

Hana Lujanac

**Primjena psihodelika u terapiji bolesti središnjeg
živčanog sustava**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na trudu, pomoći i korisnim savjetima koji su mi olakšali pisanje ovog diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane, a koji su isto tako bili rame za plakanje kada je bilo najteže.

Najveću zahvalu dugujem svojoj obitelji, koja mi je uvijek davala vjetar u leđa, za emocionalnu i financijsku podršku koju su mi pružali tijekom mog školovanja.

Posebno se želim zahvaliti svojoj majci, koja je vjerovala u mene i kada ja nisam, i bez čije bezuvjetne ljubavi i podrške ne bih bila tu gdje jesam.

Sadržaj

1.	UVOD.....	1
1.1.	POVIJESNA PRIMJENA PSIHODELIKA.....	2
1.2.	ŠTO SU PSIHODELICI.....	4
1.3.	FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA PSIHODELIKA	16
1.3.1.	Serotoninski 5-HT _{2A} receptor	16
1.3.2.	Ostali neurotransmitorski sustavi.....	34
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	38
3.	MATERIJALI I METODE.....	40
4.	REZULTATI	41
4.1.	UČINCI PSIHODELIKA.....	41
4.2.	ISPITIVANJA NA ANIMALNIM MODELIMA.....	46
4.2.1.	ISPITIVANJA NA ŠTAKORIMA.....	47
4.2.2.	ISPITIVANJA NA MIŠEVIMA	48
4.2.3.	OSTALI MODELI.....	50
4.3.	KLINIČKA ISPITIVANJA.....	54
4.4.	POTENCIJALNA TERAPIJSKA PRIMJENA PSIHODELIKA	56
5.	ZAKLJUČAK.....	64
6.	LITERATURA	65
7.	SAŽETAK	72
8.	SUMMARY.....	73
9.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

Psihodelici su vrlo snažne psihoaktivne supstance čije djelovanje može utjecati na čovjekovu percepciju, raspoloženje i na brojne kognitivne procese. Njihovo djelovanje posljedica je vezanja za serotoninergične 5-hidroksitriptamin 2A (5-HT_{2A}) receptore u središnjem živčanom sustavu (SŽS). U skupinu psihodelika spadaju: meskalin, psilocibin, N,N-dietilamid lizerginske kiseline (LSD), N,N-dimetiltriptamin (DMT), sintetički psihodelici kao što su N-metoksibenzilni spojevi (NBOMes) i novija skupina tzv. "DOx" spojeva kao što je 2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin (DOM), koji su poznati po svojoj visokoj potentnosti i dugom trajanju djelovanja (ADF, 2020).

Ovaj rad će konkretno biti vezan uz učinke i potencijalnu terapijsku primjenu (5R,8R)-(+)-lizerginska kiselina-N,N-dietilamida (LSD) i psilocibina. Naziv psihodelici uveden je još davne 1957. godine. Dolazi od grčke riječi *psyche* (um) i *delein* (iskazivati, manifestirati), čime sugerira kako ove supstancije mogu blagotvorno utjecati na um, zbog čega su postale izvor prijepora u znanstvenim i medicinskim krugovima (Nichols, 2016). Nekolicina znanstvenih istraživanja o primjeni psihodelika u liječenju određenih medicinskih stanja (depresija, ovisnost o alkoholu i nikotinu), koja su provedena u posljednjih 15 godina, pokazuju kako je njihov naziv itekako opravdan jer su rezultati istraživanja ukazali na pozitivan utjecaj ispitivanih tvari na terapijske ishode. Ipak, razlog zašto se toliko malo vremena posvećuje istraživanjima ovih supstanci nije zbog manjka interesa za njihova znanstvena istraživanja, već u glavni ima veze s političkim dešavanjima 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom periodu u SAD-u je oformljena nova društvena skupina, tzv. „hipiji“ koji su zagovarali nenasilje i ljubav. Otudili su se od tadašnjeg društva i razvili svoj karakterističan životni stil, koji je između ostaloga promovirao rekreativnu uporabu LSD-a govoreći da na taj način povećavaju i razvijaju svoju svijest i otkrivaju "pravoga sebe". Ovo je izazvalo reakciju zakonodavnih tijela, jer su „hipiji“ odbijali prihvatiti konvencionalne socijalne norme, što su potonji smatrali posljedicom uzimanja halucinogenih droga – prvenstveno LSD-a i kanabisa. Posljedično, 1970. LSD i drugi tada poznati psihodelici, uvršteni su u najstrožu kategoriju droga, što je u konačnici dovelo do toga da je bilo praktički nemoguće istraživati njihova farmakološka djelovanja i potencijalnu medicinsku uporabu gotovo dulje od tri desetljeća. Danas se sve više prepoznaje njihov potencijal u liječenju mentalnih oboljenja, kao što su anksioznost i različite ovisnosti (o

alkoholu i nikotinu). Međutim upotreba psihodelika u ove svrhe potaknut će ne samo bioetička, već i nova legalna pitanja (Elsej, 2017).

1.1. POVIJESNA PRIMJENA PSIHODELIKA

Psihodelici su najstarija vrsta psihofarmakološki aktivnih spojeva poznatih čovjeku. Poznati su brojni primjeri psihodeličnih supstancija koje su ljudi koristili još u davnoj prošlosti, najčešće prilikom različitih vjerskih i mističnih rituala i religijskih obreda.

Soma je misteriozni napitak duboko štovan u drevnoj Indiji. Ovaj napitak je često spominjan i opjevan u hinduskim vjerskim tekstovima u Rgvedi, na temelju kojih se dalo naslutiti da je imao veliku primjenu u religijskim obredima. U tekstovima se navodi da je ovaj biljni ekstrakt poznat po tome da povećava svijest, da osoba nakon konzumacije prolazi kroz različita mistična iskustva, dovodi čovjeka do stanja blaženstva i osjećaja besmrtnosti. Prirodno podrijetlo *Some* do danas nije poznato, iako postoje različite teorije o biljnim vrstama iz kojih se napitak pripravlja, a neke od njih su gljiva muhara *Amanita muscaria*, kositernica *Ephedra* ili čak kanabis. Međutim svaka od ovih teorija je u nekom segmentu pobijena ili nema dovoljno čvrstih dokaza, tako da je podrijetlo ovog napitka i dalje misterij (Thoricatha, 2015).

Teonanacatl, što u prijevodu znači „božje meso“, je vrsta gljive koju je u svojim religijskim ritualima, te kao sredstvo za iscjeljivanje i proricanje koristilo južnoameričko indijansko pleme Asteka. Ove gljive kao sekundarni metabolit proizvode psilocibin (4-fosforiloksi-N,N-dimetiltriptamin), koji je odgovoran za halucinogena svojstva (Nichols, 2020).

Lophophora williamsii (Pejotl) je mali kaktus podrijetlom iz Meksika koji se koristi već tisućljećima. Korišten je još od strane nativnih Amerikanaca, u religijskim i iscjeljiteljskim ritualima, prije otprilike 5 700 godina, što je dokazano na uzorcima koji su pronađeni u špilji smještenoj na rijeci Rio Grande u Teksasu. Ovaj kaktus (Slika 1) sadrži brojne feniletilaminske alkaloidne od kojih je najvažniji psihoaktivni alkaloid meskalin, koji se poput ostalih psihodelika, veže na serotoninske 5-HT receptore (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}) i na taj način postiže svoj farmakološki učinak. Taj učinak očituje se u obliku euforije, halucinacija i psihoze, slično kao nakon konzumacije LSD-a ili psilocibina. Najjači je agonist 5-HT_{2C} receptora. Zbog primjene pogrešnih tehnika uzgoja i uništenja staništa kao

posljedice urbanog razvoja, populacija ovog kaktusa je značajno smanjena i spada u zaštićenu vrstu na području Južnog Teksasa. Vršni dio kaktusa sastoji se od "krune" koja sadrži "glave" diskolikog oblika. One se zatim suše i daju diskolike "gumbe", poznatije kao „mescaline buttons“. „Buttonsi“ se većinom žvaču ili skuhamu u vodi pa se konzumiraju u obliku čaja. Sam okus kaktusa je gorak i mnogi konzumeri osjećaju mučninu prije nastupa psihoaktivnih učinaka (Dinis-Oliveira i sur, 2019; Nichols, 2016).



Slika 1. Biljne vrste iz porodice Cactaceae koje sadrže meskalin.

A i B – *Lophophora wiliamsii*, C i D – *Echinopsis pachanoi*, E – *Echinopsis peruviana*, F – *Echinopsis lageniformis*, G – *Pereskia aculeate* (Dinis-Oliveira i sur, 2019).

Ayahuasca je dekoka koji se pripravlja kuhanjem mješavine dviju biljnih vrsta – *Banisteriopsis caapi*, konkretno kore ove liane te listova grmolike biljke *Psychotria viridis*. Upotrebljava ga domorodačko stanovništvo Amazone i šamani u sklopu religijskih rituala kako bi se postigla različita magična, izvantjelesna iskustva, komunikacija s "višim bićima", te kao pomoć u iscjeljenju.

Tijekom vremena ayahuasca je uvrštena u narodnu medicinu i čak nekoliko brazilskih crkvi, koje imaju ogranke u Sjedinjenim Američkim Državama, koriste je i danas za postizanje duhovnog iskustva. Upotreba u ovu svrhu je odobrena 2006. godine od strane Vrhovnog suda Sjedinjenih Američkih Država. U skorije vrijeme u mnogim europskim državama i Sjevernoj Americi, osim u religijske svrhe, sve je veća upotreba ovog dekokta za razonodu zbog njegovih psihotropnih svojstava. *Psychotria viridis* sadrži halucinogeni DMT (N,N-dimetiltriptamin) koji je agonist 5-HT_{2A} receptora i kao takav ne uzrokuje psihodelične efekte nakon oralne primjene jer biva razgrađen jetrenom monoaminooksidazom (MAO). Međutim *Banisteriopsis caapi* sadrži β-karbolin koji inhibira spomenuti enzim, zbog čega se ove dvije biljne vrste kombiniraju, pa se ayahuasca primjenjuje oralnim putem, u obliku čaja (Hamill i sur., 2019; Domínguez-Clavé, 2016).

Psilocibin je prolijek psilocina i glavni sastojak "magičnih gljiva". Po svojoj strukturi spada u skupinu triptamina i uvrštava se u klasične psihodelične droge. Prvi puta je izoliran i identificiran od strane Alberta Hoffmana 1957. godine, a samo godinu dana kasnije ga je isti uspio i sintetizirati. Prema mehanizmu djelovanja, psilocibin se ponaša kao agonist serotoninergičkih 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} i 5-HT_{1A} receptora. Do 1965. godine, prije nego što je nastupilo veliko zatišje u znanstvenim istraživanjima psihodelika, objavljeno je oko 20 000 znanstvenih radova na temu psilocibina i drugih psihodelika. Proučavani su njihovi učinci i moguća terapijska primjena na oko 30 000 – 40 000 dobrovoljaca. U to vrijeme psilocibin se od strane psihoterapeuta koristio u liječenju stanja kao što su različite ovisnosti, depresija, anksioznost i kompulzivni poremećaji. Sva daljnja istraživanja psilocibina i drugih psihodelika su 1970.-ih godina zaustavljena zbog prethodno navedenog razloga (promjena legislative) (Turton, 2014).

1.2. ŠTO SU PSIHODELICI

Psihodelici su skupina droga koje imaju sposobnost promjene ljudske percepcije i misli, te izazivanja osjećaja koje u svakodnevnih životnim situacijama ne doživljavamo, osim u snovima ili tijekom religijskog zanosa (Jaffe, 1990). Najznačnije supstance koje ubrajamo u skupinu psihodelika su N,N-dietilamid lizerginske kiseline (LSD), N,N-dimetiltriptamin (DMT) kojeg pronalazimo u ayahuasci, psilocibin koji se nalazi u "magičnim" gljivama i meskalin koji je izoliran iz peyotla (Nichols, 2016).

Pojam psihodelici ili halucinogeni uglavnom uza sebe veže negativne konotacije, a sve je više dokaza koji upućuju na njihova pozitivna djelovanja zbog čega je skovan novi naziv – enteogen – kao zamjena za prethodna dva. Sama riječ *enteogen* je izvedena od grčke riječi *entheos*, što znači "Bog (theos) unutra" i riječi *genesthe* koja u prijevodu znači proizvesti/izazvati. Dakle sama riječ enteogen upućuje na tvar koja može izazvati osjećaj Božjeg ili božanskog unutar nas samih. Iako je malo vjerojatno da će ovaj pojam biti prihvaćen u znanstvenim krugovima, dobro je znati da je enteogen sinonim za pojam psihodelika (Nichols, 2016).

Nakon konzumacije psihodelika, osoba prolazi kroz različita stanja koja su podijeljena u 3 faze. Početna akutna faza, koja se javlja vrlo brzo nakon primjene psihodelika, obuhvaća doživljavanje mističnih iskustava koja su karakterizirana osjećajem jedinstva sa svemirom, izrazito pozitivnim raspoloženjem, osjećajem "svetosti" ili strahopoštovanja, gubitkom pojma o prostoru i vremenu, te osoba često ne može to iskustvo/doživljaj opisati riječima. Ova početna faza, koja se ujedno smatra i vrhuncem psihodeličnog doživljaja, obično traje od nekoliko minuta do nekoliko sati. U drugoj fazi primijećeno je povećano pozitivno raspoloženje i osobe su manje opterećene brigama koje su ih prethodno morile. Nakon otprilike dva do četiri tjedna ovaj učinak polako počinje popuštati (Pahnke, 1969). Konačno, u trećoj fazi, ostvaruju se dugoročni pozitivni učinci psihodeličnih tvari na psihu, bilo kao posljedica same konzumacije psihodelika ili kao posljedica subjektivnog psihodeličnog/mističnog iskustva koje je osoba tijekom konzumacije doživjela (Else, 2017). Svakako treba napomenuti da sam učinak ovisi o osobi koja drogu konzumira (o njezinim stavovima i/ili očekivanjima, o trenutnom raspoloženju, o osobnosti...), te o okolini (fizičko, kulturološko i socijalno okruženje) u kojoj se potonji nalazi prilikom konzumacije (Studerus i sur, 2012). Tako, na primjer, stav i okolina dizajnirani tako da olakšaju doživljaj mističnog iskustva će povećati vjerojatnost pojave istog, dok će nestrukturirani ili "party-tip" okruženja manje vjerojatno rezultirati pozitivnim ishodom (Nichols, 2016).

Akutni odgovor organizma na uzimanje psihodeličnih droga, osim o dozi kao glavnom čimbeniku, ovisi i o brojnim nefarmakološkim faktorima. Budući da su bilo kakva istraživanja protekla tri desetljeća bila zaustavljena, većina informacija o utjecaju nefarmakoloških varijabli na odgovor organizma na uzimanje psihodelika proizašla je iz malog broja starih studija, od kojih brojne ne odgovaraju modernim metodološkim standardima (Vollenweider i sur, 2010). E. Studerus je u svom istraživanju 2012. ispitivao utjecaj nefarmakoloških faktora

na učinak droge u ovisnosti o dozi. Nefarmakološke varijable koje je uzeo u obzir su bile dob, spol, stupanj obrazovanja, osobine ličnosti, ima li osoba prethodnog iskustva sa sličnim supstancijama (da li ih je u nekom trenutku u prošlosti već konzumirala), psihičko stanje ispitanika prije uzimanja droge, te okolišni čimbenici. Njegova analiza temeljila se na podacima objedinjenim iz 23 kontrolirane eksperimentalne studije koje su uključivale 409 primjena psilocibina na 261 zdravom dobrovoljcu. Ove studije bile su provedene između 1992. i 2011., a psilocibin je korišten kao supstanca za izazivanje temeljnih simptoma i za proučavanje kognitivnih, perceptualnih i emocionalnih procesa (Geyer i sur, 2009). Pokazano je da nekoliko nefarmakoloških varijabli značajno doprinosi učinku psilocibina. Primjerice, ispitanici koji su se nalazili u stanju emocionalnog uzbuđenja neposredno prije uzimanja droge ili koji su prolazili kroz nekakve psihološke probleme u posljednjim tjednima, su najčešće doživljavali ugodna i mistična iskustva nakon uzimanja psilocibina. S druge strane, ispitanici koji su neposredno prije uzimanja psilocibina bili u stanju jake emocionalne uzbuđenosti, ispitanici mlađe životne dobi i okruženje (primjerice, snimanje pozitronskom emisijskom tomografijom, PET) su najčešće rezultirali neugodnim reakcijama i izazivali anksioznost kod ispitanika nakon uzimanja psilocibina. Ispitivanja u kojima nije bio uključen PET provodila su se u laboratorijskim sobama koje su bile estetski oku ugodno namještene, dok su se ispitivanja koja su uključivala snimanja PET-om provodila u prostorijama koje su bile "antiseptičke" i više nalikovale bolničkim prostorijama (puno tehničke opreme, bijeli zidovi, osoblje u bijelim kutama) što se smatra razlogom zašto je u PET okruženju bila puno češća pojava anksioznih reakcija (Johnson i sur, 2008). Pokazano je da na učinak psilocibina nema utjecaja spol, ali da značajnu ulogu igra dob, pa su tako osobe starije životne dobi bile sklonije postizanju stanja blaženstva, u odnosu na ispitanike mlađe životne dobi. Ovo se može objasniti time da osobe starije životne dobi imaju više iskustva u nošenju s negativnim emocijama (Studerus i sur, 2012), te činjenicom da gustoća 5-HT_{2A} receptora opada s dobi (Nichols, 2016).

Poznavanje utjecaja nefarmakoloških varijabli može značajno unaprijediti razumijevanje neurobioloških sustava uključenih u djelovanje psihodelika. Razlog tome je što su interindividualne razlike u osobnosti, demografskim karakteristikama, raspoloženju i slično s jedne strane, te različitost u odgovoru na konzumaciju supstanci s druge, vrlo vjerojatno povezani s interindividualnim razlikama u strukturi i funkciji specifičnih neurotransmitorskih sustava. Konkretno, u slučaju psilocibina, vjeruje se da su razlike u djelovanju posljedica

različitosti funkcije i gustoće kortikalnih 5-HT_{2A} receptora. Međutim, i drugi receptori (kao što su 5-HT₁, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ i 5-HT₇) i neurotransmitorski sustavi (prvenstveno glutamatni) su uključeni u djelovanje klasičnih halucinogena i također doprinose interindividualnim razlikama u odgovoru, o čemu će biti riječ u narednom poglavlju (Gonzalez-Maeso i sur, 2007).

Za procjenu subjektivnih učinaka psihodeličnih droga najčešće se koriste dva instrumenta – HRS (*Hallucinogen Rating Scale*) i APZ upitnik (*Abnormal Mental States*).

HRS je razvijen 1994. godine tijekom studije intravenske primjene DMT-a (N,N-dimetiltriptamin) nakon provedenih intervjua s 19 iskusnih DMT korisnika, i kasnije je dodatno modificiran. Konačna verzija je sadržavala 126 pojedinačnih elemenata koji su podijeljeni u šest konceptualno koherentnih klastera: somestezija (uključuje interoceptivne, visceralne i kutane/taktilne osjete), emocionalni odgovor, promjena percepcije (vizualne, gustatorne, auditorne i olfaktorne), kognicija (bilo kakva promjena sadržaja i procesiranja misli), upotreba volje (promjena u interakciji sa samim sobom ili okolinom) i intenzitet (jačina različitih aspekata proživljenog iskustva). Ispitanicima se neposredno nakon primjene droge postavljaju pitanja na koja trebaju odgovoriti brožčanom vrijednošću na skali od nula do četiri, pri čemu brojevi odgovaraju intenzitetima (0 = nimalo, 1 = neznatno, 2 = umjereno, 3 = podosta, 4 = izrazito jako) (Nichols, 2016).

APZ upitnik (kasnije revidiran/preimenovan u OAV upitnik) je razvijen 90-ih godina prošloga stoljeća i koristi se za određivanje promjene stanja svijesti (*altered state of consciousness*, ASC). Kasnije je dodatno modificiran/proširen u 5D-ASC (peterodimenzionalni) upitnik koji se koristi u svim novijim istraživanjima. Postoji 66 elemenata, vizualnih analoga, koji se pojavljuju i u OAV-u i u 5D-ASC upitniku, a pomoću kojih se pokušava pristupiti trima primarnim i jednoj globalnoj dimenziji svijesti. Tri primarne dimenzije svijesti su nazvane “oceanski beskraj“ (OBN = *Oceanic Boundlessness*), “strah od rastapanja ega“ (DED = *Dread of Ego Dissolution*) i “vizionarska restrukturalizacija“ (VRS = *Visionary Restructuralization*), dok je globalna dimenzija nazvana “promijenjena stanja svijesti“ (G-ASC = *Altered States of Consciousness*). OBN dimenzija opisuje pozitivna i ugodna iskustva kao što su osjećaj jedinstva, izrazito pozitivno raspoloženje, gubitak osjećaja o prostoru i vremenu, različita duhovna iskustva, i slično. Visoki rezultat na OBN skali upućuje na stanje slično pozitivnim mističnim iskustvima

opisanim u znanstvenoj literaturi. DED dimenzija se odnosi na kognitivna oštećenja, gubitak samokontrole, osjećaj dezintegracije i odvojenosti od samoga sebe i okoline, te prisutnost anksioznosti i panike. Visoki rezultat na DED skali upućuje na vrlo neugodno stanje, slično stanju koje ovisnici o drogama nazivaju lošim “tripom“. VRS dimenzijom se procjenjuje jačina vizualnih pseudo-halucinacija, audio-vizualna sinestezija, pojava živopisnih slika koje dolaze iz sjećanja ili mašte, kao i promjene u doživljavanju/razumijevanju opaženog. G-ASC dimenzija obuhvaća svih 66 OAV elemenata i smatra se općenitom mjerom promjene stanja svijesti (Studerus i sur, 2012).

Godine 2014., 15 dobrovoljaca sudjelovalo je u studiji u kojoj se istraživao učinak intravenski primijenjenog psilocibina na cerebralnu perfuziju koristeći funkcionalnu magnetsku rezonancu (fMRI), te su se ispitivali subjektivni doživljaji ispitanika. Svaki od sudionika je podvrgnut dvama fMRI skenovima u razmaku od tjedan dana. Svaki sken je trajao 18 minuta, s time da je 6 minuta nakon započetog skeniranja ispitanicima intravenski, u periodu od 60 sekundi dana otopina – bilo placebo ili psilocibin u dozi od 2 mg. Od sudionika se tražilo da odgovore na nekoliko pitanja i ocijene intenzitet učinka droge na skali od 0 do 10, pri čemu 10 odgovara krajnje jakom intenzitetu. Ovaj zadatak morali su izvršiti na samom početku fMRI skeniranja, zatim neposredno prije intravenske primjene droge, te 5 minuta i 12 minuta nakon dobivanja infuzije. 2 mg intravenski primijenjenog psilocibina uzrokuje subjektivne učinke ekvivalentne intenzitetu 15 mg oralno primijenjenog psilocibina, i smatra se umjerenom dozom. Nakon provedenog eksperimenta sa ispitanicima su provedeni intervjui u kojima im je između ostaloga postavljeno pitanje što su prvo primijetili kao posljedicu djelovanja droge. Svi intervjui su snimani i kasnije analizirani koristeći interpretativnu fenomenološku analizu (kvalitativna metoda). Svaki od ispitanika je izjavio da je sam početak djelovanja nastupio jako brzo i da je bio vrlo intenzivan, te da je takav učinak trajao 10 do 15 minuta nakon čega je postupno počeo slabiti. Učinci su opisani kao jedva primjetni oko 60 minuta nakon primjene droge. Devet sudionika je prijavilo promjenu vizualne percepcije kao prvi primijećeni učinak, četvero ih je prijavilo promjenu fizičkog osjeta i jedan sudionik promjenu auditorne percepcije kao najizraženiji učinak. Gotovo svi sudionici (njih 14) opisalo je perceptualne promjene kao primarni učinak droge, dok je jedan opisao pozitivnu promjenu raspoloženja kao primarni učinak. Osim toga, prijavljeni su učinci na pamćenje, neki su doživjeli promjenu percepcije vremena (bilo da je ono ubrzalo ili usporilo), te različita

mistična i duhovna iskustva. Sve u svemu većina sudionika je iskustvo opisalo kao nešto ugodno i pozitivno (Nichols, 2016; Turton, 2014).

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji provedenoj 2015. godine, LSD u dozi od 200 µg je primijenjen oralno 16 zdravih dobrovoljaca. Kod ispitanika je uzrokovao promjene kao što su vizualne halucinacije, audio-vizualnu sinesteziju i pozitivni fenomen derealizacije i depersonalizacije, koje su trajale 12 sati. U usporedbi s placebo, LSD je kod ispitanika povećao subjektivne osjećaje blagostanja, sreće, otvorenosti, povjerenja i bliskosti prema drugima. Osim toga, zabilježene su i neke fizičke promjene, kao što su povećanje krvnog tlaka, srčane frekvencije, tjelesne temperature i širine zjenica, te povećanje plazmatskih koncentracija kortizola, prolaktina, oksitocina i adrenalina. Na 5D-ASC skali LSD je postigao više vrijednosti nego što su psilocibin ili DMT. Nisu zabilježene nikakve teške nuspojave i svi učinci LSD-a su u potpunosti iščeznuli unutar 72 sata (Nichols, 2016).

U ranijim istraživanjima stoji kako LSD povećava sugestibilnost, pa je 2015. provedena studija (Carhart-Harris) kojom se to nastojalo dokazati. LSD u dozi od 40 do 80 µg je primijenjen intravenski 10 zdravih dobrovoljaca u placebo kontroliranoj studiji. Rezultati su pokazali da je opseg povećanja sugestibilnosti kod dobrovoljaca u pozitivnoj korelaciji s njihovom osnovnom crtom ličnosti. Konkretno, osobe koje imaju snažno izražene crte ličnosti (koje su organizirane, uredne, uspješne na privatnom i poslovnom planu...) su podložnije povećanju sugestibilnosti kao posljedici uzimanja LSD-a (Nichols, 2016).

LSD se 1950.-ih godina koristio kao pomoć u psihoterapiji jer povećava emocionalnost, a u tome mu uvelike pomaže glazba. Glazbom se uspijevaju probuditi dublje emocije i ona se smatra vrlo važnim alatom u postizanju pozitivnog ishoda psihoterapije (Kaelen i sur., 2015). Na pacijentima koji su ovisnici o alkoholu pokazano je da se postižu puno bolji rezultati kada se LSD kombinira sa slušanjem glazbe. LSD povećava emocionalni odgovor na određenu glazbu te može uzrokovati dublju povezanost s određenim glazbenim ulomkom koji je osoba inače smatrala nevažnim i beznačajnim (Liechti, 2017). Specifične emocije za koje je pokazano da najviše dolaze do izražaja su čuđenje, transcendencija, nježnost i osjećaj moći (Nichols, 2016).

Fenomen kvantne promjene odnosi se na iznenadna, osebujna i dobrohotna iskustva koja u konačnici dovode do dugoročne promjene na području kognicije, emocija i općenito ponašanja (Miller, 2004). Psilocibin je korišten kao model za istraživanje ovog fenomena. U

dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju provedenom 2006. godine ispitivali su se učinci psilocibina na dugoročnu promjenu ponašanja. U studiji je sudjelovalo 36 zdravih dobrovoljaca od kojih je svaki u nekom trenutku života sudjelovao u određenoj religijskoj/duhovnoj aktivnosti. 22 od 36 dobrovoljaca je doživjelo mistično iskustvo nakon primjene psilocibina, a njih četvero nakon primjene metilfenidata koji je korišten kao kontrola. Njih 67% je ovo iskustvo ocijenilo kao najznačajnije iskustvo života ili kao jedno od 5 najznačajnijih životnih iskustava. Također, uočene su značajne pozitivne promjene u raspoloženju, ponašanju i stavovima ispitanika (Griffiths, 2008).

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, na 50 zdravih dobrovoljaca primijenjen je psilocibin u dozi od 170-215 µg/kg, p.o. i istovremeno je sniman HD-EEG (*High Density Electroencephalography*) sa 64 elektrode u stanju dok su oči ispitanika otvorene i zatvorene. Neuronalne oscilacije i njihova sinkronizacija u različitim dijelovima mozga je od velike važnosti za razumijevanje psilocibinom induciranih stanja svijesti, jer se smatra da je sinkronizacija neuronalnih oscilacija ključni mehanizam neuronalne integracije koja oblikuje svijest. eLORETA (eng. „Exact low-resolution brain electromagnetic topography“) je primijenjena kako bi se izračunale vrijednosti intracerebralnih strujnih impulsa snimljenih EEG ritmova. Smanjenje niskofrekventnih oscilacija zabilježeno u ovoj studiji pokazuje da psilocibin potiče pomak ekscitacijske/inhibicijske ravnoteže prema ekscitaciji, što onda ometa uobičajene neuronalne procese koji se odvijaju u temporalnim strukturama mozga. Nagađa se da ovi novootkriveni procesi predstavljaju ključni put na koji se može utjecati preko serotoninergičkih receptora i na taj način djelovati na mentalno zdravlje (Kometer i sur, 2015).

Desetljećima su psihodelici bili pod povećalom jer ih se predstavljalo vrlo opasnim drogama. Međutim, klasični psihodelici koji djeluju preko serotoninergičkih receptora smatraju se generalno sigurnima u fiziološkom pogledu, u odnosu na druge psihoaktivne tvari poput opijata i psihostimulansa. Kao i svaka droga, ali i lijek, psihodelici nisu sasvim sigurni, jer mogu dovesti do nekih psiholoških neželjenih učinaka, međutim primjena u odgovarajućim dozama i pod nadzorom, pokazala se sigurnom kroz različite kliničke studije. Također, tek je nekolicina ozbiljnih (pa i fatalnih) neželjenih učinaka zabilježena kod rekreativne upotrebe psihodelika, ali su se one javile kao posljedica konzumacije nove skupine sintetskih feniletilamina, a ne kao posljedica ingestije LSD-a, psilocibina, meskalina ili DMT-a (Nichols, 2016). U skupinu sintetskih feniletilamina ubrajaju se spojevi kao što su

MDMA (3,4-metilendioksi-metamfetamin), poznat i kao „Ecstasy“, zatim derivati meskalina kao što su DOI (2,5-dimetoksi-4-jodoamfetamin) i DOB (2,5-dimetoksi-4-bromoamfetamin) i neki noviji sintetski spojevi kao što je „bromo-dragonfly“, koji ima iznimno dugo djelovanje koje može potrajati do nekoliko dana. Ovi spojevi uzrokuju halucinogene učinke i ubrajaju se u tzv. entaktogene, jer uzrokuju povećanje empatije i osjećaja emocionalne bliskosti. Komercijalno su poznati kao „party pilule“. Kod intoksikacije dolazi do pojave hipertenzije, hipertermije, konvulzija, snažnih halucinacija, respiratornih poteškoća, a mogu dovesti i do otkazivanja jetre i bubrega, te do smrtnog ishoda (Schifano i sur, 2015).

Analizom nekih starijih studija koje su uključivale klasične psihodelike, nisu pokazani značajni neželjeni učinci, a ukoliko su se i pojavili uslijed dugotrajne ponavljane konzumacije, bili su od manjeg značaja (Strassman, 1984; Halpern and Pope, 1999). Međutim ova opažanja treba uzeti sa zadržkom, budući da su u tim ispitivanjima korištene droge najvećeg stupnja čistoće, dok su one koje se koriste u rekreativne svrhe najčešće nepoznatog identiteta i čistoće. Studijom iz 2015. godine pokazano je kako konzumacija klasičnih psihodelika smanjuje rizik od psihičke rastrojenosti, suicidalnih misli i pokušaja samoubojstva, zbog čega se smatra kako bi oni mogli u budućnosti imati važnu ulogu u liječenju mentalnih poremećaja i prevencije suicida (Nichols, 2016).

Mezolimbični dopaminergički sustav ima ključnu ulogu u razvoju ovisnosti. Serotonergički halucinogeni ne djeluju direktno na taj sustav, pa posljedično ne uzrokuju navikavanje i ovisnost. U SAD-u je 2013. provedena studija u kojoj su sudjelovale odrasle osobe koje su dugotrajno konzumirale neku od psihodeličnih supstanci, te se gledalo kako je to utjecalo na njihovo trenutno mentalno stanje. Nije pronađena poveznica između dugotrajne konzumacije psihodelika s povećanom stopom nekih mentalnih oboljenja, štoviše u nekolicini slučajeva je konzumacija bila povezana sa smanjenom stopom mentalnih poteškoća (Nichols, 2016). Godine 2005. provedeno je istraživanje o utjecaju dugogodišnje konzumacije peyotla na kognitivne funkcije. U istraživanje je bila uključena grupa od 60-ak ljudi koji dugi niz godina konzumiraju peyotl kao dio religijskih obreda, te grupica od 30-ak ljudi koja se sastojala od bivših ovisnika o alkoholu a koji su u trenutku provođenja istraživanja bili minimalno dva mjeseca u apstinenciji. Kognitivne funkcije su zatim procijenjene pomoću MHI (eng. Mental Health Inventory) skale, koja se može upotrijebiti tijekom razgovora s ispitanikom ili kao upitnik za samoprocjenu, te je pokazatelj stanja blagostanja, ali i negativnih aspekata mentalnog zdravlja (anksioznost, depresija). Osim MHI koristilo se još

10-ak različitih neuropsiholoških testova. Skupina ispitanika koja redovito konzumira peyotl nije pokazala smanjene rezultate na MHI skalama niti na neuropsihološkim testovima, dok je skupina koja se sastojala od bivših alkoholičara pokazala značajno smanjene rezultate na svim MHI skalama i na 2 neuropsihološka testa. Zaključeno je da dugotrajna upotreba peyotla nije povezana s promjenom neuropsiholoških funkcija (Halpern i sur, 2005). Suprotno ovim saznanjima, zabilježeni su neki neželjeni učinci kao posljedica rekreativne uporabe peyotla, međutim oni su vrlo rijetki. Većinom su nuspojave vrlo blage do srednje težine a uključuju tahikardiju i blage promjene u središnjem živčanom sustavu, dok životno ugrožavajući neželjeni učinci nisu zabilježeni. Prijavljen je jedan slučaj produljene psihoze uzrokovane peyotlom 2004. godine kod 54-ogodišnjeg muškarca koji je popio sok od ovog kaktusa tijekom religijskog obreda što je kod njega uzrokovalo pojavu vizualnih i auditornih halucinacija. Tijekom perioda od dva tjedna muškarac nije mogao spavati i bio je uvjeren da ga opsjedaju duhovi životinja, te je ušao u stanje teške depresije. U konačnici je završio u bolnici gdje mu je primijenjen trazodon koji djeluje kao antagonist serotoninских 5-HT_{2A} receptora. Trazodon je omogućio san, a osoba je spavala 15 sati, nakon čega se probudio bez ikakvih psihotičnih simptoma (Nichols, 2016).

Iako je generalno mišljenje javnosti da su psihodelici vrlo opasne supstance, sa fiziološkog stajališta oni su jedna od najsigurnijih skupina droga koje imaju djelovanje na središnji živčani sustav iz razloga što ne uzrokuju ovisnost i nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja nakon ingestije uobičajenih doza LSD-a, psilocibina ili meskalina. Kao primjer opisan je slučaj u kojemu je grupica od osam ljudi, misleći da je tvar koju kod sebe posjeduju kokain, zabunom inhalirala LSD. Izmjerena im je koncentracija LSD-a u plazmi između 1000 i 7000 µg/100 mL, što je ekstremno visoka doza ako uzmemo u obzir da je uobičajena oralna doza LSD-a između 100 i 200 µg. Svih osam je završilo u komi sa zabilježenom hipertermijom, želučanim krvarenjem, povraćanjem i respiratornim tegobama. Nakon odgovarajućeg bolničkog liječenja svih osam je preživjelo i to bez vidljivih posljedica (Klock i sur, 1974). Iako nikada nije zabilježen slučaj u kojemu su klasični psihodelici doveli do smrtnog ishoda ukoliko se primijenjuju u uobičajenim dozama, problem je njihova rekreativna upotreba u nekontroliranim uvjetima. Nekontrolirani uvjeti podrazumijevaju konzumaciju droge upitnog identiteta i čistoće, bez odgovarajućeg nadzora. U takvim uvjetima psihodelici mogu pomutiti stanje uma pri čemu osoba ima osjećaj da je nepobjediva ili pak da posjeduje supermoći što u čovjeku uzrokuje pojavu suludih ideja kao što je skok sa

zgrade jer osoba misli da može letjeti. Čak su zabilježeni slučajevi vrlo teškog oštećenja vida kao posljedica dugotrajnog direktnog gledanja u sunce (Nichols, 2016).

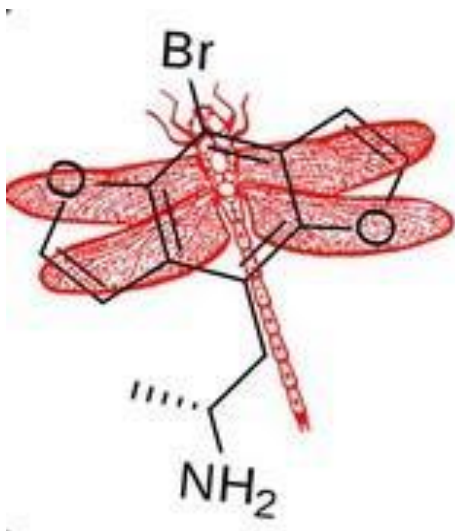
Kako su se sve više počeli prepoznavati pozitivni terapijski učinci psihodeličnih supstanci, ako se one pravilno koriste u odgovarajućem okruženju, predložene su smjernice za njihovu primjenu u kliničkim ispitivanjima kako bi se smanjio rizik od neželjenih učinaka. Smjernice se sastoje od pet ključnih točaka. One predlažu: 1) uključenost u vođenje istraživanja barem dvije osobe koje su medicinski obrazovane; 2) provođenje istraživanja u okruženju koje je sigurno, udobno i estetski oku ugodno; 3) prethodnu pripremu ispitanika koja uključuje nekoliko sastanaka na kojima će se oni bolje povezati s medicinskim osobljem i uspostaviti s njima određeni odnos; 4) informirani pristanak koji sadrži detaljan opis postupaka koji će se provoditi tijekom studije, koja su moguća iskustva koja će doživjeti tijekom, te vrijeme početka i duljina trajanja učinaka; 5) prisutnost liječnika koji će moći na vrijeme intervenirati u slučaju neželjenog tijeka istraživanja (Nichols, 2016).

Važno je napomenuti kako učinci psihodelika mogu biti vrlo varijabilni i nepredvidljivi, te ne moraju uvijek ovisiti o primijenjenoj dozi, već veliku ulogu igra osobnost pojedinca koji uzima drogu na to kakav će učinak biti i koje jačine. Na primjer, kod primjene nižih doza LSD-a (< 100 µg) dolazi do promjene i izobličavanja kognitivnih i senzornih procesa, međutim pojedinac je svjestan da je to posljedica uzimanja droge. S druge strane, nakon primjene viših doza osoba često transcendiru u paralelnu stvarnost i gubi kontakt s okolinom. Ovakva iskustva su od strane konzumenata opisivana kao jedna od najznačajnijih koje su ikada doživjeli i smatra se da dugoročno mogu dovesti do poboljšanja raspoloženja i ponašanja kod pojedinaca. Veća je vjerojatnost da će do pojave ovog fenomena doći prilikom primjene viših doza, iako mogućnost postoji i nakon primjene gotovo svake doze ako je okruženje podešeno tako da potpomaže takvu promjenu stanja svijesti (ASC) (Nichols, 2016).

Mogući neželjeni učinci

Djelovanjem na 5-HT_{2A} receptore može doći do vazokonstrikcije, agregacije trombocita te posljedično do formiranja tromba i spazma koronarnih arterija (Nagatomo et al., 2004). Zabilježeni su slučajevi u kojima je konzumacija psihodeličnih droga dovela do vrlo ozbiljnih i fatalnih posljedica. Primjena psilocibina je povezana s pojavom jakih, odgođenih glavobolja čija učestalost, jakost i duljina trajanja proporcionalno ovise o primijenjenoj dozi. Osim toga, zabilježen je slučaj u kojemu je 25-ogodišnji muškarac zaražen virusom hepatitisa

C primljen u bolnicu s teškim otkazivanjem bubrega i rabdomiolizom nakon konzumacije psilocibina. On je kasnije razvio i encefalopatiju te kortikalnu sljepoću. Pravovremenom i odgovarajućom terapijom muškarac se nakon nekoliko mjeseci u potpunosti oporavio. Prijavljeni su i slučajevi rabdomiolize i sljepoće nakon konzumacije LSD-a (Berrens i sur, 2010). 15-ogodišnja djevojka je nakon konzumacije LSD-a sljedećih pet dana osjećala mučninu i glavobolju te je odjednom ostala slijepa na oba oka. Sljepoća je trajala 48 sati. Tijekom sljedeća tri mjeseca sljepoća se vraćala u još nekoliko navrata pri čemu bi svaki put trajala između 12 i 36 sati. Autori Bernhard i Ulrich smatraju kako pojava privremene sljepoće može biti povezana s „*flashbackovima*“ uzrokovanim LSD-om. Zabilježen je smrtni slučaj kao posljedica konzumacije prethodno spomenute nove droge „Bromo-dragonfly“, koja spada u skupinu feniletilamina. 18-ogodišnjakinja je nakon konzumacije 1 mL ove droge umrla, a obdukcijom je pronađen edem pluća, edem mozga, povećanje slezene, iritacija mukozne membrane probavnog trakta i ishemične promjene bubrega. U krvi joj je izmjerena koncentracija droge od 4,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, što odgovara otprilike 700 mg supstance. Iako se to čini relativno niskom dozom, to govori dovoljno o njejoj potentnosti budući da niti jedna druga droga nije pronađena u analiziranim postmortalnim uzorcima, uključujući alkohol. Najveći problem s ovim supstancama je što je često nemoguće znati stupanj čistoće, odnosno je li onečišćena nekim drugim supstancama koje mogu modulirati učinke glavne, što u velikom broju slučajeva završava s tragičnim posljedicama (Nichols, 2016).



Slika 2. Kemijska struktura psihoaktivne droge „Bromo-dragonfly“ (preuzeto od Coppola i sur, 2012).

On je potentni agonist 5-HT_{2A} receptora. Osim na serotoninske, djeluje i na adrenergičke receptore. Uzrokuje simpatomimetičku i vazokonstriktornu toksičnost koje se očituju u obliku tahikardije, hipertenzije, ishemije, midrijaze, dijaforeze, agitacije i napadaja (Wood i sur, 2009).

Jedan od neželjenih učinaka LSD-a kojemu se nedavno pojačano počela pridavati pažnja jest pojava promjene percepcije, skraćeno nazvane HPPD (eng. „Hallucinogen persisting perception disorder“). HPPD je dakle pojava psihodeličnih simptoma, najčešće promjena vizualne percepcije, koji se javljaju retrospektivno, u periodu od nekoliko tjedana ili mjeseci nakon zadnje konzumacije droge. Simptomi koji se javljaju su uglavnom privremeni. Američko udruženje psihijatarata je odredilo tri kriterija koja moraju biti ispoštovana kako bi se pojava određenih simptoma mogla povezati s HPPD-om. Prvi od kriterija je pojava jednog ili više simptoma promjene percepcije koje je osoba doživjela i tijekom upotrebe halucinogena. To mogu biti geometrijske halucinacije, viđenje boja pojačanog intenziteta, pojava aureola oko objekata, pojava pozitivnih naknadnih slika – (Slika 3) (engl. „positive afterimage“), mikropsija, viđenje tragova koji zaostaju nakon kretanja nekog objekta itd. Idući kriterij jest da navedeni simptomi uzrokuju poteškoće u ostvarivanju socijalnih kontakata, poteškoće u profesionalnom, poslovnom aspektu ili u drugim područjima života. Zadnji kriterij govori da se moraju izuzeti drugi mogući medicinski uzroci pojave navedenih simptoma kao što su lezije na mozgu, shizofrenija, posttraumatski stresni poremećaj, demencija itd. Razlikuju se dva tipa HPPD-a. Tip 1 HPPD uključuje kratke, prolazne promjene svijesti, raspoloženja i percepcije. Simptomi se javljaju danima ili mjesecima nakon konzumacije halucinogena, a njihova pojava može biti potaknuta nekim okidačem ili se pojavljuju bez očitog razloga. Važna značajka jest da je osoba u većini slučajeva svjesna da su stvari koje u tom trenutku vidi/doživljava dio njegove mašte, a ne stvarnost. Tip 2 HPPD veže se uz pretežito vizualne halucinacije. To može biti pojava sjajnih aureola oko objekata ili drugih osoba, zatim palinopsija što je stanje u kojemu osoba i dalje vidi neki objekt nakon što je on uklonjen iz njenog vidnog polja, pojava „snijega“ u vidnom polju kao na starim TV ekranima ili pak akinetopsija što je stanje kod kojeg osoba ne može opažati objekte koji se kreću, ali ih primjećuje dok miruju. Ovi simptomi se mogu pojaviti pojedinačno ili nekoliko njih istovremeno. Tip 2 HPPD vremenski traje dulje od tipa 1, te zbog konstantnih vizualnih halucinacija koje mogu biti i uznemiravajuće može dovesti do pojave depersonalizacije, anksioznosti i razvoja depresije (Halpern i sur, 2016).



Slika 3. Pozitivna naknadna slika (Preuzeto iz reference Halpern i sur, 2018).

Kao što je već rečeno, tip 1 HPPD traje kratko i ne zahtjeva farmakoterapiju. Kod tipa 2 najveći uspjeh u rješavanju simptoma pokazala je psihoterapija. Primjena antipsihotika, kao što je risperidon dovela je do pogoršanja nekih od simptoma. Osim s antipsihoticima pokušalo se i s antidepressivima, konkretno inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) koji su u nekoliko slučajeva kao i antipsihotici doveli do pogoršanja simptoma, ali su u ostalim slučajevima doveli do poboljšanja (Halpern i sur, 2016). Korisnim se pokazao antiepileptik lamotrigin (Nichols, 2016). Pravi način kako tretirati neugodne simptome HPPD-a je i dalje nedovoljno istražen (Halpern i sur, 2016). U konačnici, pojavnost HPPD sindroma je mala ako uzmemo u obzir brojku od nekoliko desetaka milijuna ljudi koliko se procjenjuje da godišnje rekreativno konzumira LSD. Stvarna brojka učestalosti pojave HPPD-a nije poznata i ovisi o rasprostranjenosti zlouporabe LSD-a u drugim državama svijeta, a epidemiološke informacije po tom pitanju su oskudne (Nichols, 2016).

1.3. FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA PSIHODELIKA

1.3.1. Serotoninski 5-HT_{2A} receptor

Psihodelici su spojevi koji svoje učinke postižu djelovanjem na serotoninergičke 5-HT_{2A} receptore koji su eksprimirani u prefrontalnom korteksu mozga, u talamusu, u jezgri moždanog debla (locus coeruleus) te u ventralnom tegmentalnom području srednjeg mozga. 5-HT_{2A} receptori su također prisutni i na trombocitima, fibroblastima, neuronima perifernog živčanog sustava (Nichols, 2016).

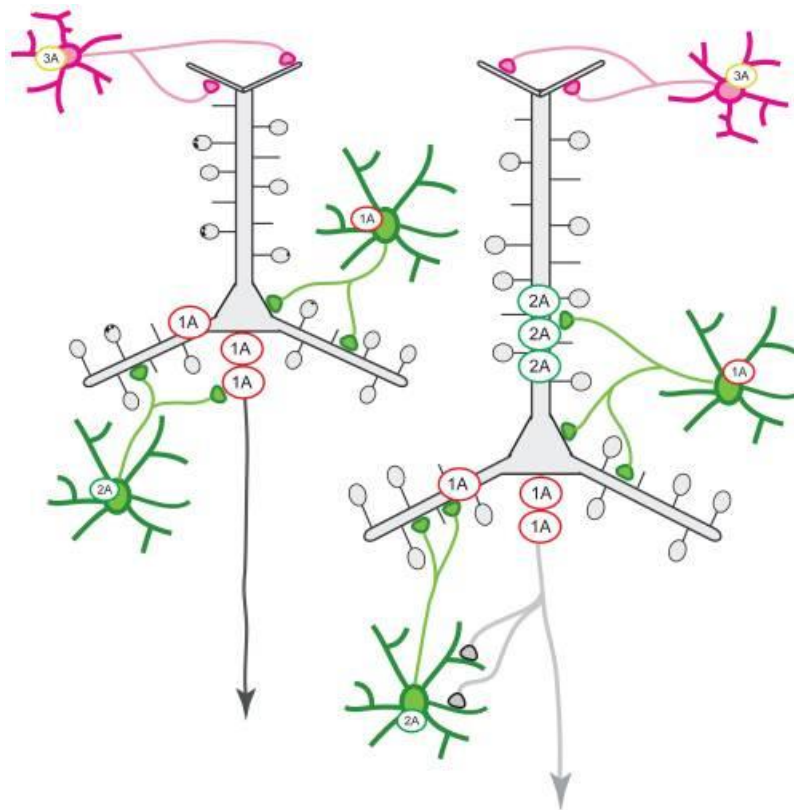
Općenito, 5-HT receptore ubrajamo u superporodicu receptora koji su povezani s G-proteinom. Po strukturi su monomeri integrirani u membranu i heptahelikalne su strukture. Superporodica 5-HT receptora podijeljena je prema strukturnim i farmakološkim karakteristikama u sedam podporodica, 5-HT₁ do 5-HT₇, odnosno 14 podtipova receptora (Leysen, 2004). Neurotransmiter serotonin (5-hidroksitriptamin), koji se veže za ove receptore, ubrajamo u skupinu monoamina i on se u organizmu sintetizira iz esencijalne aminokiseline L-triptofana (Seo i sur, 2008). Sinteza započinje hidroksilacijom L-triptofana, unesenog u organizam hranom, enzimom L-triptofan hidroksilazom, nakon čega slijedi dekarboksilacija do serotonina. U L-triptofanom bogatu hranu ubrajamo sir, jaja, ribu, meso, orašaste plodove... Pokazano je da zdrava prehrana koja uključuje redovitu konzumaciju hrane koja sadrži ovu aminokiselinu, smanjuje stres, anksioznost i depresiju (Friedman, 2018).

Prefrontalni korteks (PFC) nalazi se na prednjem dijelu frontalnog režnja i on je najrazvijeniji dio korteksa kod primata. Najvažnija funkcija ove regije mozga je izvršna što znači da ona omogućava razlikovanje dobrog od lošeg, razlikovanje društveno prihvatljivog od neprihvatljivog i predviđanje posljedica trenutnih radnji, što sve pomaže u donošenju odluka. Ova regija mozga ima važnu ulogu u procesu učenja i pamćenja, planiranju složenog kognitivnog ponašanja, razvijanju ličnosti i odgovorna je za složene analize. Kako bi mogao izvršavati te kompleksne radnje, prefrontalni korteks je povezan s drugim kortikalnim i subkortikalnim strukturama jedni od kojih su moždano deblo i talamus (Puig i sur, 2011). Najzastupljeniji neuroni u korteksu su piramidalni neuroni koji posjeduju svojstvo plastičnosti i upravo ono je ključno u procesima učenja i pamćenja. Promjena u njihovoj morfologiji i funkciji leži u podlozi brojnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja (Tupek, 2016).

Kod štakora prefrontalni korteks je građen od 5 slojeva, tzv. lamina, koje se sastoje od precizno raspoređenih inhibitornih i ekscitatornih neurona (Puig i sur, 2011). Autoradiografskim mapiranjem mozga štakora najveća ekspresija 5-HT₂ receptora je nađena u svim laminama neokorteksa, prvenstveno u laminama III i IV, i u klastrumu, što je bilateralna struktura koja povezuje prefrontalni korteks sa subkortikalnim regijama. PET analizom u ljudi, korištenjem bromo-metiliranog analoga LSD-a kao liganda, najveća ekspresija je nađena u temporalnom i frontalnom korteksu, nešto manja u parijetalnom korteksu i regijama odgovornim za motoriku, još manja u bazalnim ganglijima i vrlo niska ekspresija u talamusu (Nichols, 2016).

Zbog kompleksne građe prefrontalnog korteksa i točno određenih obrazaca po kojima se različiti podtipovi serotoninergičkih receptora eksprimiraju na različitim skupinama prefrontalnih neurona, uloga serotonina u funkciji prefrontalnog korteksa nije u potpunosti razjašnjena. Na temelju brojnih studija koje su provedene ono što je sigurno jest da serotonin preko 5-HT_{1A} receptora inhibira većinu piramidalnih i FS (engl. "*fast-spiking*") neurona, što je skupina interneurona koje karakterizira kratko trajanje akcijskog potencijala, dok preko 5-HT_{2A} receptora ekscitira manju skupinu tih neurona. Većina piramidalnih neurona koeksprimira oba receptora, i gotovo polovina FS interneurona eksprimira 5-HT_{2A} receptore (Puig i sur, 2011). Piramidalni neuroni su projekcijski neuroni koji su isključivo ekscitacijske naravi, a glavni neurotransmiter je glutamat, dok su nepiramidalni neuroni interneuroni koji su većinom inhibicijskog karaktera, a glavni neurotransmiter im je GABA (Tupek, 2016).

U prefrontalnom korteksu od svih serotoninergičkih receptora najzastupljeniji su 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} (Slika 4). 5-HT_{1A} receptori su gušće raspoređeni na somi i aksonima piramidalnih neurona, gdje inhibiraju nastajanje akcijskog potencijala. Inhibitorno djeluju i GABA-ergički interneuroni koji tvore veze međusobno i s mrežom piramidalnih neurona. S druge strane, 5-HT_{2A} receptori su gušće raspoređeni na vrhovima dendritskih izdanaka gdje induciraju ekscitatorne postsinaptičke potencijale. U prefrontalnom korteksu ekscitatorne neurone prvenstveno čine glutamatergički piramidalni neuroni (Puig i sur, 2011).



Slika 4. Lokalizacija 5-HT receptora na neuronima prefrontalnog korteksa. Iako u cijeloj moždanoj kori postoji nekoliko desetaka različitih tipova neurona, možemo ih podijeliti u dvije osnovne skupine: piramidalni i nepiramidalni (interneuroni), od kojih su u moždanoj kori čovjeka najzastupljeniji piramidalni neuroni. Zelenom bojom označeni su FS „fast-spiking“ interneuroni koji eksprimiraju 5-HT_{1A} ili 5-HT_{2A} receptore. Njih nalazimo u slojevima 2, 3, a osobito su gusto raspoređeni u sloju 5 neokorteksa (od ukupno 6 slojeva na koliko je podijeljen), dakle dominiraju u dubljim slojevima neokorteksa čovjeka. Ružičastom bojom označeni su SS „slow-spiking“ interneuroni koji mogu eksprimirati 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ili 5-HT_{3A} receptore. Interneuroni koji eksprimiraju 5-HT_{3A} receptore nalaze se primarno u površinskim slojevima moždane kore. Sivom bojom označeni su piramidalni neuroni koji mogu (ko)eksprimirati 5-HT_{1A} i/ili 5-HT_{2A} receptore. FS interneuroni stvaraju sinaptičke veze s piramidalnim neuronima na dijelu some i proksimalnih dendrita, dok SS interneuroni inerviraju piramidalne neurone na području distalnih dendrita. Preko interneurona informacije se šalju piramidalnim neuronima koji predstavljaju glavni ulaz i izlaz iz moždane kore. Iz osnovice njihovog tijela odvaja se nekoliko primarnih, bazalnih dendrita koji se dijele formirajući bazalno, dendritičko stablo, dok akson piramidalnih neurona odlazi u bijelu tvar (Puig i sur, 2011; Tupek, 2016).

Moždani neurotrofni čimbenik rasta (engl. brain derived neurotrophic factor, BDNF) potiče preživljavanje i rast različitih vrsta neurona, uključujući neurone dorzalnog korijena spinalnih živaca, te hipokampalne i kortikalne neurone. Ekspresija BDNF gena ima važnu ulogu u razvoju mozga (Binder i sur, 2004). BDNF potiče piramidalne stanice, što su najvažnije i najzastupljenije stanice u mozgu, na grananje i stvaranje novih sinapsi. Svaka piramidalna stanica u mozgu je povezana s otprilike 1000 drugih piramidalnih stanica. U stanju depresije, smanjuje se koncentracija BDNF-a, što dovodi do smanjenja broja sinapsi zbog čega pojedinac postaje „sporiji“ u kontekstu promišljanja i učenja. Lijekovima, kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) se može broj sinapsi i receptora ponovno povećati (Carhart-Harris, 2017).

Primjenom *in situ* hibridizacije kao metode za određivanje distribucije 5-HT_{2A} receptora, otkriveno je da čak 86 do 100% glutaminičких neurona u laminama II do V ekspimiraju 5-HT_{2A} receptore, dok samo određene populacije GABA-ergičких interneurona ekspimiraju mRNA za 5-HT_{2A}. Dakle, velika većina glutaminičких neurona ekspimiraju 5-HT_{2A} receptore, dok je to kod GABA-e slučaj samo kod manjeg broja neurona (Nichols, 2016).

Nakon primjene agonista 5-HT_{2A} receptora štakorima, u prefrontalnom korteksu dolazi do povećanja ekstracelularne koncentracije GABA neurotransmitora. Ovo je najvjerojatnije posljedica aktivacije GABA-ergičких interneurona. Ako se pak primijeni 5-HT_{2A} antagonist doći će do slabljenja GABA inhibicije uzrokovane aktivacijom 5-HT receptora. U dendritičkom receptivnom polju koje je proksimalno tijelu piramidalnih neurona prefrontalnog korteksa 5-HT_{2A} posredovana aktivacija je najjača i odgovorna za normalna i „psihotična“ stanja. Primjenom psihodelika koji su agonisti 5-HT_{2A} receptora tu dolazi do povećanja amplitude i frekvencije postsinaptičких spontanijh ekscitatornih struja (Puig i sur, 2011).

Studijom na štakorima kojima se električnim impulsima stimulirala serotoniničкі jezgra *raphe nucleus* u moždanom deblu htjelo se vidjeti kako stimulacijom izazvano povećano lučenje serotonina utječe na aktivaciju, odnosno inhibiciju piramidalnih neurona. Pokazalo se da serotonin vezanjem za 5-HT_{1A} receptore uzrokuje inhibiciju piramidalnih neurona i interneurona u prefrontalnom korteksu, dok vezanjem za 5-HT_{2A} receptore dolazi do aktivacije neurona (Puig i sur, 2011).

Serotonin ima važnu ulogu u oblikovanju ponašanja i usmjeravanja pažnje pojedinca te u formiranju kratkoročnog pamćenja i radne memorije. Nakon sistemske primjene psilocibina koji djeluje kao agonist 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} receptora, na 8 zdravih dobrovoljaca, smanjila im se sposobnost usmjeravanja pažnje. Drugim riječima, smanjena aktivnost serotonina u pojedinim dijelovima mozga, kao što je prefrontalni korteks, mogla bi imati važnu ulogu u kontroli ponašanja i usmjeravanja pažnje. Mogući mehanizam je taj da smanjenje serotoninergičke aktivnosti poboljšava protok informacija kontroliranjem funkcije drugih monoaminskih neurotransmitorskih sustava. Dakle, ključnu ulogu u fokusiranju pažnje ima neurotransmisija serotonina, odnosno neodgovarajuća inhibicija različitih dijelova prefrontalnog korteksa uzrokovana lučenjem ovog neurotransmitora stoji u pozadini različitih psihičkih poremećaja, primjerice psihoza (Puig, 2011).

Serotonin također ima važnu ulogu u kontroli impulzivnosti i kognitivne fleksibilnosti. Smanjenje koncentracije serotonina u pojedinim dijelovima prefrontalnog korteksa kod majmuna dovodi do povećanja kompulzivnog ponašanja. Impulzivno ponašanje je posljedica djelovanja na 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore. Stimulacija 5-HT_{1A} receptora ili inhibicija 5-HT_{2A} receptora u prefrontalnom korteksu smanjuje impulzivnost što upućuje na to da je moguće regulacijom kortikalne aktivnosti utjecati na ponašanje. Dakle, smanjeno izlučivanje serotonina je korisno za postizanje fokusa i usmjeravanje pažnje, ali s druge strane djeluje štetno na kognitivnu fleksibilnost i impulzivnost. Lijekovi koji povećavaju pažnju ili smanjuju impulzivnost djeluju tako da smanjuju aktivnost prefrontalnog korteksa bilo stimulacijom 5-HT_{1A} receptora ili blokadom 5-HT_{2A} receptora (Puig i sur, 2011).

Osim prefrontalnog korteksa, mjesto djelovanja psihodelika je i talamus. Talamus se nalazi u središnjem dijelu diencefalona i on je zajedno s amigdalom glavni izvor aferentnih glutamatnih neurona koji inerviraju korteks (Nichols, 2016). Talamus sakuplja informacije iz subkortikalnih regija i šalje ih prema korteksu, te regulira protok tih informacija „otvaranjem i zatvaranjem vrata“ (Preller i sur, 2019). Retikularnu jezgru talamusa čini mreža živčanih stanica (GABA-ergičkih neurona) koje se isprepliću s talamusokortikalnim i kortikotalamusnim aksonima (Sherman, 2001). Upravo ta jezgra je ono što čini "vrata" koja reguliraju protok informacija prema korteksu. Moglo bi se reći da retikularna jezgra ima ulogu sita koje probire koje informacije će biti poslone uzvodno u korteks (Nichols, 2016). Dva glavna podtipa serotoninskih receptora nađena u retikularnoj jezgri su upravo 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Osim povećane stimulacije serotoninskih 5-HT_{2A} receptora utjecaj još dva

neurotransmitorska sustava regulira protok informacija kroz "vrata" - povećana neurotransmisija dopamina ili blokiranje glutamatnih NMDA receptora dovodi do neravnoteže u kortiko-striato-talamusno-kortikalnoj (CSTC) petlji, što dovodi do "otvaranja vrata" (Preller i sur, 2019).

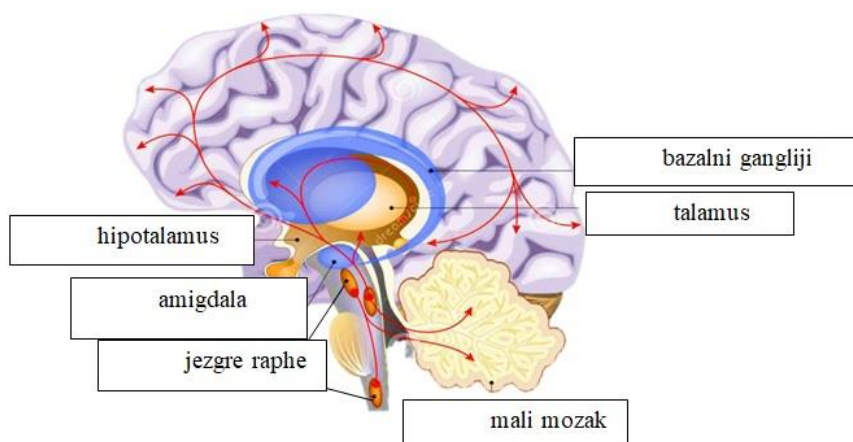
Smatra se da je glavni učinak psihodelika posljedica poremećaja u protoku informacija kroz CSTC petlju što rezultira preopterećenjem korteksa različitim ekstrinzičnim i intrinzičnim podražajima. Ovo u konačnici dovodi do promjene kognicije i stanja svijesti, što se često viđa kod različitih oblika psihoza ili u stanjima induciranim upotrebom psihodeličnih droga. Ova teorija je potvrđena i studijama na oboljelima od shizofrenije, kod kojih je uočena povećana povezanost između talamusa i specifičnih kortikalnih regija mozga. Osim kod shizofrenije, poremećaj u komunikaciji između ovih dijelova središnjeg živčanog sustava zabilježen je i kod bolesti kao što su depresija i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Temporalni režanj mozga je odgovoran za procesuiranje emocija, te integraciju podražaja koji dolaze iz okoline (slušnih, vidnih i jezičnih) što je sve u psihodeličnom stanju promijenjeno – promijenjen je način procesuiranja emocija i doživljavanja okolnih podražaja. Kod osoba koje pate od teške depresije je uočena povećana povezanost talamusa i temporalnog režnja, pa bi prigušivanje slanja informacija između ovih dijelova mozga mogao biti potencijalni mehanizam djelovanja novih antidepresiva. Tijekom sna, sedacije i primjene anestezije protok informacija između talamusa i korteksa je smanjen, dok je povećan u stanjima koja zahtijevaju kontinuiranu pažnju (Preller i sur, 2019).

Psihodelici, kao što je LSD, povećavaju ekscitabilnost prefrontalnog korteksa i protok informacija od talamusa prema korteksu, dok smanjuju protok informacija u obrnutom smjeru. Na sposobnost talamusa da kontrolira protok informacija ima utjecaj striatum. Pretpostavlja se da psihodelicima uzrokovana povećana aktivnost serotoninskih receptora smanjuje opseg u kojem striatum utječe na talamus i dovodi do povećanja protoka informacija i kortikalne preokupiranosti (Preller i sur, 2019).

U zatiljnom režnju velikog mozga nalazi se vizualni korteks. Njegova primarna uloga je primanje i procesuiranje vizualnih informacija koje preko talamusa dolaze iz mrežnice oka. S obzirom na strukturu i funkciju, vizualni korteks je podijeljen na pet različitih područja koja su označena od V1 do V5 (Huff i sur, 2020). U kontekstu psihodelika i njihovih učinaka najvažnije je područje V1 u kojemu je eksprimiran velik broj 5-HT_{2A} receptora. Upravo ta

činjenica je razlog zašto i pri najmanjim dozama dolazi do promjene vizualne percepcije nakon njihove primjene. Često prijavljivani vizualni fenomeni su, na primjer "dišući zidovi", različite valovite strukture na tepisima, zastori koji "mašu", i slično (Nichols, 2016).

Raphe nuclei (jezgra raphe) je skupni naziv za nekoliko različitih grupa živčanih stanica koje su smještene duž središnje osi moždanog debla. *Raphe nuclei* sastoji se prvenstveno od serotoninergičkih, ali i ne-serotoninergičkih neurona (kao što su kolinergički). Tu se neurotransmitor serotonin sintetizira i aksonima neurona dalje prenosi prema drugim kortikalnim i subkortikalnim strukturama, kao što je hipotalamus, kralježnička moždina i limbičke strukture (Slika 5). Serotoninskim sustavom se informacije prenose uzvodno od *raphe nuclei* prema prefrontalnom korteksu, a poremećaj u radu ovog sustava vezan je uz pojavu bolesti kao što su shizofrenija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, sindrom hiperaktivnosti s poremećajem pozornosti (ADHD) (Dafny i sur, 2017). Serotonin ima utjecaj na fiziološka stanja kao što su bol, apetit i regulacija tjelesne temperature, a osim toga ima ključnu ulogu u procesuiranju raspoloženja općenito, a posebice agresije i emocija te se nalazi u pozadini različitih anksioznih poremećaja. Osim navedenog, *raphe nuclei* zajedno sa serotoninskim neuronima ima važnu ulogu u regulaciji cirkadijanog ritma. Aferentna serotoninska vlakna projiciraju se iz dorzalne jezgre raphe prema prefrontalnom korteksu i utječu na stanje sna i budnosti. Brzina otpuštanja serotonina je u korelaciji sa stanjem budnosti/sna. Kada se osoba nalazi u stanju potpune budnosti, neuroni su vrlo aktivni i otpuštaju serotonin određenom brzinom. Tijekom sna, neuroni postaju sve manje aktivni, dok su gotovo u potpunosti inaktivni tijekom REM faze sna (Nichols, 2016).



Slika 5. Prikaz serotoninergičnog signalizacijskog puta. Serotonin se sintetizira u jezgroma raphe u moždanom deblu gdje se pohranjuje u vezikule i čeka signal za otpuštanje (električni impuls). Poznato je preko 20 serotoninergičnih puteva koji vode iz moždanog debla u ostale dijelove mozga, neki od kojih su: hipotalamus, bazalni gangliji, talamus, amigdala, mali mozak, prefrontalni korteks, limbički sustav (Carhart-Harris i sur, 2017).

Zbog utjecaja na limbički sustav, serotonin ima važnu ulogu u kontroli raspoloženja, anksioznosti i depresije (Carhart-Harris i sur, 2017) itd.

Starije studije pokazale su da sistemski primijenjen LSD (derivat triptamina) uzrokuje smanjeno otpuštanje serotonina iz dorzalne jezgre raphe, pa se pretpostavljalo da ovaj mehanizam leži u pozadini djelovanja klasičnih psihodelika. Smatra se da je ovaj inhibitorski učinak posljedica GABA posredovanog mehanizma. In vivo, utjecajem feniletilaminskih psihodelika kao što je meskalin ili MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin = „ecstasy“), dolazi do povećanog izlučivanja GABA neurotransmitora na stanice jezgre raphe zbog čega indirektno dolazi i do inhibicije stanica s 5-HT receptorima u dorzalnoj jezgri raphe. Međutim, daljnjim studijama je pokazano da feniletilaminski psihodelici nemaju izravan inhibitorski učinak na stanice jezgre raphe, jer je kasnije otkriveno da je inhibitorski učinak posljedica agonističkog djelovanja na 5-HT_{1A} receptore, a feniletilaminski psihodelici nemaju tu aktivnost (Nichols, 2016).

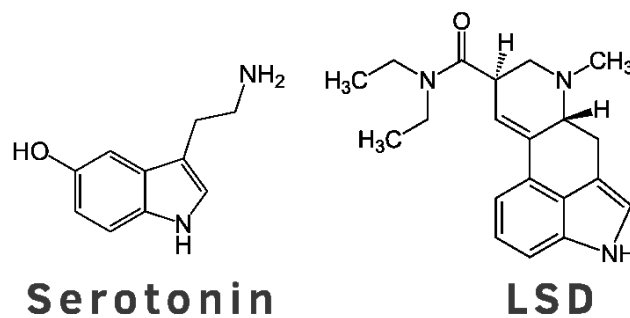
Mehanizam signalizacije

Tek deset godina nakon otkrića psihofarmakologije LSD-a, dokazana je prisutnost serotonina u mozgu sisavaca. Na temelju sličnosti njihove strukture pretpostavilo se da LSD ispoljava svoje učinke djelujući na serotoninsku signalizaciju u mozgu (Slika 6). Kasnije je brojnim istraživanjima dokazano da LSD, kao i psilocibin, povećavaju djelovanje serotonina u mozgu. LSD, između ostaloga, smanjuje koncentraciju glavnog metabolita serotonina, 5-hidroksiindol octene kiseline (Nichols, 2016).

Kada jezgra raphe primi odgovarajući električni impuls, dolazi do oslobađanja serotonina iz vezikula koje su pohranjene u presinaptičkom živčanom završetku u sinapsu. Na postsinaptičkom neuronu nalaze se serotoninski receptori, a vezanjem serotonina dolazi do aktivacije signalizacijske kaskade, što predstavlja okidač za promjene koje traju dok ne

prestane stimulacija vanjskim čimbenikom, koji je odgovoran za povećano oslobađanje serotonina (Seo i sur, 2008).

Zbog sličnosti u strukturi (Slika 6), molekule LSD-a mogu također „otključati bravu“ kao i molekule serotonina. Međutim, iako dijele sličnosti, ove molekule nisu jednake, pa prema tome postoje i razlike među njima u vezanju za receptore. Glavna razlika je u tome što je struktura LSD-a, u odnosu na strukturu serotonina, veća i rigidnija, zbog čega molekule LSD-a ostaju duže vezane za receptor, što uzrokuje neprekidno odašiljanje signala. Kao kompenzatorni odgovor na prekomjerno primanje signala, dolazi do uvlačenja receptora sa zaglavljenom molekulom LSD-a u stanicu, njihove degradacije, te se smanjuje broj dostupnih receptora na površini stanica i smanjuje signalizacija (dolazi do desenzitizacije receptora) (Seo i sur, 2008).



Slika 6. Kemijska struktura neurotransmitora serotonina i LSD-a koji djeluje kao agonist serotoninskih 5-HT_{2A} receptora (steemit.com, 2017).

Kao što je prethodno navedeno, serotoninski receptori su po svojoj strukturi monomeri povezani s G-proteinom. Glavni signalizacijski put koji aktiviraju psihodelici je upravo ovaj preko G-proteina, što dovodi do aktivacije fosfolipaze C (PLC), ali je danas poznato da i drugi signalizacijski putevi mogu biti aktivirani. PLC zatim hidrolizira fosfatidilinozitol na specifičnom mjestu u njegovoj strukturi, pri čemu se oslobađaju inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3) i diacilglicerol. Diacilglicerol ostaje vezan za membranu gdje aktivira protein kinazu C, dok inozitol-1,4,5-trifosfat difundira kroz citosol i veže se za IP3 receptore što uzrokuje povećano oslobađanje iona kalcija iz unutarstaničnih vezikula endoplazmatskog retikuluma u citosol (Nichols, 2016).

Drugi mogući signalizacijski put je onaj preko fosfolipaze A₂ (PLA₂). Ovaj enzim hidrolizira fosfolipide koji sadrže arahidonsku kiselinu na lizofosfolipide, što su male molekule koje karakterizira polarna glava i jedan ugljikovodični lanac, te na slobodnu arahidonsku kiselinu. Ovaj put je neovisan o putu signaliziranom fosfolipazom C (Nichols, 2016).

5-HT_{2A} receptore karakterizira fenomen tzv. funkcionalne selektivnosti. To znači da različiti ligandi, djelujući na isti receptor, mogu aktivirati različite signalizacijske puteve. Stimulacijom 5-HT_{2A} receptora dolazi do oslobađanja najmanje tri različita biokemijska medijatora – inozitol-1,4,5-trifosfata/diacilglicerola, arahidonske kiseline i 2-arahidonilglicerola – a koji od tih puteva će biti najjače aktiviran ovisi o ligandu. Osim ova tri glavna signalizacijska puta, zabilježeno je da stimulacijom 5-HT_{2A} receptora može doći i do promjene u koncentraciji i aktivnosti drugih signalizacijskih puteva koji uključuju medijatore kao što su PLD, ERK1/2, dušikov oksid, kalmodulin, CREB, Akt, Fos, TGF-β, EGFR i JAK/STAT, što sve govori o kompleksnosti ovog puta (Raote i sur, 2007).

Tablica 1. Prikaz klasičnih psihodelika, njihovih učinaka i receptora preko kojih djeluju.

Psihodelici	Receptori preko kojih ostvaruju farmakološki učinak	Kako djeluju?
Meskalin	5-HT _{2C} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2A}	Vizualna (pojačan intenzitet svjetla i boja), taktilna i auditorna hipersenzitivnost. Promjena percepcije vremena (vrijeme obično protječe sporije). Pojačan osjet njuha. Audiovizualna sinestezija. Jedinstvena karakteristika meskalina jest geometrizacija 3D objekata (izgledaju spljošteno ili izobličeno). Euforija, depersonalizacija, psihoze, halucinacije. Pojedinaac je često uvjeren da može komunicirati s Bogom ili drugim božanstvima, što je razlog zašto se meskalin koristi u religijskim ritualima (Dinis-Oliveira i sur, 2019).
Psilocibin	5-HT _{2A}	Perceptualne i vizualne halucinacije, ataksija, hiperkinezija, sinestezija, derealizacija, promjena percepcije prostora i vremena, euforija (Carter i

		sur, 2005).
LSD	5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , D2, NMDA	Povećava koncentracije kortizola, prolaktina i oksitocina u plazmi. Uzrokuje audiovizualnu sinesteziju, promjenu percepcije, depersonalizaciju, deralizaciju, mistična iskustva. Povećava sugestibilnost, emocionalni odgovor na glazbu, te osjećaj povjerenja i bliskosti prema drugima (Liechti, 2017).
Dimetiltriptamin	5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , NMDA	Vizualne halucinacije, promjena percepcije vremena, izobličenje boja i oblika, osjećaj izvantjelesnog iskustva, euforija. Uzrokuje i simpatomimetičke nuspojave kao što su midrijaza i hipertenzija (Szára, 1956).

Usprkos različitih kemijskih svojstava, svi klasični psihodelici u pravilu dovode do pojave sličnih psiholoških učinaka, što nije tako neobično ako uzmemo u obzir da djeluju na iste receptore (5-HT_{2A}), te uzrokuju promjenu kognicije, percepcije i raspoloženja (Aronson, 2016). Prvenstveno uzrokuju izobličenje vizualnih, auditornih i taktilnih osjeta, ali mogu i olfaktornih i gustatornih. Glavna karakteristika po kojoj se razlikuju od ostalih psihoaktivnih droga jest činjenica da ne djeluju na mezolimbčki sustav nagrade i ugone, zbog čega ne uzrokuju navikavanje niti ovisnost (Dinis-Oliveira, 2016).

Tablica 2. Razlike u djelovanju između meskalina, LSD-a i psilocibina

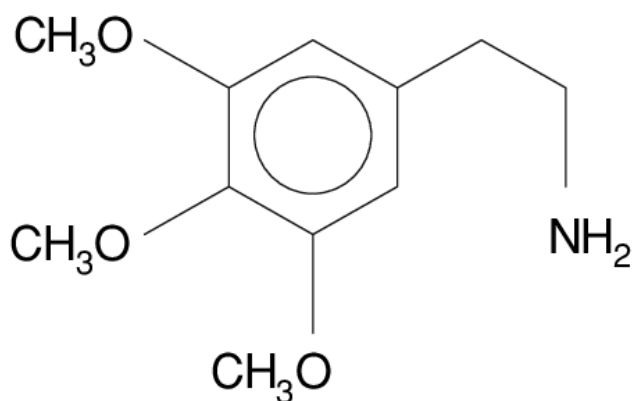
(Dinis-Oliveira i sur, 2019).

/	Meskalin	LSD	Psilocibin
Prosječna doza	20 – 500 mg	0.05 – 0.2 mg	20 – 40 mg
Potentnost u usporedbi s meskalinom	-	2000 puta jači	20 puta jači
Vrijeme početka djelovanja	1 – 3 h	30 – 40 min	20 – 30 min
Duljina trajanja djelovanja	> 10 – 12 h	8 – 12 h	4 h
Učestalost pojave „flashback“-ova	rijetko	često	rijetko

Farmakokinetičke razlike

Meskalin (Slika 7) se obično primjenjuje *per os*, ali može i pušenjem ili inhaliranjem praha. Oralno se može primijenjivati u obliku tableta koje se progutaju, u obliku „*buttons*“ koji se žvaču ili se od njih priprema infuz (čaj). Prosječna oralna doza iznosi 200 do 400 mg (Tablica 2), što ovisi o udjelu meskalina i sličnih spojeva u kaktusu. Koliko meskalina će meskalin „*button*“ sadržavati ovisi o vrsti kaktusa, njegovoj starosti, te o uzgojnim i geoklimatskim uvjetima. Zanimljivo je da sudionici religijskih rituala, kako bi pojačali psihodelični učinak, često poste i na taj način povećavaju gastrointestinalnu apsorpciju meskalina. Gastrointestinalna apsorpcija je vrlo brza, nakon čega se meskalin pretežito distribuira u bubrege i jetru, gdje se veže za proteine jetre i na taj način mu se produljuje poluvrijeme života (koje u ljudi iznosi oko 6 sati) i odgađa početak djelovanja. Meskalin je

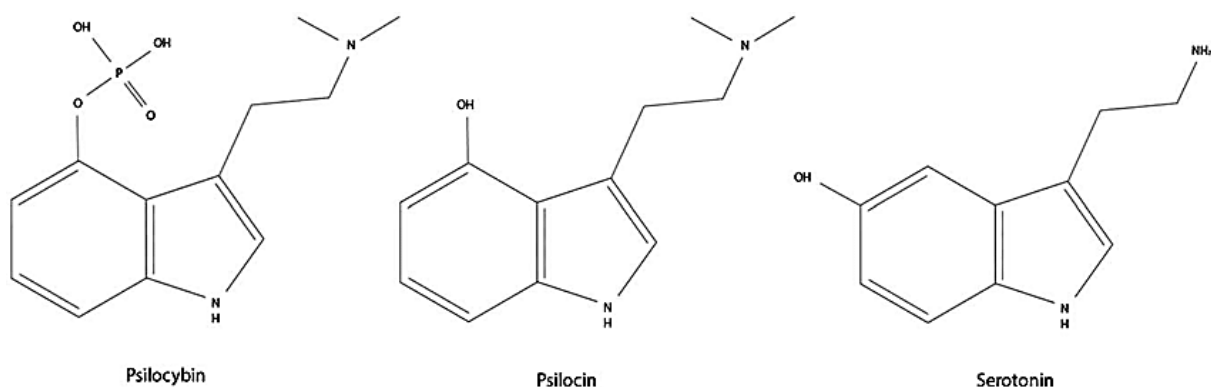
slabo topljiv u mastima zbog čega u jako maloj mjeri prelazi krvno-moždanu barijeru, te su zbog toga potrebne puno veće doze kako bi postigao isti učinak kao ostale halucinogene droge – na primjer, LSD je 2 000 puta potentniji (Tablica 2). Nakon oralne primjene prvi učinci su vidljivi nakon 30 minuta. Maksimalan učinak se postiže nakon 2 sata i traje 10 do 12 sati. Meskalin podliježe reakcijama biotransformacije oksidativnom deaminacijom, pri čemu kao prvi metabolit nastaje nestabilni 3,4,5-trimetoksifenilacetaldehid (TMPA) koji se dalje ili reducira do inaktivnog 3,4,5-trimetoksifeniletanola (TMPE), ili se oksidira do inaktivne 3,4,5-trimetoksifeniloctene kiseline (TMPAA), koja je ujedno i njegov glavni metabolit. Eliminira se putem urina, i to 28-58% u nepromijenjenom obliku, a ostatak u obliku metabolita TMPA (Dinis-Oliveira i sur, 2018).



Slika 7. Kemijska struktura meskalina (preuzeto od Casado i sur, 2008).

Psilocibin je indolaminski alkaloid koji se nalazi u "magičnim gljivama" u obliku zwitter-iona. Gljive se obično konzumiraju *per os*, tako da se jednostavno prožvaču, a često se primjenjuju i u obliku pića ili u obliku čokoladice kako bi se prekrilo njihov neugodan okus. Osim oralno, mogu se konzumirati i pušenjem. Prosječna koncentracija psilocibina i psilocina u gljivama iznosi 0.5 do 2.0% (m/m). Ona varira ovisno o vrsti gljiva, njihovom podrijetlu, veličini, uvjetima uzgoja i starosti. Nakon oralne primjene, psilocibin brzo podliježe defosforilaciji u kiselom pH želudca ili hidrolizi alkalnom fosfatazom u crijevima, bubrezima i krvi pri čemu nastaje psilocin (Slika 8). Psilocin se smatra aktivnim oblikom odgovornim za djelovanje gljiva, jer je on taj koji prelazi krvno-moždanu barijeru. Psilocibin je zbog prisustva polarne fosfatne skupine vrlo hidrofilan i teško prelazi u središnji živčani sustav, pa se može reći da je on prolijek psilocina. Nakon oralne primjene djelovanje počinje unutar 20 do 30 minuta, a maksimalni učinak se postiže nakon 80-100 minuta. Djelovanje traje 4 do 6

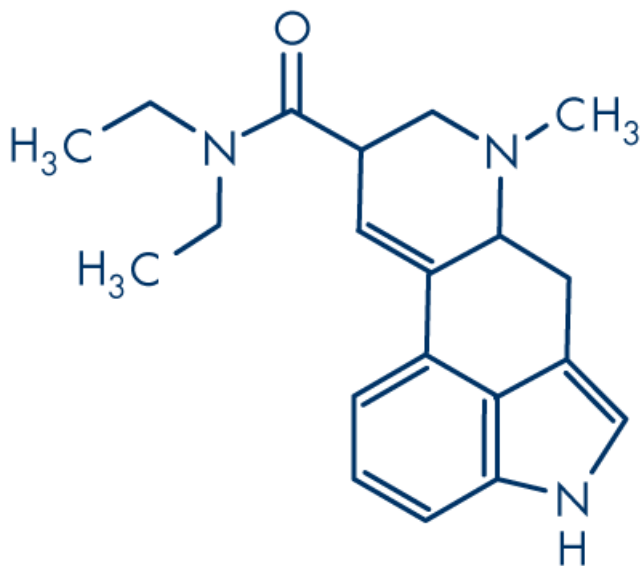
sati. Psilocin podliježe metabolizmu jetrenom monoaminooksidazom (MAO), pa iskusni uživači "magičnih gljiva" uz njih konzumiraju i MAO inhibitore kako bi pojačali halucinogeni učinak. Poluvrijeme eliminacije psilocina i psilocibina iznosi 50 odnosno 160 minuta. In vivo studijama je pokazano da se psilocin unutar 8 sati nakon oralne primjene izlučuje iz organizma i to najvećim dijelom urinom, a može i putem žuči i fecesa. Neki metaboliti psilocina se duže zadržavaju u organizmu, te ih je moguće detektirati u urinu tjedan dana nakon oralne primjene. Najvećim dijelom izlučuje se u obliku psilocin-O-glukuronida (Dinis-Oliveira, 2017).



Slika 8. Kemijske strukture psilocibina, psilocina i njihovog endogenog analoga serotonina (preuzeto iz De Veen i sur, 2016).

LSD (Slika 9) je polusintetski spoj koji se dobiva od lizerginske kiseline, koju proizvodi gljiva Ražena glavica (*Claviceps purpurea*), koja raste kao nametnik na klasovima trave kao što je raž, pšenica i slično. LSD se obično primjenjuje *per os*, ali može i intravenski, pušenjem ili inhaliranjem praha. Ima veliku oralnu bioraspodivnost jer nakon ingestije dolazi do njegove brze i potpune apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. Na apsorpciju utječe hrana, koja je usporava, tako da apsorpcija ovisi o količini pojedene hrane te o pH vrijednosti u želudcu i duodenumu. Ovisno o primijenjenoj dozi, djelovanje može trajati između 6 i 12 sati. Prema provedenim studijama, procijenjeno poluvrijeme života iznosi 2,6 sati. Nakon apsorpcije, dolazi do brze distribucije LSD-a iz krvi u druga tkiva, i to prvenstveno u jetru, gdje podliježe metaboličkim reakcijama, a osim jetre i u bubrege, slezenu, mišiće, mozak, te masno tkivo. U jetri LSD podliježe reakcijama N-dealkilacije i oksidativnim reakcijama, pri čemu nastaju strukturno slični, ali inaktivni metaboliti. Najvažnija reakcija detoksikacije je glukuronidacija. Najzastupljeniji metabolit je 2-okso-3-hidroksi-LSD, koji nastaje reakcijom oksidacije i posljedične hidroksilacije, i on se koristi kao marker za utvrđivanje je li osoba

konzumirala LSD, jer su njegove koncentracije u krvi 16-43 puta veće od samog LSD-a, a osim toga dulje se zadržava u organizmu pa ga je moguće detektirati u urinu danima nakon konzumacije. LSD se izlučuje iz organizma urinom. Izlučuje se u obliku metabolita, te svega 1% u nepromijenjenom obliku, jer podliježe brzom metabolizmu u jetri. Hidroksilirani metaboliti se izlučuju pretežito fecesom, a glukuronidi urinom (Marta, 2019).

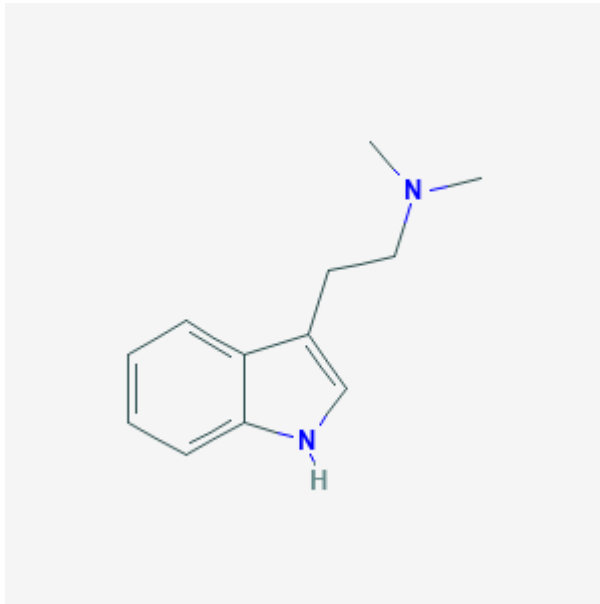


Slika 9. Kemijska struktura LSD-a

(preuzeto s https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_en).

DMT (Slika 10) je endogeni amin kojega pronalazimo u biljkama i životinjama. Neki od biljnih rodova u kojima se nalazi DMT su *Phalaris*, *Acacia*, *Mimosa*, *Psychotria* itd. Primijenjen oralno nije aktivan jer dolazi do njegove brze razgradnje perifernom monoamino oksidazom. Kako bi bio oralno bioraspoloživ, ayahuasci, što je dekoka koji sadrži DMT spravljen miješanjem dvije biljne vrste, dodaje se biljna vrsta *Banisteriopsis caapi* koja sadrži β -karbolin alkaloida koji djeluju kao MAO inhibitori. Endogeni DMT nastaje iz esencijalne aminokiseline triptofana. Unosom triptofana hranom u organizam brzo dolazi do njegove dekarboksilacije u triptamin. Zatim uz enzim indoletilamin-N-metiltransferazu dolazi do prijenosa metilne skupine i nastaje N,N-dimetiltriptamin. Studijom je pokazano da u mozgu glodavaca i u nadbubrežnoj žlijezdi dolazi do povećane sinteze DMT-a pod utjecajem stresa. Halucinogeni učinci DMT-a nakon konzumacije ayahuasca-e javljaju se unutar sat vremena od primjene. Maksimalni učinak se postiže nakon 90 minuta, a traje 4 sata. Nakon intravenske ili inhalacijske primjene, dolazi do brzog početka djelovanja i halucinogeni učinci

se javljaju već nakon 5 minuta, a traju do 30 minuta. Intramuskularnom primjenom DMT hidroklorida ili DMT fumarata također dolazi do brzog početka djelovanja, unutar 2 do 5 minuta, a djelovanje može trajati 30 do 60 minuta. Učinci nakon intramuskularne primjene su slabijeg intenziteta u odnosu na inhalacijsku i intravensku primjenu. Egzogeni DMT eliminira se urinom, u malom postotku kao nepromijenjeni DMT, a najvećim dijelom u obliku metabolita (Carbonaro i sur, 2016).



Slika 10. Kemijska struktura N,N-dimetiltriptamina

(preuzeto s https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N_N-Dimethyltryptamine).

Ponavljanom primjenom psihodelika dolazi do razvoja tolerancije, odnosno tahifilaksije. Smatra se da do nje dolazi zbog promjene genske ekspresije pri čemu se smanjuje broj ili aktivnost 5-HT_{2A} receptora. Svakodnevnom primjenom LSD-a dolazi do drastičnog smanjenja odgovora organizma na učinke droge već 4 dana nakon njegove ponavljane primjene (Nichols, 2016). U ljudi, javlja se križna tolerancija („cross-tolerance“) između meskalina i LSD-a, te psilocibina i LSD-a – to znači da će subjektivni učinci određene doze psilocibina kod pojedinca kod kojeg je potvrđena tolerancija na LSD, biti značajno manji i vice versa (Isbell, 1959). Studijom na štakorima je pokazano da ponavljanom primjenom LSD-a, unutar nekoliko dana, dolazi do smanjenja gustoće 5-HT_{2A} receptora u mozgu. Isto uzrokuju i novi halucinogeni amfetamini kao što su 2,5-dimetoksi-4-jodoamfetamin (DOI) i 2,5-dimetoksi-4-bromoamfetamin (DOB). Smatra se da do desenzitizacije dolazi zbog posttranslacijskih modifikacija receptora ili G-proteina (Gaq,

G α 11) kao što je fosforilacija, što dovodi do promjene u vezanju 5-HT_{2A} receptora za G-protein, dok sposobnost G-proteina da stimulira fosfolipazu C ostaje jednaka.

Studijom iz 2008. godine ispitivao se utjecaj DOI-a, kao agonista 5-HT_{2A} receptora, na njihovu desenzitizaciju. Nakon 4-7 dana kontinuirane primjene štakorima došlo je do 50%-tnog smanjenja visoko afinitetnog 5-HT_{2A} vezanja, u usporedbi s kontrolom. Također, stimulacijom 5-HT_{2A} receptora uzrokovano otpuštanje oksitocina i acetilkolina je bilo smanjeno. Rezultati upućuju na to da nakon kronične primjene DOI-a, dolazi do odcjepljenja 5-HT_{2A} receptora od G-proteina, što dovodi do desenzitizacije (Nichols, 2016).

1.3.2. Ostali neurotransmitorski sustavi

Unatoč tome što je za učinke klasičnih psihodelika najodgovornije agonističko djelovanje na 5-HT_{2A} receptore, i drugi receptori doprinose tim učincima. Primjerice, kod nekih psihodelika važnu ulogu imaju i 5-HT_{1A} i 5-HT_{2C} receptori. Također, za djelovanje psihodelika je odgovoran i utjecaj na ne-serotoninske receptore, kao što su glutamatni. Jedna od zanimljivosti je da LSD kod visokih doza djeluje i na dopaminske i adrenergičke receptore (Johnson, 2019).

Psihodelici povećavaju neurotransmisiju glutamata u korteksu mozga. Istraživanja su pokazala da serotonin uzrokuje, o ionima kalcija ovisno, brzo povećanje frekvencije i amplitude spontanijih glutamatnih ekscitatornih postsinaptičkih potencijala i struja u kortikalnim piramidalnim stanicama lamine V (Nichols, 2016).

Glutamat je ekscitatorni neurotransmitor koji je u središnjem živčanom sustavu uključen u regulaciju brojnih fizioloških procesa, kao što su emocije i kognicija. Glutamatne receptore dijelimo u dvije velike skupine: ionotropni (iGlu) receptori – koji su po svojoj strukturi ionski kanali, i metabotropni (mGlu) – koji su spregnuti s G-proteinom. Na temelju farmakoloških karakteristika, mGlu receptori podijeljeni su u 3 podskupine (I, II i III). Podskupinu II čine mGlu2 i mGlu3 receptori koji su visoko eksprimirani u kortikalnim i limbičkim područjima, te negativno reguliraju neurotransmisiju glutamata u područjima mozga koja su povezana s kognicijom i emocijama (Chaki i sur, 2019). mGlu2/3 receptori djeluju kao inhibitorni presinaptički autoreceptori čija je aktivnost pozitivno regulirana aktivacijom 5-HT_{2A} receptora (Nichols, 2016).

Brojnim studijama na animalnim modelima utvrđen je antidepresivni učinak mGlu2/3 antagonista. Pokazalo se da za razliku od trenutno dostupnih antidepresiva, imaju brz početak djelovanja, već unutar 24 sata od primjene (dok je klinički učinak trenutno dostupnih antidepresiva odgođen, potrebna je kontinuirana primjena tjednima prije) (Chaki i sur, 2019).

Ketamin je disocijativni anestetik koji se koristi za uvod i održavanje anestezije, međutim nedavno su otkrivena i njegova antidepresivna svojstva. On je po mehanizmu djelovanja nekompetitivni antagonist ionotropnih NMDA (N-metil-D-glutamat) receptora. Kao takav, pokazao je brzo i snažno antidepresivno djelovanje, čak i kod pacijenata s dijagnozom rezistentne depresije, koja ne odgovara na trenutno dostupnu terapiju. Unatoč pozitivnim djelovanjima, ketamin može uzrokovati teške nuspojave poput disartrije, ataksije, napetosti mišića, mioklonalnih trzaja, neurotoksičnosti, te može uzrokovati ovisnost (Chaki i sur, 2019).

Smatra se da je antidepresivni učinak mGlu2/3 antagonista posljedica aktivacije serotoninskog sustava preko aktivacije AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propionat) receptora. Oni povećavaju okidanje serotoninskih neurona u dorzalnoj jezgri raphe, pa dolazi do povećanja koncentracije ekstracelularnog serotonina u medijalnom prefrontalnom korteksu koji stimulira AMPA receptore. Također, ketamin i mGlu2/3 antagonisti indirektno stimuliraju AMPA receptore dezinhibicijom GABA interneurona, što dovodi do povećane sinteze i sekrecije BDNF, što naknadno dovodi do povećanja TrkB („eng. tropomyosin-related kinase B“) i mTORC1 („eng. mechanistic target of rapamycin complex 1“) signalizacije u pojedinim dijelovima mozga, kao što je prefrontalni korteks. Ova događanja u konačnici dovode do povećanja sinteze sinaptičkih proteina i poboljšanja sinaptičke funkcije (Chaki i sur, 2019). Studijom na štakorima pokazano je da primjena LY354740 kao agonista mGlu2/3 receptora, prije primjene DOI-a koji je agonist 5-HT_{2A} receptora, dovodi do smanjenja učestalosti pojave trzaja glavom uzrokovanih potonjom supstancom, dok primjena antagonista mGlu2/3 receptora, LY341495, povećava frekvenciju DOI uzrokovanih nekontroliranih trzaja u štakora (Nichols, 2016). Nekontrolirani trzaji glavom su uobičajena pojava kod štakora nakon primjene halucinogenih droga, a posljedica su aktivacije 5-HT_{2A} receptora. Ovi podaci potvrđuju postojanje recipročne veze između mGlu2/3 i 5-HT_{2A} receptora u reguliranju ponašanja uzrokovano primjenom halucinogena. U slučaju ketamina do poboljšanja dolazi već nakon primjene jedne doze. mGlu2/3 antagonisti pokazuju pozitivan učinak i na kroničnim stresom uzrokovano smanjenje sinteze sinaptičkih

proteina u medijalnom prefrontalnom korteksu, što igra ključnu ulogu u njihovom antidepresivnom djelovanju (Chaki i sur, 2019).

Znanstveni dokazi upućuju na to da je 5-HT_{1A} receptor najzaslužniji za antidepresivan učinak ketamina i mGlu2/3 antagonista, zato što je inhibicijom ovih receptora u mPFC poništen antidepresivni učinak prethodno spomenutih spojeva. Pretpostavlja se da stimulacijom 5-HT_{1A} receptora dolazi do aktivacije PI3K/Akt signalizacijskog puta, što posljedično dovodi do povećanja sinaptičke plastičnosti. Ovaj signalizacijski put aktivira signalizaciju preko mTORC1, što je put za koji je dokazano da pridonosi antidepresivnom učinku mGlu2/3 antagonista (Chaki i sur, 2019).

Kliničkim studijama otkriven je potencijal agonista mGlu2 receptora u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. In vivo agonisti mGlu2 receptora moduliraju aktivnost psihoaktivnih droga i sprječavaju njima uzrokovan porast glutamatne neurotransmisije. mGlu2 agonisti smanjuju utjecaj halucinogena na prefrontalni korteks, što se smatra pozadinom njihovog antipsihotičnog učinka, jer je kod pacijenata oboljelih od shizofrenije upravo ovaj dio središnjeg živčanog sustava prekomjerno ekscitiran. Halucinogene droge uzrokuju aktivaciju 5-HT_{2A} receptora što dovodi do povećanja ekscitatornih postsinaptičkih struja (EPSC) u prefrontalnom korteksu, a ovo je regulirano preko mGlu2/3 receptora, koji se ponašaju kao autoreceptori na talamokortikalnim glutamatnim završetcima. Između ovih receptora postoji fiziološki antagonizam, što znači da aktivacijom mGlu2/3 receptora u mPFC dolazi do značajnog smanjenja 5-HT_{2A} receptorima uzrokovanog povećanja EPSC-a (Benneyworth i sur, 2007).

BINA (bifenilindanon A), je pozitivni alosterički modulator mGlu2 receptora, s visokom selektivnošću prema mGlu2 receptorima u odnosu na ostale podtipove metabotropnih glutamatnih receptora. Veže se na mjesto različito od aktivnog mjesta receptora i na taj način potencira agonističko djelovanje. Studijama je pokazano da BINA smanjuje 5-HT_{2A} receptorima uzrokovano povećanje EPSC-a. Osim toga, pokazalo se da BINA blokira 2,3-dimetoksi-4-bromoamfetamin-om (DOB) uzrokovane nekontrolirane trzaje glavom na štakorskim modelima, oponašanjem djelovanja agonista mGlu2 receptora, što dovodi do zaključka da je selektivnom aktivacijom ovih receptora moguće umanjiti učinak halucinogenih droga. Pozitivni alosterički modulatori mGlu2 receptora se intenzivno istražuju, kako bi se otkrio njihov terapijski potencijal. Važno je istaknuti da, s obzirom da

stupaju u interakciju s alosteričkim mjestom, imaju modulatorno djelovanje, te stoga ne postoji mogućnost razvoja desenzitizacije ili tolerancije (Benneyworth i sur, 2007).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Bolesti koje utječu na mentalno zdravlje pojedinca, kao što su depresija, bipolarni poremećaj, shizofrenija i druge psihoze, te demencija i neki razvojni poremećaji poput autizma u stalnom su porastu. Očituju se različitim simptomima, koji variraju ovisno o tipu bolesti, okolnostima i drugim faktorima, ali svi imaju neke zajedničke karakteristike kao što su promjena percepcije, neuobičajeno razmišljanje i doživljavanje emocija, promjena ponašanja i poteškoće u održavanju socijalnih i radnih odnosa. Pod pojmom „mentalno zdravlje“ podrazumijeva se mogućnost "zdravog" razmišljanja, izražavanja emocija, uspostavljanja komunikacije s drugim pojednicima, mogućnost učenja i postojanje određenog samopoštovanja. Mentalno zdravlje je "ključ" za postizanje osobne i emocionalne dobrobiti, te pridonosi održavanju zdravog i funkcionalnog društva (WHO, 2019).

Primjerice, procjenjuje se da oko 264 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od depresije. Samoubojstvo je drugi po redu uzrok smrti među mladim osobama starosti između 15 i 29 godina (WHO, 2019). Statistički podatci SAD-a govore da jedna od pet odraslih osoba (što čini 19%) ima neku vrstu mentalnog oboljenja, jedan od 24 (4,1%) pati od ozbiljne mentalne bolesti, a jedan od 12 (8,5%) ima dijagnosticiran mentalni poremećaj zbog zlouporabe droga (<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/mental-health.htm>, 2020).

Mentalne bolesti skraćuju životni vijek oboljelih, bilo zbog fizičkih stanja koja su se mogla prevenirati da se pravovremeno reagiralo, ili kao što je već spomenuto, dovedu u konačnici do oduzimanja vlastitog života. Takve osobe često su stigmatizirane. Zdravstveni sustavi diljem svijeta se i dalje dosta neuspješno bore s problematikom mentalnog zdravlja, pa tako postoji velik raskorak između onih kojima je potrebna adekvatna terapija, i onih koji ju stvarno dobivaju. U siromašnijim i srednje razvijenim zemljama čak 76-85% oboljelih od neke mentalne bolesti ne prima nikakvu terapiju (https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1, 2020).

Stoga su nužne promjene, počevši od povećanja svijesti o raširenosti mentalnih bolesti i smanjenja stigme koja postoji prema tim članovima društva. Također je potrebno povećati dostupnost kvalitetne terapije i pronaći nove i bolje opcije liječenja ovih poremećaja (WHO, 2019).

U posljednje vrijeme, posvećivanjem više pažnje istraživanju psihodelika i otkrivanjem njihovih farmakoloških karakteristika sve se više počeo prepoznavati njihov potencijal u terapiji stanja kao što su anksiozni poremećaji, depresija i liječenje ovisnosti o nikotinu i alkoholu (Johnson i sur, 2018). Cilj ovog rada je prikazati farmakološka svojstva glavnih psihodelika te prikazati rezultate pretkliničkih i kliničkih studija.

3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog preglednog diplomskog rada pretraživana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije. Pretraživanjem bibliografske baze PubMed pronalazeni su i proučavani članci, koji čine najveći dio literaturne okosnice ovog rada. Kod pretrage su korištene ključne riječi i njihove kombinacije: *psychedelic, LSD, mescaline, psilocybin, ayahuasca, hallucinogen, mental diseases, animal experiments, clinical studies, therapy, pharmacology, serotonin receptors*.

U pisanju su također konzultirane stranice Svjetske zdravstvene organizacije i druge mrežne stranice od interesa za problematiku ovog rada.

4. REZULTATI

4.1. UČINCI PSIHODELIKA

Psihodelici (klasični serotoninski halucinogeni) dovode do promjene stanja svijesti koje je karakterizirano promjenama senzorne percepcije, misli, raspoloženja, promjene percepcije stvarnosti i svijesti o sebi (Nichols, 2016).

Učinci na vizualnu percepciju

Učinci psihodelika na vizualnu percepciju nalikuju nestvarnim iskustvima koja se doživljavaju u snovima, a koja se uobičajeno pojavljuju tijekom prirodnog ciklusa budnosti i sna. Istraživanjem na 25 zdravih dobrovoljaca, primjena LSD-a uzrokovala je mentalne predodžbe slične snovima, s povećanim kognitivnim abnormalnostima, što je povezano s aktivacijom 5-HT_{2A} receptora (Császár-Nagy i sur, 2019).

15 zdravih dobrovoljaca podvrgnuto je snimanju funkcionalnom magnetskom rezonancom (fMRI) prije, tijekom i nakon intravenske primjene psilocibina. Pronađene su sličnosti između obrasca moždane aktivnosti uzrokovane primjenom psihodelika i moždane aktivnosti tijekom sanjanja. Signali dobiveni snimanjem BOLD (eng. *blood oxygenation level dependent imaging*) fMRI upućuju na sljedeće – dok se pojedinac nalazi u psihodeličnom stanju, dijelovi mozga povezani s pamćenjem i kognicijom postaju nesinkronizirani i neorganizirani, dok primitivna moždana mreža, koju čine hipokampus i anteriorni cingulatni korteks, postaje sinkroniziranija i koordiniranija pod utjecajem psihodelične droge (Császár-Nagy i sur, 2019).

Mreža temeljnog načina rada (DMN, eng. *default mode network*) jest naziv za skupinu anatomski nepovezanih moždanih područja koja pokazuju usklađene obrasce aktivnosti. U DMN se ubrajaju medijalni prefrontalni korteks, posteriorni cingulatni korteks, hipokampalna regija itd. Ova područja se pojačano aktiviraju dok smo budni, ali ne obavljamo nikakvu mentalnu aktivnost. Novija istraživanja ukazuju na moguću poveznicu između neprirodne aktivnosti DMN područja i različitih mentalnih poremećaja poput anksioznosti, depresije, autizma, shizofrenije i Alzheimerove bolesti. Klasični halucinogeni, kao što su psilocibin i LSD, smanjuju funkcionalni integritet DMN-a. Psilocibin akutno smanjuje, ali postakutno povećava DMN integritet, zbog čega potencijalno djeluje antidepresivno. Konkretno, djeluje

tako da uzrokuje prolaznu dezintegraciju „normalne“ živčane mreže, tako što smanjuje komunikaciju između frontalnog korteksa i nižih dijelova mozga. Psilocibin kratkotrajno narušava uobičajeni red i živčanu hijerarhiju tako što smanjuje prijenos informacija iz centra prema periferiji (gore-dolje), a povećava u obrnutom smjeru (dolje-gore). Ova prolazna smetnja dovodi do povećanja fleksibilnosti živčane mreže i ponovo je pokreće, pri čemu dolazi do reintegracije i povratka normalne funkcije (Császár-Nagy i sur, 2019).

α oscilacije reguliraju kortikalnu ekscitabilnost, stoga se eksperimentalno željelo pokazati da li, i kako, psihodelicima uzrokovane oscilacije utječu na pojavu vizualnih halucinacija. α oscilacije u parijeto-okcipitalnom režnju najsnažnije utječu na vizualnu percepciju (Nichols, 2016).

Aktivacija 5-HT_{2A} receptora, u odsustvu vanjskog podražaja, dovodi do povećanja ekscitabilnosti vizualne kortikalne mreže, tako što smanjuje učestalost kontinuiranih α oscilacija. Dolazi do neravnoteže između ekscitabilnosti uočene prilikom odsustva vanjskog podražaja i ekscitabilnosti uzrokovane prisustvom određenog podražaja (Nichols, 2016). N170 moždani valovi spadaju u grupu ERP potencijala („event-related potentials“) koji prate moždanu aktivnost povezanu sa senzornim i kognitivnim procesima. Oni reflektiraju ukupnu aktivnost postsinaptičkih potencijala koji nastaju prilikom okidanja velikog broja kortikalnih piramidalnih neurona tijekom procesuiranja različitih informacija (Sur i sur, 2009). Smanjenje N170 potencijala je ključni mehanizam koji leži u pozadini 5-HT_{2A} receptorima posredovane promjene vizualne percepcije. Dakle, aktivacija 5-HT_{2A} receptora dovodi do povećanja ekscitabilnosti vizualnog korteksa bez prisutnosti vanjskog stimulansa, što dovodi do pojave vizualnih halucinacija (Nichols, 2016).

Učinci na san

Sistemsom primjenom psihodeličnog amfetamina, DOI, u štakora, djelovanjem na 5-HT₂ receptore, skraćuje se REM faza sna, a povećava budnost. Laterodorzalna tegmentalna jezgra je područje mozga u kojemu je otkrivena povećana ekspresija 5-HT₂ receptora. Mikroinjektiranjem DOI u ovu jezgru, značajno se smanjio broj, ali ne i trajanje REM epizoda tijekom sna. Smatra se da DOI inhibira okidanje neurona u dorznoj jezgri raphe tako što aktivira 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore na GABA-egičkim projekcijskim interneuronima, koji tvore sinapsu s kolinergičkim neuronima u laterodorzalnoj tegmentalnoj jezgri, koja je uključena u regulaciju REM faze sna (Nichols, 2016).

DOI ima dugotrajno djelovanje, stoga su poznati slučajevi u kojima pojedinci nakon uzimanja ove droge nisu mogli spavati po 24 sata ili duže, ovisno o primijenjenoj dozi (<https://thedrugclassroom.com/video/doi/>, 2015).

Učinci na percepciju vremena

Pojam o vremenu jest sastavna značajka naše svijesti, budući da nam ono omogućava obnavljanje perceptualnih informacija u radnoj memoriji, koje neprestano dobivamo iz okoline. Tzv. „unutarnji sat“ je neizostavni dio cijelog kognitivnog sustava (Wittmann i sur, 2007).

Promjena u načinu na koji ljudski mozak percipira vrijeme povezivala se prvenstveno s promjenama na razini dopaminskog sustava. Primijećeno je da pacijenti oboljeli od shizofrenije imaju poteškoće u obavljanju zadataka koji uključuju percipiranje vremena. Iz tog razloga dizajnirana je studija kojom se nastojalo razjasniti da li i kako serotoninški sustav utječe na percepciju vremena. Pokazalo se kako se vremenski intervali prosječne duljine trajanja između 2 i 3 sekunde drugačije obrađuju u odnosu na intervale duljeg trajanja. Od strane ovakvih pacijenata, ponovljivost kraćih intervala, duljine do 2 odnosno 3 sekunde, koji se prikazuju frekvencijom od 1 do 2 Hz, je uglavnom precizna, dok produljenjem pauze između pojedinih signala njihova mogućnost da usklade motoriku sa slijedom signala postaje sve slabija (Wittmann i sur, 2007).

U studiji je proučavan o dozi ovisan učinak psilocibina, kao agonista 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A} receptora na temporalno procesuiranje informacija. Radilo se o dvostruko-slijepoj studiji, u kojoj je sudjelovalo 12 zdravih dobrovoljaca, i to pod utjecajem placeba, srednje (115 µg/kg), te visoke (250 µg/kg) doze psilocibina (Wittmann i sur, 2007). Psilocibin, u srednjoj i visokoj dozi, utjecao je na sposobnost ispitanika da precizno reproduciraju duljinu intervala koji su bili duži od 3 sekunde. Osim toga, oslabio je njihovu sposobnost sinkronizacije motoričkog odgovora (lupkanje prstima) na auditorni signal dulji od 2 sekunde, te im je usporen individualni tempo lupkanja prstima. S druge strane, kod intervala kraćih od 2 sekunde, nije pokazano narušavanje funkcije niti jedne ispitivane funkcije. Budući da se smatralo da na percepciju vremena utječe samo dopaminski sustav, osnovna ideja je bila da pretpostavljeni „pejsmejker“ u mozgu generira pulseve, a broj tih pulseva predstavlja procjenu pojedinca o duljini proteklog vremena (mehanizam unutarnjeg sata). Što je veća frekvencija takta, koja ovisi o koncentraciji dopamina, bolja će biti temporalna rezolucija i dulja subjektivna

procjena trajanja. Rezultati ove studije upućuju na to da su učinci primijećeni kod primjene duljih intervala najvjerojatnije produkt međudjelovanja s kognitivnim dimenzijama temporalnog procesuiranja, umjesto međudjelovanja s prethodno pretpostavljenim “pejsmejker“ mehanizmom mozga. S obzirom na selektivni učinak psilocibina na temporalnu reprodukciju i senzomotoričku sinkronizaciju samo kod duljih vremenskih intervala, čini se da je temporalno ometanje posljedica interferencije s kognitivnim procesima kao što su pozornost i radna memorija (Wittmann i sur, 2007).

Dok je maksimalna brzina lupkanja prstima ostala jednaka nakon primjene psilocibina, brzina lupkanja u dijelu ispitivanja gdje su dobrovoljci mogli lupkati proizvoljnom brzinom, se značajno smanjila kada je psilocibin postigao svoj maksimalni učinak. Ova činjenica poklapa se s ostalim dokazima koji govore da je motoričku brzinu moguće okarakterizirati preko dva različita senzomotorna procesa koja se odvijaju različitim frekvencijama. Primjerice, aktivnosti frekvencije 1 do 2 Hz nalaze se pod voljnom kontrolom što nam omogućava prikupljanje somatosenzornih informacija („feedback control“), dok pokreti frekvencije 5 Hz ili više odvijaju podsvjesno („feed-forward control“). Učinak psilocibina na smanjenje brzine proizvoljnog lupkanja prstima je posljedica njegovog utjecaja na različita kortikalna područja lijeve hemisfere mozga. U prijašnjim studijama korištenjem FDG-PET skena se pokazalo da psilocibin uzrokuje prekomjernu aktivaciju lijeve hemisfere, u odnosu na desnu (Wittmann i sur, 2007).

Temporalno procesuiranje i percepcija vremena su na farmakološkoj osnovi još uvijek poprilično nejasni procesi. Studije na životinjama i ljudima pokazuju da agonisti i antagonisti dopamina utječu na način na koji percipiramo protjecanje vremena. Pretpostavlja se da to rade tako što povećavaju ili smanjuju brzinu unutarnjeg sata. Izgleda da je dopaminska neurotransmisija unutar kortikalnih i strijatalnih područja značajno povezana s temporalnim procesuiranjem što čini hipotezu o utjecaju kortiko-striato-talamo-kortikalnog sustava na senzomotorne funkcije održivom. Dodatna istraživanja daju važnost i serotoninском sustavu, koji u procesu temporalnog procesuiranja sudjeluje ili direktno, kao jedna od komponenti cijelog tog sustava, ili pak indirektno djelovanjem na dopaminsku ili glutamatnu neurotransmisiju (Wittmann i sur, 2007).

Slična istraživanja provedena su s LSD-om, koji ima karakteristike slične psilocibinu. U jednoj od takvih studija, koja je bila randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo-

kontrolirana, istraživali su se učinci mikrodoza LSD-a na percepciju vremena, pošto je poznato da LSD uzrokuje njeno izobličenje. Zdravim dobrovoljcima (njih 48) primijenjen je placebo ili jedna od tri mikrodoze LSD-a (5, 10 ili 20 µg), te su nakon 3h od primjene ispitanici trebali riješiti memorijski test („*span task*“). U ovom testu, zadatak je bio procijeniti i zapamtiti duljinu vremena koje se plavi krug pojavljuje na ekranu, a zatim stisnuti tipku i držati isto toliko dugo, koliko je procijenjeno da se plavi krug zadržao na ekranu. Kako bi odredili jesu li subjektivni doživljaji i promjena stanja svijesti u korelaciji s utjecajem LSD-a na percepciju vremena, ispitanici su morali ispunjavati upitnik u kojemu su bilježili svoje subjektivne doživljaje. Upitnik je sadržavao pitanja kao što su: “Osjećate li utjecaj droge?”; “Da li Vam se okoliš čini drugačijim ili promijenjenim?”; “Osjećate li da je Vaša sposobnost koncentracije jednaka, bolja ili lošija u usporedbi s uobičajenom?” itd. Na svako pitanje trebalo je odgovoriti brojevima u rasponu od 0 do 100 unutar VAS („eng. *Visual Analogue Scale*“) skale (Yanakieva i sur, 2018).

Analizom VAS skale, odnosno subjektivnih doživljaja ispitanika, dobiveni su rezultati koji ukazuju na to da mikrodoze LSD-a ne uzrokuju snažne promjene stanja svijesti. Nadalje, povećanje doze LSD-a je u korelaciji s vremenom temporalne reprodukcije. Ovi rezultati upućuju na pozitivan linearan učinak povećanja doze na temporalnu reprodukciju, koji je neovisan o potencijalnim subjektivnim učincima droge. Utjecaj LSD-a na moduliranje vremenskih intervala bio je ograničen na intervale duljine trajanja 2000 do 4000 ms. Ovi rezultati su u korelaciji s rezultatima dobivenim s ispitivanjima psilocibina, čiji je učinak na temporalnu reprodukciju bio specifičan za intervale između 4000 i 5000 ms. Ovi rezultati upućuju na to da psihodelici imaju najveći utjecaj na percepciju vremena kada vremenski intervali prijeđu duljinu trajanja od 1600 do 2500 ms. Smatra se da je ovo posljedica različitih psiholoških i neurofizioloških mehanizama, koji i dalje nisu dobro poznati, odnosno dovoljno istraženi (Yanakieva i sur, 2018).

Temporalna reprodukcija uključuje sposobnost pojedinca da zapamti i što preciznije ponovi („reproducira“) trajanje određenog vremenskog intervala koji mu je prezentiran. Ona se dovodi u vezu s kapacitetom radne memorije. Vremenski intervali duljine 3 sekunde ili više, zahtijevaju veći kapacitet radne memorije kako bi taj isti interval bio točno reproduciran. Laički rečeno, pojedinac se oslanja na svoje pamćenje, kako bi što preciznije procijenio duljinu trajanja nekog intervala. Za razliku od toga, vremenski intervali kraći od 3 sekunde smatraju se dijelom „unutarnje“ percepcije vremena, stoga ne ovise o kognitivnim

varijablama kao što je radna memorija, pa je mogućnost njihove precizne opetovane reprodukcije veća. Dakle, razlikujemo pojmove percepcije vremena te procjene vremena (Ulbrich i sur, 2007).

S obzirom da su kognitivni, neurokemijski i neurofiziološki učinci mikrodoza LSD-a i dalje jedna velika nepoznanica, postoje različiti prijedlozi što zapravo leži u pozadini percipiranja vremena. S obzirom da je procjena vremena isprepletana s procesom pažnje i radne memorije, smatra se da su rezultati dobiveni ispitivanjem posljedica promjena u temeljnom kognitivnom sustavu. Jedno od mogućih objašnjenja jest da LSD ima bifazični učinak tijekom kojeg se on u ranoj fazi ponaša kao serotoniniski agonist, a u kasnijoj fazi kao dopaminski agonist. Ovo objašnjenje se poklapa s od prije dostupnim dokazima koji govore o važnom utjecaju dopamina na percepciju vremena, gdje je potvrđeno da agonisti dopamina dovode do precjenjivanja trajanja vremena i prekomjerne temporalne reprodukcije. Međutim, ovo objašnjenje i dalje ostaje sporno, s obzirom da navodni bifazični učinak nije do sada opažen prilikom mikrodoziranja niti kod primjene psihoaktivnih doza (Yanakieva i sur, 2018).

4.2. ISPITIVANJA NA ANIMALNIM MODELIMA

Upotreba animalnih modela temelji se na pretpostavci da promjene koje se događaju u životinjskom organizmu donekle odgovaraju promjenama u ljudi. Međutim, korištenjem animalnih modela ne može se dobiti potpuni uvid u promjene koje uzrokuje primjena određene supstance, s obzirom da je psihofarmakologija psihodelika vrlo kompleksna. Unatoč tome, serotoniniski 5-HT_{2A} receptor, koji je glavna meta psihodelika, osim u ljudi, ima vrlo istaknutu ulogu i u fiziologiji ostalih sisavaca, stoga se njegovom aktivacijom mogu pratiti određene promjene ponašanja. Dakle, ako se na animalnom modelu nakon primjene psihodelika opazi specifično ponašanje, pretpostavlja se da ista ta supstanca može ostvariti psihodeličan učinak u ljudi. Ovi modeli uglavnom se koriste kako bi se potvrdio učinak koji je već poznat u ljudi (Nichols, 2016).

Psihodelici djeluju preko više različitih vrsta i podvrsta receptora, te su zbog svoje vrlo kompleksne farmakologije, posebice LSD, i dalje nedovoljno proučavani na animalnim modelima. Na animalnim modelima najčešće su se ispitali učinci DOI (2,5-dimetoksi-4-iodoamfetamin), vrlo potentnog psihodelika, koji zbog svojeg dugog djelovanja nikada nije zaživio „na ulici“, stoga niti nije uvršten na listu kontroliranih supstanci, te se koristi

isključivo u eksperimentalne svrhe. DOI primarno djeluje kao agonist 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptora i nema utjecaja na druge tipove receptora, dok LSD osim na 5-HT_{2A} djeluje i na mnoštvo drugih receptora. Iako su istraživanja na animalnim modelima u proteklih pet desetljeća uvelike doprinijela produbljivanju saznanja o ulozi 5-HT_{2A} i drugih receptora u normalnoj funkciji mozga, saznanja o neurofarmakologiji psihodelika kao što je LSD, su oskudna (Nichols, 2016).

4.2.1. ISPITIVANJA NA ŠTAKORIMA

Modeliranje, odnosno induciranje psihoze kod glodavaca i dalje ostaje kontroverzno. Prvi od problema jest nemogućnost korištenja instrumenata za procjenu subjektivnih učinaka psihodelika, što su HRS i 5D-ASC upitnik, zbog očitog problema - radi se o životinjama koje nemaju sposobnost verbalizacije. Drugo ograničenje jest slab vid, te slabe olfaktorne i somatosenzorne sposobnosti glodavaca, što uvelike doprinosi razlici između njihovog osjetilnog sustava i osjetilnog sustava ljudi. S obzirom na ova ograničenja, cilj je otkriti specifična ponašanja u glodavaca koja bi mogla predvidjeti specifične neuropsihološke učinke psihodelika u ljudi. U praksi idealan model ne postoji, već svaki ima neka ograničenja (Hanks i sur, 2013).

Test razlikovanja droga, tzv. „*drug discrimination procedure*“, pokazao se kao vrlo osjetljiva i korisna metoda koja je omogućila istraživanje neurofarmakologije mnogih tvari s učinkom na SŽS, pa tako i psihodelika. Kod ove metode, štakori uče prepoznati i povezati drogom izazvan interoceptivni signal (učinak droge), i razlikovati ga od onog koji nije izazvan drogom. Ova metoda koristi testnu komoru s dvije poluge, pri čemu štakor dobiva nagradu u obliku hrane, zaslađenog mlijeka ili vode, samo ako reagira na polugu povezanu s primjenom testnog psihodelika. Reakcija na suprotnu polugu u pravilu nema posljedica. Nakon što štakor savlada ovaj zadatak, kreiraju se krivulje ovisnosti doze o odgovoru pomoću kojih se može odrediti ED50 (Nichols, 2016).

U ispitivanjima se mogu koristiti specifični antagonisti kako bi se pomoću njih procijenila priroda razlikovnog signala blokiranjem djelovanja testne droge. Isto tako mogu se provoditi testovi zamjene sa supstancama za koje se sumnja da im je farmakologija slična onoj u testne droge. Dakle, prednost primjene životinja je što se mogu provesti ispitivanja koja se ne mogu provesti na ljudima, što pomaže razjasniti farmakološke mehanizme u

pozadini naučenih ponašanja izazvanih primjenom testne droge ili droge sa sličnom/istom farmakologijom (Nichols, 2016).

Nedostatak ove metode jest mogućnost dobivanja lažno pozitivnih rezultata. U tom slučaju štakor odgovara na polugu povezanu s dobivanjem testne droge, iako je primio neku drugu supstancu za koju se pouzdano zna da u ljudi nema isto farmakološko djelovanje kao testna droga (Nichols, 2016).

U ispitivanju provedenom 2009. godine (Carbonaro i sur, 2016) štakori su trenirani korištenjem hrane kao nagrade, kako bi razlikovali DMT od obične fiziološke otopine, a zatim su DMT zamijenili s LSD-om, DOM, te psihostimulansima (+)-metamfetaminom i racemičnim MDMA-om kako bi se vidjelo hoće li štakori prepoznati zamjenu, odnosno kakva će biti njihova reakcija na istu. LSD, DOM i MDMA su prepoznati od strane DMT-treniranih štakora, dok metamfetamin nije. Nakon provedenog istraživanja zaključeno je da DMT uzrokuje podražaj koji je sličan, ali ne u potpunosti jednak onome kod LSD-a, DOM-a i MDMA. Time je pokazano da DMT, DOM i LSD nemaju psihostimulativan učinak. Pomoću ove metode („*drug-discrimination*“) također je otkriveno da je farmakološko djelovanje LSD-a ovisno o vremenu, odnosno ako je LSD primijenjen 30 minuta prije treniranja štakora, izazvani podražaj je bio posredovan aktivacijom 5-HT_{2A} receptora. Nasuprot tome, kada je LSD bio primijenjen 90 minuta prije treniranja, podražaj je bio posredovan aktivacijom dopaminskih D4 receptora (Nichols, 2016).

4.2.2. ISPITIVANJA NA MIŠEVIMA

Prednost miševa kao modela jest njihova niža cijena i lakše održavanje u odnosu na štakore i druge više sisavce, te mogućnost genskih manipulacija i dobivanja transgeničnih miševa. Transgenični miševi su razvijeni s ciljanim mutacijama određenih gena, i služe kao moćan alat za proučavanje mehanizama djelovanja psihodelika. Njihova popularnost u istraživanjima mehanizma djelovanja psihodelika u posljednjem desetljeću raste, premda njihova fiziologija i farmakološki učinci supstanci nisu toliko slični onima u ljudi kao u štakorskim modelima (Nichols, 2016).

U istraživanju provedenom još 1956. godine (Keller i Umbreit), nakon intravenske primjene LSD-a u miševa se javilo vrlo brzo i “nasilno“ okretanje glavom lijevo-desno. Ova pojava nazvana je „odgovor trzaja glavom“ (HTR, „eng. *Head Twitch Response*“) i koristi se

kao alat u bihevioralnim studijama. Na temelju studija provedenih s nekoliko klasičnih serotoninskih psihodelika, te nekim nehalucinogenim spojevima, došlo se do zaključka da je HTR kod miševa u korelaciji s psihodelicima-uzrokovanim halucinacijama u ljudi. Prednost HTR-a jest činjenica da miševima nije potrebno trenirati već se on javlja kao odgovor na psihodelicima uzrokovanu aktivaciju kortikalnih 5-HT_{2A} receptora. Zanimljivo je da lisurid, koji je nehalucinogeni ergolinski derivat, ne dovodi do pojave HTR-a, unatoč tome što aktivira 5-HT_{2A} receptore. Osim ovih receptora, na pojavu trzanja glavom imaju utjecaja i drugi neurotransmitorski sustavi. Feniletilaminski psihodelici kao što je DOI imaju slične afinitete prema 5-HT_{2A} receptorima kao i prema 5-HT_{2C} receptorima. Studije su pokazale kako aktivacija 5-HT_{2C} receptora maskira HTR posredovan 5-HT_{2A} receptorima. Određenu ulogu ima i glutamatni sustav. DOI ili LSD-om potaknut HTR je u potpunosti nestao kod genetski modificiranog mGluR2-KO miša. Primjena mGlu2/3 agonista LY354740 30 minuta prije primjene psihodelika, značajno je smanjila (za 64-70%) trzaje uzrokovane intraperitonealnom primjenom DOI (Nichols, 2016).

Na kroničnu, ponavljaju primjenu psihodelika može se razviti tolerancija. U studiji provedenoj 1992. godine miševima je tijekom 13 uzastopnih dana primijenjivana doza od 2,5 mg/kg DOI. Odgovor miša u obliku nekontroliranih trzaja glavom se smanjivao od prve primijenjene doze pa sve do 5. dana primjene, kada su se vrijednosti vratile na one opažene prvog dana (Nichols, 2016).

Psihodelici također utječu i na lokomotornu aktivnost, što se određuje preko udaljenosti koju životinja prijeđe pod određenim uvjetima. Primjena nižih do srednjih doza DOI (0,625 – 5 mg/kg) dovodi do povećanja lokomotorne aktivnosti kod miševa, dok više doze od 5 – 20 mg/kg uzrokuju njeno smanjenje. Prethodna primjena 5-HT_{2C}/5-HT_{2B} antagonista SER-082 je prigušila smanjenje lokomotorne aktivnosti uzrokovane primjenom 10 mg/kg DOI. Osim toga, SER-082 je blokirao i učinak 5-HT_{2C} agonista WAY-161503 na smanjenje lokomotorne aktivnosti. Supresivni učinak WAY-161503 na lokomotornu aktivnost je bio pojačan kod 5-HT_{2A} KO miša. Interpretacijom rezultata došlo se do zaključka da je DOI uzrokovano smanjenje lokomotorne aktivnosti posredovano aktivacijom 5-HT_{2C} receptora, te da 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptori imaju recipročan učinak na lokomotornu aktivnost, slično kao kod HTR-a (Nichols, 2016).

4.2.3. OSTALI MODELI

U većini znanstvenih istraživanja kao životinjski modeli najčešće su korišteni prethodno spomenuti štakori i miševi. Međutim, postoje i druge životinjske vrste koje se također, iako rjeđe, koriste kao modeli – zečevi, *Drosophila melanogaster*, zebrice i majmuni (Nichols, 2016).

Zečevi. Upotreba zečeva kao modela nije česta, no postoji određen broj istraživanja koja su u proteklom desetljeću provedena upravo na njima, a ona se fokusiraju primarno na proučavanje tzv. „*head-bobbing response*“-a (HBR) koji je uzrokovan psihodelicima (DOI), a odnosi se na nekontrolirane pokrete glavom vertikalno gore - dolje. Ova pojava je prvi puta opisana 2001. godine nakon primjene DOI. DOI i LSD, koji su agonisti 5-HT_{2A} receptora, doveli su do smanjenja kortikalne gustoće istih receptora, dok nisu imali učinka na gustoću kortikalnih 5-HT_{2C} receptora. Svakodnevnom primjenom MDL11939, koji je selektivni antagonist 5-HT_{2A} receptora, došlo je do 60%-tnog povećanja gustoće 5-HT_{2A} receptora, bez utjecaja na 5-HT_{2C} receptore. Kroničnom primjenom DOI ili LSD-a, neposredno prije primjene samog DOI, došlo je do smanjenja DOI uzrokovanih HBR, dok se nakon kronične primjene antagonista MDL11939, povećao intenzitet DOI uzrokovanih nekontroliranih pokreta glavom. Ova saznanja potvrdila su teoriju da je pojava HBR-a u zečeva posredovana aktivacijom 5-HT_{2A} receptora (Nichols, 2016).

Sistemsom primjenom DOI, došlo je do pojave, i ovisno o dozi, do povećanja intenziteta HBR-a i trzaja cijeloga tijela zečeva, što je trzanje nalik trzajima u mokrih pasa. U istraživanju se željelo ispitati jesu li trzaji (i glave i tijela) posljedica isključivo središnjeg djelovanja ili i perifernog. Primjena ksilamidina, koji je periferno djelujući antagonist 5-HT_{2A/2C} receptora, prije primjene DOI, nije dovela do smanjenja trzaja, odnosno nije imala nikakvog učinka čak ni pri najvišim dozama, dok je njegovom sistemskom primjenom došlo do značajnog smanjenja trzaja. Intracerebroventrikularnom primjenom DOI došlo je do značajnog povećanja broja trzaja glavom, ali nije imalo utjecaja na povećanje broja tjelesnih trzaja. Intracerebroventrikularna primjena antagonista ksilamidina ili ketanserina je suprotno DOI-u značajno smanjila broj trzaja glavom, ali također nije imala utjecaj na broj trzaja cijelog tijela. Temeljem ovih podataka došlo se do zaključka da je HBR posljedica djelovanja na 5-HT_{2A} receptore, dok su trzaji tijela posredovani 5-HT_{2C} receptorima i to onima koji su

lokalizirani periferno, ili u nekim drugim područjima mozga koja nisu dostupna DOI-u nakon njegove primjene u lateralni ventrikul (Nichols, 2016).

U novijem istraživanju provedenom 2012. godine otkriveno je kako selektivni antagonist dopaminskih D1 receptora – 7-kloro-3-metil-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-8-ol – sprječava trzaje glavom uzrokovane primjenom DOI ili LSD-a. Dakle, u ispitivanju je potvrđeno kako DOI i LSD potiču nekontrolirane trzaje, ali je za njihovu pojavu osim aktivacije 5-HT_{2A} receptora, potrebna i aktivacija dopaminskih D1 receptora (Nichols, 2016).

Zebrica (Danio rerio), je tropska slatkovodna riba koja spada u najnovije modele koji se koriste u bihevioralnim znanstvenim studijama. S obzirom da je relativno nova u primjeni, postoje tek dvije studije sa psihodelicima. Zebrice su se počele koristiti zbog znatne fiziološke i morfološke homologije s ljudima. Osim toga, one pokazuju jasne bihevioralne odgovore na određene podražaje, te su ekonomičnije za upotrebu od glodavaca (Nichols, 2016). Zebrice, među ostalim najčešće korištenim laboratorijskim životinjama, imaju možda najrazvijenije socijalne odnose. Karakteristika zebrica je da one formiraju grupice od više članova, pa je i to jedan od načina kako se promatra njihovo ponašanje, tzv. „*shoaling test*“-om, iako ontogeneza ovog ponašanja još uvijek nije opisana. Osim ovog testa, koriste se i brojni drugi, kao što su „*novel tank diving test*“ i „*the black/white preference test*“. Pomoću ovih testova određuje se razina anksioznosti kod zebrica. Konkretno, „*novel tank diving test*“ proučava prirodnu sklonost zebrica da isprva zaranjaju na dno nepoznatog eksperimentalnog akvarija, s postepenim povećanjem vertikalne aktivnosti tijekom vremena. Prebivanje zebrica na dnu akvarija koristi se kao pokazatelj anksioznosti (Buske i sur, 2011). Kod „*the black/white preference test*“-a zebrice se početno stavljaju u središnji odjeljak akvarija, na period od 3 minute prilagodbe, nakon čega se odjeljak “otvara” i ribama se dopušta slobodno kretanje po akvariju čiji je jedan odjeljak bijele boje, a drugi crne. Odrasle zebrice pokazuju sklonost prema crnom dijelu akvarija, pri čemu tijekom 15-minutnog eksperimenta one provedu oko 80% vremena u tom dijelu akvarija. Prema tome, sve supstance koje izazivaju anksiozno ponašanje povećavaju udio vremena koje zebrice provode u bijelom odjeljku akvarija, pri čemu se one mogu dodatno čudno ponašati ili “zamrznuti“ (Maximino, 2018).

U jednoj od dvije do sada provedene znanstvene studije vezane uz proučavanje psihodelika na zebricama, ispitivao se utjecaj LSD-a na njihovo ponašanje i njegov utjecaj na

endokrini sustav. LSD je dodan u vodu akvarija, pri čemu niske doze od 5-75 µg/L nisu uzrokovale nikakve bihevioralne promjene. Međutim, veće koncentracije (250 mg/L) su imale utjecaja na ponašanje u gotovo svim testovima. Između ostaloga, LSD je povećao međusobnu udaljenost između ribica u grupi i doveo je do povećanja koncentracije kortizola (Nichols, 2016).

Drosophila melanogaster (vinska mušica) je kukac koji se desetljećima koristi u genetičkim i bihevioralnim istraživanjima. Koristi se kao model za otkrivanje molekularnih mehanizama raznih bolesti, poput neurodegenerativnih (Parkinsonova bolest), kardiovaskularnih, metaboličkih (dijabetes) itd. Ključna fiziološka, biološka i neurološka svojstva su očuvana između *Drosophila* i sisavaca. Osim toga, pronađena je homologija između gena vinske mušice i gotovo 75% ljudskih gena koji uzrokuju bolesti. Prednosti ovoga modela su niski troškovi održavanja i razmnožavanja, pošto ovi organizmi imaju vrlo kratak životni ciklus. Odrasla mušica je vrlo sofisticirana i kompleksna jedinka koja sadrži strukture koje su ekvivalentne organima sisavaca. Prednost je dobro razvijen mozak, u kojemu preko 100 000 neurona i neuropil formiraju kompleksnu živčanu mrežu, te imaju kontrolu nad regulacijom ponašanja, cirkadijanog ritma, sna, učenja i pamćenja, hranjenja, agresije, udvaranja itd. Zbog toga, mnoge tvari koje djeluju na SŽS uzrokuju u mušice sličan odgovor kao u organizmu sisavaca (Pandey i sur, 2011).

Receptori na koje djeluju halucinogeni, kao što su serotoninški 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} i dopaminski D2 receptori, nalaze se i u organizmu vinske mušice, zbog čega se mogu koristiti za proučavanje utjecaja psihodelika na ponašanje. Osim toga, mušica posjeduje i glutamatni i GABA sustav na koje psihodelici imaju indirektan utjecaj te moduliraju bihevioralne učinke (Nichols, 2016).

Postoji nekoliko mogućih puteva apliciranja droge odrasloj mušici. Primjerice, droga može biti injektirana u abdomen, može biti primijenjena u obliku pare (npr. kokain) ili natopljena u upijajući papir zajedno sa hranom (najčešće saharoza ili glukoza) (Pandey i sur, 2011). Bihevioralnom studijom iz 2002. godine proučavao se učinak LSD-a na opću aktivnost mušice i na njenu sposobnost da prati kretajući objekt. Ovdje je primijenjena strategija u kojoj se mušice najprije izgladnjuju 15 do 18 sati, a zatim postavljaju na hranjivu podlogu koja između ostaloga sadrži i ispitivanu drogu. U ovoj studiji hranjivu podlogu činio je upijajući papir natopljen otopinom LSD-a, te [³H] glukozom. Mušice s vremenom unesu veliku bolusnu dozu

droge. U ovom slučaju mušice su unijele bolusnu dozu od 200 do 1200 ng/mušici, unutar 1 do 2 minute (Nichols, 2016). Prednost ove metode je mogućnost opažanja i mjerenja akutnih učinaka droge (Pandey i sur, 2011).

Posebna vrsta *Drosophila* je ona koja posjeduje mutaciju u tzv. bijelom genu (*w¹¹¹⁸* – „*white gene*“). *W* gen je zaslužan za sintezu transportera koji s određenim proteinima tvori dimere, a oni su pak odgovorni za transport aminokiselina, poput triptofana. U neuronima iz tih prekursora dolazi do sinteze biogenih amina, pa tako iz triptofana nastaje serotonin. Dakle, mušice s mutacijom *w* gena imaju abnormalno niske razine serotonina, dopamina i histamina (Ferreiro i sur, 2018). Primjenom LSD-a takvim mušicama došlo je do progresivnog gubitka aktivnosti i koordinacije 15 minuta nakon hranjenja, od kojih su neke ostale u potpunosti paralizirane, s početkom oporavka nakon otprilike 60 minuta. Ketanserin je poništio LSD-om uzrokovanu paralizu pokreta. Nasuprot tome, kod normalnih mušica, bez *w*-genske mutacije, nije došlo do oštećenja aktivnosti i koordinacije pokreta nakon ingestije jednake količine LSD-a. Dakle opažena povećana osjetljivost *w¹¹¹⁸* mušica na LSD posljedica je kompenzatorne regulacije serotoninских receptora, zbog abnormalno niskih razina serotonina kod ovih mušica (Nichols, 2016).

U naknadnoj studiji, koristio se DOI, kao 5-HT_{2A} receptor selektivni psihodelik, kako bi se detaljnije ispitala uloga ovog receptora u ponašanju mušice. DOI je pomiješan s hranjivom podlogom i mušice su zadržane na toj podlozi nekoliko dana prije samog testiranja. Ovakvim načinom hranjenja omogućeno je da se u organizmu postigne ravnotežna koncentracija psihodelika. Pokazalo se da DOI tijekom perioda od nekoliko dana postepeno dovodi do povećanja lokomotorne aktivnosti, remeti cirkadijani ritam, te smanjuje agresivno ponašanje između dvije muške jedinke zatvorene u istom prostoru (Nichols, 2016).

Majmuni. Iako su ove životinje, zbog sličnosti s ljudima, vjerojatno nabolji model za istraživanje učinaka psihodelika, tek nekolicina istraživanja na njima je objavljena tijekom posljednjeg desetljeća (Nichols, 2016). Najčešće upotrebljavan model primata je rezus makaki. Makaki žive u velikim, mješovitim muško - ženskim grupama s organiziranom hijerarhijom. Oni su evolucijski najbliži ljudima, te pokazuju visok nivo socijalne inteligencije i neke osobine vrlo slične onima u ljudi (Phillips i sur, 2014). Na majmunima se istovremeno može promatrati velik broj potencijalno relevantnih ponašanja, kao što su mioklonalni spazmi ekstremiteta koji se nazivaju „*limb jerks*“. Nakon primjene halucinogena,

pojava spazama je česta i snažnog intenziteta, a najčešće obuhvaća donje ekstremitete. U istraživanju provedenom još davne 1986. godine, svi ispitivani halucinogeni (LSD, meskalin, psilocibin, MDA) značajno su utjecali na socijalne interakcije između majmuna. Primjerice timarenje, što je značajna karakteristika kohezivnog ponašanja ove vrste, je značajno smanjeno ili u potpunosti eliminirano utjecajem halucinogena, pa su majmuni tako provodili veći dio vremena samoinicijativno odvojeni od ostalih članova grupe. Majmuni kojima je primijenjen LSD, kao sedativni halucinogen, nepomično bi sjedili u kutu kaveza ili ležali s otvorenim očima, bez izražavanja interesa za aktivnosti koje se odvijaju unutar kaveza. Kod mnogih je došlo i do pojave blefarospazma. Svi ispitivani halucinogeni uzrokovali su promjene u ponašanju i interakciji s drugim članovima grupe, pa majmuni mogu biti izvrstan model za istraživanje molekularnih mehanizama u pozadini takvih ponašanja, kao i za pronalazak potencijalnih lijekova za njihovo liječenje (Schlemmer Jr i sur, 1986).

4.3. KLINIČKA ISPITIVANJA

Kao što je spomenuto u samom uvodu, klinička ispitivanja psihodelika na ljudima završena su 1970-ih godina stupanjem na snagu zakona o kontroli uporabe nedozvoljenih supstanci od strane DEA. Nekoliko desetljeća nakon, klinička ispitivanja su ponovno doživjela procvat, te se njima nastoje potvrditi prijašnja vjerovanja kako psihodelici potencijalno predstavljaju izrazito važnu opciju u liječenju različitih poremećaja ponašanja i percepcije (Nichols, 2016).

Još davne 1964. godine kliničkim ispitivanjem dokazan je učinak LSD-a na smanjenje anksioznosti i depresije. LSD je pokazao snažan analgetički učinak, usporediv s analgetičkim učinkom opijata, koji je trajao duže od njegovih akutnih psiholoških učinaka. Pacijenti liječeni LSD-om pokazali su neka bihevioralna poboljšanja, kao što je bolja interakcija s obitelji i okolinom, te veća motivacija za pronalaženjem užitaka u svakodnevnom životu. Primjenom LSD-a onkološkim bolesnicima, kod čak 2/3 ispitanika došlo je do poboljšanja raspoloženja, te smanjenja anksioznosti i straha od smrti (Nichols, 2016).

2015. godine, 56 dobrovoljaca sudjelovalo je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji, u kojoj se istraživao utjecaj primjene visoke (22 mg/70 kg) i niske (1 mg/70 kg) doze psilocibina na anksioznost i depresiju. Svi dobrovoljci bili su onkološki bolesnici s ponavljajućom ili metastatskom bolesti, kod kojih je utvrđen generalizirani anksiozni poremećaj, veliki depresivni poremećaj, distimija i slično. Psilocibin je primijenjen peroralno,

te su promjene u raspoloženju praćene i procijenjivane validiranim skalama – HAM-D i HAM-A (*Hamilton Rating Scale for Depression/Anxiety*). Podaci su prikupljeni na samom početku studije, prvog dana primjene psilocibina, 5 tjedana, te 6 mjeseci nakon primjene psilocibina. Visoke doze psilocibina pokazale su značajnu prednost nad nižim dozama u smanjenju anksioznosti i depresije. Osim toga, dovele su do poboljšanja raspoloženja, pojave osjećaja zadovoljstva životom i sobom, te stabilnijeg odnosa prema društvu i duhovnosti. Ovi učinci bili su prisutni čak 6 mjeseci nakon primjene psilocibina (Nichols, 2016).

U sličnoj studiji koja je uključivala 29 ispitanika, također onkoloških bolesnika, potvrđeni su dugotrajni pozitivni učinci psilocibina na raspoloženje. Zaključeno je kako primjenom jednokratne srednje doze od 0,3 mg/kg psilocibina, zajedno s psihoterapijom, dolazi trenutačno do pojave anksiolitičkog i antidepresivnog učinka. Ovisno o intenzitetu subjektivnih mističnih iskustava, dolazi do promjene i poboljšanja stavova prema napredovanju bolesti i smrti, te samim time do poboljšanja kvalitete života (Nichols, 2016).

Osim psilocibina, proučavao se i utjecaj LSD-a kao potencijalne terapije u liječenju anksioznosti kod ispitanika koji boluju od neke životno ugrožavajuće bolesti, najčešće karcinoma. Ispitanicima je u dva navrata primijenjena doza od 200 µg ili 20 µg LSD-a, pri čemu je ova druga doza imala ulogu placeba, jer se očekivalo da će ona uzrokovati blage učinke, ali neće dovesti do značajnog terapijskog napretka. U skupini ispitanika koja je primala dozu od 200 µg došlo je do značajnog smanjenja anksioznosti, a učinak je zadržan i 12 mjeseci nakon provođenja ispitivanja. U skupini koja je primila “placebo“, došlo je do blagog povećanja anksioznosti, nakon 2 mjeseca od primjene. Tim ispitanicima je zatim primijenjena eksperimentalna doza od 200 µg u dva navrata. Ovo je rezultiralo smanjenjem anksioznosti 2 mjeseca, odnosno 12 mjeseci nakon primjene, slično kao kod eksperimentalne skupine (Johnson, 2018). LSD-om potpomognuta psihoterapija kod pacijenata oboljelih od karcinoma pokazala je pozitivne dugoročne ishode, a osim toga nisu zabilježene popratne nuspojave. Iako su ove studije pokazale dobre rezultate u liječenju anksioznosti i depresije kod onkoloških bolesnika, postavlja se pitanje možemo li iste rezultate očekivati i u liječenju depresije kod pacijenata kod kojih ona nije uzrokovana životno ugrožavajućom bolesti (Nichols, 2016).

Skupini od 6 dobrovoljaca s dijagnozom depresije različite težine primijenjena je jednokratna doza ayahuasce. Na početku ispitivanja, prosječan broj bodova svakog pojedinog

ispitanika na HAM-D skali za procjenu depresije iznosio je 17,56. Već idućeg dana došlo je do smanjenja ove vrijednosti za čak 62%, koje je do sedmog dana bilo još veće. U ispitivanje su uključene i druge skale pomoću kojih su dobiveni slični rezultati. Nedostatak ove studije jest što je provedena na malom broju ispitanika. Ostaje vidjeti mogu li se slični rezultati ostvariti i u velikim, randomiziranim, dvostruko-slijepim, placebo kontroliranim studijama (Nichols, 2016).

4.4. POTENCIJALNA TERAPIJSKA PRIMJENA PSIHODELIKA

Depresija i anksioznost su dva najčešća psihička poremećaja u svijetu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od depresije boluje oko 350 milijuna ljudi, dok čak 60% oboljelih ne postiže željene terapijske ishode. To može biti posljedica odgođenog terapijskog učinka antidepresiva, čestih nuspojava zbog kojih dolazi do smanjene adherencije bolesnika ili pacijent iz nekog razloga ne odgovara na terapiju. Depresija je karakterizirana skupom različitih simptoma, a najčešće je karakteriziraju osjećaj tuge, nezadovoljstva, anhedonija, osjećaj krivnje i pojava suicidalnih misli. Intenzitet simptoma ovisi o težini depresije, a simptomi značajno utječu na obavljanje svakodnevnih aktivnosti i kvalitetu života (Muttoni i sur, 2019). Poremećaji anksioznosti su skupina mentalnih oboljenja koja uzrokuju stalno prisutnu anksioznost i strah. S obzirom na kliničku sliku, anksiozni poremećaji dijele se na generalizirani anksiozni poremećaj, agorafobiju, panične napadaje, opsesivno-kompulzivni i posttraumatski stresni poremećaj, i slično. Poput depresije, pretjerana anksioznost također utječe na kvalitetu života (<https://www.webmd.com/anxiety-panic/guide/anxiety-disorders>, 2020).

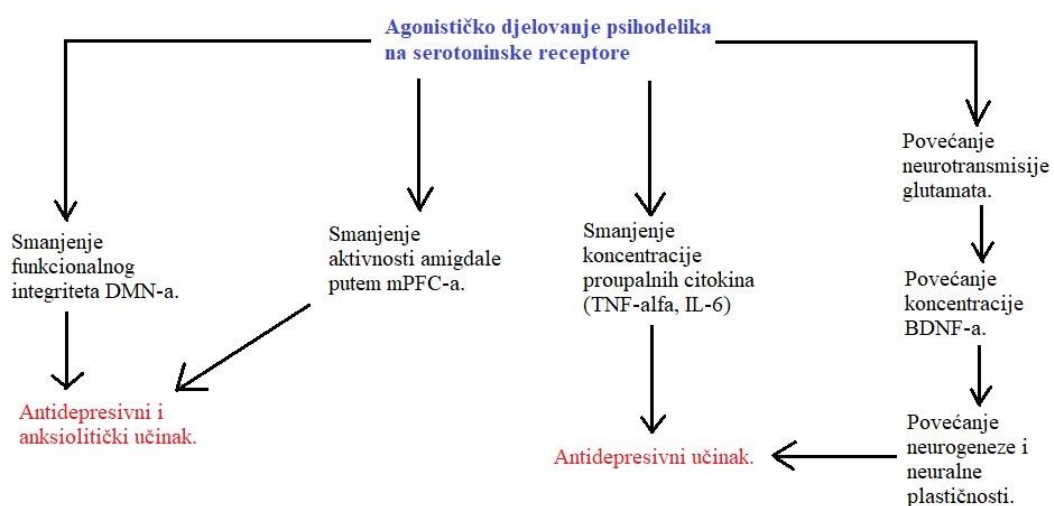
Klasični psihodelici, poput psilocibina, ayahuasce i LSD-a, koji su agonisti 5-HT_{2A} receptora, proučavaju se kao potencijalni kandidati za terapiju. Analizom postmortalnog tkiva mozga depresivnih i suicidalnih osoba pronađena je povećana kortikalna ekspresija 5-HT_{2A} receptora (Slika 11). Djelovanje antidepresiva se temelji na smanjenju gustoće ovih receptora. Također, kod depresivnih osoba koje ne primaju nikakvu terapiju za svoje stanje, otkriveno je pojačano vezanje serotonina za 5-HT_{2A} receptore u prefrontalnom korteksu u odnosu na zdrave osobe (Nichols, 2016). Depresivna stanja povezana su i s pretjeranom aktivnošću amigdale. Amigdala je središnja moždana struktura koja je uključena u procesuiranje emocija, a na njenu aktivnost utječe neurotransmisija serotonina. Povećana neurotransmisija

serotonina, posredovana psihodelicima, dovodi do inhibicije amigdale, što je povezano sa smanjenjem depresivnih simptoma (Muttoni i sur, 2019).

Mogući mehanizam terapijskog djelovanja psihodelika je povećanje neurotransmisije glutamata. Kod depresivnih pacijenata serumske razine BDNF-a su značajno smanjene. Indirektnom aktivacijom glutamatnih receptora dolazi do povećanja razine BDNF-a, koji je važan za povećanje neuralne plastičnosti (Muttoni i sur, 2019).

Povećane razine proupalnih citokina kao što su TNF- α i interleukin 6 također se povezuju s depresivnim epizodama. Smatra se kako psihodelici mogu smanjiti simptome depresije inhibicijom upalnih procesa. Aktivacijom 5-HT_{2A} receptora u imunskim stanicama dolazi do smanjenja koncentracije cirkulirajućih proupalnih citokina, što dovodi do pojave antidepresivnog učinka (Muttoni i sur, 2019).

Terapijski učinak psihodelici postižu i izazivanjem pozitivnih duhovnih iskustava. U kliničkim ispitivanjima čak 87% sudionika doživjelo je povećanje blagostanja i zadovoljstva svakodnevnim životom kao posljedicu proživljavanja duhovnog iskustva. Čini se kako intenzitet ovih duhovnih iskustava utječe dugoročno na terapijski ishod. Pojačano stanje svijesti uzrokovano primjenom psihodelika prekida patološki obrazac negativnih i kompulzivnih misli prisutnih kod anksioznosti i depresije, te u konačnici dovodi do trajnih pozitivnih promjena raspoloženja i ponašanja (Muttoni i sur, 2019).



Slika 11. Prikaz višestrukih neurobioloških mehanizama kojima psihodelici postižu antidepresivni i anksiolitički učinak (Muttoni i sur, 2019).

Pojedinci koji boluju od depresije obično imaju poteškoća u prepoznavanju pozitivnih emocija, te sporije odgovaraju na pozitivne, ali ne i na negativne riječi u tzv. „go/no-go“ zadacima. Iz tog razloga, u studiji iz 2012. godine proučavao se utjecaj psilocibina na prepoznavanje lica, te na raspoloženje općenito. Ocjenjivala se mogućnost pojedinaca da prepoznaju emocionalno stanje druge osobe, isključivo pomoću facijalnih znakova. Na ekranu je prikazano 36 crno-bijelih fotografija očne regije lica osoba koje izražavaju različita emocionalna stanja, zajedno s četiri riječi koje opisuju to emocionalno stanje. 17 zdravih dobrovoljaca primilo je tijekom 4 odvojena dana placebo, psilocibin u dozi od 215 mg/kg, ketanserin (50 mg) ili psilocibin zajedno s ketanserinom (antagonist 5-HT₂ receptora). Od ispitanika se zatim tražilo da na ekranu odaberu riječ koja najbolje opisuje emocionalno stanje osobe sa slike. Psilocibin je pojačao pozitivno raspoloženje, te smanjio prepoznavanje negativnih ekspresija lica, dok je ketanserin inhibirao psilocibinom uzrokovano poboljšanje raspoloženja. Ova studija pokazala je kako aktivacija 5-HT_{2A} receptora ima ključnu ulogu u regulaciji raspoloženja, te prepoznavanju facijalnih pozitivnih, odnosno negativnih emocionalnih stanja kod zdravih dobrovoljaca (Nichols, 2016).

Primjenom jednokratne doze ayahuasce od 2,2 mL/kg, u 6 pacijenata oboljelih od velikog depresivnog poremećaja došlo je do značajnog smanjenja depresivnih simptoma, prvenstveno smanjenja negativnog raspoloženja, stalnog osjećaja krivnje, te uklanjanja često prisutnih suicidalnih misli (Muttoni i sur, 2019).

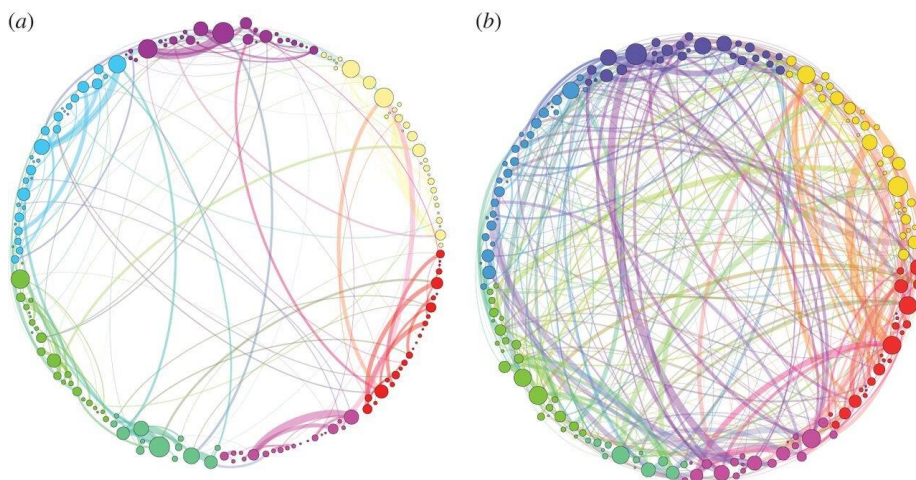
Na uzorku od 12 pacijenata oboljelih od depresije rezistentne na dostupne oblike terapije, primijenjen je psilocibin u kombinaciji sa psihološkom potporom prije, tijekom i nakon svake seanse. Najprije je primijenjena niska doza od 10 mg, a u razmaku od tjedan dana, i visoka doza od 25 mg. Prema depresivnim skalama koje su korištene kao alati, značajno se smanjio stupanj anhedonije i anksioznosti. U ponovljenoj studiji, 6 mjeseci nakon, antidepresivni i anksiolitički učinak i dalje su bili prisutni (Muttoni i sur, 2019).

S obzirom na broj i intenzitet nuspojava zabilježenih tijekom provođenja raznih studija, zaključeno je da ayahuasca, psilocibin i LSD imaju relativno dobru podnošljivost. Neke od najčešćih nuspojava bile su glavobolja, prolazna tjeskoba i mučnina, koja je nakon primjene ayahuasce često bila popraćena i povraćanjem. LSD je pokazao najveći rizik

uzrokovanja popratne paranoje, i jedini je psihodelik koji je doveo do pojave iluzija i osjećaja hladnoće. Svi psihodelici doveli su do neznatnog povećanja frekvencije rada srca i krvnog tlaka (Muttoni i sur, 2019).

Unatoč malom broju studija koje su provedene na malom broju ispitanika, velike nade se polažu u psihodelike, koji su u kontroliranom okruženju pokazali značajan i održiv antidepresivni i anksiolitički učinak. Osim toga, dobro se podnose, te nemaju trajne neželjene učinke. Dodatna prednost psihodelika nad trenutno dostupnim antidepresivima jest njihova sposobnost da već unutar jednoga dana dovode do akutnog olakšanja simptoma, dok je kod primjene antidepresiva za postizanje učinka potrebno nekoliko tjedana, što posljedično dovodi do nesuradljivosti i povećanja morbiditeta. Psihodelici su osim trenutnog, pokazali i dugotrajan učinak, što bi u terapiji značilo manje učestalu primjenu, te veću suradljivost pacijenata (Muttoni i sur, 2019).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OCD) je nakon depresije, zlouporabe supstanci i različitih fobija, četvrto po redu najčešće mentalno oboljenje, koje iscrpljuje bolesnike i značajno utječe na kvalitetu njihovog života (<https://newatlas.com/science/psilocybin-ocd-psychedelic-therapy-obsessive-compulsive-disorder/>, 2020). Mnogi od njih svakodnevno ponavljaju beznačajne radnje od kojih se ne mogu osloboditi. Uzrok je prekomjerna aktivnost mreže temeljnog načina rada (DMN, „*default mode network*“). Psihodelici djeluju na način da utišavaju DMN, čija je uloga da filtrira informacije i posreduje komunikaciju među različitim dijelovima mozga. Dakle, kontrolom utjecaja DMN-a na stanje svijesti, može se utjecati na simptome depresije, anksioznosti i opsesivno-kompulzivnog poremećaja (<https://psychedelicexploration.com/blog/ease-ocd-and-anxiety-with-psychedelics>, 2020).



Slika 12. Sken mozga koji pokazuje neuronalnu povezanost između različitih dijelova mozga nakon primjene placebo (a), i nakon primjene psilocibina (b) (preuzeto <https://psychedelicexploration.com/blog/ease-ocd-and-anxiety-with-psychedelics>, 2020). *Smatra se kako primjena psihodelika dovodi do utišavanja mreže temeljnog načina rada, prilikom čega se stvaraju nove živčane poveznice između različitih dijelova mozga, što dovodi do povećanja fleksibilnosti živčane mreže. Ove živčane poveznice do tada nisu mogle nastati jer ih je u tome ometala pretjerana aktivnost DMN-a.*

30-ogodišnjak koji je bolovao od potpuno onesposobljavajućeg oblika opsesivno-kompulzivnog poremećaja, liječen je primjenom LSD-a kroz period od 15 mjeseci, bez dodatka bilo kakve druge terapije. Nakon 3 godine, simptomi OCD-a u potpunosti su nestali, a 12 godina nakon pacijent je i dalje bio asimptomatski (Nichols, 2016).

Istraživao se i utjecaj različitih doza psilocibina (100, 200 i 300 mg/kg) u maloj studiji na 9 pacijenata koji su bolovali od OCD-a. Kod svih je došlo do smanjenja intenziteta simptoma, s djelovanjem koje je trajalo i nakon očekivanog farmakološkog trajanja djelovanja psilocibina (Nichols, 2016).

1960-ih, autizam kao nedovoljno istražena i vrlo neobična bolest, pokušao se liječiti elektrokonvulzivnim šokovima, amfetaminima i antidepresivima, međutim svi ovi pokušaji završili su neuspješno. Ponukani neuspjehom, bolest su pokušali liječiti uporabom LSD-a. U jednoj od studija, različite doze LSD-a (50, 100 ili 200 mg) dane su oralno djeci s autizmom (njih dvanaestero) prije odlaska u školu u jutarnjim satima, nakon čega su djeca pomno promatrana. Fiziološki nije došlo do značajnih promjena, osim što se kod neke djece pojavilo rumenilo lica i dilatacija zjenica. Što se ponašanja tiče, učinci su varirali. Troje djece pokazalo je znakove katatonije. Djeca su odbijala pojesti ručak dok utjecaj psihodelika nije oslabio. Nekoliko pozitivnih ishoda je uočeno primjenom LSD-a kao što su povećan fizički kontakt, nestanak fizičkog manirizma, itd. Većina studija o utjecaju LSD-a na liječenje autizma imalo je ozbiljnih metodoloških nedostataka zbog čega se rezultati smatraju nepouzdanima, te upitne valjanosti (Sigafos i sur, 2007). Unatoč tome, postoji opravdana znanstvena osnova za uporabu LSD-a u ovoj indikaciji. Kod pacijenata s Aspergerovim sindromom metodom oslikavanja mozga (SPECT) pokazano je značajno smanjeno kortikalno 5-HT_{2A} vezanje, koje je u velikoj mjeri povezano s abnormalnim socijalnim komuniciranjem, stoga postoji

mogućnost da LSD, kao 5-HT_{2A} agonist, pozitivno djeluje na funkcioniranje takvih pacijenata, barem akutno (Nichols, 2016).

Klaster (histaminsku) glavobolju karakteriziraju jaki periorbitalni ili temporalni bolovi, koji su uvijek jednostrani, te popraćeni karakterističnim simptomima autonomnog živčanog sustava kao što su spuštanje gornje vjeđe oka (ptoza), lakrimacija, crvenilo lica i kongestija nosa. Bol obično prolazi spontano unutar 30 minuta do 1 sata, međutim s obzirom da se radi o jakoj boli koja ometa bolesnika u svakodnevnom funkcioniranju, akutni napadaji se obično liječe primjenom triptana (sumatriptan) ili inhalacijom 100%-tnog kisika (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/glavobolja/histaminska-glavobolja>, 2014). Niti jedan do sada poznati lijek ne sprječava u potpunosti klaster napadaje koji se kronično pojavljuju. U jednom ispitivanju kod 17 od 19 ispitanika koji su primijenjivali psilocibin sublingvalno došlo je do prekida napadaja glavobolje unutar 20 minuta od primjene. Njih 29 koristilo je psilocibin profilaktički, od čega je kod polovice došlo do potpunog prekida napadaja, a kod njih 12 je psilocibin pokazao djelomičnu učinkovitost u vidu smanjenja intenziteta i frekvencije napadaja. 20 ispitanika primijenjivalo je psilocibin tijekom perioda remisije, od čega je njih 19 prijavilo produljenje perioda remisije, u smislu odgode sljedećeg očekivanog klaster napadaja ili njegovog potpunog izostanka. Slični rezultati dobiveni su i primjenom LSD-a u istoj indikaciji: u subhalucinogenim dozama LSD je doveo do prekida glavobolje i produljenja perioda remisije (Sewell i sur, 2006).

Novija istraživanja pokazuju učinkovitost LSD-a i psilocibina i u liječenju alkoholizma i ovisnosti o nikotinu. Prijašnje studije, iz druge polovice 20. stoljeća, pokazivale su potencijalni učinak ovih supstanci, međutim nisu bile provedene randomizirane kliničke studije, pa se nije došlo do konačnog zaključka vezano uz učinkovitost. Zatim je uslijedio period u kojem su zaustavljena medicinska istraživanja psihodelika, zbog bojazni potaknute tada široko rasprostranjenom rekreacijskom uporabom LSD-a. Godine 2012. provedena je meta-analiza, bazirana na 6 prijašnjih kliničkih studija provedenih tijekom perioda od 60-ak godina, koja je uključila 325 ispitanika, a njih 211 je služilo kao kontrolna skupina. Ovom meta-analizom dokazano je da primjenom jednokratne doze LSD-a (210 do 800 µg) dolazi do smanjene zlouporabe alkohola. Studijom iz 2014. ovisnost o alkoholu se pokušala liječiti pomoću psilocibina. Ispitanici su podvrgnuti bilo samo psihoterapiji ili kombinaciji psihoterapije i primjene psilocibina. Sama psihoterapija nije pokazala učinak, dok je primjena psilocibina dovela do značajnog stupnja apstinencije kod ispitanika, utječući na samokontrolu,

smanjenje zlouporabe te žudnje za alkoholom bez neželjenih učinaka (Nichols, 2016). Slična studija je provedena na ovisnicima o nikotinu, odnosno dugogodišnjim pušačima koji su se nekoliko puta bezuspješno pokušali liječiti. Korištena je kombinacija psihoterapije u trajanju od 15 tjedana uz dodatnu primjenu psilocibina u 5., 7. i 13. tjednu. Nakon 6 mjeseci, čak 80% ispitanika je prestalo pušiti, što je puno više od 35% uspjeha koji je uobičajen kod drugih terapijskih pristupa, zbog čega se korištenje psihodelika u ovoj indikaciji čini vrlo obećavajućim. Također, pokazalo se da uspješnost prestanka pušenja ne ovisi o samom intenzitetu djelovanja psihodelika, već o subjektivnom mističnom iskustvu koji on izaziva (Nichols, 2016).

Osim u liječenju navedenih stanja, za psihodelike se smatra da mogu pozitivno utjecati na pamćenje i općenito kognitivne funkcije, da potiču kreativnost, regeneraciju tkiva, imunosni odgovor, snižavaju okularni krvni tlak (potencijalna terapija glaukoma), itd. Iako nisu provedene kliničke studije utjecaja psihodelika na pamćenje i kognitivne sposobnosti, vjeruje se u njihovu učinkovitost s obzirom da je dokazana uloga 5-HT_{2A} receptora u ovim procesima. Otkriven je i polimorfizam gena koji kodira za ove receptore, zbog čega dolazi do smanjenja njihove funkcije što dokazano ima negativan učinak na pamćenje. Kada bi se kliničkim studijama pokazala opravdanost ovih tvrdnji, to bi bio veliki korak prema naprijed u liječenju Alzheimerove bolesti, kod koje je dokazana disfunkcija serotoninskog sustava i smanjena gustoća 5-HT_{2A} receptora (Nichols, 2016).

O utjecaju psihodelika na kreativnost se ne zna mnogo, jer nisu provedene kontrolirane studije kojima bi se utvrdila vjerodostojnost ove tvrdnje. Međutim, većina ljudi danas na spomen psihodelika najprije razmišlja o jarkim bojama, različitim nepravilnim i izobličenim uzorcima i slično, što se zadržalo još iz razdoblja 1960-ih kada je nova subkultura koja je „izgrađena“ na svakodnevnoj konzumaciji LSD-a, veličala mistične simbole koji su se javljali kao posljedica djelovanja LSD-a, te su poticali njegovu uporabu u svrhu podizanja svijesti. Osim toga, postoji „usmena predaja“ mnogih poznatih osoba koje tvrde kako im je uporaba psihodelika znatno pozitivno utjecala na život. Svima poznat Apple-ov suosnivač Steve Jobs otvoreno je priznao da je eksperimentirao s LSD-om, te je iskustvo opisao kao vrlo značajno. Dr. Kary Mullis, dobitnica Nobelove nagrade za izum PCR testa (eng. *polymerase chain reaction*), izjavila je kako bez LSD-a vjerojatno danas PCR ne bi postojao. Za sada je poznato da psihodelici preko 5-HT_{2A} receptora utječu na kognitivnu fleksibilnost koja je ključna za kreativno razmišljanje (Nichols, 2016). Danas je popularno tzv. mikrodoziranje

LSD-a. To znači da pojedinac konzumira manju količinu psihodelika kako bi promijenio percepciju i potaknuo kreativnost, bez izazivanja “tripa“. Neki kažu da im uporaba LSD-a na ovakav način omogućava snažnije i učinkovitije fokusiranje i čišći tijek misli (<https://science.howstuffworks.com/lsd8.htm>, 2018).

Psihodelici su pokazali potencijal i u poticanju regeneracije tkiva na različitim animalnim modelima ozljede tkiva. Važnost tih nalaza na animalnim modelima treba tek ispitati u ljudi s različitim vrstama ozljeda (Nichols, 2016).

Psihodelici mogu modulirati imuni odgovor. Aktivacijom 5-HT_{2A} receptora dovode do snažnog protuupalnog odgovora protiv TNF- α faktora, koji je jedan od medijatora upale. Dok je LSD pokazao snažan protuupalni učinak, R-DOI je uspio u potpunosti spriječiti aktivaciju imunskog sustava te uopće razvoj upale inhibicijom ekspresije gena za interleukin 6 (IL-6), stanične adhezijske molekule, enzim NO sintazu, te je spriječio aktivaciju i translokaciju nuklearnog faktora κ B u jezgu. Potencijalnu važnost ovih nalaza u dobivenih u prekliničkim modelima tek treba ispitati na ljudima. Prednost ovakvog načina liječenja nad uobičajenim koji uključuje kortikosteroide, jest što potonji suprimiraju cijeli imunski sustav što sa sobom nosi i neželjene učinke, dok R-DOI selektivno inhibira određene komponente imunskog sustava koje su uključene u patologiju bolesti, i to u vrlo niskim dozama, bez bihevioralnih učinaka (0,01 mg/kg u miševa) (Nichols, 2016).

5. ZAKLJUČAK

Početak 21. stoljeća kada su ponovno nastavljena istraživanja psihodelika, pokazan je njihov pravi terapijski potencijal, zbog čega interes za ove supstance s godinama sve više raste.

Djelovanjem na neurotransmisiju serotonina, prvenstveno preko 5-HT_{2A} receptora, psihodelici su pokazali pozitivan učinak u liječenju psihičkih oboljenja kao što su depresija, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, autizam, zatim ovisnosti poput alkoholizma i ovisnosti o nikotinu. Njihovom terapijskom učinku u liječenju psihičkih oboljenja uvelike doprinose duhovna i mistična iskustva koja izazivaju s dugoročno pozitivnim učinkom na pojedinca.

Povećanjem interesa prema ovim supstancama povećao se i opseg istraživanja, pa su se tako osim u liječenju psihičkih oboljenja, psihodelici pokazali korisnima i u liječenju povećanog intraokularnog tlaka, različitim upalnim bolestima, te u poticanju regeneracije tkiva.

U odnosu na dosadašnje terapijske opcije u liječenju posebice psihičkih bolesti, psihodelici su se pokazali kao vrlo obećavajuća terapija s obzirom da su djelotvorni, sigurni za primjenu te dobro podnošljivi.

Ostaje daljnjim istraživanjima ispitati točan mehanizam njihovog djelovanja, kako bi se moglo točno odrediti koji psihodelik najbolje djeluje u kojoj indikaciji, u kojoj dozi ga je potrebno primijeniti te koji su rizici dugotrajne primjene, posebice za određene rizične skupine bolesnika.

Za psihodelike je prije više od 40 godina dr. Stanislav Grof predvidio da će postati važan farmakološki alat u borbi protiv psihičkih oboljenja: *“It does not seem to be an exaggeration to say that psychedelics, used responsibly and with proper caution, would be for psychiatry what the microscope is for biology and medicine or the telescope is for astronomy. These tools make it possible to study important processes that under normal circumstances are not available for direct observation” (Grof, 1980).*

6. LITERATURA

- Alcohol and Drug Foundation, 2020., <https://adf.org.au/drug-facts/psychedelics/>, pristupljeno 03.09.2020.
- Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs || Psilocybin. *Int Enc of Adverse Drug Reac and Inter*, 2016, 1048–1051.
- Benneyworth MA, Xiang Z, Smith RL, Garcia EE, Conn PJ, Sanders-Bush E. A selective positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 2 blocks a hallucinogenic drug model of psychosis. *Mol Pharmacol* 2007, 72(2), 477-484.
- Binder DK, Scharfman HE. Mini Review – Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 2004, 22(3), 123–131.
- Buske C, Gerlai R. Shoaling develops with age in Zebrafish (*Danio rerio*). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(6), 1409-1415.
- Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-Dimethyltryptamine. *Brain Res Bull*, 2016, 126(Pt 1), 74-88.
- CDC Centers for disease control and prevention, 2020., <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/mental-health.htm>, pristupljeno 04.12.2020.
- Chaki S, Fukumoto K. Role of serotonergic system in the antidepressant actions of mGlu2/3 receptor antagonists: Similarity to ketamine. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6), 1270.
- Császár-Nagy N, Kapócs G, Bókkon I. Classic psychedelics: the special role of the visual system. *Rev Neurosci*, 2019, 30(6), 651-669.
- Dafny N. Neurobiology of Drugs of Abuse. *Conn's Translational Neuroscience*, 2017, 715–722.
- Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(1), 84-91.
- Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, Dias da Silva D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(3), 184-194.
- Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, Revenga M de la Fuente, Friedlander P, Feilding A, Riba J. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull*, 2016, 126(Pt 1), 89-101.

- Eley JWB. Psychedelic drug use in healthy individuals: A review of benefits, costs, and implications for drug policy. *Drug Science, Policy and Law*, 2017, 3, 1-11.
- Ferreira MJ, Pérez C, Marchesano M, Ruiz S, Caputi A, Aguilera P, Barrio R, Cantera R. *Drosophila melanogaster* white mutant w¹¹¹⁸ undergo retinal degeneration. *Front Neurosci*, 2018, 11, 732.
- Freeman S, Chandler N. How LSD works, 2018., <https://science.howstuffworks.com/lsd8.htm>, pristupljeno 05.03.2020.
- Friedman M. Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. *Int J Tryptophan Res*, 2018, 11, 1-12.
- Geyer MA, Nichols DE, Vollenweider FX., Serotonin-related psychedelic drugs. *Enc Neurosci*, 2019, 731-738.
- González-Maeso J, Weisstaub N, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealson S, Gingrich J.A. Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior. *Cell Press Neuron Article*, 2007, 53(3), 0–452.
- Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, Barrett FS, Cosimano MP, Klinedinst MA. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(1), 49-69.
- Grof S. Realms of the Human Unconscious: Observations from LSD Research. London, *Souvenir Press*, 1979, str. 320.
- Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A review of hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 36, 333-360.
- Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Yurgelun-Todd D, Pope Jr HG. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(8), 624-631.
- Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2), 108-128.
- Hanks JB, González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(1), 33-42.

- Haridy R. New atlas, Psilocybin and OCD: Can psychedelics treat obsessive compulsive disorder?, 2020., <https://newatlas.com/science/psilocybin-ocd-psychedelic-therapy-obsessive-compulsive-disorder/>, pristupljeno 22.02.2020.
- Hornung JP, Mai JK, Paxinos G. Raphe Nuclei, The Human nervous system, 3rd ed. New York: Elsevier, 2012., <https://www.neuroscientificallychallenged.com/blog/know-your-brain-raphe-nuclei>, pristupljeno 20.10.2020.
- Huff T, Mahabadi N, Tadi P. Neuroanatomy, Visual cortex, *StatPearls*, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482504/>, pristupljeno 20.10.2020.
- Isbell H. Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man. *Psychopharmacologia*, 1959, 1(1), 29–38.
- Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacol Ther*, 2019, 197, 83-102.
- Kaelen M, Barrett FS, Roseman L, Lorenz R, Family N, Bolstridge M, Curran HV, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(19), 3607–3614.
- Klock JC, Boerner U, Becker CE. Coma, Hyperthermia and Bleeding Associated with Massive LSD Overdose. *West J Med*, 1974, 120(3), 183-188.
- Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(19), 3663-76.
- Leysen JE. 5-HT₂ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004, 3(1), 11-26.
- Liechti ME. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(11), 2114-2127.
- Maximino C. Light/dark preference test for adult zebrafish (*Danio rerio*), 2018., <https://www.protocols.io/view/light-dark-preference-test-for-adult-zebrafish-dan-srfed3n?step=11>, pristupljeno 08.02.2020.
- Miller WR. The phenomenon of quantum change. *Wiley Periodicals*, 2004, 60(5), 453–460.

- MSD priručnik dijagnostike i terapije, Histaminska glavobolja, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/glavobolja/histaminska-glavobolja>, pristupljeno 25.02.2020.
- MSD priručnik dijagnostike i terapije, Ovisnost o ketaminu, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/lijekovi-droge-i-ovisnost/ovisnost-o-ketaminu>, pristupljeno 30.11.2020.
- Musselman ME, Hampton JP. “Not for human consumption“: A review of emerging designer drugs. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7), 745-57.
- Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord*, 2019, 358, 11-24.
- Nagatomo T, Rashid M, Muntasir HA, Komiyama T. Functions of 5-HT_{2A} receptor and its antagonists in the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, 2004, 104(1), 59–81.
- Nichols D. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020, 73(10), 679-686.
- Nichols D. Psychedelics. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2), 264-355.
- Osório Marta RFL. Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD): an update. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(3), 378-387.
- Pandey UB, Nichols CD. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(2), 411-36.
- Phillips KA, Bales KL, Capitanio JP, Conley A, Czoty PW, 't Hart BA, Hopkins WD, Hu S, Miller LA, Nader MA, Nathanielsz PW, Rogers J, Shively CA, Voytko ML. Why primate models matter. *Am J Primatol*, 2014, 76(9), 801-827.
- Preller KH, Razi A, Zeidman P, Stämpfli P, Friston KJ, Vollenweider FX. Effective connectivity changes in LSD-induces altered states of consciousness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7), 2743-2748.
- Psychedelic exploration How I ease my OCD and anxiety with psychedelics, 2020., <https://psychedelicexploration.com/blog/ease-ocd-and-anxiety-with-psychedelics>, pristupljeno 20.02.2020.
- Puig MV, Gullledge AT. Serotonin and prefrontal cortex function: Neurons, networks, and circuits. *Mol Neurobiol*, 2011, 44(3), 3449-64.

- Raote I, Bhattacharya A, Panicker MM. Serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor function: Ligand-dependent mechanisms and pathways. Boca Raton, *CRC Press/Taylor & Francis*, 2007.
- Rossouw J. Serotonin and its unusual role in the brain, 2019., <https://home.hellodrivenc.com/serotonin-role-in-brain.html>, pristupljeno 30.10.2020.
- Schifano F, Orsolini L, Papanti GD, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry*, 2015, 14(1), 15–26.
- Schlemmer Jr F, Davis JM. A primate model for the study of hallucinogens. *Pharmacol Biochem Behav*, 1986, 24(2), 381-92.
- Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *ScienceDirect*, 2008, 13(5), 0–395.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope Jr HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*, 2006, 66(12), 1920-2.
- Sherman SM. Thalamic relay functions. *Progress in Brain Research*, 2001, 134, 51–69.
- Sigafos J, Green VA, Edrisinha C, Lancioni G. Flashback to the 1960s: LSD in the treatment of autism. *Dev Neurorehabil*, 2007, 10(1), 75-81.
- Smith P. Can psychedelics be used to treat OCD?, 2017., <https://thethirdwave.co/psychedelics-ocd/>, pristupljeno 20.02.2020.
- Studerus E, Gamma A, Komater M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One*, 2012, 7(2), 30800.
- Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*, 2009, 18(1), 70-3.
- Szára S. Dimethyltryptamin: Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*, 1956, 12(11), 441-2.
- Thoricatha W. The search for soma, the ancient Indian psychedelic, *Psychedelic times*, 2015., <https://psychedelictimes.com/the-search-for-soma-the-ancient-indian-psychedelic/>, pristupljeno 03.09.2020.
- Tupek T. Morfološka i funkcionalna svojstva piramidnih neurona neokorteksa čovjeka. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2016.
- Turton S, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Psilocybin phenomenology, 2014., <http://dx.doi.org/10.2174/1874473708666150107120930>, pristupljeno 17.09.2020.

- Ulbrich P, Churan J, Fink M, Wittmann M. Temporal reproduction: further evidence for two processes. *Acta Psychol (Amst)*, 2007, 125(1), 51-65.
- WebMD, Anxiety disorders, 2020., <https://www.webmd.com/anxiety-panic/guide/anxiety-disorders>, pristupljeno 16.01.2021.
- Wittmann M, Carter O, Hasler F, Rael Cahn B, Grimberg U, Spring P, Hell D, Flohr H, Vollenweider FX. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol*, 2007, 21(1), 50-64.
- Wood DM, Looker JJ, Shaikh L, Button J, Puchnarewicz M, Davies S, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Delayed onset of seizures and toxicity associated with recreational use of Bromo-dragonFLY. *J Med Toxicol*, 2009, 5(4), 226–229.
- World Health Organization Mental disorders, 2019., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>, pristupljeno 01.12.2020.
- Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, Terhune DB. The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(4), 1159-1170.

POPIS SLIKA

Slika 1. Biljne vrste iz porodice Cactaceae koje sadrže meskalin.	3
Slika 2. Kemijska struktura psihoaktivne droge.....	14
Slika 3. Pozitivna naknadna slika.....	16
Slika 4. Lokalizacija 5-HT receptora na neuronima prefrontalnog korteksa	19
Slika 5. Prikaz serotoninergičnog signalizacijskog puta.	24
Slika 6. Kemijska struktura neurotransmitora serotonina i LSD-*	25
Slika 7 Kemijska struktura meskalina	30
Slika 8. Kemijske strukture psilocibina, psilocina i njihovog endogenog analoga serotonina	31
Slika 9. Kemijska struktura LSD-a	32
Slika 10. Kemijska struktura N,N-dimetiltriptamina	33
Slika 11. Prikaz višestrukih neurobioloških mehanizama kojima psihodelici postižu antidepresivni i anksiolitički učinak.....	58
Slika 12. Sken mozga	60

POPIS TABLICA

Tablica 1. Prikaz klasičnih psihodelika, njihovih učinaka i receptora preko kojih djeluju.....	27
Tablica 2. Razlike u djelovanju između meskalina, LSD-a i psilocibina	29

7. SAŽETAK

U ovom radu prikazana je povijesna primjena tvari iz skupine psihodelika, njihova glavna farmakološka obilježja temeljena na velikom broju pretkliničkih i kliničkih istraživanja te rezultati recentnih kliničkih studija. Klasični serotoninski psihodelici, vjerojatno djelovanjem preko 5-HT_{2A} receptora, su pokazali pozitivan učinak u liječenju psihičkih oboljenja kao što su depresija, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, autizam, zatim ovisnosti poput alkoholizma i ovisnosti o nikotinu. U radu su prikazani neki temeljni, pretpostavljeni mehanizmi kojima psihodelici ostvaruju pozitivne terapijske učinke, kao i njihove prednosti i nedostaci u odnosu na konvencionalnu terapiju. Međutim, unatoč velikom napretku u istraživanjima, i dalje se nedovoljno zna o točnim mehanizmima terapijskog djelovanja psihodelika. Ostaje daljnjim istraživanjima ispitati točan farmakodinamski profil, kako bi se moglo točno odrediti koji psihodelik najbolje djeluje u kojoj indikaciji, u kojoj dozi ga je potrebno primijeniti te koji su rizici dugotrajne primjene, posebice za određene rizične skupine bolesnika. Ovim otkrićima otvoren je put ka razvoju novih učinkovitijih i sigurnijih terapijskih opcija različitih psihičkih bolesti, kako bi se oboljelima omogućila što bolja terapija te veća kvaliteta života.

8. SUMMARY

This paper presents historical use of substances from the class of psychedelics, their main pharmacological characteristics that are based on a large number of preclinical and clinical studies and the results of recent clinical studies. Classical serotonin psychedelics, presumably by acting via 5-HT_{2A} receptors, have shown a positive effect in the treatment of mental illnesses such as depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, autism and addictions like alcoholism and nicotine addiction. The paper presents some basic, assumed mechanisms by which psychedelics achieve positive therapeutic effects, as well as their advantages and disadvantages compared to conventional therapy. However, despite great advances in research, knowledge about the exact mechanisms of therapeutic action of psychedelics is still insufficient. By further research it remains to examine the exact pharmacodynamic profile in order to determine exactly which psychedelic works best in which indication, in what dose it should be used and what are the risks of long-term use, especially for certain risk groups of patients. These discoveries paved the way for the development of new more effective and safer therapeutic options for various mental illnesses in order to provide patients with the best possible therapy and a higher quality of life.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

PRIMJENA PSIHODELIKA U TERAPIJI BOLESTI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

Hana Lujanac

SAŽETAK

U ovom radu prikazana je povijesna primjena tvari iz skupine psihodelika, njihova glavna farmakološka obilježja temeljena na velikom broju pretkliničkih i kliničkih istraživanja te rezultati recentnih kliničkih studija. Klasični serotoninski psihodelici, vjerojatno djelovanjem preko 5-HT_{2A} receptora, su pokazali pozitivan učinak u liječenju psihičkih oboljenja kao što su depresija, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, autizam, zatim ovisnosti poput alkoholizma i ovisnosti o nikotinu. U radu su prikazani neki temeljni, pretpostavljeni mehanizmi kojima psihodelici ostvaruju pozitivne terapijske učinke, kao i njihove prednosti i nedostaci u odnosu na konvencionalnu terapiju. Međutim, unatoč velikom napretku u istraživanjima, i dalje se nedovoljno zna o točnim mehanizmima terapijskog djelovanja psihodelika. Ostaje daljnjim istraživanjima ispitati točan farmakodinamski profil, kako bi se moglo točno odrediti koji psihodelik najbolje djeluje u kojoj indikaciji, u kojoj dozi ga je potrebno primijeniti te koji su rizici dugotrajne primjene, posebice za određene rizične skupine bolesnika. Ovim otkrićima otvoren je put ka razvoju novih učinkovitijih i sigurnijih terapijskih opcija različitih psihičkih bolesti, kako bi se oboljelima omogućila što bolja terapija te veća kvaliteta života.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 73 stranice, 12 grafičkih prikaza, 2 tablice i 70 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: psihodelici, LSD, meskalin, psilocibin, ayahuasca, halucinogen, psihičke bolesti, ispitivanja na životinjama, kliničke studije, terapija, farmakologija, serotoninski receptori

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Ivan Pepić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

USE OF PSYCHEDELICS IN THE TREATMENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Hana Lujanac

SUMMARY

This paper presents historical use of substances from the class of psychedelics, their main pharmacological characteristics that are based on a large number of preclinical and clinical studies and the results of recent clinical studies. Classical serotonin psychedelics, presumably by acting via 5-HT_{2A} receptors, have shown a positive effect in the treatment of mental illnesses such as depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, autism and addictions like alcoholism and nicotine addiction. The paper presents some basic, assumed mechanisms by which psychedelics achieve positive therapeutic effects, as well as their advantages and disadvantages compared to conventional therapy. However, despite great advances in research, knowledge about the exact mechanisms of therapeutic action of psychedelics is still insufficient. By further research it remains to examine the exact pharmacodynamic profile in order to determine exactly which psychedelic works best in which indication, in what dose it should be used and what are the risks of long-term use, especially for certain risk groups of patients. These discoveries paved the way for the development of new more effective and safer therapeutic options for various mental illnesses in order to provide patients with the best possible therapy and a higher quality of life.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 73 pages, 12 figures, 2 tables and 70 references. Original is in Croatian language.

Keywords: psychedelic, LSD, mescaline, psilocybin, ayahuasca, hallucinogen, mental diseases, animal experiments, clinical studies, therapy, pharmacology, serotonin receptors

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ivan Pepić, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2021.

