors of the study had no access to medical records, the authenticity of the data was assumed), persons who used illegal substances to fight headache in the course of the disease and did not use the substances for recreational purposes, at least for a year before completing the questionnaire, qualified to that group. The treatment group included 54 people, of whom 29 suffered from a chronic form of the disease, and 25 from an episodic form. In 39 cases, the disease was treatment-resistant. Twenty four participants used to take illegal substances for recreational use, whereas 30 persons used them already during illness. Apart from LSD and psilocybin, the questionnaire included such substances as ergine, that is LSA (d-lysergic acid amide), cannabinoids, cocaine, and heroin. The results of the study are presented in Table 5 (Di Lorenzo *et al.* 2016).

Surveys have certain limitations (Sewell *et al.* 2006; Di Lorenzo *et al.* 2016), such as:

- 1) a retrospective character – the respondents describe events from the past so the risk of memory v must be taken into account;
- 2) online and social media recruitment involved mainly younger persons, who are more motivated to fight the disease, which may translate into false positive survey results;
- 3) lack of insightful verification of persons completing the questionnaires (especially in the case of the Italian survey) may lead to falsification of results;

Table 4 Results of a study on the efficacy of psilocybin in the treatment of cluster headaches (Sewell *et al.* 2006)

Medicine	Number of participants	Efficacy [%]	Partial efficacy [%]	No efficacy [%]
Acute treatment				
Oxygen	47	52	40	9
Triptans	45	73	18	9
Psilocybin	26	85	0	15
LSD	2	50	0	50
Prevention				
Propranolol	22	0	9	91
Lithium	20	5	40	55
Amitrypyline	25	0	16	84
Verapamil	38	5	58	37
Prednizon	36	45	14	42
Psilocybin	48	52	37	6
LSD	8	88	0	12
Extension of remission				
Psilocybin	22	91	–	9
LSD	5	80	–	20

Table 5 Results of studies on the effects of psilocybin and other illegal substances in the treatment of cluster headaches (Di Lorenzo *et al.* 2016)

Substance	Total number of participants (n)	Activity	Number of participants [%]
Cannabinoids	34	Effective	29.4
		Ineffective	55.9
		Worsening	14.7
Cocaine	13	Effective	30.8
		Ineffective	61.5
		Worsening	7.7
Heroin	8	Effective	87.5
		Ineffective	12.5
		Worsening	0
LSD	4	Effective	75
		Ineffective	25
		Worsening	0
LSA	12	Effective	75
		Ineffective	25
		Worsening	0
Psilocybin	18	Effective	77.8
		Ineffective	22.2
		Worsening	0

4) the placebo effect – the survey participants took psychoactive drugs on their own volition, knowing that they might help them, so they were aware of the treatment. However, it is worth taking into consideration the fact that cluster headaches are quite resistant to placebo (control trials showed 0% placebo response to preventive medications (Leone *et al.* 1996, Leone *et al.* 2000, Marks *et al.* 1993) and 20% to expedient medications (Sewell *et al.* 2006).

The abovementioned studies should be treated as preliminary pilot studies on the use of psychedelic substances in the treatment of cluster headaches. The very promising survey results, the low toxicity of psilocybin, and the fact that doses that are lower than those needed to achieve the psychedelic effect suffice to achieve the desired effect when applied from time to time – all these demonstrate that research studies to that end should not be abandoned.

Summary

To sum up, over the last few years many scientific experiments and clinical studies have been conducted, which proved that – despite the current classification – psilocybin is not devoid of medicinal potential (Carhart-Harris, Goodwin 2017, Act on Counteracting Drug Addiction 2005). At times, it emerges that a substance classified as illegal may prove to help in treatment-resistant diseases and disorders.

The studies presented in this work constitute only an initial stage of a long journey each substance must make in order to be classified as medicine. On account of its character, implementation of psilocybin into therapy may meet resistance from a part of society. Before that occurs, all aspects relating to the safety and efficacy as well as to the long-term effects of psilocybin use will need to undergo thorough study. ■

Psylocybina – ogólna charakterystyka i podstawowe informacje

Psylocybina, inaczej 4-fosforyloksy-N,N-dimetylotryptamina, jest głównym składnikiem psychoaktywnym występującym w grzybach z gatunku *Psilocybe*, czyli łysiczkach, potocznie nazywanych „grzybkami halucynkami”

(Jasicka-Misiak i wsp. 2006). Psylocybina odpowiada za psychodeliczne działanie grzybów *Psilocybe*. Substancja ta wpływa na zmianę percepcji i procesów poznawczych człowieka (Rostkowska Nadolska, Machoń 2009). Powszechna nazwa łysiczek, „grzybki halucynki”, jest nie do końca poprawna, ponieważ psylocybina nie wywołuje halucynacji, a jedynie iluzje będące modyfikacjami

percepcji nieudającymi rzeczywistości (Leo, Chiu 1989).

Psylocybina może być przyjmowana doustnie oraz dożylnie. W organizmie nieznacznie kumuluje się w wątrobie i nadnerczach oraz w pewnych obszarach mózgu, odpowiadających za uczenie się, pamięć i interpretację zdarzeń – kora nowa (łac. *neocortex*), kontrolę emocji – hipokamp (łac. *hippocampus*) i za wstępną obróbkę bodźców zmysłowych – wzgórze (łac. *thalamus*) (Jasicka-Misiak i wsp. 2006, Bojko 2016).

Budowa psylocybiny jest zbliżona do budowy serotoniny. W obu cząsteczkach występują również podobne odległości między atomami azotu i tlenu. To podobieństwo sprawia, że psylocybina ma powinowactwo do receptorów serotoninowych typu 5-HT₂ (głównie 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}) i zajmuje w nich jej miejsce, co wpływa na działanie ośrodkowego układu nerwowego (Carhart-Harris, Erritzoe 2012, González-Maeso, Weisstaub 2007, Bojko 2014). Serotonina jest neuroprzebieżnikiem, który reguluje wiele procesów w organizmie (m.in.: ciepłotę ciała, ciśnienie krwi, słyszenie, mowę), wpływa na nastrój, emocje i potrzeby seksualne. Niedobory serotoniny powodują spadek nastroju, wpływają stymulująco na zachowania negatywne, takie jak przemoc, impulsywność czy agresja (Fisher 2004).

Efekty występujące bezpośrednio po zażyciu psylocybiny można podzielić na trzy grupy – negatywne (m.in.: strach, bóle głowy, zaburzenia pamięci), neutralne (m.in.: iluzje optyczne, rozszerzenie źrenic, efekt „halo”) i pozytywne (m.in.: poprawa nastroju, bardziej twórcze myślenie, śmiech) (schemat 1) (Dydak i wsp. 2015).

Psylocybina jest substancją o znikomej toksyczności. Dawka śmiertelna (LD, *lethal dose*) dla człowieka została obliczona na około 6 g (ilości przyjmowane jednorazowo w celach rekreacyjnych wahają się w granicach 8–20 mg). Psylocybina widnieje w wykazie środków odurzających w grupie I-P (Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii 2005) jako substancja o braku zastosowań medycznych i o dużym potencjale nadużywania, które są wyłączone z obrotu farmaceutycznego i mogą być używane jedynie do badań naukowych (Jasicka-Misiak i wsp. 2006).

Psylocybina nie wywołuje uzależnienia fizycznego, jednak tak jak każda substancja lub zachowanie wpływające pozytywnie na nastrój i stan emocjonalny człowieka, może powodować uzależnienie psychiczne (Jasicka-Misiak i wsp. 2006, Kostowski 2005, Malenka i wsp. 2009).

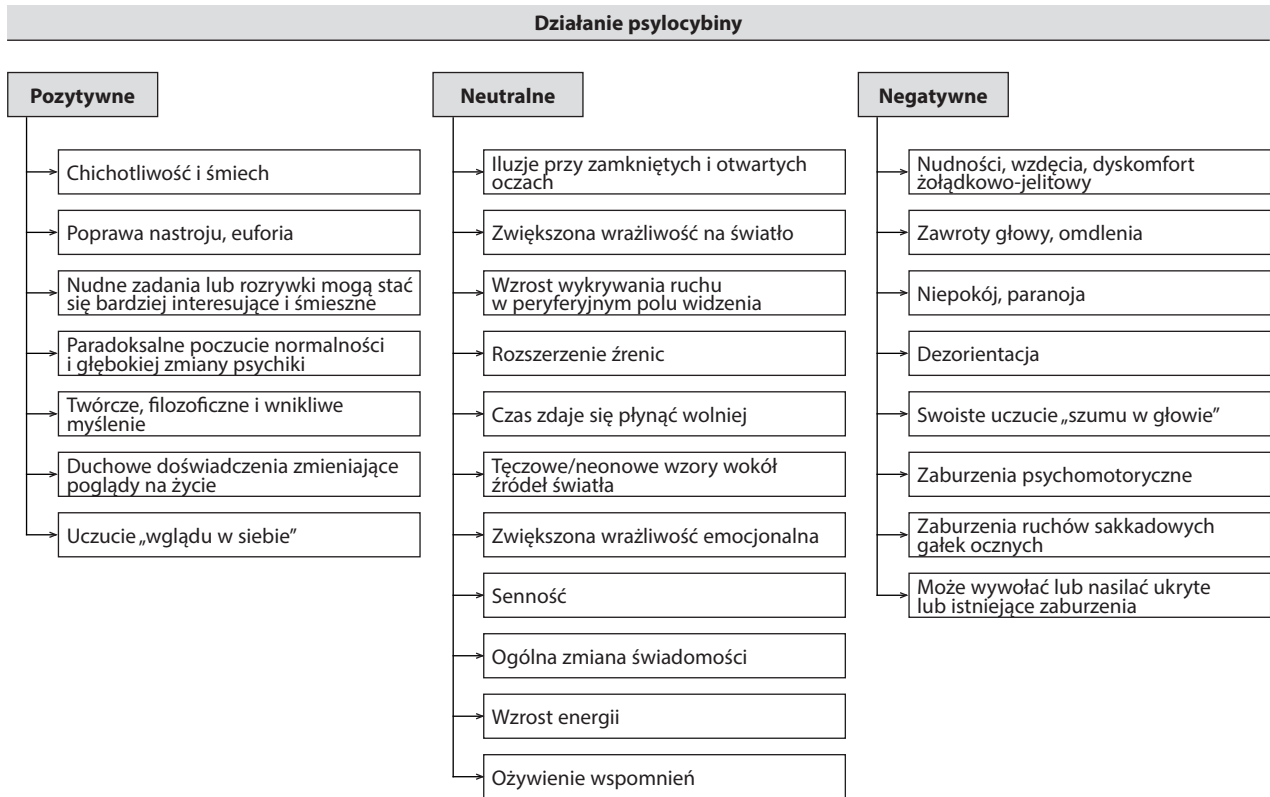
Celem pracy jest przegląd najnowszych badań nad wykorzystaniem psylocybiny w terapiach różnego rodzaju chorób i zaburzeń.

Badania nad wykorzystaniem psylocybiny w leczeniu depresji lekoopornej

Badacze z Imperial College London przeprowadzili wiele badań nad skutecznością psylocybiny w leczeniu depresji

lekoopornej. Kryteriami włączającymi ochotników do eksperymentu były: epizod depresji ciężkiej lub umiarkowanej z punktacją wyższą niż 17 punktów w skali oceny depresji Hamiltona (HAM-D, *Hamilton Depression Rating scale*) oraz przebyte co najmniej dwie terapie z wykorzystaniem różnych środków farmaceutycznych, trwające najkrócej sześć tygodni, które nie przyniosły poprawy stanu zdrowia. Kryteriami wykluczającymi były zaburzenia psychiczne w historii choroby ochotnika lub najbliższych członków rodziny, występujące w przeszłości próby samobójcze lub manie, medyczne przeciwwskazania, uzależnienie od narkotyków i alkoholu, ciąża oraz lęk przed krwią i igłami. Badanie składało się z kilku etapów: wizyty kontrolnej, podczas której zbierano od uczestnika badania szczegółowe dane dotyczące jego choroby i zdrowia psychicznego i fizycznego; badania funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*) przed rozpoczęciem terapii oraz dzień po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny; sesji przygotowawczej przed podaniem psylocybiny, podczas której omawiano skutki działania psylocybiny i przeprowadzano symulację sesji psylocybinowej; dwóch sesji psylocybinowych, podczas których podawano uczestnikom psylocybinę w dawkach 10 mg (pierwsza sesja) i 25 mg (druga sesja). Między sesjami psylocybinowymi było siedem dni przerwy. Przed podaniem psylocybiny sprawdzano, czy uczestnicy nie są pod wpływem alkoholu i narkotyków (badania moczu i wydychanego powietrza). W trakcie sesji psylocybinowych monitorowano parametry, takie jak ciśnienie krwi tętniczej i puls. Uczestnicy w trakcie doświadczenia wypełniali kwestionariusze: w trakcie sesji psylocybinowych, po badaniu fMRI, dzień po przyjęciu pierwszej dawki psylocybiny oraz tydzień, dwa tygodnie, trzy tygodnie, pięć tygodni i trzy miesiące po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b). Badania przeprowadzono wielotorowo, wykorzystując metody obrazowe do badań zmian aktywności mózgu oraz testy służące ocenie stanu psychicznego ochotników. Każde z poniżej przedstawionych doświadczeń miało taki sam przebieg, korzystano z tego samego schematu rekrutacji uczestników i takich samych dawek substancji badanej. Skupiono się nie tylko na subiektywnych odczuciach uczestników badania i odczuwanej przez nich poprawie stanu zdrowia, ale również na zmianach zachodzących w mózgu na skutek testowanej terapii i na długoterminowych skutkach działania psylocybiny na stan psychiczny uczestników doświadczenia (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b, Carhart-Harris, Roseman 2017, Watts, Day 2017).

Jednym z celów przeprowadzonych badań było sprawdzenie bezpieczeństwa stosowania psylocybiny u osób z depresją, zoptymalizowanie procedury podania psylocybiny oraz przetestowanie jej potencjału w redukowaniu objawów tej choroby aż do osiągnięcia remisji. Grupa badana wynosiła 12 osób. Dziewięć spośród 12 osób w momencie przyjęcia do badania spełniało



Schemat 1 Działanie psylocybiny (Dydak i wsp. 2015)

kryteria dla ciężkiej lub bardzo ciężkiej depresji (30 lub więcej punktów w skali depresji Becka [BDI, *Beck Depression Inventory*]), a trzy pozostałe osoby – dla depresji umiarkowanej (19–29 punktów w skali BDI). W przeszłości 11 spośród 12 osób korzystało z psychoterapii. Efekty działania psylocybiny były dobrze tolerowane przez pacjentów, w trakcie całego doświadczenia nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane, nie była potrzebna interwencja medyczna. Zanotowano słabo nasilone efekty uboczne, takie jak: łagodne, przemijające poczucie lęku (u 12 osób), przemijające uczucie dezorientacji i zaburzenia myślenia (u 9 osób), nudności (u 4 osób) i bóle głowy (u 4 osób). U jednego z uczestników badania wystąpiły objawy łagodnej i przejściowej paranoi i jeden z uczestników kontaktował się z psychiatrą ze względu na nasilenie objawów choroby. Nie zaobserwowano długotrwałych objawów psychotycznych u żadnego z pacjentów. Wyniki testów (BDI; Szybkiego wykazu objawów depresyjnych, *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* – QIDS i Inwentarza Stanu i Cech Lęku, *State-Trait Anxiety Inventory* – STAI-T) przed podaniem pierwszej dawki psylocybiny nie różniły się istotnie od wyników tych testów wykonanych w momencie przyjęcia uczestników do badania, natomiast testy (HAM-D, QIDS i STAI-T) wykonane dzień po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny wykazały redukcję objawów depresji. Porównanie wyników testu QIDS wykonanych na przestrzeni całego eksperymentu wykazało

u uczestników znaczną redukcję objawów depresji. Największą poprawę zanotowano między pierwszym a trzecim tygodniem, jednak po trzech miesiącach wyniki wciąż wskazywały na znaczne ustąpienie objawów depresji. Porównanie wyników pozostałych testów wykonanych przed przyjęciem psylocybiny oraz tydzień (BDI, STAI-T, skala Snaitha-Hamiltona do oceny anhedonii, *Snaith-Hamilton Pleasure Scale* – SHAPS, HAM-D, Skala Depresji Montgomery-Asberg, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* – MADRS i skala ogólnej oceny funkcjonowania, *Global Assessment of Functioning* – GAF) i trzy miesiące (BDI, STAI-T, SHAPS) po podaniu wyższej dawki psylocybiny również wskazuje na poprawę stanu zdrowia uczestników eksperymentu. Zgodnie ze standardowymi kryteriami oceny remisji (9 lub mniej punktów w skali BDI), ośmiu z 12 uczestników badania osiągnęło pełną remisję choroby w pierwszym tygodniu po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny, siedmiu z 12 uczestników spełniało kryteria odpowiedzi na leczenie (50% spadek punktacji w skali BDI) po trzech miesiącach od przyjęcia drugiej dawki psylocybiny, z czego pięciu uczestników pozostawało wciąż w fazie remisji choroby. Wyniki testów przedstawiono zbiorczo w tabeli 1 (Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b).

Aktualnie opublikowane wyniki obejmują 12-osobową grupę badaną, natomiast doświadczenie przeprowadzono na grupie poszerzonej do 20 osób. Pełna analiza wyników jest w trakcie przygotowań (Carhart-Harris,

Tabela 1 Średnie wyniki punktacji zbiorczej z testów przeprowadzanych w trakcie trwania badań nad skutecznością psylocybiny w redukowaniu objawów depresji (opracowanie własne na podstawie Carhart-Harris, Bolstridge 2016a, 2016b)

	Wyjściowo	1 tydzień	2 tygodnie	3 tygodnie	5 tygodni	3 miesiące
QIDS	19,2 (SD = 2,0)	7,4 (SD = 4,9)	6,3 (SD = 4,6)	6,4 (SD = 5,1)	8,2 (SD = 5,4)	10,0 (SD = 6,0)
BDI	33,7 (SD = 7,1)	8,7 (SD = 8,4)	–	–	–	15,2 (SD = 11,0)
STAI-T	70,1 (SD = 5,8)	40,6 (SD = 14,2)	–	–	–	54,8 (SD = 14,5)
SHAPS	7,5 (SD = 3,7)	1,4 (SD = 2,7)	–	–	–	2,8 (SD = 3,7)
HAM-D	21,4 (SD = 4,5)	7,4 (SD = 6,9)	–	–	–	–
MADRS	31,0 (SD = 5,0)	9,7 (SD = 9,8)	–	–	–	–
GAF	50,3 (SD = 9,2)	77,7 (SD = 13,0)	–	–	–	–

Bolstridge 2016a, 2016b; Carhart-Harris, Roseman 2017; Watts, Day 2017).

Kolejnym celem doświadczenia było sprawdzenie zmian aktywności mózgu pod wpływem działania psylocybiny i zbadanie zależności między zmianami klinicznymi a zmianami w badaniach obrazowych. Wykorzystano w tym celu funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI). Badania obrazowe przeprowadzono przed podaniem psylocybiny oraz dzień po podaniu jej drugiej dawki. Wykonano pomiary znakowania spinów wodorów cząsteczek wody krwinek krwi tętniczej (ASL, *Arterial Spin Labelling*), co pozwoliło na monitorowanie mózgowego przepływu krwi (CBF, *Cerebral Blood Flow*) oraz pomiary zależnego od poziomu utlenowania krwi (BOLD, *Blood Oxygen Level Dependent*) spoczynkowego stanu sieci połączeń czynnościowych (RSFC, *Resting-State Functional Connectivity*). Obrazowanie wykonane przed podaniem substancji badanej stanowiło dane bazowe, do których porównywano wyniki kolejnego obrazowania. Wykonanie badania fMRI dzień po przyjęciu drugiej dawki substancji badanej miało na celu uchwycenie zmian aktywności mózgu podczas fazy introspektywnej (w języku angielskim określana mianem *after-glow*, trwa do kilku dni po przyjęciu środka psychodelicznego i charakteryzuje się wzmożoną energią, dobrym nastrojem i niechęcią do przyjmowania używek [Pahnke i wsp. 1970]). Do określenia stanu klinicznego uczestników badania wykorzystano kwestionariusze QIDS, które przeprowadzono przed podaniem psylocybiny, dzień i pięć tygodni po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny. Grupę badaną stanowiło 19 osób. Wszystkie zakwalifikowane do badania osoby przeszły dwa badania obrazowe, ale w wyniku poruszenia podczas badania i/lub pojawienia się artefaktów, grupa badana musiała zostać pomniejszona do 16 (ASL) i 15 (BOLD) osób. Wyniki testów QIDS porównywano między skanem pierwszym a drugim i pomiędzy punktacją osiągniętą przy kwalifikacji do badania a punktacją po

pięciu tygodniach od podania drugiej dawki psylocybiny. Wyniki testów przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Różnica w punktacji z testów QIDS wykonywanych podczas kwalifikacji, dzień i pięć tygodni po przyjęciu psylocybiny oraz po dwóch badaniach obrazowych. A – różnica w punktacji QIDS pomiędzy wynikiem po pierwszym badaniu obrazowym a wynikiem po drugim badaniu obrazowym. B – różnica w punktacji QIDS pomiędzy wynikiem osiągniętym przy kwalifikacji do badania a wynikiem po pięciu tygodniach od podania drugiej dawki psylocybiny (opracowanie własne, na podstawie Carhart-Harris, Roseman 2017)

	A	B
ASL	-8,1 (SD = 6,0)	-8,0 (SD = 5,1)
BOLD	-7,3 (SD = 5,3)	-8,2 (SD = 5,2)

Spośród 19 uczestników badania u wszystkich widoczna była redukcja objawów depresji (wg testów QIDS), a 12 osób spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie po tygodniu terapii, natomiast po pięciu tygodniach od przyjęcia drugiej dawki psylocybiny 18 osób przejawiało redukcję objawów choroby, a dziewięciu uczestników wciąż spełniało kryteria odpowiedzi na leczenie. Monitorując CBF, zaobserwowano jego zmniejszenie w niektórych obszarach mózgu (w lewym zakręcie Heschla, lewym zakręcie przedśrodkowym, lewej płaszczyźnie skroniowej, zakręcie skroniowym górnym, lewej części ciała migdałowatego, prawym zakręcie nadbrzeżnym i w prawym wieczku ciemieniowym). Stwierdzono zależność między redukcją przepływu krwi w ciele migdałowatym a ustąpieniem objawów depresji, natomiast porównując całościowy przepływ krwi przez mózg między osobami, które po pięciu tygodniach po leczeniu spełniały kryteria odpowiedzi na leczenie, a tymi, które ich nie spełniały, nie wykazano istotnej zależności. Analizując dane pochodzące z obrazowania BOLD, sugerując się wcześniejszymi badaniami (Drevets, Videen 1992, Rive, van Rooijen 2013, Dunlop, Mayberg 2014), wzięto pod uwagę obszary, takie jak:

- 1) podkolankowa przednia część zakrętu obręczy (sgACC, *subgenual anterior cingulate cortex*);
- 2) brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa (vmPFC, *ventromedial prefrontal cortex*);
- 3) obustronne ciało migdałowate (*bilateral amygdala*);
- 4) obustronna okolica okołohipokampalna (PH, *bilateral parahippocampus*).

Analiza wyników RSFC dla sgACC wykazała wzrost aktywności po leczeniu, jednak bez istotnej korelacji z redukcją objawów depresji między skanami pierwszym a drugim i z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie po pięciu tygodniach od zakończenia terapii. Zaobserwowano również wzrost aktywności vmPFC i spadek aktywności PH po leczeniu, co nie korelowało z redukcją objawów depresji między skanami pierwszym a drugim, ale korespondowało z odpowiedzią na leczenie po pięciu tygodniach od zakończenia terapii. U uczestników badania, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie, aktywność vmPFC wzrosła w większym stopniu, a aktywność PH zmalała w większym stopniu niż u uczestników, którzy tych kryteriów nie spełniali. Aktywność ciała migdałowatego nie zmieniła się znacząco po przyjęciu substancji badanej (Carhart-Harris, Roseman 2017).

W ramach poszerzenia eksperymentu, opierając się na wcześniejszych badaniach (Griffiths, Johnson 2016, Ross, Bossis 2016, Griffiths, Johnson 2011), sprawdzono, czy istnieje zależność między wystąpieniem silnych doznań psychodelicznych (określanych jako „szczytowe” lub „mistyczne”) a aktywnością mózgu i czy pod ich wpływem jest możliwa trwała jej zmiana. Do oceny doświadczeń psychodelicznych wykorzystano 5-Wymiarowy Profil Odmiennych Stanów Świadomości (5D-ASC, *5-Dimensions Altered States of Consciousness*) i jego składową – podskale „oceaniczną bezmierność” (OB, *Oceanic Boundlessness*). Do analizy RSFC wybrano okolicę okołohipokampalną, która została opisana we wcześniejszych pracach jako istotna dla zjawisk psychodelicznych (Carhart-Harris, Muthukumaraswamy 2016). Zaobserwowano ujemną korelację między punktacją OB a zmianami w RSFC takich regionów, jak: przedklinek, pole czołowe, wyspa, skorupa jądra soczewkowatego i ciało migdałowate. Uczestnicy badania z najwyższą punktacją skali OB wykazywali największy spadek aktywności w analizie RSFC, a osoby z niską punktacją OB wykazują wzrost aktywności RSFC. Autorzy doświadczenia sygnalizują jednak, że badania nad tymi zależnościami należy traktować z ostrożnością, ze względu na to, że uzyskane przez nich wyniki stoją w sprzeczności do wyniku uzyskanego w głównej części eksperymentu – tam aktywność regionów okołohipokampalnych maleje bez wyjątków (Carhart-Harris, Roseman 2017).

Przeprowadzone doświadczenie pozwoliło na uzupełnienie luki w dotychczasowej wiedzy na temat zmian w mózgu zachodzących pod wpływem psylocybiny. Dotychczas skupiano się na zmianach aktywności mózgu podczas szczytu działania substancji psychodelicznych, nie sprawdzano zaś jego aktywności po ustaniu działania

psychodelicznej substancji. Wyniki uzyskane dzień po podaniu drugiej dawki psylocybiny różniły się znacząco od wyników uzyskanych we wcześniejszych badaniach, w szczytowym momencie działania psylocybiny (Carhart-Harris, Roseman 2017). Aktualne badania wykazały obustronny spadek CBF, co zgadza się z doniesieniami z wcześniejszych badań (Carhart-Harris, Erritzoe 2012, Lewis, Preller 2017), niemniej jednak są prace, w których raportowano wzrost CBF (Vollenweider, Leenders 1997). Autorzy stwierdzają, że obustronny spadek CBF w korze skroniowej może być wskaźnikiem działań naprawczych w mózgu. Swoją opinię opierają na badaniach, które wykazały podwyższony CBF u osób z zaburzeniami afektywnymi (Drevets i wsp. 1992, Coombs, Loggia 2014, Abercrombie, Schaefer 1998). Podobna rozbieżność występuje przy określeniu działania sieci aktywności bazowej (DMN, *Default Mode Network*) (Carhart-Harris, Roseman 2017). Poprzednie badania donoszą o spadku funkcjonalności działania DMN pod wpływem psylocybiny (Carhart-Harris, Erritzoe 2012) i sugerują, że wzrost aktywności DMN może być markerem depresyjnych myśli i obniżenia nastroju (Hamilton, Farmer 2015, Berman, Peltier 2011). Stoi to w opozycji do zaobserwowanego w bieżącym doświadczeniu wzrostu aktywności DMN po zażyciu psylocybiny, który nie wiązał się z pogłębieniem objawów depresji. Autorzy sygnalizują, że wzrost aktywności DMN nie jest w literaturze łączony z wystąpieniem depresji. Podają przykład okolicy przedklinekowej DMN, która wykazuje niższą aktywność u osób z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi i osobami po skutecznej terapii elektrowstrząsowej (Carhart-Harris, Roseman 2017, Mulders, van Eijndhoven 2016, Zhu, Wang 2012). Tłumaczą oni, że aktywność DMN u osób cierpiących na depresję jest silnie obniżona w trakcie szczytowego działania psylocybiny (lub np. terapii elektrowstrząsowej), a po ustąpieniu szczytu wzrasta, lub się „normalizuje” do poziomu zbliżonego do zdrowych ludzi z towarzyszącą temu poprawą nastroju. Proces ten porównano z mechanizmem resetowania, gdzie silna dezintegracja działania umożliwiła późniejszą reintegrację systemu i przywrócenie jego normalnego funkcjonowania. Niewątpliwie istotnym odkryciem jest zmniejszenie RSFC pomiędzy okolicą okołohipokampalną a korą przedczołową, co okazało się wartością predykcyjną dla odpowiedzi na leczenie po pięciu tygodniach od zakończenia terapii. Ciekawym zagadnieniem jest możliwość pośredniczenia w zmianach RSFC w okolicy okołohipokampalnej przez wywoływane psylocybiną doznania „szczytowe” i „mistyczne” (Carhart-Harris, Roseman 2017).

Badania nad wykorzystaniem psylocybiny w redukowaniu poziomu stresu i niepokoju

Dwie grupy naukowców przeprowadziły niezależne badania z wykorzystaniem psylocybiny w grupie pacjentów

cierpiących z powodu nieuleczalnych postaci nowotworów, u których wystąpiły objawy depresji, złego samopoczucia psychicznego i lęki (Griffiths i wsp. 2016, Ross i wsp. 2016).

Na Uniwersytecie Johna Hopkinsa w Baltimore oceniono wpływ psylocybin na uczucie lęku i występowanie depresji u 51 pacjentów chorych na różne typy nowotworów. U każdego z badanych zdiagnozowano, depresję i/lub zaburzenia dystymiczne oraz towarzyszące tym stanom objawy lękowe i obniżonego nastroju (wg klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM – IV, 2005). Grupa badana została losowo podzielona na dwie podgrupy. Badanie obejmowało dwie sesje psylocybinowe z podwójną ślepą próbą. Pomiędzy sesjami było około pięć tygodni przerwy. W badaniu wykorzystano dwie dawki psylocybin: wysoką (22 lub 30 mg/70 kg m.c.) i niską (1 lub 3 mg/70 kg m.c.). W trakcie pierwszej sesji psylocybinowej jednej grupie podano dawkę wysoką, a drugiej – dawkę niską. W trakcie drugiej sesji grupie, która wcześniej przyjęła niską dawkę psylocybin, podano wysoką i odwrotnie. Dane o stanie psychicznym i podstawowe badania pacjentów były wykonywane kilkakrotnie w trakcie trwania eksperymentu.

Wyniki badania wskazały na obniżenie poczucia lęku i ustąpienie objawów depresji u obu podgrup badanych, w większym stopniu po zażyciu wyższej dawki psylocybin. W badaniu kontrolnym wykonanym po sześciu miesiącach od drugiej sesji psylocybinowej wykazano, że remisja objawów nastąpiła u 65% badanych z depresją i 57% badanych z zaburzeniami lękowymi, natomiast pozytywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u odpowiednio: 78% i 83% uczestników badania. Badani zgłaszali znaczną poprawę stanu psychicznego, lepsze samopoczucie, zmianę postawy wobec życia i swojej choroby, polepszenie relacji z bliskimi, zwiększenie satysfakcji z życia. Te zmiany były też zauważane przez rodziny i otoczenie pacjentów (Griffiths i wsp. 2016).

Naukowcy z Uniwersytetu w Nowym Jorku, praktycznie w tym samym czasie co grupa z Baltimore, przeprowadzili podobne badania, również z udziałem pacjentów z terminalnymi postaciami nowotworów. Eksperyment, podobnie jak omówiony wcześniej, zakładał badania z podwójnie ślepą próbą i dwie sesje psylocybinowe. Grupę badaną stanowiło 29 pacjentów z różnymi typami nowotworów w III lub IV stadium zaawansowania i ze zdiagnozowanymi zaburzeniami dystymicznymi (wg DSM – IV, 2005). Wykorzystano dawkę psylocybin równą 21 mg/70 kg m.c. i dawkę niacyny wynoszącą 250 mg. W tym doświadczeniu również podzielono grupę badaną na dwie podgrupy i podawano obie substancje zamiennie podczas dwóch sesji. Między sesjami było siedem tygodni przerwy. Głównymi parametrami ocenianymi w badaniu było nasilenie lęku i depresji. Dodatkowo oceniano doświadczenia subiektywne, takie jak, na przykład poziom niepokoju egzystencjalnego, jakość życia oraz przeżycia

mistyczne i duchowe, będące wynikiem działania psychodelicznego psylocybin.

Wyniki badania wykazały, że pojedyncza, umiarkowana dawka psylocybin, w połączeniu z psychoterapią, powoduje szybkie i trwałe korzyści kliniczne w zakresie zmniejszenia lęku i depresji u pacjentów chorych na nowotwory (Ross i wsp. 2016).

Badania nad wykorzystaniem psylocybin w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Pilotażowe badania nad skutecznością działania psylocybin w terapii leczenia uzależnienia od nikotyny przeprowadzono na Uniwersytecie Johna Hopkinsa w Baltimore w 2014 roku. Celem eksperymentu była ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii psylocybiną, a także – w przypadku obiecujących wyników – uzasadnienie potrzeby zainwestowania środków w randomizowane badania na większą skalę. Grupa badana składała się z 15 osób (10 mężczyzn, 5 kobiet). Ochotnicy byli przyjmowani do badania po spełnieniu następujących kryteriów:

- 1) palenie tytoniu w liczbie ponad 10 papierosów dziennie;
- 2) dobry stan zdrowia (potwierdzony wywiadem lekarskim, elektrokardiografią i badaniami laboratoryjnymi);
- 3) nieudane próby zaprzestania palenia tytoniu w przeszłości;
- 4) przejawianie chęci zerwania z nałogiem.

Eksperyment trwał 15 tygodni, podczas których pacjenci uczestniczyli w terapii poznawczo-behawioralnej, która miała ich przygotować do przyjęcia psylocybin i pomagała przezwyciężyć uzależnienie. W piątym, siódmym i 13. tygodniu terapii podawano ochotnikom psylocybinę w dawce 20 mg/70 kg m.c. podczas pierwszej sesji i w dawkach 20 lub 30 mg/70 kg m.c. w kolejnych sesjach (wybór dawki pozostawiono pacjentom) (Johnson i wsp. 2014). Druga i trzecia sesja psylocybinowa były sesjami dodatkowymi dla osób, którym nie udało się zrezygnować z palenia tytoniu po pierwszej sesji, natomiast dla palaczy, którzy przestali palić już po pierwszej dawce psylocybin, kolejne sesje miały na celu ułatwienie wytrwania w długotrwałej abstynencji nikotynowej. W tym drugim przypadku dodatkowe dawki substancji badanej miały służyć wzmocnieniu i przedłużeniu etapu introspektywnego z kilku na kilkanaście dni, tak aby objął on jak najdłuższy okres po terapii, w którym ryzyko powrotu do nałogu jest największe (Johnson i wsp. 2014, Pahnke i wsp. 1970, Bowen i wsp. 1970).

W trakcie trwania całego eksperymentu nie była potrzebna interwencja medyczna. Po każdej z sesji badani opisywali odczucia związane z przyjęciem psylocybin. Wystąpienie umiarkowanego bólu głowy kilka godzin po przyjęciu psylocybin stwierdziło 10 badanych, sześciu odczuwało po zażyciu psylocybin lęk i niepokój (na wysokim poziomie – 1 osoba, na średnim – 5 osób)

(Johnson i wsp. 2014). Zgodnie z przewidywaniami opartymi na poprzednich badaniach (Griffiths i wsp. 2006, Grob i wsp. 2011), w czasie od 1,5 do 2,5 godziny po przyjęciu psylocybiny u pacjentów dochodziło do przyspieszenia tętna (z 51–89/min do 66–105/min) i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe z 105–153 mm Hg do 134–173 mm Hg i rozkurczowe z 55–89 mm Hg do 72–105 mm Hg). Badanie ukończyli wszyscy uczestnicy. Trzy sesje psylocybinowe przeszło 12 z 15 osób, a trzy osoby – tylko dwie. Po 6 miesiącach obserwacji 12 osób zadeklarowało abstynencję nikotynową (potwierdzoną badaniami laboratoryjnymi). Trzy z tych osób raportowały incydenty palenia tytoniu w tym okresie (zgłaszane liczby papierosów to 1, 4 i 48). Pozostałe trzy osoby nie były w stanie wytrwać w abstynencji, jednak sukcesem było znaczne zmniejszenie liczby wypalanych papierosów dziennie w porównaniu z okresem przed przystąpieniem do eksperymentu (średnio z 20 papierosów dziennie na 14) (Johnson i wsp. 2014). Uczestników eksperymentu poddawano badaniom kontrolnym również po 12 i 30 miesiącach od podania pierwszej dawki psylocybiny. Po 12 miesiącach do badania przystąpili wszyscy uczestnicy (15 osób), z czego u 10 osób nie wykryto markerów palenia tytoniu (mierzone stężenie kotyniny w moczu oraz tlenku węgla w wydychanym powietrzu), z czego osiem deklaroowało całkowitą abstynencję nikotynową. Po 30 miesiącach od podania pierwszej dawki psylocybiny do badania przystąpiło 12 uczestników eksperymentu. Dziewięć osób nie przejawiało biologicznych śladów palenia tytoniu, z czego siedem deklaroowało całkowitą abstynencję nikotynową (Johnson, Garcia-Romeu 2017). Dodatkowe badania przeprowadzone przez ten sam ośrodek badawczy, na tej samej grupie ochotników, wskazują na pozytywny wpływ doświadczeń „mistycznych” i duchowych, towarzyszących przyjmowaniu psylocybiny, na przezwyciężenie nałogu i wytrwanie w abstynencji (Garcia-Romeu i wsp. 2015).

Jak wynika z rezultatów wyżej wspomnianego eksperymentu, psylocybina przynosi wymierne efekty w zwalczaniu uzależnienia nikotynowego przy relatywnie nikłych skutkach ubocznych. W badaniach nad nowymi lekami wspomagającymi leczenie nałogu nikotynowego uzyskiwano około 31% skuteczności po 12 miesiącach od kuracji, natomiast w przedstawionych badaniach skuteczność psylocybiny wynosi aż 60% po 30 miesiącach od kuracji (Hays, Ebbert 2008, Tønnesen, Tonstad 2003, Johnson, Garcia-Romeu 2017). Biorąc pod uwagę skalę zjawiska, stosunkowo niskie wskaźniki skuteczności dostępnych obecnie terapii antynikotynowych oraz problemy zdrowotne towarzyszące paleniu, a co za tym idzie wysoką śmiertelność wśród osób uzależnionych, istotne jest dążenie do opracowania nowych, skuteczniejszych, metod i leków do terapii uzależnień. Zasadne są więc próby rozwinięcia badań klinicznych nad zastosowaniem substancji

psychodelicznych, w tym psylocybiny, jako środków terapeutycznych (Globalny sondaż dotyczący używania tytoniu przez osoby dorosłe 2009–2010). Przedstawione powyżej wyniki badania nie mogą jednoznacznie przesądzać o skuteczności psylocybiny w leczeniu uzależnienia od nikotyny, ponieważ próba badana obejmowała małą liczbę osób, nie uwzględniono próby kontrolnej i, co więcej, do eksperymentu przystąpiły osoby z silną motywacją do zerwania z nałogiem. Z tego powodu zespół badaczy z Uniwersytetu Johna Hopkinsa zdecydował się na przeprowadzenie randomizowanych badań z udziałem większej próby badanej i z próbą kontrolną obejmującą leczenie uzależnienia od nikotyny za pomocą dostępnych aktualnie na rynku farmaceutycznym metod. Badania są obecnie w toku (Johnson, Garcia-Romeu 2017).

Badania nad wykorzystaniem psylocybiny w leczeniu uzależnienia od alkoholu

W 2015 roku opublikowano badania dotyczące wpływu psylocybiny na leczenie uzależnienia od alkoholu. Eksperyment przeprowadziła grupa badaczy ze stanu Nowy Meksyk w Stanach Zjednoczonych we współpracy z naukowcami z Brazylii. Grupę badaną stanowiło 10 osób, w wieku 25–65 lat, ze stwierdzonym uzależnieniem od alkoholu (4 kobiety i 6 mężczyzn), wyłonionych spośród 70 chętnych osób do uczestnictwa w badaniu. Kryteria, według których rekrutowano osoby badane, to:

- 1) uzależnienie od alkoholu stwierdzone według Klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (wg DSM – IV, 2005);
- 2) wystąpienie co najmniej dwóch przypadków konsumpcji alkoholu w ciągu ostatnich 30 dni;
- 3) brak podjętego aktualnie leczenia uzależnienia od alkoholu;
- 4) świadomość nałogu i chęć podjęcia terapii;
- 5) brak przeciwwskazań medycznych i psychiatrycznych do udziału w eksperymencie (przypadki schizofrenii, zaburzeń dwubiegunowych i samobójstw w rodzinie, uzależnienie od kokainy, psychostymulantów i opioidów, korzystanie w przeszłości ze środków psychodelicznych ponad 10 razy lub jednorazowo w ciągu 30 dni poprzedzających badanie).

Osoby zrekrutowane do badania były zobowiązane do abstynencji na czas trwania sesji psylocybinowych oraz do wyrażenia pisemnej zgody na udział w doświadczeniu (Bogenschutz, Forchimes 2015).

Przeprowadzono 12-tygodniową kurację, w której zawierały się dwie sesje psylocybinowe (po 4 i po 8 tygodniach) oraz 12 sesji z udziałem psychologów (4 przed przyjęciem pierwszej dawki psylocybiny, 4 pomiędzy dawkami i 4 po przyjęciu drugiej dawki psylocybiny). Dane od pacjentów były zbierane po 36 tygodniach uczestnictwa w eksperymencie. Bezpośrednio przed podaniem

psyloocybiny uczestnicy eksperymentu byli poddawani badaniom, mającym na celu wykluczenie występowania gorączki, nadciśnienia tętniczego, tachykardii, obecności kokainy, psychostymulantów i opioidów w moczu oraz alkoholu w wydychanym powietrzu. Pierwsza dawka psyloocybiny wynosiła 0,3 mg/ kg m.c., a druga 0,4 mg/ kg m.c. Do pierwszej sesji psyloocybinowej przystąpiło 10 uczestników badania, natomiast do drugiej siedmiu uczestników, z czego jedna osoba ponownie przyjęła niższą dawkę substancji badanej, ze względu na przeżycie „pełnego doświadczenia mistycznego” po pierwszej sesji. Dziewięć spośród 10 osób uczestniczyło we wszystkich kwestionariuszach i badaniach oraz ukończyło eksperyment, natomiast jedna osoba zrezygnowała z udziału w doświadczeniu po pierwszej sesji psyloocybinowej (Bogenschutz, Forchimes 2015).

W ciągu trwania eksperymentu nie była potrzebna interwencja medyczna, ani nie zgłaszano problemów związanych ze stanem psychicznym. Pięciu uczestników zgłosiło łagodne bóle głowy trwające mniej niż 24 godziny, jedna osoba doznała nudności w trakcie sesji psyloocybinowej, jedna osoba cierpiąca na zespół jelita drażliwego miała biegunkę w trakcie sesji psyloocybinowej i jedna osoba zgłosiła, że wystąpiła u niej bezsenność w noc po podaniu psyloocybiny. Poza powyższymi, nie zanotowano innych niepożądanych działań wynikających z przyjęcia substancji badanej (Bogenschutz, Forchimes 2015).

W ciągu trwania doświadczenia zaobserwowano zmniejszenie liczby „dni picia” oraz dni „ciężkiego picia” w tygodniu. Jako „dzień picia” ustalono dzień, w którym uczestnik badania wypijał jakąkolwiek ilość alkoholu, natomiast „dzień ciężkiego picia”, jako dzień, kiedy uczestnik przyjmował co najmniej 70 g (w przypadku mężczyzn) lub 64 g alkoholu (w przypadku kobiet).

Zanotowano spadek liczby zarówno „dni picia”, jak i „dni ciężkiego picia” w tygodniach 5.–12. w odniesieniu do tygodni 1.–4. oraz do stanu sprzed rozpoczęcia eksperymentu. Procentowe zmiany liczby dni, w których uczestnicy sięgali po alkohol, przedstawiono w tabeli 3 (Bogenschutz, Forchimes 2015).

Tabela 3 Odsetek dni, w których uczestnicy eksperymentu sięgali po alkohol (opracowanie własne na podstawie Bogenschutz, Forchimes 2015)

Przedział czasowy	„Dni picia”	„Dni ciężkiego picia”
Przed rozpoczęciem eksperymentu	40–45%	35%
Tygodnie 1.–4.	30–35%	25–30%
Tygodnie 5.–8.	10–15%	5–10%
Tygodnie 9.–12.	15–20%	10–15%
Tygodnie 13.–24.	10–15%	10–15%
Tygodnie 25.–36.	15–20%	10–15%

Przedstawione badania można traktować jedynie jako wstępny sygnał, informujący o działaniu psyloocybiny w obszarze leczenia uzależnienia od alkoholu. Grupa badana jest nieliczna, nie uwzględniono próby kontrolnej i kontrolowano uczestników eksperymentu tylko przez 36 tygodni. Niemniej jednak, uzyskane wyniki stawiają psyloocybinę na miejscu potencjalnego leku, który ma szansę pomóc wielu uzależnionym od alkoholu (Bogenschutz, Forchimes 2015). Obecnie trwa nabór kandydatów do poszerzonego doświadczenia z wykorzystaniem psyloocybiny w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Badania te uwzględniają zdecydowanie większą grupę badaną (w założeniu 90 osób), udział grupy kontrolnej (90 osób, zastosowanie difenhydraminy), trzy dawki psyloocybiny i wydłużenie czasu obserwacji uczestników do 54 tygodni od rozpoczęcia doświadczenia (nr badania klinicznego: NCT02061293).

Badania nad zastosowaniem psyloocybiny w leczeniu klastrowych bólów głowy

W 2006 roku w szpitalu McLean w Belmont w stanie Massachusetts przeprowadzono badania mające ocenić działanie psyloocybiny jako środka łagodzącego klastrowe bóle głowy. Zebrano 53 osoby cierpiące na to schorzenie, które próbowały złagodzić objawy choroby z pomocą substancji psychodelicznych. Badacze, korzystając z sondaży internetowych oraz poprzez grupy wsparcia, skontaktowali się z kilkusetosobową grupą osób cierpiących na klastrowe bóle głowy, które korzystały z psyloocybiny lub LSD w celu złagodzenia objawów choroby. Z licznej grupy wyselekcjonowano grupę badaną, w której znalazły się osoby spełniające co najmniej dwa z kryteriów dla klastrowego bólu głowy według Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy (ICHD–2, *The International Classification of Headache Disorders*) (ICHD–2, 2004, i wyrażające zgodę na uzyskanie kopii dokumentacji medycznej, potwierdzającej klastrowy ból głowy (Sewell i wsp. 2006).

Finalnie, grupa badana wynosiła 53 badanych, z czego 31 osób zażywało LSD lub psyloocybinę wyłącznie jako środek na złagodzenie bólu głowy w przebiegu choroby, a 13 osób stosowało te środki w przeszłości, w celach rekreacyjnych.

Wyniki przeprowadzonych kwestionariuszy prezentują się następująco: w grupie 32 badanych z klastrowym bólem epizodycznym, po przyjęciu psyloocybiny w trakcie ataku bólu, u 17 z 19 osób przyjmujących psyloocybinę i u jednej osoby przyjmującej LSD atak ustąpił do 20 minut. Przyjęcie psyloocybiny w trakcie okresu klastrowego, ale nie w momencie ataku bólu spowodowało u 15 z 29 osób ustanie ataku, a u 12 – złagodzenie intensywności bólu lub zmniejszenie częstotliwości ataków. Przyjęcie LSD spowodowało u pięciu z sześciu osób ustanie ataku. Przyjęcie substancji psychodelicznej

w okresie remisji skutkowało wydłużeniem czasu remisji lub zatrzymaniem kolejnego klasteru u 19 z 20 osób zażywających psylocybinę i u czterech z pięciu osób zażywających LSD. W grupie 21 badanych z klasterowym bólem przewlekłym, przyjęcie psylocybiny w trakcie ataku bólu spowodowało przerwanie ataku u pięciu z siedmiu badanych. Przyjęcie substancji psychodelicznej w trakcie okresu klasterowego, ale nie w chwili ataku bólu, skutkowało całkowitym ustaniem ataków u 10 na 20 osób, a u ośmiu badanych opóźniło nadejście kolejnego klasteru. Dwie osoby przyjęły LSD, z czego u jednej ataki ustały na 10 dni, a u drugiej na dwa miesiące. Co ciekawe, 22 spośród 53 badanych osób zauważyło poprawę swojego stanu po dawkach psylocybiny lub LSD niższych niż dawka progowa do wywołania objawów ze strony układu nerwowego (Sewell i wsp. 2006). Zestawienie wyników badania znajduje się w tabeli 4.

Przedstawione wyniki dowodzą, że psylocybina może pomóc w walce z klasterowymi bólami głowy. Dotychczas nie odnotowano, aby jakiś lek skutecznie przerywał okres klasterowy. Co więcej, leki przyjmowane w leczeniu klasterowych bólów głowy muszą być przyjmowane w wysokich dawkach przez długi czas, natomiast już jednorazowe przyjęcie małej dawki psylocybiny przynosiło efekt. Jedną z bardziej istotnych informacji uzyskanych dzięki temu badaniu jest to, że do terapii wystarczą bardzo niewielkie dawki psylocybiny, określane jako dawki niewywołujące działania psychodelicznego (Sewell i wsp. 2006) (przyjmuje się, że dawką progową do wywołania

objawów ze strony układu nerwowego jest 2,5–3 mg psylocybiny [Dydak i wsp. 2015]).

Podobne badanie ankietowe zostały przeprowadzone we Włoszech w 2014 roku. Grupa włoskich naukowców również skorzystała z drogi internetowej, aby pozyskać grupę badaną. Do tej grupy kwalifikowano osoby ze zdiagnozowanym klasterowym bólem głowy (autorzy badania nie mieli wglądu do dokumentacji medycznej, zakładano prawdziwość danych podanych w ankiecie), korzystające z nielegalnych substancji w celu uśmierzenia bólu głowy w przebiegu choroby, i takie, które nie zażywały tych substancji rekreacyjnie, co najmniej na rok przed wypełnieniem kwestionariusza. Grupa badana obejmowała 54 osoby, z czego 29 cierpiało na chroniczną postać choroby, a 25 na epizodyczną. W 39 przypadkach choroba była oporna na leczenie. W przeszłości 24 badanych przyjmowało substancje nielegalne rekreacyjnie, natomiast 30 skorzystało z nich dopiero podczas choroby. Poza LSD i psylocybiną, kwestionariusz obejmował takie substancje, jak: ergina, czyli LSA (*d*-lysergic acid amide – amid kwasu lizergowego), kanabinoidy, kokainę i heroinę. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 5 (Di Lorenzo i wsp. 2016).

Badania ankietowe są obarczone pewnymi ograniczeniami (Sewell i wsp. 2006, Di Lorenzo i wsp. 2016), takimi jak na przykład:

- 1) retrospektywny charakter – respondenci opisują zdarzenia z przeszłości, przez co trzeba się liczyć z możliwością wystąpienia błędu pamięci;
- 2) rekrutacja za pomocą Internetu i portalu społecznościowego obejmuje głównie osoby młodsze, bardziej

Tabela 4 Wyniki badania nad skutecznością działania psylocybiny w leczeniu klasterowych bólów głowy (Sewell i wsp. 2006)

Lek	Liczba badanych (n)	Skuteczność [%]	Częściowa skuteczność [%]	Nieskuteczność [%]
Leczenie doraźne				
Tlen	47	52	40	9
Tryptany	45	73	18	9
Psylocybina	26	85	0	15
LSD	2	50	0	50
Profilaktyka				
Propranolol	22	0	9	91
Lit	20	5	40	55
Amitryptylina	25	0	16	84
Verapamil	38	5	58	37
Prednizon	36	45	14	42
Psylocybina	48	52	37	6
LSD	8	88	0	12
Wydłużenie remisji				
Psylocybina	22	91	–	9
LSD	5	80	–	20

Tabela 5 Wyniki badania nad działaniem psylocybiny i innych substancji nielegalnych w leczeniu klasterowych bólów głowy (Di Lorenzo i wsp. 2016)

Substancja	Liczba badanych ogółem [n]	Działanie	Liczba badanych [%]
Kanabinoidy	34	Efektywne	29,4
		Nieefektywne	55,9
		Pogorszenie stanu	14,7
Kokaina	13	Efektywne	30,8
		Nieefektywne	61,5
		Pogorszenie stanu	7,7
Heroina	8	Efektywne	87,5
		Nieefektywne	12,5
		Pogorszenie stanu	0
LSD	4	Efektywne	75,0
		Nieefektywne	25,0
		Pogorszenie stanu	0
LSA	12	Efektywne	75,0
		Nieefektywne	25,0
		Pogorszenie stanu	0
Psylocybina	18	Efektywne	77,8
		Nieefektywne	22,2
		Pogorszenie stanu	0

zmotywowane do walki z chorobą, co może przełożyć się na fałszywie pozytywne wyniki ankiety;

3) brak wnikliwej weryfikacji osób wypełniających kwestionariusze (zwłaszcza w przypadku ankiety we Włoszech) może prowadzić do zafałszowania wyników;

4) wystąpienie efektu placebo – uczestnicy ankiet sięgali po środki psychoaktywne z własnej woli, wiedząc, że może im to pomóc, mieli więc świadomość leczenia. Warto jednak wziąć pod uwagę fakt, że klasterowe bóle głowy są dość odporne na efekt placebo (próby kontrolne wykazały 0% reakcji placebo na leki profilaktyczne (Leone i wsp. 1996, Leone i wsp. 2000, Marks i wsp. 1993) i 20% na leki doraźne (Sewell i wsp. 2006)).

Powyższą analizę należy traktować jako wstępne badania pilotażowe nad zastosowaniem substancji psychodelicznych w leczeniu klasterowych bólów głowy. Bardzo obiecujące wyniki ankiet w połączeniu z niewielką toksycznością psylocybiny oraz tym, że do uzyskania pożądanego efektu wystarczą dawki podprogowe dla efektu psychodelicznego podawane raz na jakiś czas, świadczą o tym, że nie należy rezygnować z badań w tym kierunku.

Podsumowanie

Podsumowując, na przestrzeni ostatnich kilku lat przeprowadzono wiele eksperymentów naukowych i badań klinicznych, które udowodniły, że psylocybina, wbrew aktualnej klasyfikacji, nie jest pozbawiona potencjału leczniczego (Carhart-Harris, Goodwin 2017, Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii 2005). Czasami okazuje się, że substancja sklasyfikowana jako nielegalna może okazać się pomocna w terapii opornych na dotychczasowe leczenie chorób i zaburzeń. Badania przedstawione w pracy są dopiero początkowym etapem długiej drogi, jaką każda substancja musi przejść, aby móc trafić na listę terapeutyków. Wdrożenie psylocybiny do terapii, ze względu na jej charakter, może spotkać się z oporem części społeczeństwa. Zanim to nastąpi, wszelkie aspekty związane z bezpieczeństwem i skutecznością i odległymi skutkami stosowania psylocybiny będą musiały zostać szczegółowo przebadane. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving

humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: HM – critical review with regard to important intellectual content, approval of the final version of the article / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji artykułu; KD – concept and plan of the work, bibliography collection, article writing / koncepcja i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa, napisanie artykułu; MB – critical review with regard to important intellectual content, approval of the final version of the article / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji artykułu; MŚ-M – concept and plan of the work, critical review for important intellectual content, bibliography collection / koncepcja i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa.

References / Piśmiennictwo

- Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE *et al.* Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9(14): 3301–3307.
- Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6: 548–555.
- Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 289–299.
- Bojko P. Psylocybina. <http://knmn.us.edu.pl/teksty/nauka/386-psylocybina> (dostęp 29.02.2016).
- Bowen WT, Soskin RA, Chotlos JW. Lysergic acid diethylamide as a variable in the hospital treatment of alcoholism: a follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 1970; 150: 111–118.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A *et al.* Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 2138–2143.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K *et al.* Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113: 4853–4858.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiat* 2016a; 3(7): 619–627.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month followup. *The British Association for Psychopharmacology Summer Meeting, 17–20 lipiec 2016b, Brighton, Wielka Brytania. Streszczenie.*
- Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present and future. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42(11): 2105–2113.
- Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB *et al.* Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* 2017; 7, nr artykułu:13187, <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13282-7> (dostęp 31.10.2017).
- Coombs G, Loggia ML, Greve DN, Holt DJ. Amygdala perfusion is predicted by its functional connectivity with the ventromedial prefrontal cortex and negative affect. *PLoS One* 2014; 9(5): e97466.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM – IV, American Psychiatric Association, Washington DC, 2005: 345–350.
- Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Rossi P, Pierelli F. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: Results from an Italian online survey. *Cephalalgia* 2016; 36(2): 194–198.
- Dydak K, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Psylocybina – ogólnodostępny psychodysleptyk. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 986–995.
- Fisher H. *Dlaczego kochamy*. Poznań, Dom Wydawniczy REBIS, 2004.
- Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2015; 7(3): 157–164.
- Globalny sondaż dotyczący używania tytoniu przez osoby dorosłe (GATS). Polska, 2009–2010, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sondaz_tyt_15112010.pdf (dostęp 25.07.2017).
- González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R *et al.* Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior Neuron, 2007; 53: 439–452.
- Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30(12): 1181–1197.
- Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting doserelated effects. *Psychopharmacology* 2011; 218: 649–665.
- Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacol* 2006; 187(3): 268–283.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL *et al.* Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(1): 71–78.
- Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiat* 2015; 78: 224–230.
- Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med* 2008; 121: 32–42.
- Jasicka-Misiak I, Młynarz P, Kafarski P. Identyfikacja grzybów halucynogennych ze wskazaniem najpowszechniej stosowanych metod oznaczania substancji halucynogennych z grzybów we krwi. Opole i Wrocław, 2006, http://www.biotech.dcz.wroc.pl/opracowa-nia_merytoryczne.xml (dostęp 25.07.2017).
- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot Study of the 5-HT_{2A} Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction. *J Psychopharmacol* 2014; 28(11): 983–992.
- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43(1): 55–60.
- Kostowski W. Uzależnienia: podstawowe pojęcia i teorie. *Psychiatria* 2005; 2(2): 61–76.
- Leo P, Chiu W. Differential diagnosis and management of hallucinations. *Hong Kong Med J* 1989; 41: 292–297.
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A *et al.* Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster

- headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54: 1382-1385.
32. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-496.
 33. Lewis CR, Preller KH, Kraehenmann R, Michels L, Staempfli P, Vollenweider FX. Two dose investigation of the 5-HT_{2A}-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow. *Neuroimage* 2017; 2159: 70-78.
 34. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE. Reinforcement and Addictive Disorders. In: Sydor A, Brown RY. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (2nd ed.). Nowy Jork, McGraw-Hill Medical, 2009: 364-375.
 35. Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 114-116.
 36. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Pluijmen J, Schene AH, Tendolkar I, Beckmann CF. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2016; 205: 130-137.
 37. Nutt DJ, Carhart-Harris RL, Demetriou L, Wall MB. Psilocybin-assisted therapy increases amygdala responsivity to fearful faces, while reducing depressive symptoms after therapy in treatment-resistant depression. *British Association for Psychopharmacology*, 17-20 lipca, Brighton, Wielka Brytania; streszczenie, *J Psychopharmacol* 2016; 30(8) (dodatek do numeru).
 38. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA* 1970; 212(11): 1856-1863.
 39. Próba kliniczna nr NCT02061293: A Double-Blind Trial of Psilocybin-Assisted Treatment of Alcohol Dependence. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02061293> (dostęp 29.10.2017).
 40. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30(12): 1165-1180.
 41. Rostkowska-Nadolska B, Machoń Z. Halucynogeny: Część I. Halucynogeny pochodzenia naturalnego. *Farm Pol* 2009; 65: 138-146.
 42. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Reakcja klastrowego bólu głowy na psilocybinę i LSD. *Neurology* 2006; 66: 1920-1922.
 43. The International Classification of Headache Disorders. Headache Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004; 24: 44.
 44. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254: 184-192.
 45. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii, Załącznik nr 2, s. 58-60, Dz. U., 2005; Nr 179: poz. 1485.
 46. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacol* 1997; 16: 357-372.
 47. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *J Humanist Psychol* 2017; 57(5): 520-564.
 48. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W *et al.* Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol Psychiat* 2012; 71: 611-617.