

Neuroplastičnost uzrokovana halucinogenima u razumijevanju fiziologije mozga

Miličević, Kristijan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:722813>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristijan Miličević

NEUROPLASTIČNOST UZROKOVANA HALUCINOGENIMA U RAZUMIJEVANJU FIZIOLOGIJE
MOZGA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristijan Miličević

NEUROPLASTIČNOST UZROKOVANA HALUCINOGENIMA U RAZUMIJEVANJU FIZIOLOGIJE
MOZGA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Natalia Kučić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 15.7.2022. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Jasenka Mršić-Pelčić, dr. med.
2. Izv. prof. dr. sc. Ika Rončević-Gržeta, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Ivana Marić, dr. med.

Rad sadrži 24 stranice, 0 slika, 0 tablica, 115 literaturnih navoda.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Terminologija	1
1.2. Perceptivnost halucinogena	1
1.3. Odrednice različitih kultura spram halucinogena.....	2
1.4. Neuroplastičnost.....	2
1.4.1. Strukturna plastičnost.....	2
1.4.2. Funkcionalna plastičnost.....	3
1.5. Farmakologija klasičnih halucinogena	3
1.5.1. Podjela klasičnih halucinogena.....	3
1.5.2. Farmakodinamika	3
1.5.3. Utjecaj klasičnih halucinogena na razinu neurotransmitera.....	4
1.5.4. 5-HT2A receptor	4
2. Svrha i cilj rada	5
3. Materijal i metode	5
4. Rezultati.....	5
4.1. Molekularna razina učinka halucinogena	5
4.1.1. Pretklinička istraživanja utjecaja halucinogena na mRNA i proteinsku razinu BDNF-a.....	5
4.1.2. Utjecaj halucinogena na gensku ekspresiju proteina odgovornih za neuroplastičnost	6
4.1.3. Klinička istraživanja utjecaja halucinogena na BDNF protein	6
4.2. Strukturna plastičnost	7
4.2.1. Utjecaj halucinogena na razgranatost dendrita i brojnost dendritičkih trnova	7
4.2.2. Utjecaj halucinogena na neurogenezu	7
4.2.3. Neuroprotektivna svojstva halucinogena	7
4.2.4. Utjecaj halucinogena na sinaptogenezu	8
4.3. Funkcionalna plastičnost.....	8
4.3.1. Pretklinička elektrofiziološka istraživanja – ekscitacijska postsinaptička struja i dugoročna potencijacija	9

4.3.2.	Istraživanja neuroslikovnim metodama – PET/SPECT, fMRI, EEG, MEG.....	9
4.3.3.	Utjecaj halucinogena na mrežu zadanog načina rada, DMN	10
4.3.4.	Utjecaj halucinogena na globalnu moždanu povezanost	11
5.	Rasprava	11
6.	Zaključci	16
7.	Sažetak	18
8.	Summary.....	19
9.	Literatura	20
10.	Životopis.....	24

Popis skraćenica i akronima

IP3 – inozitol trifosfat (od engl. inositol trisphosphate)

DAG – diacilglicerol (od engl. diacylglycerol)

NMDA – N-metil-D-aspartat (od engl. N-methyl-D-aspartate)

BDNF – moždani neurotrofni faktor (od engl. brain derived neurotrophic factor)

TrkB – receptor tirozin kinaze B (od engl. tyrosine receptor kinase B)

DMT – N, N-dimetiltriptamin (od engl. N, N-dimethyltryptamine)

5-MeO-DMT – 5-metoksi-N, N-dimetiltriptamin (od engl. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine)

LSD – dietilamid lisergične kiseline (od engl. lysergic acid diethylamide)

MAO – monoamin oksidaza (od engl. monoamine oxidase)

DOI – 2, 5-dimetoksi-4-iodoamfetamin (od engl. 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine)

DOB – 2, 5-dimetoksi-4-bromoamfetamin (od engl. 2,5-Dimethoxy-4-bromoamphetamine)

TAAR – receptor povezan sa aminima (od engl. trace amine-associated receptor)

SERT – serotoniniski transporter ponovnog unosa (od engl. serotonin reuptake transporter)

VMAT2 – vezikularni monoaminski transporter 2 (od engl. vesicular monoamine transporter 2)

GABA – gama-amino-maslačna kiselina (od engl. gamma-aminobutyric acid)

EGR – protein ranog odgovora (od engl. early growth response protein)

VGLUT1 – transporter vezikularnog glutamata (od engl. vesicular glutamate transporter 1)

PSD95 – protein postsinaptiče gustoće 95 (od engl. postsynaptic density protein-95)

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina (od engl. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)

SVA2 – sinaptički vezikularni protein 2 (od engl. synaptic vesicle membrane protein)

PET – pozitronska emisijska tomografija (od engl. positron emission tomography)

SPECT – jednofotonska emisijska kompjuterska tomografija (od engl. single photon emission computed tomography)

fMR – funkcionalna magnetna rezonancija (od engl. functional magnetic resonance)

DMN – mreža zadanog načina rada (od engl. default mode network)

TPN – na zadatak usmjerena mreža (od engl. task positive network)

REBUS – oslabljena uvjerenja uslijed djelovanja psihodelika (od engl. relaxed beliefs under psychedelics)

STAI – upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (od engl. State-Trait-Anxiety-Inventory)

HAM-D – Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (od engl. Hamilton Depression Rating Scale)

HAM-A – Hamiltonova ocjenska ljestvica za anksioznost (od engl. Hamilton Anxiety Rating Scale)

MADRS – Montgomery-Asberg skala za ispitivanje depresije (od engl. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

1. Uvod

U klasične halucinogene ili serotonergične halucinogene ubrajamo LSD (od engl. Lysergic acid diethylamide), DMT (od engl. N, N-dimethyltryptamine), psilocibin (od engl. 4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine) i oni predstavljaju tvari koje imaju sposobnost izazvati drastične promjene u stanju svijeti osobe koja ih konzumira. U skladu s tim, korisnici navode promjene u domeni psihološkog, kognitivnog i emocionalnog stanja (1).

1.1. Terminologija

Terminologija koja se koristi u imenovanju ovih tvari je raznolika jer proučavanjem kroz vremenski tijek dodjeljivanja su im nova imena. 1956. godine je skovan termin „psihodelik“ kojim je Humphry Osmond nastojao ukazati na njihovu sposobnost izazivanja drastičnih promjena u svjesnosti pojedinca (2). Radi želje da se naglasi duhovna dimenzija povezana s njihovim korištenjem predložen je, a i ponekad korišten naziv „enteogen“ što se može prevesti kao „ono božansko unutra“ (2). Razvojem modernijih metoda proučavanja stekao se uvid u vrlo specifične mehanizme neuroplastičnosti kojim halucinogeni ostvaruju svoj učinak, te je skovan i moderni naziv "psihoplastogen" (3). Šarolika terminologija posljedica je velikog raspona doživljaja koji nastaju korištenjem halucinogena, a koje je nemoguće sažeti jednom riječju.

1.2. Perceptivnost halucinogena

Opisi iskustava tijekom djelovanja halucinogena su raznovrsni. Iskustva mogu biti dobra ili loša što se kolokvijalno definira kao dobar ili loš „trip“. Psiholog William James je tvrdio da su halucinogena iskustva „neizreciva“ što dobro oslikava teškoće u postizanju odgovarajućih opisa akutnih učinaka halucinogena (4). Međutim, radi velikog zanimanja za fenomenologiju halucinogenih iskustava, velik napredak je postignut u nastojanju da se iskustva uzrokovana halucinogenima i sistematično opisuju, te su novostvoreni standardizirani upitnici olakšali opisivanje i definiranje konkretnih fenomena djelovanja halucinogena (5, 6). Istraživanjima se postigla kategorizacija različitih fenomena. Često ih karakteriziraju promjene u percepciji vanjskih podražaja pa tako doživljaj intenziteta svjetla, zvuka i boja postaje izraženiji, javljaju se distorzije, iluzije, jednostavne i složene halucinacije. Pored izmijenjenih doživljaja vanjskih podražaja i unutarnji svijet pojedinca biva promijenjen. Emocije, slično kao percepcija, poprimaju intenzivniji karakter, a sam raspon emocija i brzina njihovog izmjenjivanja se povećava. Konzumacija halucinogena u okruženju ispunjenom potporom i brižnošću dovodi do javljanja snažnih osjećaja empatije, nježnosti, praštanja, te olakšanog prihvaćanja tuđih i vlastitih emocionalnih stanja. Nadalje, kognitivno funkcioniranje može biti izmijenjeno što se očituje promjenama u uobičajenom linearnom razmišljanju i javljanjem divergentnog razmišljanja sa mnoštvom asocijacija. Čest fenomen, uz odgovarajuću dozu i okruženje primjene, je osjećaj raspada ega što se doživljava kao mijenjanje i gubitak ustaljene granice između subjekta i objekata (7). Osim akutnih fenomena postoje naznake da halucinogeni uzrokuju i dugotrajnije promjene. U nekoliko tisuća odgovora na anketni upitnik o iskustvu spoznaje i „susreta“ Boga je navedeno da su halucinogeni, ponajviše psilocibin, bili sredstvo postizanja tog iskustva. Iskustvo izazvano

halucinogenima je kod 75% ispitanika bilo jedno od najznačajnijih u životu, a kod 70% ispitanika je uzrokovalo smanjenje straha od smrti, te im je donijelo pozitivne životne promjene (8).

1.3. Odrednice različitih kultura spram halucinogenata

S obzirom na opisanu sposobnost halucinogenata da izazovu dramatično mijenjanje doživljaja svijeta i sebe, nije iznenađujuće da začeci uporabe halucinogenata sežu u prapovijesno vrijeme, te da je njihova uporaba integrirajući i integrativni dio kultura diljem svijeta (9, 10). Radi boljeg iskorištavanja moći halucinogenata i maksimiziranja njihovih pozitivnih učinaka stvarani su rituali u kojima njihova konzumacija zauzima središnje mjesto (11). Utjecaj okruženja i osobnog stava na učinke halucinogenata biva u sve većoj mjeri prepoznat i na zapadu, te je ovaj okolišni aspekt sve važniji u istraživanjima i u potencijalnoj terapijskoj primjeni (12). Sam put izučavanja halucinogenata uporabom u zapadnoj kulturi bio je trnovit. Započeo je 1943. godine slučajnom apsorpcijom LSD-a od strane Alberta Hofmanna, kemičara koji ga je sintetizirao. Potom je uslijedio snažan interes za interes za istraživanje halucinogenata i njihovu uporabu u terapiji psihijatrijskih poremećaja (13). Štoviše, entuzijazam je toliko obuzeo pojedine istraživače da su zagovarali potrebu izlaganja cijele populacije halucinogenima. Sukob takvog entuzijazma u pogledu učinka ovih tvari, ponajprije sposobnosti drastičnog mijenjanja pogleda na svijet i rigidnog političkog sustava, rezultiralo je kriminalizacijom halucinogenata i obustavljanjem istraživanja tijekom početka 70-ih godina prošlog stoljeća (14). Posljedica te odluke je gubitak jedne generacije istraživanja i izgradnje znanja o učincima halucinogenata. Međutim, početak 21. stoljeća donosi ponovno buđenje interesa za nastavak istraživanja novim metodama što otvara vrlo zanimljive pravce kretanja u budućnosti.

1.4. Neuroplastičnost

Neuroplastičnost, neuralna plastičnost ili moždana plastičnost je proces moždanog prilagođavanja na unutarnje i/ili vanjske utjecaje u čijoj se podlozi nalaze brojni međuovisni mehanizmi (15, 16). Neuroplastičnost se može očitovati promjenama na strukturnoj razini koje su povezane i uvjetuju promjene na funkcionalnoj razini.

1.4.1. Strukturna plastičnost

Strukturna razina plastičnosti je definirana promjenama u broju i strukturi neurona. Neurogeneza je proces formiranja novih neurona, dokazan u sisavaca, a postoji vjerovanje da se odvija i u odraslih ljudi (17). No promjene u strukturi neurona većinski se očituju preinakama u izgledu i razgranatosti dendritičkih trnova kao i u njihovoj brojnosti, te se povećanje složenosti i broja trnova smatra preduvjetom za stvaranje novih sinapsi (18). Navedeni aspekti strukture blisko su povezani sa aktivnosti neurona, a, pojednostavljeno rečeno, aktivacija neurona se postiže vezanjem neurotransmitora za ionotropne ili metabotropne receptore na postsinaptičkoj membrani stanica nakon čega dolazi do otvaranja ionskih kanala i difuzije iona ili aktivacije unutarstaničkih nezima kao što su adenilat ciklaza i fosfolipaza C čime se pokreću kaskade unutarstaničnih signalnih puteva. Pokrenuti signalni putevi u koje su uključeni drugi glasnici,

inozitol trifosfat (IP₃), diacilglicerol (DAG) i ioni kalcija te protein kinaze A i C dovode do promjena u strukturi neurona djelovanjem na razini samih gena, mijenjajući njihovu ekspresiju (19). Nadalje, ekscitacijski neurotransmiter glutamat je važan u aktivaciji, te stoga i u mijenjanju strukture neurona. Svoj učinak postiže vezanjem za NMDA (od engl. N-methyl-D-aspartate) i non-NMDA receptore. Neposredno po aktivaciji i depolarizaciji neurona, uloga NMDA receptora je pokretanje signalnih puteva čime se električni signal depolarizacije pretvara u biokemijski signal kojim se potiču strukturne promjene unutar neurona (19). Osim neurotransmitera na aspekte strukturne plastičnosti poput rasta, razvoja i preživljavanja neurona utječu i neurotrofni faktori od kojih je glavni predstavnik moždani neurotrofni faktor ili BDNF (od engl. brain-derived neurotrophic factor) (20). Promjene u razini BDNF faktora su prisutne tijekom normalnog i patološkog starenja kao i u psihijatrijskim poremećajima (21). Učinak postiže vezanjem za receptor tirozin kinaze ili TrkB (od engl. tyrosine protein kinase B) nakon čega dolazi do pokretanja unutarstaničnih signalnih kaskada koji, slično kao glutamat, kulminiraju djelovanjem na strukturnu plastičnost neurona (22).

1.4.2. Funkcionalna plastičnost

Funkcionalna plastičnost se na staničnoj razini odnosi na stvaranje novih, učvršćivanje postojećih ili uklanjanje neaktivnih sinapsi. Na razini neuronskih mreža i sklopova plastičnost se manifestira promjenama u integraciji unutar mreža te komunikaciji između susjednih i udaljenih mrežnih područja. Čvrstoća sinaptičke povezanosti rezultat je ravnoteže dugoročne potencijacije koja uzrokuje jačanje te dugoročne depresije koja uzrokuje slabljenje povezanosti (23). Slično kao kod strukturne plastičnosti preduvjet je aktivnost na razini sinaptičkog prijenosa. Usklađena aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog neurona će rezultirati razvojem dugoročne potencijacije. Depolarizacija presinaptičkog neurona i posljedična egzocitoza neurotransmitera, osobito glutamata, izaziva aktivaciju glutamatnih NMDA receptora, povećanje unutarstanične razine kalcija i modulaciju transkripcije gena čime se odražavaju posljedice dugoročne potencijacije (19).

1.5. Farmakologija klasičnih halucinogena

1.5.1. Podjela klasičnih halucinogena

Prema kemijskoj strukturi klasični halucinogeni se dijele na dvije skupine, indolamine i fenilalkilamine. Skupina indolamina obuhvaća N, N-dimetiltriptamin ili DMT, 5-metoksi-N, N-dimetiltriptamin ili 5-MeO-DMT, psilocibin i amid lisergične kiseline poznatiji kao LSD. Ayahuasca je napitak u kojem su glavni sastojci DMT i β -karbolini kao što je harmalin koji inhibira monoamin oksidazu (MAO) i omogućuje apsorpciju DMT-a putem gastrointestinalnog trakta (24). Predstavnici skupine fenilalkilamina su meskalin, te sintetski amfetamini, 2,5-dimetoksi-4-iodoamfetamin (DOI) i 2,5-dimetoksi-4-bromoamfetamin (DOB) (13).

1.5.2. Farmakodinamika

Usporedbom struktura klasičnih halucinogena i neurotransmitera serotonina uočava se velika sličnost. Stoga, ne iznenađuje činjenica da klasični halucinogeni imaju afinitet za vezanje na

serotoninske receptore (25). Indolamini djeluju kao parcijalni agonisti 5-HT₁, 5-HT_{2A}, 5-HT₆ i 5-HT₇ receptora. LSD djeluje i na dopaminergične i adrenergične receptore (24). Fenilalkilamini djeluju kao selektivni agonisti 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C} receptora (24). Osim utjecaja na serotoninske receptore što je najbolje izučen dio farmakodinamike klasičnih halucinogena postoje indikacije da im djelovanje nije ograničeno samo na tu skupinu receptora. DMT, iz skupine fenilalkilamina, pokazuje agonistički učinak na receptor povezan sa aminima, TAAR (od engl. trace amine-associated receptor) što je G-proteinski receptor čijom se aktivacijom prouzročuje povećanje unutarstaničnog drugog glasnika, cAMP-a. Osim DMT-a postoje dokazi da DOI (od engl. 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine), 5-MeO-DMT i LSD djeluju kao agonisti TAAR receptora (26). Međutim, agonističko djelovanje LSD-a na TAAR receptor je dokazano samo u prekliničkim istraživanjima, te je upitna važnost ove interakcije u ljudi (27). Neovisno o tome, LSD, u odnosu na ostale klasične halucinogene, djeluje na najveći raspon receptora. Uz serotoninske, agonistički djeluje na D₂ dopaminergične i alfa-2 adrenergične receptore dok je agonistički utjecaj na D₁ i D₃ dopaminergične i alfa-1 adrenergične receptore obilježen slabijim afinitetom vezanja (27).

1.5.3. Utjecaj klasičnih halucinogena na razinu neurotransmitera

Klasični halucinogeni u najvećoj mjeri uzrokuju promjene razine serotonina u različitim moždanim regijama. Pretkliničkim istraživanjima ayahuasce utvrđeno je povećanje razine serotonina u hipokampusu i amigdali miševa (28). DMT takav učinak postiže poticanjem lučenja serotonina, te inhibicijskim djelovanjem na serotoninski transporter, SERT (od engl. serotonin reuptake transporter), zadužen za ponovni unos serotonina u neuron nakon egzocitoze (29). Psilocibin također djeluje inhibicijski na serotoninski transporter (30). Nadalje, dokazan je utjecaj DMT-a na vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT2) (od engl. vesicular monoamine transporter 2), čime također modulira razine serotonina (29). Osim na serotonin, klasični halucinogeni utječu i na glutaminični sustav. Na glutaminičnim neuronima neokorteksa utvrđena je i ekspresija serotoninskog 5-HT_{2A} receptora (31). Povećane razine glutamata su u prekliničkim studijama zabilježene u prefrontalnim korteksima miševa nakon uporabe DOI-a i LSD-a (32, 33). Sličan rezultat je utvrđen unutar medijalnog prefrontalnog korteksa ljudi nakon uporabe psilocibina (34). Utvrđen je i utjecaj klasičnih halucinogena na razine GABA-e (od engl. gamma-aminobutyric acid) koja je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu. Nakon uporabe DMT-a otkriven je rast razine GABA-e u hipokampusu i amigdali, dok je DOI prouzročila porast u prefrontalnom korteksu (28, 35).

1.5.4. 5-HT_{2A} receptor

Djelovanje na različite receptore predstavlja problem u razlučivanju mehanizma djelovanja klasičnih halucinogena, međutim, smatra se da je najvažniji posrednik njihovog učinka serotoninski 5-HT_{2A} receptor (36). Takav zaključak je vođen spoznajom da korištenje 5-HT_{2A} antagonista, ketaserina, izaziva izostanak učinaka halucinogena na percepciju, emocije i kogniciju u miševa i u ljudi (37, 24). Nadalje, izostanak učinka nakon primjene halucinogena je zamijećen u

5-HT_{2A} knock-out miševa (38). Razumijevanje domene ovih učinaka temelji se na saznanju da je ekspresija 5-HT_{2A} receptora izražena u moždanim regijama povezanim sa učenjem i kognitivnim funkcijama. Izraženost je gusta na apikalnim dendritima piramidnih neurona svih slojeva korteksa kao i na inhibitornim GABA-ergičnim interneuronima istih slojeva (39, 40). 5-HT_{2A} receptor je izražen i u subkortikalnim regijama kao što su hipokampus i dijelovi bazalnih ganglija (amigdala i klastrum) (39). Serotoninski 2A receptor je metabotropni, za G protein vezan receptor. Aktivacijom G_q podjedinice G proteina potiče se unutarstanični signalni put kojim se preko fosfolipaze C, inozitol trifosfata i kalcija signalni proces usmjerava, između ostalog, prema transkripciji gena odgovornih za proces plastičnosti (41). Međutim, kao što različiti predstavnici halucinogena djeluju na različite receptore, tako se smatra da pojedini halucinogeni putem istog receptora mogu aktivirati različite signalne puteve. Naime, osim što aktivira G_q podjedinicu G proteina, LSD aktivira i G_i podjedinicu što dovodi do aktivacije fosfolipaze A₂ signalnog puta, te povećane ekspresije proteina ranog odgovora 1 i 2, EGR 1 i EGR 2 (od engl. early growth response protein 1, 2) (41).

2. Svrha i cilj rada

Jedan od novijih pravaca istraživanja usmjeren je na spoznaju utjecaja halucinogena na plastičnost mozga. S tim ciljem, teži se definirati način kojim halucinogeni postižu svoj učinak, od molekularne razine do strukturalnih promjena neuronskih mreža, na kojima se temelji široka lepeza opisanih subjektivnih iskustava. U skladu s tim je i razlučivanje moždanih korelata halucinogenog iskustva, kako bi se korištenjem tih spoznaja stvorili novi pristupi metodologiji liječenja odgovarajućih bolesti, ali i dobilo novi uvid u prirodu svjesnosti. U skladu s tim svrha ovog rada je navesti spoznaje o halucinogenima iz perspektive njihovog učinka na plastičnost mozga od molekularne do razine neuronskih mreža i sklopova, te pokušati na temelju tih spoznaja navesti neka od pojašnjenja za fenomenologiju subjektivnih iskustava nakon korištenja halucinogena i znanstveno kritički razmotriti potencijalne opravdanosti i opasnosti njihovog korištenja i potencijalne primjene.

3. Materijal i metode

Učinjen je pregled dostupne literature korištenjem baza podataka PubMed te ostalih izvora sa službenih mrežnih stranica.

4. Rezultati

4.1. Molekularna razina učinka halucinogena

4.1.1. Pretklinička istraživanja utjecaja halucinogena na mRNA i proteinsku razinu BDNF-a

Tretiranje kultura mišjih kortikalnih neurona sa halucinogenima DOI, LSD i DMT tijekom 24 sata prouzročilo je porast razine BDNF proteina u odnosu na kontrolu (42). Istraživanjem jednodnevne primjene DMT-a rezultiralo je porastom glasničke RNA za BDNF kao i BDNF proteina u korteksu

miševa (43). Porast u razini sinteze mRNA za BDNF pronađen je i primjenom DOI-a, i to u frontalnom, parijetalnom i temporalnom režnju. Regije s pojačanom ekspresijom BDNF mRNA su se podudarale s ekspresijom 5-HT2A receptora što navodi na zaključak da je aktivacija 5-HT2A receptora poticaj za pojačano stvaranje glasničke RNA. Taj zaključak je potkrijepljen testom u kojem primjena ketanserina, 5-HT2A antagonista, prije aplikacije DOI-a dovodi do izostanka povećane ekspresije mRNA (44). Osim kratkoročne primjene DMT-a pokazalo se da i njegova dugoročna primjena potiče sličan učinak. Primjena DMT-a u trajanju od 28 dana je prouzročila značajan porast razine BDNF proteina u hipokampusu (45). U eksperimentalnom animalnom modelu, primjena LSD-a u dozi od 0.16 mg/kg tijekom 90 dana je izazvala pojačanu ekspresiju gena za sintezu BDNF-a u medijalnom prefrontalnom korteksu miševa 4 tjedna nakon prestanka tretmana (46).

4.1.2. Utjecaj halucinogena na gensku ekspresiju proteina odgovornih za neuroplastičnost

Prekliničkim istraživanjima je utvrđen utjecaj halucinogena i na ekspresiju drugih gena, pored spomenutog za BDNF. Jednokratna primjena psilocibina (u rasponu doza od 0.5 do 3 te 8, 14 i 20 mg/kg) primjenjenog intraperitonealno u miševa prouzročila je pojačanu ekspresiju gena ranog odgovora (EGR) u prefrontalnom korteksu (47). Primjena jedne doze LSD-a je prouzročila povećanu ekspresiju gena koji sudjeluju u procesu plastičnosti mozga (48). Već spomenuti eksperiment 90 dnevne primjene LSD-a je osim povećanja u razini ekspresije BDNF gena utvrdio i povećanje ekspresije drugih gena za kodiranje proteina uključenih u moduliranje neuroplastičnosti. Neki od njih su geni za kodiranje proteina ranog odgovora 2 (EGR2) te NR2A gen koji je važan u kodiranju podjedinica glutaminskih NDMA receptora (46).

4.1.3. Klinička istraživanja utjecaja halucinogena na BDNF protein

Osim prekliničkih istraživanja i nekoliko kliničkih istraživanja je imalo za cilj utvrđivanje razina BDNF proteina nakon primjene halucinogena. Jednokratnom primjenom ayahuasce u osoba koje boluju od depresije otporne na terapiju i u kontrolnih dobrovoljaca, izmjeren je porast plazmatske razine BDNF proteina. Dva dana nakon primjene, razina BDNF je bila viša u odnosu na bazalnu razinu. Utvrđena je i negativna korelacija između razine BDNF u plazmi i rezultata dobivenih primjenom Montgomery-Asperg skale za ispitivanje depresije (niži rezultat označavao je lakšu simptomatologiju) (49). Nadalje, jedna doza LSD-a (5, 10, 20 mikrograma) povisila je razinu BDNF proteina u plazmi zdravih dobrovoljaca. Najviša razina je utvrđena 4 sata nakon tretmana u osoba u kojih je primjenjeno 5 mikrograma i 6 sati nakon tretmana u osoba u kojih je primjenjeno 20 mikrograma što ukazuje na dozno ovisan učinak (50). Također, dulja primjena LSD-a, (jedna doza od 25, 50, 100, 200 mikrograma) tijekom 6 puta sa razmakom od 10 dana uzrokovala je povišenje razine BDNF proteina u plazmi, dok je najviša razina pronađena 6 sati nakon primjene 200 mikrograma što također ide u prilog pretpostavke o dozno-ovisnom principu

učinka. Ovdje je također zanimljivo spomenuti pronalazak u kojem su povišene vrijednosti BDNF proteina korelirale sa javljanje osjećaja opisanog kao „raspad ega“ (51).

4.2. Strukturna plastičnost

4.2.1. Utjecaj halucinogena na razgranatost dendrita i brojnost dendritičkih trnova
Jedna doza psilocibina primjenjena u miševa prouzročila je pojačan rast dendritičkih trnova na piramidnim neuronima u V sloju prefrontalnog korteksa u miša. Morfološkom analizom utvrđena je povećana duljina te širina trnova. Dio novostvorenih dendrita i izdanaka bio je prisutan i 7 dana nakon primjene (52). Povećanje gustoće dendritskih izdanaka piramidnih neurona u slojevima II i III je pronađeno po uporabi DOI (53). Kontinuirana jednosatna primjena DOI na kulture mišjih kortikalnih neurona je uzrokovala rast veličine dendritičkih trnova (54). Primjena 5-MeO-DMT-a u ventrikul odraslih miševa je prouzročila povećanje razgranatosti dendritičkih izdanaka na neuralnim progenitornim stanicama unutar dentatnog girusa (55). Istraživanjem iz 2021. godine se ustanovilo da je 15 minutno izlaganje LSD-u dovoljno da se prouzroči pojačana razgranatost i gustoća dendritičkih trnova (56).

4.2.2. Utjecaj halucinogena na neurogenezu
Prekliničkim istraživanjima halucinogena otkrio se njihov povoljan utjecaj na neurogenezu. Uočeno je da primjena jedne doze 5-MeO-DMT-a uzrokuje pojačanu proliferaciju neuralnih progenitornih stanica u dentantom girusu miševa (55). Također, višednevna primjena DMT-a je prouzročila povećanu proliferaciju neuronskih prekursorskih stanica kao i njihovu diferencijaciju u neurone, ali i astrocite te oligodendrocite (57).

4.2.3. Neuroprotektivna svojstva halucinogena
Preživljavanje neurona tijekom izlaganja staničnom stresu predstavlja važnu komponentu strukturne plastičnosti mozga. Istraživanjima je otkriveno da su neke bolesti praćene strukturnim promjenama mozga prouzročene aftrofijom i gubitkom neurona i glija stanica (58). Istraživanjem učinaka DMT-a, 5-MeO-DMT-a i DOI-a pronađeni su, u spomenutom smislu obećavajući rezultati. Jednokratnom primjenom DMT-a na pluripotentne matične stanice prouzročilo se povećanje otpornosti i preživljenja stanica nakon izlaganja hipoksičnom stresu (59). Primjena DMT-a prije izazivanja prolazne cerebralne ishemije u miševa je doprinijela u smanjenju oštećenja što se vidjelo kao manja lezija u odnosu na kontrolu. DMT je poboljšao i funkcionalnu regeneraciju (43). Sličnim istraživanjem je utvrđeno da primjena DMT-a smanjuje širenje depolarizacije u području ishemije kod moždanog udara, te posljedično smanjenje razine kalcija u zoni nekroze te i u ishemičnoj zoni penumbre rezultira manjom lezijom. Nadalje, DTM uporaba je korelirala sa smanjenim brojem apoptotičnih stanica i većim brojem funkcionalno sačuvanih astrocita (60). Smatra se da su te pozitivne posljedice, barem djelomično, posljedica inhibicije signalnih puteva povezanih sa programiranom staničnom smrću, apoptozom. Takav učinak je pronađen i nakon 24-satne primjene 5-MeO-DMT-a na kulturi humanih cerebralnih organoida (61). Višestruka primjena ayahuasce (1, 1.5, 2.5, 10 mikrograma/ml) na stanične kulture humanih neuroblastoma sa 24

satnim razmakom između primjena rezultiralo je povećanom vijabilnosti stanica nakon izlaganja neurotoksičnom stresu u odnosu na kontrole. Korištenjem doze od 1.5 i 2.5 mikrograma/ml je rezultiralo povećanjem dok je visoka doza od 10 mikrograma/ml uzrokovala smanjenje vijabilnosti. Ovime se utvrđuje da su neuroprotektivna svojstva dozno-ovisna što je vidljivo i u prethodno spomenutom istraživanju (59, 62).

4.2.4. Utjecaj halucinogena na sinaptogenezu

Halucinogenima uzrokovane promjene u morfologiji neurona, povećanje gustoće dendritičkih izdanaka, očituju se i na stvaranje sinapsi. Jedna doza psilocibina primjenjena u svinja je dovela do povećanja gustoće sinaptičkog vezikularnog proteina 2 (SVA2) u presinaptičkim aksonima što se protumačilo kao povećanje broja sinapsi. SVA2 je integralni glikoprotein čije je funkcija regulacija egzocitoze neurotransmitera. Povećan broj sinapsi je uočen 1. i 7. dana nakon primjene u regijama hipokampusa i medijalnom prefrontalnom korteksu (63). Izlaganje kultura kortikalnih neurona utjecaju LSD-a u trajanju od 15 minuta do 6 sati uzrokuje značajno povećanje sinaptičke gustoće što je u ovom istraživanju zamijećeno kao povećanje gustoće transportera vezikularnog glutamata 1 (VGLUT1) i proteina postsinaptičke gustoće 95 (PSD95) (56). VGLUT1 je presinaptički transporter koji prenosi glutamat u sinaptičke vezikule nakon njihovog pražnjenja (64). PSD95 je postsinaptički protein uključen u transport, usidravanje glutamatnih receptora, NMDA i AMPA u membrani, te sudjeluju u regulaciji citoskeletnih struktura i prijenosu signalnih proteina unutar stanice (65). Povećanje gustoće VGLUT 1 je uočeno po 24-satnoj primjeni LSD-a, DMT-a i DOI-a na kulture kortikalnih neurona (42).

Temeljem spomenutog, razvidno je kako klasični halucinogeni djelujući na razini molekula i unutarstaničnih signalnih puteva izravno i neizravno moduliraju gene i proteine čime dovode do strukturnih promjena u obliku povećane neurogeneze, dendritogeneze i sinaptogeneze. Međutim, kod zagovaranja terapijske primjene halucinogena valja pristupati oprezno i temeljiti odluke na rezultatima rigoroznih istraživanja. Naime, fenomeni poput halucinacija i „raspada“ ega su zajednički primjeni halucinogena i psihotičnim napadajima stoga postoji realna mogućnost razvoja psihoze po uporabi halucinogena. Također, anksioznost, panika i paranoja se često javljaju u sklopu kolokvijalno zvanog „lošeg“ tripa koji može dovesti do razvoja opasnog ponašanja sa rizikom po zdravlje korisnika, ali i osoba u okruženju (66).

4.3. Funkcionalna plastičnost

Pored opisanih utjecaja halucinogena na strukturnu plastičnost, novija istraživanja su se usredotočila i na proučavanje elemenata funkcionalne plastičnosti u smislu komunikacije na razini sinapsi, pa sve do razine neuronskih mreža.

4.3.1. Pretklinička elektrofiziološka istraživanja – ekscitacijska postsinaptička struja i dugoročna potencijacija

Primjena DMT-a i psilocibina je uzrokovala porast u frekvenciji ekscitacijske postsinaptičke struje ili potencijala (42, 52). Nadalje, 5-MeO-DMT primjenjen u miševa, uz povećanje proliferacije stanice, uzrokuje i povećanje frekvencije ekscitacijskih postsinaptičkih struja između neurona (55). Također, u novostvorenih dendritičkih izdanaka nastalih nakon primjene 5-MeO-DMT-a je uočeno povećanje u dugoročnoj potencijaciji u odnosu na kontrole (53). Štoviše, istraživanje iz 2017. godine je utvrdilo da 5-MeO-DMT utječe na modulaciju molekula ključnih u dugoročnoj potencijaciji, primjerice NMDA receptora i faktora koji regulira gensku ekspresiju proteina koji veže element odgovora cAMP (CREB) (61).

4.3.2. Istraživanja neuroslikovnim metodama – PET/SPECT, fMRI, EEG, MEG

Cilj početnih istraživanja neuroslikovnim metodama je bio otkrivanje promjena u aktivnosti moždanih regija nakon uporabe halucinogena. Istraživanjima sa pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), koja se temelji na mjerenju radioaktivnog zračenja uzrokovanog od strane prethodno primjenjenog radiofarmaka je pronađen značajan rast aktivnosti, vidljiv kao povećanje metabolizma glukoze, u prefrontalnom, frontolateralnom, anteriornom cingulatnom i temporomedijalnom korteksu nakon primjene psilocibina. Uočena je i korelacija između izraženosti subjektivnih doživljaja i povećanja aktivnosti u nekim od spomenutih regija (67). Rezultati istraživanja iz 1999. godine su se dijelom podudarali. Rast aktivnosti je utvrđen u prefrontalnom korteksu i temporalnim regijama desne hemisfere, a u cingulatnom korteksu je zabilježen 10% rast aktivnosti (68). Novijom studijom pomoću jednofotonske emisijske kompjuterske tomografije (SPECT) se nakon primjene ayahuasce zabilježio porast aktivnosti u anteriornom cingulatnom i nekim regijama frontalnog korteksa što se podudara sa rezultatima PET studija (69). Na temelju navedenog, „hiperfrontalnost“, pojačana metabolička aktivnost u frontalnim regijama mozga, je definirana kao obrazac aktivnosti uzrokovan halucinogenima (67). Međutim, 2012. godine su objavljeni rezultati istraživanja u kojem su nakon primjene intravenske primjene psilocibina pronađena odstupanja od obrasca hiperfrontalnosti. Cerebralni protok krvi, mjeren metodom funkcionalne magnetne rezonancije (fMRI), se smanjio u medijalnom prefrontalnom, posteriornom cingulatnom, retrosplenijalnom korteksu, prekuneusu i hipotalamusu, a intenzitet subjektivnog iskustva je obrnuto korelirao sa cerebralnim protokom (70). Odstupanja rezultata ovih istraživanja su otežala stvaranje koherentne priče o djelovanju klasičnih halucinogena na moždanu aktivnost. Pritom su ponuđena različita objašnjenja. Za razlog potencijalnih odstupanja navodi se korištenje različitih slikovnih metoda, PET/SPECT i fMR, i različit način primjene psilocibina, oralno (67, 68) i intravenski (70). Također, ponovnom analizom podataka istraživanja iz 2012. utvrđen je osim globalnog smanjenja i relativan rast cerebralnog moždanog protoka u području frontalnog režnja što je u skladu sa rezultatima PET istraživanja te je mogući znak kristalizacije objašnjenja djelovanja halucinogena na moždanu aktivnost (71).

4.3.3. Utjecaj halucinogena na mrežu zadanog načina rada, DMN

PET i fMR studije su, unatoč suprotstavljenim rezultatima, ukazale na mijenjanje moždane aktivnosti u moždanim strukturama povezanim sa mrežom zadanog načina rada, DMN (od engl. default mode network). Neke od struktura za koje je utvrđeno da su dio mreže zadanog načina rada uključuju medijalni prefrontalni, posteriorni cingulatni, retrosplenijalni korteks, inferiorni parijetalni režanj, temporoparijetalni spoj, prekuneus, hipokampus i parahipokampus (72, 73). Smanjenje moždane aktivnosti u ovim regijama je uočeno u stanjima usmjeravanja pažnje na vanjski svijet i tijekom intenzivnog fokusiranja na zadatke, dok je aktivnost rasla tijekom usmjeravanja pažnje na unutarnji svijet ispitanika (74, 73). Navedene strukturalne sastavnice mreže zadanog načina rada imaju specifične funkcije. Primjerice, za medijalni prefrontalni, posteriorni cingulatni i retrosplenijalni korteks se smatra da sudjeluju u procesu stvaranja mentalnih modela i simulacija. Mentalni modeli su unutarnje pretpostavke o funkcioniranju vanjskog svijeta koji pomažu u razumijevanju svijeta. Mentalne simulacije opisuju proces zamišljanja hipotetskih događaja i scenarija u budućnosti (75). Tijekom obavljanja te funkcije navedene strukture blisko komuniciraju sa hipokampusom i parahipokampusom u kojim se vrši formiranje sjećanja i asocijacija (72). Nadalje, aktivnost medijalnog prefrontalnog i posteriornog cingulatnog korteksa je povezana sa osjećajem „sebstva“, subjekta, ega (76). Rezultati analize funkcije struktura mreže zadanog načina rada ubrzo su povezane sa opisima iskustava tijekom uporabe halucinogena, te su istraživanja usmjerena na ispitivanje utjecaja halucinogena na mrežu zadanog načina rada. Ispitivane su promjene u funkcionalnoj povezanosti struktura mreže zadanog načina rada tijekom djelovanja halucinogena.

Ispitivanje funkcionalne povezanosti je metoda pomoću koje se na temelju uspostavljanja statističke ovisnosti između pokazatelja neuronske aktivnosti u prostorno udaljenim moždanim regijama može donositi zaključke o komunikaciji između različitih regija mozga (77). Rezultati istraživanja iz 2015. godine su ukazala na smanjenje funkcionalne povezanosti unutar mreže zadanog načina rada nakon konzumacije ayahuasce. Konkretno, povezanost je bila smanjena između posteriornog cingulatnog korteksa i prekuneusa (78). Podudarajuće rezultate smanjene funkcionalne povezanosti između struktura mreže zadanog načina rada su potvrđena i fMR istraživanjima utjecaja psilocibina i LSD-a (79, 80). Uz fMRI metodu aktivnost struktura mreže zadanog načina rada ispitivana je i pomoću magnetoencefalografije (MEG) koja mjerenjem magnetskog polja električne aktivnosti mozga pruža uvid u aktivnost neurona. Rezultati su iskazani u obliku valova različitih frekvencija od kojih su alfa i delta valovi važni za ovaj rad. Smatra se da je pojava ovih valova odraz kontrolirajućeg utjecaja viših kortikalnih regija na obradu informacija u nižim centrima u smislu blokiranja informacija nebitnih za trenutne kognitivne zadatke (81). Magnetoencefalografskim mjerenjem moždane aktivnosti nakon primjene psilocibina utvrđen je pad amplitude alfa valova u posteriornom cingulatnom korteksu i prekuneusu. Pad amplitude je korelirao sa subjektivnim osjećajem „raspada“ ega (82). Metodom funkcionalne magnetne rezonance se osim smanjenja funkcionalne povezanosti struktura mreže

zadanog načina rada otkrilo i povećanje povezanosti između mreže zadanog načina rada i zadatak pozitivne mreže, TPN (od engl. task positive network). U fiziološkim uvjetima uspostavljanje međumrežne povezanosti između ovih dviju mreža je rijetko, a obrasci aktivnosti ovih dviju mreža pokazuju suprotne korelacije. Međutim, tijekom akutne faze djelovanja LSD-a uočen je rast funkcionalne povezanosti između ovih dviju mreža, a povećanje povezanosti je dokazano i 7 dana nakon primjene psilocibina (83, 84).

4.3.4. Utjecaj halucinogena na globalnu moždanu povezanost

Halucinogenima uzrokovana plastičnost se očituje kao povećanje funkcionalne povezanosti između moždanih mreža koje uobičajeno rijetko komuniciraju. Tomu u prilog ide i spoznaja da su promjene u uobičajenim obrascima komunikacije uočene i na globalnoj razini. Ponovna analiza podataka dobivenih fMR metodom nakon primjene psilocibina je donijela dokaze o pojavi reorganizacije moždanih mreža u novije, manje stabilne, lokalne mreže (85). Uočeno je i povećanje u raznovrsnosti komunikacijskih obrazaca tijekom djelovanja psilocibina i LSD-a u odnosu na placebo (79, 86). Ti nalazi ukazuju na globalnu moždanu plastičnost tijekom uporabe klasičnih halucinogena što se odražava kao uspostavljanje raznovrsnije međumrežne komunikacije. Povećanje raznovrsnosti komunikacijskih obrazaca je možda posljedica smanjene regulacije i modulacije protoka informacija od strane viših kortikalnih centara. Toj pretpostavci idu u prilog rezultati istraživanja koja su pronašla smanjenje amplitude alfa i delta valova tijekom djelovanja LSD-a, ayahuasce, DMT-a i psilocibina (80, 87, 88, 89).

5. Rasprava

Klasični, serotonergični halucinogeni uzrokuju strukturne i funkcijske promjene koje u svojoj osnovi uključuju povećanu aktivnost neurona i „drugačiju“ (u smislu premeženosti) povezanost neuronskih mreža. Iako su mnoga zapažanja o promjenama utemeljena dokazima i na molekularnoj razini, detaljnije komponente mehanizama kojim djeluju su i dalje nepoznati i zahtijevaju nastavak i intenziviranje istraživačkih pothvata. Međutim, određena stečena saznanja omogućuju djelomično stvaranje slike o mehanizmu halucinogenog učinka, s naznakama o potencijalnim pozitivnim terapijskim mogućnostima.

Dio učinaka klasičnih halucinogena je zasigurno posljedica aktivacije 5HT_{2A} receptora čija je izraženost dokazana na apikalnim dendritima glutaminergičnih neurona i GABA_Aergičnih interneurona korteksa kao i u hipokampusu, klastrumu, amigdali, talamusu (39, 40). Po stimulaciji 5HT_{2A} receptora i posljedičnoj aktivaciji unutarstaničnih signalnih kaskada očituju se promjene na razini pojačane izraženosti tih molekularnih posrednika. Uočen je modulatoreni učinak halucinogena na razini promjena neurotransmiterskog sustava u mozgu. Preklinička istraživanja iznose navode o povećanju glutamata, serotonina i GABA_A nakon konzumacije halucinogena (27, 28, 29, 32, 33, 34, 41). Nadalje, signalne kaskade aktivirane s 5HT_{2A} receptorom uzrokuju promjene u transkripciji gena. Istim istraživačkim pristupom dobiveni su rezultati koji

navode kako se po primjeni psilocibina, LSD-a, DOI i DMT-a utvrdilo povećanje ekspresije gena, EGR2 i NR2A, za koje je potvrđeno da sudjeluju u neuroplastičnosti (46). Osim pojačane ekspresije gena dolazi i do porasta plazmatske razine neurotrofnih faktora, posebno BDNF-a što je pokazano i prekliničkim i kliničkim istraživanjima (45, 46, 49, 50). Ovakvi rezultati navode se kao argumenti za otvaranje terapijskih mogućnosti klasičnih halucinogenata u nekim psihijatrijskim poremećajima. Primjerice, kliničko istraživanje u kojem se po primjeni ayahuasce u osoba koje boluju od depresije otporne na terapiju mjerila razina BDNF proteina u plazmi, pokazuje korelaciju između povišene razine BDNF-a inducirane ovom tvari i smanjenja simptoma depresije (49). No suprotno tome pronađene su snižene vrijednosti BDNF proteina u plazmi osoba koje boluju od težih oblika depresivnog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja, te u osoba sa suicidalnim ponašanjem (90, 91). Nadalje, u nekim slučajevima kod kojih su depresivni simptomi bili povezani sa sniženom razinom glutamata, primjena halucinogenih tvari uzrokovalo je povišenje razine glutamata za što se pretpostavilo da predstavlja mogući razlog poboljšanja simptoma (92). Modulacija ekspresije 5-HT_{2A} receptora navodi se također kao mogući mehanizam kojim halucinogeni ostvaruju povoljan učinak na simptome depresije. Naime, u depresivnih osoba sa snažno izraženim osjećajem pesimizma utvrđena je povećana ekspresija 5-HT_{2A} receptora u prefrontalnom korteksu u odnosu na zdrave kontrolne subjekte (93). Usto, obdukcijски nalazi osoba koje su bolovala od depresije i kod kojih je uzrok smrti bilo samoubojstvo također ukazuju na povećanu ekspresiju 5-HT_{2A} receptora u korteksu (94, 95). Primjena psilocibina u svinja je u akutnom periodu dovela do smanjenja ekspresije 5-HT_{2A} receptora u prefrontalnom korteksu da bi se nakon 7 dana ekspresija receptora vratila na bazalnu razinu (63). Sve ovo ukazuje da postoje dvojbene rezultati vezani uz učinke ovih tvari i da postojanje korelacije ne znači nužno i postojanje uzročno-posljedične veze čime se samo naglašava potreba za oprezom pri donošenju zaključaka. Unatoč dokazima o djelovanju halucinogenata na opisanim molekularnim razinama kojima se ukazuje na moguće dobrobitne učinke, neophodna su daljnja istraživanja kako bi se stvorila jasnija slika.

Neuroplastičnost uzrokovana halucinogenima se na razini neurona očituje kao neurogeneza, preživljavanje većeg udjela neurona pri izlaganju neurotoksinima ili hipoksičnom stresu, povećana razgranatost dendritskog stabla i pojačana sinaptogeneza (42, 53, 54, 59, 62, 63). Slično kao kod učinaka na razini molekula i na staničnoj razini sinaptičke povezanosti neurona se pronalaze uzroci kojima bi se razjasnili mehanizmi djelovanja halucinogenih tvari. Pretkliničkim istraživanjima je utvrđena povezanost između izloženosti kroničnom stresu i gubitka složenosti dendritičkih izdanaka u prefrontalnom korteksu i hipokampusu (96, 97). Usto, uočeno je i smanjenje broja sinapsi u istim regijama nakon izloženosti stresu (98). Rezultati kliničkih istraživanja su usuglašeni sa pretkliničkim. Smanjenje razgranatosti dendritičkih izdanaka, te posljedično smanjenje broja sinapsi u prefrontalnom korteksu i hipokampusu je utvrđeno i u ljudi koji boluju od depresije (99, 100). Kao i kod razmatranja utjecaja halucinogenata na receptorske i neurotransmitterske mehanizme koji pružaju nove pravce u terapiji bolesti i ovdje treba naglasiti oprez. Međutim,

sposobnost halucinogena da izazovu učinke suprotne učincima kroničnog stresa u izvjesnoj mjeri opravdava entuzijazam oko potencijalne primjene halucinogena u navedenim stanjima (101).

Praćenje moždane aktivnosti nakon primjene psilocibina, metodama PET i SPECT otkrila su povećanje metaboličke aktivnosti u prefrontalnom, frontolateralnom, anteriornom cingulatnom i temporomedijalnom korteksu (67, 68). Da bi se objasnio spomenuti fenomen predložen je model praćenja aktivnosti u kojem središnju ulogu imaju talamus i kortikalna kontrola nad talamusom. Model time razotkriva kontrolnu funkciju talamusa u nadzoru nad protokom informacija iz nižih moždanih centara i s periferije. Smatra se da klasični halucinogeni, djelovanjem na 5-HT_{2A} receptor izražen u neuronskim putevima, kao što su kortiko-strijatalni i kortiko-talamički, uzrokuju smanjenje kortikalnog nadzora što rezultira smanjenjem inhibicije nad talamusom. Posljedično dolazi do preplavlivanja korteksa intro i eksteroceptivnim informacijama koje iz talamusa putem talamo-kortikalnih puteva bivaju prenesene u korteks, a silina pritoka informacija uzrokuje povećanje kortikalne aktivnosti. Ovaj pristup pruža i potencijalno objašnjenje za subjektivne pojave kao što je osjećaj pojačanog doživljaja senzacija i emocija tijekom djelovanja halucinogena (102). Rezultati novijih istraživanja su dodatno podržala ovaj model. U jednom od njih, nakon primjene LSD-a je uočeno povećanje funkcionalne povezanosti između talamusa i somatosenzoričkog korteksa pri čemu pojačana senzitivnost predstavlja odraz preplavlivanja korteksa odgovarajućim informacijama sadržanih u tom neuronskom putu (103).

Neuroslikovnim metodama je otkriven i modulatorni učinak halucinogena na strukture unutar mreže zadanog načina rada. Objedinjujući zaključak velikog dijela dosadašnjih istraživanja je da halucinogeni uzrokuju smanjenje u funkcionalnoj povezanosti između struktura mreže zadanog načina rada. Uočeno je smanjenje povezanosti između medijalnog prefrontalnog i posteriornog cingulatnog korteksa kao i između posteriornog cingulatnog korteksa i prekuneusa po primjeni psilocibina (70, 79). Smanjenje povezanosti između većeg broja struktura mreže zadanog načina rada je otkriveno i nakon konzumacije LSD-a (80). Zanimljivim se čini uočiti povezanost između smanjenja komunikacije unutar mreže zadanog načina rada i javljanja osjećaja raspada ega kao čestog subjektivnog fenomena kojeg navode ispitanici. Istraživanja ne omogućuju potpuno jasnu sliku, jer raspad ega je korelirao sa promjenama u povezanosti između različitih struktura u okviru različitih istraživanja. Primjerice, LSD-om uzrokovan osjećaj „raspada“ ega je korelirao sa smanjenjem funkcionalne povezanosti između parahipokampusu i retrosplenijalnog korteksa, te između ventromedijalnog prefrontalnog i posteriornog cingulatnog korteksa (80). S druge strane, nakon primjene psilocibina, osjećaj „raspada“ ega je bio povezan sa smanjenjem funkcionalne povezanosti u temporoparijetalnom spoju (83). Štoviše, psilocibinom uzrokovan „raspad“ ega je povezan sa smanjenjem funkcionalne povezanosti između moždanih hemisfera (76). Iz navedenog se može zaključiti da fenomen raspada ega nije nužno moguće svesti na jedan neurološki korelat. Modulatorni učinak klasičnih halucinogena na mrežu zadanog načina rada možda pruža dio slike o njihovom potencijalnom terapijskom učinku. Istraživanjem DMN je utvrđen obrazac snažne

aktivacije tijekom stanja introspekcije u vidu mentaliziranja, unutarnjeg razgovora i samokritičkog razmišljanja (104). Usto, u osoba koje boluju od depresije stanja negativne ruminacije su povezana sa porastom integriteta mreže zadanog načina rada (105). Stoga, mogući uzrok povoljnog učinka halucinogena je sposobnost da smanje integritet mreže zadanog načina rada i omoguće oslobađanje od uobičajenih obrazaca razmišljanja usmjerenih na unutarnji svijet osobe.

Pored navedenog, oslobađanje od uobičajenih obrazaca mišljenja možda je posljedica i povećanja povezanosti mreže zadanog načina rada sa drugim kortikalnim regijama. LSD i psilocibin uzrokuju povećanje povezanosti između mreže zadanog načina rada i neuronskih mreža aktivnih tijekom usmjerenja pažnje na vanjski svijet (83, 106) Takvo povećanje povezanosti i komunikacije nije vidljivo u stanju svakodnevne svijesti, štoviše uočeno je upravo suprotno (106). Nadalje, halucinogeni imaju sposobnost povećati globalnu moždanu povezanost. Psilocibin dovodi do razvoja veće raznolikosti obrazaca povezanosti između moždanih regija u odnosu na svakodnevno budno stanje svijesti (79, 85). Navedena saznanja su rezultat razmatranja nedavno predloženog REBUS (od engl. relaxed beliefs under psychedelics) modela kojim se također nastoji objasniti djelovanje halucinogena, a sastoji se u tome da mreža zadanog načina rada ima mjesto na vrhu moždane funkcionalne hijerarhije, te obavlja funkciju stvaranja mentalnih modela, poput vjerovanja, o svijetu koji omogućuju lakše procjenjivanje nadolazećih informacija iz drugih moždanih regija. Također, informacije koje se ne uklapaju u prije stvorene modele uvjerenja o svijetu bivaju suprimirane ili preoblikovane. Takva organizacija omogućuje lakše razumijevanje svijeta i brže procjenjivanje novih informacija. Klasični halucinogeni remete neuronski ustroj, te svojim djelovanjem dovode do desinkronizacije aktivnosti i povezanosti kortikalnih regija čime uzrokuju slabljenje utjecaja stvorenih modela na tumačenje i regulaciju nadolazećih informacija. Osim toga modeli postaju i podložniji mijenjanju, smanjuje se njihova rigidnost (107). Prethodno navedeni rezultati neuroslikovnih istraživanja o smanjenju integracije mreže zadanog načina rada i povećanju globalne moždane povezanosti idu u prilog ovom predloženom modelu. Time slabljenjem suprimirajućeg utjecaja kortikalnih regija na vrhu hijerarhije omogućuje se proširenje repertoara moždane povezanosti. Desinkronizirajuće djelovanje halucinogena se može objasniti njihovim djelovanjem na 5-HT_{2A} receptore, gusto raspoređenih na ekscitacijskim i inhibicijskim neuronima u asocijacijskim kortikalnim strukturama za koje se u REBUS modelu pretpostavlja da imaju suprimirajući utjecaj na tok i integraciju informacija (108). Desinkronizirajući utjecaj na aktivnost i funkciju asocijacijskog korteksa je uočen i elektroencefalografskim (EEG) i magnetoencefalografskim (MEG) studijama u kojima je utvrđen pad amplitude alfa valova za koju se smatra da je odraz inhibirajućeg djelovanja korteksa (80, 82). Mijenjanje ustaljenih vjerovanja i misaonih obrazaca otvara put prema potpunijem kritičkom sagledavanju i razumijevanju mogućnosti potencijalne primjene ovih tvari. Halucinogenima uzrokovana plastičnost na razini neuronskih mreža omogućuje analiziranje sjećanja, emocija i trauma iz promijenjene perspektive i sa smanjenim utjecajem prije stvorenih vjerovanja ili uvjerenja.

Osim istraživanja mehanizama djelovanja klasičnih halucinogena zadnjih godina raste i broj kliničkih istraživanja s njihovom primjenom u terapijske svrhe. Česti fokus ispitivanja je učinak halucinogenima kod psihijatrijskih poremećaja. Primjerice, nakon kombinirane primjene psilocibina i psihoterapije u osoba ovisnih o alkoholu statistički značajan dio ispitanika je apstinirao od konzumacije alkohola. Učinak je održan i 36 tjedana nakon primjene psilocibina, pri čemu nisu uočeni negativni učinci terapije, za što je kao prediktor povoljnog terapijskog učinka odabran intenzitet subjektivnog iskustva (109). Sličan rezultat je uočen i nakon primjene psilocibina u osoba koje boluju od ovisnosti o nikotinu. Nakon primjene psilocibina i psihoterapije 80% ispitanika je 6 mjeseci nakon primjene apstiniralo od pušenja (110). Istraživanjem iz 2011. godine se ispitivao utjecaj psilocibina na anksioznost u osoba koje boluju od karcinoma. Otkriveno je smanjenje anksioznosti, utvrđeno STAI (od engl. State-Trait-Anxiety-Inventory) upitnikom, prisutno 30 dana i do 3 mjeseca nakon tretmana (111). Pozitivan ishod je ohrabrio daljnja istraživanja, te su 2016. godine objavljeni rezultati istraživanja utjecaja visoke (22mg/70g) i niske (1mg/70kg) doze psilocibina na 51 pacijenta sa životno ugrožavajućom malignom bolesti. Uz malignu bolest svi pacijenti su imali i psihijatrijske komorbiditete, primjerice anksioznost i/ili depresivni poremećaj. Promjena u simptomima depresije je procjenjivana pomoću HAM-D (od engl. Hamilton Rating Scale for Depression) skale, a anksioznost pomoću HAM-A (od engl. Hamilton Rating Scale for Anxiety) skale. Visoka doza je dovela do statistički značajnog smanjenja simptoma depresije i anksioznosti koje su se održali i 6 mjeseci nakon tretmana (112). Istraživanjem utjecaja LSD-a na anksioznost u osoba koje boluju od maligne bolesti je također pronađeno značajno poboljšanje simptoma sa održavanjem učinka i 12 mjeseci nakon primjene (113). Primjena jedne doze ayahuasce u osoba koje boluju od rekurentnog depresivnog poremećaja je prouzročila značajno smanjenje depresivnih simptoma procijenjenih pomoću Hamiltonove skale za depresiju, HAM-D i MADRS (od engl. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) skale za ispitivanje depresije (114). Pri tome, izostanak negativnih učinaka halucinogena bio je dodatno ohrabrujući podatak proizašao iz kliničkih istraživanja (113, 114). Rezultat prve dvostruko slijepa, randomizirane kliničke studije u kojoj su uspoređeni psilocibin i escitalopram u terapiji depresije je objavljen 2022. godine. Procjenom pomoću Beckovog inventara depresije (od engl. Beck's Depression Inventory) je pronađeno značajno i održano stanje s poboljšanjem simptoma. Primijećena je i korelacija između poboljšanja simptoma i povezanosti između moždanih mreža. Nalaz povećanja razine povezanosti moždanih mreža se podudara sa rezultatima prijašnjih istraživanja neuroslikovnim metodama. Djelovanje escitaloprama, selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina, standardno korištenog u terapiji depresije bilo je umjerenije u odnosu na psilocibin, bez korelacije sa promjenama u moždanoj mrežnoj integraciji (115). Valja naglasiti da su, iako vrlo pozitivni, rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja terapijskog utjecaja klasičnih halucinogena dobiveni na vrlo malom broju ljudi, te je prije njihovog korištenja u potencijalne terapijske svrhe potrebno izvesti daleko opsežnija i rigoroznija ispitivanja.

6. Zaključci

Klasični serotonergični halucinogeni su grupa tvari koje odlikuje sposobnost značajnog mijenjanja stanja svijesti. Raznolikost fenomena koji se javljaju pri konzumaciji halucinogena je velika i obuhvaća promjene percepcije, emocija i kognicije.

Danas je poznato da klasični halucinogeni velik dio djelovanja ostvaruju putem serotoninskog 5-HT_{2A} receptora. Utjecaj halucinogena na staničnoj i molekularnoj razini u okviru pretkliničkih istraživanja otkriva utjecaj na neurotrofne faktore, primjerice BDNF, u smislu povećane izraženosti gena odgovornih za neuroplastičnost te otpornost na stres. U podlozi neuroplastičnosti razvidne su morfološke promjene u smislu povećanja brojnosti i složenosti dendritičkih izdanaka, sa posljedičnim premrežavanjem uslijed povećane međusobne povezanosti između neurona. Osim povećanja broja sinapsi istraživanja ukazuju i na čvršću povezanost sinapsi vidljivo kao povećanje ekscitacijskih postsinaptičkih struja uz razvoj dugoročne potencijacije.

Rezultati neuroslikovnih metoda otkrivaju sposobnost halucinogena da zamjetno mijenjanju obrasce aktivnosti i povezanosti moždanih mreža u odnosu na svakodnevnu budnost. Uočeno je smanjenje povezanosti između struktura mreže zadanog načina rada što znači da strukture postaju funkcionalno samostalnije. Osim smanjenja integracije pronađeno je i povećanje raznolikosti u povezivosti struktura mreže zadanog načina rada sa drugim neuronskim mrežama što je specifično za djelovanje halucinogena. Promjene u integraciji pojedinih komponenti te mreže u korelaciji su sa pojavnošću osjećaja raspada ega što upućuje da potpomažu kreiranje osjećaja „sebstva“. Uz djelovanje na mrežu zadanog načina rada klasični halucinogeni uzrokuju povećanje raznolikosti globalne moždane povezanosti jer između prostorno udaljenih moždanih struktura uspostavljeni su obrasci komunikacije koji su vidljivi samo tijekom djelovanja halucinogena. Rast u obimu ili opsegu moždane komunikacije predstavlja mogući mehanizam javljanja divergentnog razmišljanja sa mnoštvom asocijacija kao i većeg raspona emocija uslijed djelovanja halucinogena.

U istraživačkom pristupu, predloženi su modeli kojima je cilj sumiranje rezultata neuroslikovnih metoda i pružanje bolje slike o djelovanju halucinogena. Model izmjenjenog talamičkog propuštanja informacija navodi da halucinogeni uzrokuju smanjenje kortikalne kontrole protoka informacija što dovodi do preplavlivanja korteksa mnoštvom informacija sa periferije i iz drugih kortikalnih područja. Tim modelom se nastoji objasniti povećanje aktivnosti korteksa utvrđeno neuroslikovnim metodama kao i subjektivna iskustva pojačane percepcije i doživljaja emocija. Noviji REBUS model navodi da halucinogeni, dezorganizacijom kortikalne aktivnosti s posljedičnim smanjenjem kontrole nad protokom informacija, dovode do smanjenja utjecaja utvrđenih mentalnih modela na interpretaciju novih informacija što se očituje kao povećana sklonost ka mijenjanju uspostavljenih vjerovanja o svijetu.

Otkriveni učinci klasičnih halucinogena na neuroplastičnost na razini molekula, neurona i neuronskih mreža kao i opisi iskustava pružili su argumente za ispitivanje korištenja tih tvari u liječenju. Pozitivni ishodi su utvrđeni nakon korištenja halucinogena u terapiji anksioznosti i depresije u osoba sa malignim bolestima kao i u terapiji ovisnosti i depresivnog poremećaja. Štoviše, rezultati dvostruko slijepe, randomizirane kliničke studije su pokazali veće poboljšanje simptomatologije depresije nakon primjene psilocibina u odnosu na escitalopram, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, standardno korišten u terapiji depresije.

Podaci prikazani u ovom radu navode na objedinjeni zaključak da halucinogeni posjeduju sposobnost izazivanja neuroplastičnosti koja se očituje šarolikim subjektivnim doživljajem. Međutim, slika o mehanizmima utjecaja halucinogena je daleko od potpune, te se samo daljnjim kritičnim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima može očekivati njeno obogaćivanje i upotpunjavanje.

7. Sažetak

Klasični halucinogeni, DMT, 5-MeO-DMT, LSD, psilocibin, meskalin, DOI I DOB, posjeduju izraženu sposobnost mijenjanja stanja svijesti. Komponente svijesti kao što su percepcija vanjskog svijeta, emocije, kognicija kao i osjećaj vlastite subjektivnosti bivaju drastično promijenjeni djelovanjem halucinogena. Klasični halucinogeni djeluju putem različitih receptora u mozgu od kojih mnoštvo pripada serotonergičnim receptorima. LSD pokazuje najveću farmakodinamsku sveobuhvatnost te se osim uz serotonergične veže i na dopaminske i adrenergične receptore. Smatra se da glavninu učinaka postižu djelovanjem na 5-HT_{2A} receptore gusto izražene u kortikalnim i subkortikalnim strukturama mozga. Strukturna i funkcionalna plastičnost mozga izazvana halucinogenima je jedan od novijih pravaca u istraživanju. Uočena je mogućnost halucinogena da izazivaju promjene na razini morfologije neurona, sinapsi, te aktivnosti i komunikaciji neuronskih mreža. Cilj ovog rada je pregledom dostupne literature navesti saznanja o utjecaju halucinogena na strukturnu i funkcionalnu plastičnost mozga te ih povezati sa fenomenologijom i potencijano mogućim terapijskim učincima.

Ključne riječi: klasični halucinogeni, LSD, DMT, psilocybin, DOI, strukturna neuroplastičnost, funkcionalna neuroplastičnost, mreža zadanog načina rada

8. Summary

Classic hallucinogens, DMT, 5-MeO-DMT, LSD, psilocybin, mescaline, DOI and DOB, are a class of drugs with a pronounced ability of altering the normal state of consciousness. Components of consciousness such as perception, emotions, cognition and the sense of our own subjectivity are drastically altered by hallucinogens. Classic hallucinogens act on various receptors in the brain most of which are of the serotonergic type. LSD is imbued with the largest pharmacodynamic versatility as it also binds to dopaminergic and adrenergic receptors. It is believed that most of the effects of hallucinogens are a consequence of their interaction with the 5-HT_{2A} receptor which is densely expressed within cortical and subcortical structures of the brain. Structural and functional plasticity induced by classic hallucinogens is one of the new directions in research. Discoveries of hallucinogens ability to induce changes upon the morphology of neurons, synapses and the activity and connectivity within and among neural network have been made. The goal of this paper is, by reviewing the available literature, to specify the discoveries about the effects of classic hallucinogens on structural and functional plasticity and connect them with the phenomenology and potential therapeutic effects.

9. Literatura

1. Dos Santos RG, Bouso JC, Rocha JM, Rossi GN, Hallak JE. The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and Challenges. Risk management and healthcare policy. 2021; 14: 901–910.
2. Pollan M. Kako promijeniti svoj um. Zagreb: TELEDISK d.o.o; 2018.
3. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. Journal of experimental neuroscience [Internet]. 19.9.2018. [citirano 20.5.2022.]; 2018; 12: 1179069518800508. Dostupno na; <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
4. Sjöstedt-Hughes P. Consciousness and Psychedelics, Aish [ažurirano 8.5.2022.; citirano 19.5.2022.]. Dostupno na; <https://aish.com/consciousness-and-psychedelics/>
5. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. 2016; 36: 221–256.
6. Dworatzky K, Jansen T, Schmidt TT. Phenomenological assessment of psychedelics induced experiences: Translation and validation of the German Challenging Experience Questionnaire (CEQ) and Ego-Dissolution Inventory (EDI). PLOS ONE [Internet]. 16.3.2022. [citirano 17.5.2022.]; 2022; 16;17(3): e0264927. Dostupno na; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264927>
7. Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. Front Pharmacol. 2018; 9: 172.
8. Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, Johnson MW, Jesse R. Survey of subjective "God encounter experiences": Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. PLOS ONE. [Internet]. 23.4.2019. [citirano 18.5.2022.]; 2019; 23;14(4): e0214377. Dostupno na; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214377>
9. Blaszczyk-Boxe A. Prehistoric High Times: Early Humans Used Magic Mushrooms, Opium. LiveScience. [objavljeno 2.2.2015.; citirano 18.5.2022.]. Dostupno na; <https://www.livescience.com/49666-prehistoric-humans-psychoactive-drugs.html>
10. de Rios MD, Stachalek R. The Duboisia genus, Australian aborigines and suggestibility. J Psychoactive Drugs. 1999; 31(2): 155–61.
11. Lewis-Healey E. How 4 Indigenous Cultures Currently Use Psychedelics, Psychedelic spotlight [objavljeno 16.8.2021.; citirano 29.5.2022.]. Dostupno na; <https://psychedelicspotlight.com/how-indigenous-cultures-currently-use-psychedelics/>
12. Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. Drug Science, Policy and Law. [Internet]. 1.1.2017. [citirano 20.5.2022.]. Dostupno na; doi:10.1177/2050324516683325
13. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2020; 21; 611–624.
14. Charles Billy. History of Psychedelics in Western Culture. Engaged Sociology [objavljeno 19.12.2016.; citirano 20.5.2022.]. Dostupno na; <https://engagedsociology.com/2016/12/19/charles-billy/>
15. Puderbaugh M, Emmady PD. Neuroplasticity. StatPearls [Internet]. [ažurirano 5.8.2022.; citirano 27.5.2022.]. Dostupno na; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>
16. Mateos-Aparicio P, Rodriguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. Front Cell Neurosci. 2019; 13: 66.
17. Grubić Kezele T, Fužinac-Smojve, A, Čurko-Cofek B, Jakovac H, Turković K. Adultna neurogeneza – naglasak na subgranularnu i subventrikularnu zonu u sisavaca. Medicina Fluminensis. 2017; 53(2): 136–146.
18. Runge K, Cardoso C, de Chevigny A. Dendritic Spine Plasticity: Function and Mechanisms. Front Synaptic Neurosci. 2020; 28;12: 36.
19. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti [Internet]. Medicinska dokumentacija: Zagreb. [ažurirano 27.1.2001.; citirano 30.5.2022.]. Dostupno na: <http://www.him.unizg.hr/index.php/udzbenik-temelji-neuroznanosti>
20. Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. Methods Mol Biol. 2018; 1727: 1–17.
21. Miranda M, Morici JF, Zaroni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. Front Cell Neurosci. 2019; 13: 363.
22. Gupta VK, You Y, Gupta VB, Klistorner A, Graham SL. TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. International journal of molecular sciences. 2013; 14(5): 10122–10142.
23. Kokotović T. Ubikvitin i sinaptička plastičnost. Diplomski rad [Internet]. [ažurirano 15.7.2012.; citirano 30.5.2022.]. Dostupno na; <https://www.bib.irb.hr/638239>
24. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. Behavioural brain research. 2015; 277: 99–120.
25. Aghajanian G, Marek G. Serotonin and Hallucinogens. Neuropsychopharmacol. 1999; 21: 16–23.
26. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. Brain research bulletin. 2016; 126: 74–88.
27. Liechti M. Modern Clinical Research on LSD. Neuropsychopharmacol. 2017; 42: 2114–2127.
28. de Castro-Neto EF, da Cunha RH, da Silveira DX, Yonamine M, Gouveia TL, Cavalheiro EA, Amado D, and Naffah-Mazzacoratti MG. Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. World J Biol Chem. 2013; 4: 141–147.
29. Cozzi NV, Gopalakrishnan A, Anderson LL, Feih JT, Shulgin AT, Daley PF, Ruoho AE. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. J Neural Transm. 2009; 116: 1591–1599.
30. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. Eur Neuropsychopharmacol. 2016; 26: 1327–1337.
31. de Almeida J and Mengod G. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT(2A) receptors in human and monkey prefrontal cortex. J Neurochem. 2007; 103: 475–486.
32. Muschamp JW, Regina MJ, Hull EM, Winter JC, Rabin RA. Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. Brain Research. 2004; 1023: 134–140.
33. Scruggs JL, Schmidt D, Deutch AY. The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. 2003; 346: 137–140.

34. Mason NL, Kuypers KPC, Muller F, Reckweg J, Tse DHY, Toennes SW, Hutten NRPW, Jansen JFA, Stiers P, Feilding A, Ramaekers JG. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacol.* 2020; 45: 2003–2011.
35. Abi-Saab WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY. 5-HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 20: 92–96.
36. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Liechti ME, Seifritz E, Vollenweider FX. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol.* 2017; 27(3): 451–457.
37. Kraehenmann R, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, Vollenweider FX. LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 814.
38. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron.* 2007; 53(3): 439–52.
39. Gongliang Z, Stackman RW. The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 225.
40. Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front Integr Neurosci.* 2007; 19(7): 25.
41. Banks MI, Zahid Z, Jones NT, Sultan ZW, Wenthur CJ. Catalysts for change: the cellular neurobiology of psychedelics. *Mol Biol Cell.* 2021; 32(12): 1135–1144.
42. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Zarandi SS, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep.* 2018; 23, 3170–3182.
43. Nardai S, László M, Szabó A, Alpár A, Hanics J, Zahola P, Merkely B, Frecska E, Nagy Z. N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Exp Neurol.* 2020; 327: 113245.
44. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci.* 1997; 17: 2785–2795.
45. Colaço CS, Alves SS, Noll LM, Pinheiro WO, Rodrigues de Olivera DG, Lopes BW LS, Pic-Taylor A, Mortari MR, Caldas ED. Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metabolic Brain Disease.* 2020; 35: 739–751.
46. Martin DA, Marona-Lewicka D, Nichols DE, Nichols CD. Chronic LSD alters gene expression profiles in the mPFC relevant to schizophrenia. *Neuropharmacology.* 2014; 83: 1–8.
47. Jepsen OH, Elfving B, Wegener G, Müller HK. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *J Psychopharmacol.* 2020; 35: 1–11.
48. Nichols CD, Garcia EE, Sanders-Bush E. Dynamic changes in prefrontal cortex gene expression following lysergic acid diethylamide administration. *Mol Brain Res.* 2003; 111: 182–8.
49. de Almeida RN, Galvão ACDM, da Silva FS, Silva EAdS, Palhano-Fontes F, Maia-de-Oliveira JP, Barros de Araujo LS, Lobao-Soares B, Galvao-Coelho NL. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. *Front Psychol.* 2019; 10: 1234.
50. Hutten NR, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Varghese N, Eckert A, Feilding A, Ramaekers J, Kuypers K. Low doses of LSD acutely increase BDNF blood plasma levels in healthy volunteers. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020; 4: 461–6.
51. Holze F, Vizeli P, Ley L, Müller F, Dolder P, Stocker M, Duthaler R, Varghese N, Eckert A, Borgwardt S, Liechti M. Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 46: 537–44.
52. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, Kwan A. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron.* 2021; 109: 2535–2544.
53. de La Fuente Revenga M, Zhu B, Guevara CA, Naler LB, Saunders JM, Zhou Z, Toneatti R, Sierra S, Wolstenholme J, Beardsley P, Huntley G, Lu C, Gonzales-Maeso J. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Rep.* 2021; 37(3): 109836.
54. Jones KA, Srivastava DP, Allen JA, Strachan RT, Roth BL, Benzes P. Rapid modulation of spine morphology by the 5-HT_{2A} serotonin receptor through kalirin-7 signaling. *Pro Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 19575–19580
55. Lima da Cruz RV, Moulin TC, Petiz LL, Leão RN. A Single Dose of 5-MeO-DMT Stimulates Cell Proliferation, Neuronal Survivability, Morphological and Functional Changes in Adult Mice Ventral Dentate Gyrus. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11: 312.
56. Ly C, Greb AC, Vargas MV, Duim WC, Grodzki ACG, Lein PJ, Olson DE. Transient stimulation with psychoplastogens is sufficient to initiate neuronal growth. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021; 4(2): 452–460.
57. Morales-García JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA, Alonso-Gil S, Sanz-SanCristobal M, Riba J, Perez-Castillo A. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry.* 2020; 10: 331.
58. Duman RS. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2009; 11(3): 239–255.
59. Szabo A, Kovacs A, Riba J, Djurovic S, Rajnavolgyi E, Frecska E. The endogenous hallucinogen and trace amine N,N-dimethyltryptamine (DMT) displays potent protective effects against hypoxia via sigma-1 receptor activation in human primary iPSC-derived cortical neurons and microglia-like immune cells. *Front Neurosci.* 2016; 10: 423.
60. Szabó Í, Varga VÉ, Dvoráckó S, Farkas AE, Körmöcz T, Bercecz R, Kecskés S, Menyhárt Á, Frank R, Hantosi D, Cozzi NV, Frecska E, Tömböly C, Krizbai IA, Bari F, Farkas E. N, N-Dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain. *Neuropharmacology.* 2021; 192: 108612.
61. Dakic V, Minardi Nascimento J, Costa Sartore R, de Moraes Maciel R, de Araujo DB, Ribeiro S, Martins-de-Souza D, Rehen SK. Short term changes in the proteome of human cerebral organoids induced by 5-MeO-DMT. *Sci.* 2017; 7(1): 12863
62. Katchborian-Neto A, Santos WT, Nicácio KJ, Corrêa JOA, Murgu M, Martins TMM, Gomes DA, Goes AM, Soares MG, Dias DF, Chagas-Paula DA, Paula ACC. Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol.* 2020; 255: 112743.
63. Raval NR, Johansen A, Donovan LL, Ros NF, Ozenne B, Hansen HD, Knudsen GM. A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT_{2A} receptor density in the pig brain. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 835.

64. Martineau M, Guzman RE, Fahlke C, Klingauf J. VGLUT1 functions as a glutamate/proton exchanger with chloride channel activity in hippocampal glutamatergic synapses. *Nat Commun.* 2017; 8: 2279.
65. Verpelli C, Schmeisser MJ, Sala C, Boeckers TM. Scaffold proteins at the postsynaptic density. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 970: 29-61.
66. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol.* 2008 ;22(6): 603-20.
67. 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. *Neuropsychopharmacology.* 1997; 16: 357-372.
68. Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, Kovar KA, Hermlle L, Büll U, Sass H. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [18F]FDG. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 20(6): 565-81.
69. Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrio I, Barbanjo M. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology.* 2006; 186.1: 93-98.
70. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, Hobden P, Sharp DJ, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *The British Journal of Psychiatry.* 2012; 200(3): 238-44.
71. Lewis CR, Preller KH, Kraehenmann R, Michels L, Staempfli P, Vollenweider FX. Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow. *NeuroImage.* 2017; 159: 70-78.
72. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network - anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1124: 1–38.
73. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(27): 9673–9678.
74. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, Vogel AG, Laumann TO, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE. Functional network organization of the human brain. *Neuron.* 2011; 72(4): 665–678.
75. Wanqing L, Xiaoqin M, Chao L. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 74.
76. Lebedev AV, Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL. Finding the self by losing the self: neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36: 3137–3153.
77. Friston KJ, Moran R, Seth AK. Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling. *Current Opinion in Neurobiology.* 2013; 23(2): 172–178.
78. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, Ribeiro S, de Araujo DB. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLOS ONE.* [Internet] 28.2.2015. [citirano 8.6.2022]. 2015; 10(2): e0118143. Dostupno na; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118143>
79. Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, Chialvo DR. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Human brain mapping.* 2014; 35.11: 5442-5456.
80. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, Tagliazucchi E, Schenberg EE, Nest T, Orban C, Leech R, Williams LT, Williams TM, Bolstridge M, Sessa B, McGonigle J, Sereno MI, Nichols D, Hellyer PJ, Nutt DJ. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2016; 113(17), 4853–4858.
81. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev.* 2007; 53(1): 63-88.
82. Muthukumaraswamy SD, Carhart-Harris RL, Moran RJ, Brookes MJ, Williams TM, Erritzoe D, Sessa B, Papadopoulos A, Bolstridge M, Singh KD, Feilding A, Friston KJ, Nutt DJ. Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *Journal of Neuroscience.* 2013; 33(38): 15171–15183.
83. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, Laufs H, Leech R, McGonigle J, Crossley N, Bullmore E, Williams T, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris R. Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Current Biology.* 2016; 26.8: 1043-1050.
84. Mason NL, Kuypers KPC, Reckweg JT, Müller F, Tse DHY, Da Rios B, Toennes SW, Stiers P, Feilding A, Ramaekers JG. Spontaneous and Deliberate Creative Cognition during and after Psilocybin Exposure. *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 209.
85. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, Vaccarino F. Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface.* 2014; 11.101: 20140873.
86. Schartner MM, Carhart-Harris RL, Barrett AB, Seth AK, Muthukumaraswamy SD. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Scientific Reports.* 2017; 7: 1–12.
87. Valle M, Maqueda AE, Rabella M, Rodríguez-Pujadas A, Antonijoan RM, Romero S, Alonso JF, Mañanas MÀ, Barker S, Friedlander P, Feilding A, Riba J. Inhibition of alpha oscillations through serotonin-2A receptor activation underlies the visual effects of ayahuasca in humans. *European Neuropsychopharmacology.* 2016; 26(7): 1161–1175.
88. Timmermann C, Roseman L, Schartner M, Milliere R, Williams LTJ, Erritzoe D, Muthukumaraswamy S, Ashton M, Bendrioua A, Kaur O, Turton S, Nour MM, Day CM, Leech R, Nutt DJ, Carhart-Harris R.L. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Scientific Reports.* 2019; 9(1): 1–13.
89. Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology.* 2015; 232(19): 3663–3676.
90. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, Lee SW, Yoon D, Han C, Kim DJ, Choi SH. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 78–85.
91. Dell’Osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Catena Dell’Osso M, Bianchi C, da Pozzo E, Origlia N, Domenici L, Massimetti G, Marazziti D, Piccinni A. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33: 899–902.
92. Hasler G, Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Molecular Psychiatry.* 2011; 16(6): 604-619.

93. Meyer JH, McMain S, Kennedy SH, Korman L, Brown GM, DaSilva JN, Wilson AA, Blak T, Eynan-Harvey R, and Goulding VS, Houle S, Links P. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 90–99.
94. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, Roberts RC, Conley RR, and Tamminga CA. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 419–429.
95. Shelton RC, Sanders-Bush E, Manier DH, and Lewis DA. Elevated 5-HT_{2A} receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience*. 2009; 158: 1406–1415.
96. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol*. 2004; 60: 236–248.
97. Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995; 69: 89–98.
98. Qiao H, Li MX, Xu C, Chen HB, An SC, Ma XM. Dendritic Spines in Depression: What We Learned from Animal Models. *Neural Plast*. 2016; 2016: 8056370.
99. Hercher C, Canetti L, Turecki G, Mechawar N. Anterior cingulate pyramidal neurons display altered dendritic branching in depressed suicides. *J Psychiatr Res*. 2010; 44: 286–293.
100. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier CA, Licznanski P, Lepack A, Majik MS, Jeong LS, Banas M, Son H, Duman RS. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*. 2012; 18: 1413–1417.
101. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci*. 2019; 21(2): 139-147.
102. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Research Bulletin*. 2001; 56(5): 495–507.
103. Muller F, Lenz C, Dolder P, Lang U, Schmidt A, Liechti M, Borgwardt S. Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136: 648–657.
104. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaushnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME. The default mode network and self-referential processes in depression. *PNAS*. 2009; 106(6): 1942-1947.
105. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biological psychiatry*. 2015; 78: 224–230.
106. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J. Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull*. 2013; 39: 1343–1351.
107. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2019; 71(3): 316-344.
108. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, Svarer C, Greve DN, Knudsen GM. A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J Neurosci*. 2017; 37: 120–128.
109. Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept trial. *J Psychopharmacol*. 2015; 29: 289–299.
110. 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: 983–992.
111. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(1): 71–78.
112. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Cosimano MP, Klinedinst MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*. 2016; 30(12): 1181–1197.
113. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014; 202: 513–520.
114. Osorio FL, Sanches RF, Macedo LR, Dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, de Araujo DB, Riba J, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: a Preliminary Report. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015; 37: 13–20.
115. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, Roseman L, Nutt D, Carhart-Harris R. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med*. 2022; 28: 844–851.

10. Životopis

Kristijan Miličević rođen je 13. veljače 1998. godine u Knjaževcu, u Republici Srbiji. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja u Osnovnoj školi Gvozd, upisuje jezični smjer u Gimnaziji Karlovac u Karlovcu. Nakon završetka gimnazijskog obrazovanja i polaganja državne mature, 2016. godine upisuje smjer Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, čiji je redoviti student bio svih 6 godina (od 2016. do 2022. godine.) Od stranih jezika tečno govori engleski.