



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

## DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

### **LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA**

La Psilocibina e il suo impiego clinico nella Depressione  
Maggiore.

Relatore: Prof. Stefano Govoni

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di  
*Stefano Mangano*

Anno Accademico 2024/2025

## Sommario

<i>Riepilogo</i> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	4
<b>Psilocibina: storia e aspetti etnobiologici</b> .....	4
<b>Farmacologia Preclinica: Psilocibina e Psilocina</b> .....	8
<i>Capitolo 1</i> .....	16
<i>Nuovi impieghi clinici della psilocibina:</i> .....	16
<b>1.1 Contesto degli psichedelici nella farmacoterapia delle malattie psichiatriche</b> .....	16
<b>1.2 Gli impieghi studiati nel caso della psilocibina:</b> .....	19
<i>Capitolo 2</i> .....	23
<i>Gli studi clinici sulla psilocibina nella depressione:</i> .....	23
<b>2.1 Introduzione agli studi clinici sugli psichedelici nei documenti di FDA ed EMA</b> .....	23
<b>L'ingresso degli Psichedelici nella Farmacoterapia: Un Nuovo Paradigma Clinico e Regolatorio</b> .....	23
<b>2.2 Randomized Controlled Trial sulla Psilocibina e lo stato di Depressione</b> .....	27
<b>Confronto Diretto tra Psilocibina ed Escitalopram nel Disturbo Depressivo Maggiore</b> ...27	
<b>I Correlati Neurobiologici: fMRI e la Ristrutturazione delle Reti Neurali</b> .....	29
<b>La Sfida della Depressione Resistente (TRD): I Dati del Trial COMP360</b> .....	30
<b>La Gestione del Rischio: Eventi Avversi, Transizione Farmacologica e Suicidarietà</b> .....	32
<b>L'Esplorazione dei Meccanismi Intimi: Dalla Neuroplasticità Elettrofisiologica all'Empatia Clinica</b> .....	34
<b>La Cornice Psicoterapeutica (Il Modello ACT) e il Dilemma Metodologico del "Cieco"</b> .....	35
<b>2.3 Randomized Controlled Trial sugli aspetti psicodinamici e meccanicistici riguardo l'azione della psilocibina</b> .....	38
<b>1. La Neurochimica della Dissoluzione: Il Ruolo Bivalente del Glutammato</b> .....	39
<b>2. La Ristrutturazione Multidimensionale della Personalità: Il Caso delle Dipendenze</b> ...40	
<b>3. L'Architettura dell'Empatia e della Cognizione Sociale</b> .....	41
<b>4. La Misurazione del Mistico: Il Fenomeno del "Guaritore Interno"</b> .....	41
<b>5. L'Esperienza Qualitativa: Fiducia, Abbandono e il Potere della Musica</b> .....	44
<b>6. Misurare la Connessione: Il Superamento dell'Isolamento Depressivo</b> .....	44

7. Dall'Esperienza alla Materia: La Neuroplasticità Elettrofisiologica (EEG) .....	45
2.4 Randomized Controlled Trial sui Predittori di risposta e le modalità di trattamento ....	47
1. La Variabile Umana: L'Alleanza Terapeutica come Predittore Clinico .....	48
2. Le Scienze Computazionali: Il Linguaggio come Predittore (NLP e Machine Learning) .....	49
3. I Predittori Neurochimici e Fenomenologici: Il Glutammato e l'Evitamento .....	50
4. Ottimizzazione delle Modalità di Trattamento: L'Integrazione del Modello ACT .....	50
2.5 Metodologia di indagine bibliografica.....	52
<i>Considerazioni Finali</i> .....	55
<i>Bibliografia</i> .....	55

## Riepilogo

La presente Tesi traccia un'analisi organica e multidisciplinare del cosiddetto "Rinascimento Psichedelico", esplorando il potenziale rivoluzionario della psilocibina all'interno della moderna farmacoterapia psichiatrica. Partendo dalle radici etnobiologiche e sciamaniche di questa triptamina, la ricerca attraversa la letteratura più avanzata e i recenti Trial Clinici Randomizzati (RCT) per documentare un profondo cambio di paradigma: il passaggio da una psichiatria "sottrattiva" e palliativa, spesso limitata al contenimento dei sintomi e associata al rischio di appiattimento emotivo indotto dai classici SSRI, a una medicina "additiva" e trasformativa.

L'indagine neurobiologica evidenzia come l'agonismo della psilocibina sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> inneschi una rapida e massiccia neuroplasticità (supportata dalla via BDNF-TrkB) e una temporanea disarticolazione delle reti neurali rigidamente iperconnesse, in primis la *Default Mode Network* (DMN). Questa induzione di "entropia cerebrale" fornisce il sostrato biologico per un drammatico cambiamento psicodinamico. Abbandonando il patologico evitamento esperienziale, i pazienti affetti da Depressione Maggiore (MDD) e Depressione Resistente (TRD) riescono ad affrontare i traumi rimossi con rinnovata flessibilità, sperimentando una profonda riconnessione empatica (misurabile attraverso scale cliniche validate) e percependo il risveglio di una capacità di autoguarigione intrinseca (*inner healer*). Tuttavia, la Tesi sottolinea come la biologia non agisca in

isolamento. La psilocibina non è una cura a sé stante, ma un potente catalizzatore che apre una transitoria "finestra di plasticità". Il successo del trattamento dipende inestricabilmente dal contenitore psicoterapeutico: la costruzione di una solida alleanza terapeutica (*Set e Setting*) e l'integrazione dell'esperienza attraverso protocolli scritti standard (come il modello ACT) si rivelano i veri mediatori capaci di tradurre l'intuizione transitoria in un cambiamento comportamentale stabile. Infine, la tesi non manca di analizzare le vulnerabilità di questa frontiera clinica. Ostacoli metodologici, come la compromissione del doppio cieco (*unblinding*) che gonfia le aspettative dei pazienti, e i rischi legati alla transizione farmacologica (*tapering* dei vecchi antidepressivi), impongono alla ricerca estrema cautela. Guardando al futuro, la chiave per un'approvazione regolatoria e un impiego su larga scala risiederà nella medicina di precisione, supportata da strumenti d'avanguardia come l'Intelligenza Artificiale (NLP) per l'individuazione di marcatori linguistici predittivi, con l'obiettivo ultimo di restituire ai pazienti non solo l'assenza di sofferenza, ma un autentico senso di appartenenza alla vita.

## INTRODUZIONE

### Psilocibina: storia e aspetti etnobiologici

La psilocibina è un alcaloide indolico appartenente alla classe delle triptamine, presente in numerose specie di funghi del genere *Psilocybe* e in altri generi minori (Figura 1). La sua importanza non risiede soltanto nella struttura chimica e negli effetti farmacologici, ma soprattutto nella ricca tradizione etnobiologica che ne accompagna l'uso e nella storia della sua progressiva riscoperta scientifica in epoca moderna.

#### **Aspetti etnobiologici e tradizioni d'uso**

L'uso di Funghi psilocibinici in contesti rituali è documentato da secoli. Le prime testimonianze scritte provengono dal Codice fiorentino (1529–1579), un'opera di etnografia che descrive usi e costumi delle popolazioni mesoamericane. In tali fonti viene riportato l'impiego dei cosiddetti "teonanácatl" (letteralmente "carne degli dèi"), funghi sacri che rivestivano un ruolo centrale nelle cerimonie religiose degli Aztechi. Il consumo avveniva in contesti collettivi, spesso guidati da figure sciamaniche o sacerdotali, ed era finalizzato a

produrre stati alterati di coscienza, visioni e forme di comunicazione con il divino. Le popolazioni indigene della Sierra Mazateca, in particolare quelle insediate a Huautla de Jiménez (Oaxaca, Messico), hanno mantenuto questa tradizione fino al XX secolo. Qui i funghi venivano consumati non solo per finalità spirituali ma anche terapeutiche: gli sciamani li utilizzavano come strumento di diagnosi e guarigione, interpretando le esperienze visionarie come rivelazioni in grado di guidare interventi curativi. Questo legame tra natura, spiritualità e medicina popolare costituisce uno dei più chiari esempi di etnobiologia applicata, in cui una sostanza psicoattiva è integrata nella cultura locale come parte di un complesso sistema di significati e pratiche.

### **La riscoperta scientifica in epoca moderna**

Il contatto tra tradizioni indigene e scienza occidentale avvenne in modo emblematico nella metà del Novecento. Nel 1957 il micologo Robert Gordon Wasson, dopo aver partecipato a cerimonie mazateche guidate dalla sciamana María Sabina, rese noto in Occidente l'uso rituale di questi funghi attraverso articoli divulgativi e scientifici. Quasi in parallelo, lo svizzero Albert Hofmann (Figura 2), chimico dei laboratori Sandoz e già noto per la scoperta dell'LSD, ricevette un campione di *Psilocybe mexicana* essiccata da Huautla de Jiménez (Messico).

Hofmann sottopose il materiale a cromatografia su carta, ingerendo personalmente le diverse frazioni per testarne l'attività. Identificata la componente responsabile degli effetti psicoattivi, riuscì a isolarla, cristallizzarla e denominarla psilocibina. Nel 1958 ne chiarì la struttura chimica e sviluppò un metodo di sintesi in laboratorio, rendendo disponibile la sostanza per la ricerca sperimentale. Contestualmente venne individuata anche la psilocina, la forma defosforilata e farmacologicamente attiva, che coesiste nei funghi in quantità minori.



FIG. 1 Alcuni esempi di funghi contenenti psilocibina appartenenti ai generi *Psilocybe* e *Panaeolus*. Fonte: *iNaturalist.org*

## L'impiego terapeutico negli anni Sessanta

A seguito della scoperta, la Sandoz iniziò a distribuire psilocibina come farmaco sperimentale con il nome commerciale Indocybin™, in compresse contenenti 2 mg di principio attivo (Figura 2).

Negli anni Sessanta la sostanza fu impiegata in numerosi studi clinici preliminari. Veniva utilizzata sia come “sonda” per esplorare i meccanismi della coscienza, sia come strumento terapeutico per favorire processi di introspezione e rielaborazione psicologica.

Le applicazioni furono eterogenee: dal trattamento della depressione e dell'ansia in contesti psicoterapeutici, alla riduzione della recidiva in pazienti alcolisti, fino all'impiego in studi sulle esperienze religiose guidati da studenti di teologia. In questo periodo la psilocibina fu considerata una risorsa promettente nella nascente psichiatria biologica, in continuità con l'interesse già suscitato dall'LSD.

Tuttavia, l'ampia diffusione di un uso non controllato di sostanze psichedeliche nella controcultura giovanile degli anni Sessanta e Settanta, soprattutto negli Stati Uniti, contribuì a un radicale mutamento del quadro politico e sociale. Nel 1970, con il Controlled Substances

Act, la psilocibina venne inserita tra le sostanze di Tabella I (Schedule 1), considerate prive di uso medico riconosciuto e ad alto rischio di abuso. Questa classificazione bloccò per decenni la possibilità di ulteriori ricerche cliniche.

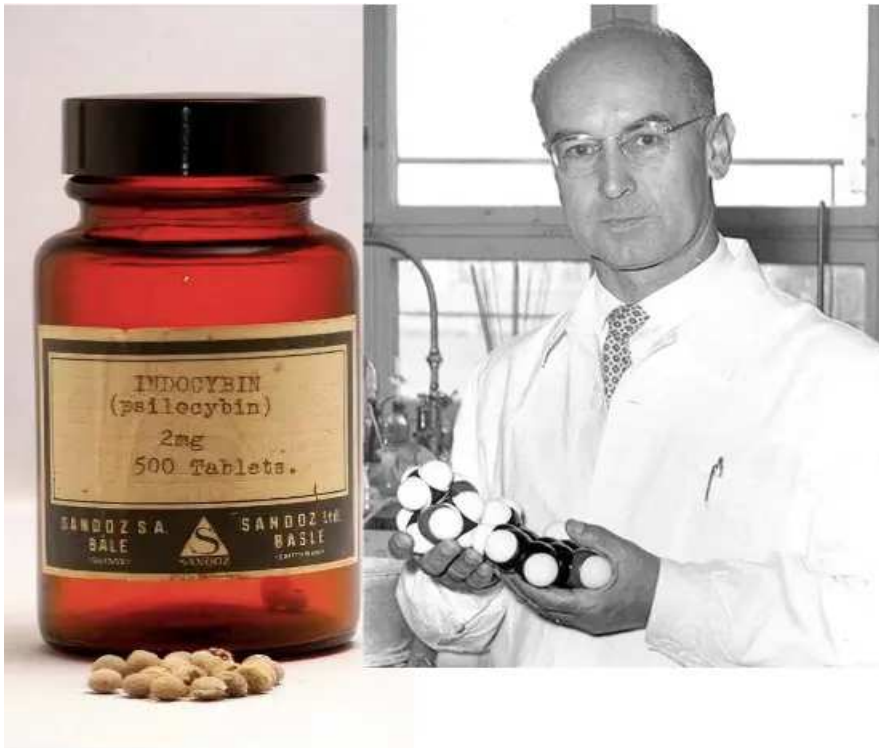


FIG. 2 *A Sinistra una confezione di Indocybin prodotta dalla Sandoz.  
A Destra il chimico Albert Hoffman.*

### **Il rinnovato interesse scientifico**

Soltanto a partire dai primi anni 2000 la psilocibina ha riacquisito centralità come oggetto di studio. Nel 2004 l'Università della California (UCLA) avviò i primi trial clinici sull'uso della psilocibina in pazienti oncologici con ansia e depressione correlate alla prospettiva di decesso. Due anni più tardi, un gruppo di ricerca della Johns Hopkins University pubblicò i risultati di uno studio che dimostrava la capacità della psilocibina di indurre esperienze "mistiche" con valore psicologico e spirituale duraturo, aprendo quella che molti studiosi hanno definito il terzo rinascimento psichedelico.

Da allora, le ricerche si sono moltiplicate: sono stati condotti studi clinici controllati che hanno confermato l'efficacia della psilocibina nella riduzione della depressione resistente ai

trattamenti convenzionali, nella gestione dell'ansia esistenziale in malattie terminali e, più recentemente, anche in disturbi come il disturbo ossessivo-compulsivo e le dipendenze. Nel 2018 la società Compass Pathways ha ottenuto dall'USFDA la designazione di "terapia rivoluzionaria" per un protocollo a base di psilocibina destinato alla depressione resistente. Solo Pochi anni prima, la Johnson & Johnson aveva ricevuto un analogo riconoscimento per un derivato della Ketamina e successivamente nel 2019 ricevette l'autorizzazione al commercio per una formulazione di spray nasale per il trattamento della Depressione Resistente, segnalando un rinnovato interesse dell'industria farmaceutica per le terapie psichedeliche. Nel 2019 l'Usona Institute ha ricevuto a sua volta lo status di breakthrough therapy per l'impiego della psilocibina nel disturbo depressivo maggiore.

## Farmacologia Preclinica: Psilocibina e Psilocina

L'analisi delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della Psilocibina (O-fosforil-4-idrossi-N, N-dimetiltriptamina) e del suo metabolita attivo, La Psilocina, viene svolto integrando dati biochimici e analisi traslazionali derivanti dai trial clinici di fase 2b.

### **1. Profilo Farmacocinetico: Metabolismo e Biodisponibilità**

La psilocibina funge da profarmaco triptaminico privo di attività intrinseca significativa. A seguito della somministrazione, il composto subisce una rapida defosforilazione enzimatica, mediata prevalentemente dalle fosfatasi alcaline e da esterasi aspecifiche, per generare la psilocina (4-OH-DMT), il ligando farmacologicamente attivo. Le evidenze farmacocinetiche (Madsen et al., 2021) dimostrano che la concentrazione plasmatica di psilocina non correla semplicemente con la fenomenologia soggettiva, ma è direttamente proporzionale all'occupazione recettoriale 5-HT<sub>2A</sub> e alle alterazioni della network integrity (integrità delle reti neurali). Questo rapporto dose-esposizione è alla base della gerarchia di efficacia osservata nei modelli di dose-risposta (Goodwin et al., 2022), dove la somministrazione singola di 25 mg ai pazienti appartenenti al relativo braccio, rappresenta

l'end-point di massima risposta farmacodinamica acuta, mentre le dosi da 10 mg e 1 mg (controllo funzionale) mostrano un'efficacia decrescente o nulla.

**Parametri chiave della trasformazione psilocibina-psilocina:**

- **Conversione Enzimatica:** Defosforilazione rapida tramite fosfatasi alcaline.
- **Biodisponibilità del Metabolita:** La psilocina attraversa la barriera emato-encefalica per agire come agonista diretto.
- **Correlazione PD/PK:** Il potenziale di legame (binding potential) del recettore 5-HT2A è predetto dai livelli plasmatici di psilocina.
- **Analisi Dose-Risposta:** 25 mg (efficacia terapeutica superiore), 10 mg (risposta parziale), 1 mg (inattivo).

**2. Farmacodinamica: Affinità Recettoriale e Target Molecolari**

L'attività terapeutica della psilocina è principalmente imputabile al suo agonismo parziale ad alta affinità sui recettori serotoninergici, con una modulazione critica del sistema glutammatergico discendente (Tabella 1).

**Tabella 1:** *effetto della Psilocibina su alcuni tipi di recettore serotoninergico*

Recettore Target	Ruolo Meccanicistico	Riferimento al Contesto
<b>5-HT2A</b>	Agonismo diretto; driver primario della modulazione del rilascio di glutammato e dell'integrazione cerebrale globale.	Mason et al. (2020); Trial COMP360
<b>5-HT (Siti multipli)</b>	Alterazione della connettività funzionale spontanea e della segregazione dei network corticali.	Daws et al. (2022)

<b>Recettori Serotoninergici Centrali</b>	Target di differenziazione rispetto all'Escitalopram (modulatore indiretto/SSRI vs agonista diretto).	Szigeti et al. (2024); Carhart-Harris et al. (2021)
---	---	---

### 3. Neurobiologia Meccanicistica: Modulazione del Glutammato e Connettività

Attraverso l'impiego di tecniche di Ultra-high field (7T) multimodal brain imaging, Mason et al. (2020) hanno identificato fluttuazioni regione-specifiche del glutammato come mediatori biochimici dell'esperienza di dissoluzione dell'ego.

#### Corteccia Prefrontale Mediale (mPFC)

I dati spettroscopici rivelano che concentrazioni elevate di glutammato nella mPFC inducono uno stato di ipereccitabilità o eccitotossicità funzionale. Tale fenomeno correla significativamente con una dissoluzione dell'ego vissuta negativamente (ansia, perdita di controllo), suggerendo che l'eccessivo drive glutammatergico frontale ostacoli l'integrità del sé.

#### Ippocampo

Nell'ippocampo, la situazione è più complessa a causa della densità dei recettori e della citoarchitettura dell'area. A livello di quest'area la ridotta concentrazione di glutammato sarebbe dovuta all'effetto di psilocibina su interneuroni gabaergici inibitori o, in alternativa, alla presenza e all'azione di psilocibina su un altro sottotipo di recettori serotoninergici (5HT1A) inibitori sul rilascio della serotonina. Anche qui l'attivazione dei recettori 5HT2A potrebbe aumentare il rilascio di glutammato, ma l'effetto è controbilanciato dalle altre azioni poco sopra descritte che prevalgono. Questo pattern biochimico è associato a una dissoluzione dell'ego vissuta positivamente, agendo probabilmente tramite un meccanismo di de-interferenza mnestica. La riduzione del rumore glutammatergico ippocampale permette una sospensione dei pattern autoriferiti, facilitando il breakthrough emotivo.

Inoltre, l'aumento di glutammato mediato dai recettori 5HT2A stimola i recettori AMPA e NMDA, favorendo il rilascio di fattori neurotrofici come il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor).

Queste dinamiche locali convergono verso una integrazione globale del cervello (Daws et al., 2022), caratterizzata da una ridotta segregazione dei circuiti neuronali gerarchici.

## 4. Effetti Comportamentali nei Roditori

### 4.1. Modelli di Effetti Psichedelici (HTR e Discriminazione)

I roditori esibiscono diverse sequele comportamentali e biochimiche in risposta alla psilocibina.

• **Head-Twitch Response (HTR):** Nei topi, la risposta di "scuotimento della testa" (HTR) è il test comportamentale di maggior valore traslazionale per caratterizzare gli effetti acuti degli psichedelici. Esiste un'alta correlazione tra la potenza della HTR indotta e la potenza di indurre effetti soggettivi negli esseri umani. È mediata specificamente dall'attivazione dei 5HT<sub>2A</sub>R nei neuroni piramidali della corteccia frontale (Figura 3).

• **Test di Discriminazione dei Farmaci:** Questo paradigma valuta gli effetti enterocettivi del farmaco. I composti psichedelici mostrano la capacità di sostituirsi all'LSD in questo test, e questa efficacia è fortemente associata all'attivazione dei 5HT<sub>2A</sub>R.

### 4.2. Comportamenti Ripetitivi e Funzioni Sensomotorie

- La psilocibina riduce la compulsività nel test di seppellimento delle biglie (marble-burying test).
- Gli agonisti 5HT<sub>2A</sub>R alterano il filtraggio delle informazioni sensoriali. La psilocina ha mostrato di alterare l'inibizione prepulso (PPI) in modo acuto e specifico per sesso (solo nei ratti maschi), apparentemente attraverso un meccanismo dipendente dal 5HT<sub>2A</sub>R.

## 5. Modelli Animali di Depressione e Azione Antidepressiva

L'effetto della psilocibina è stato testato ampiamente in modelli di disperazione comportamentale (Forced Swimming Test - FST, Tail Suspension Test - TST) e anedonia. I risultati preclinici mostrano discrepanze dovute al tipo di modello animale utilizzato (Tabella 2).

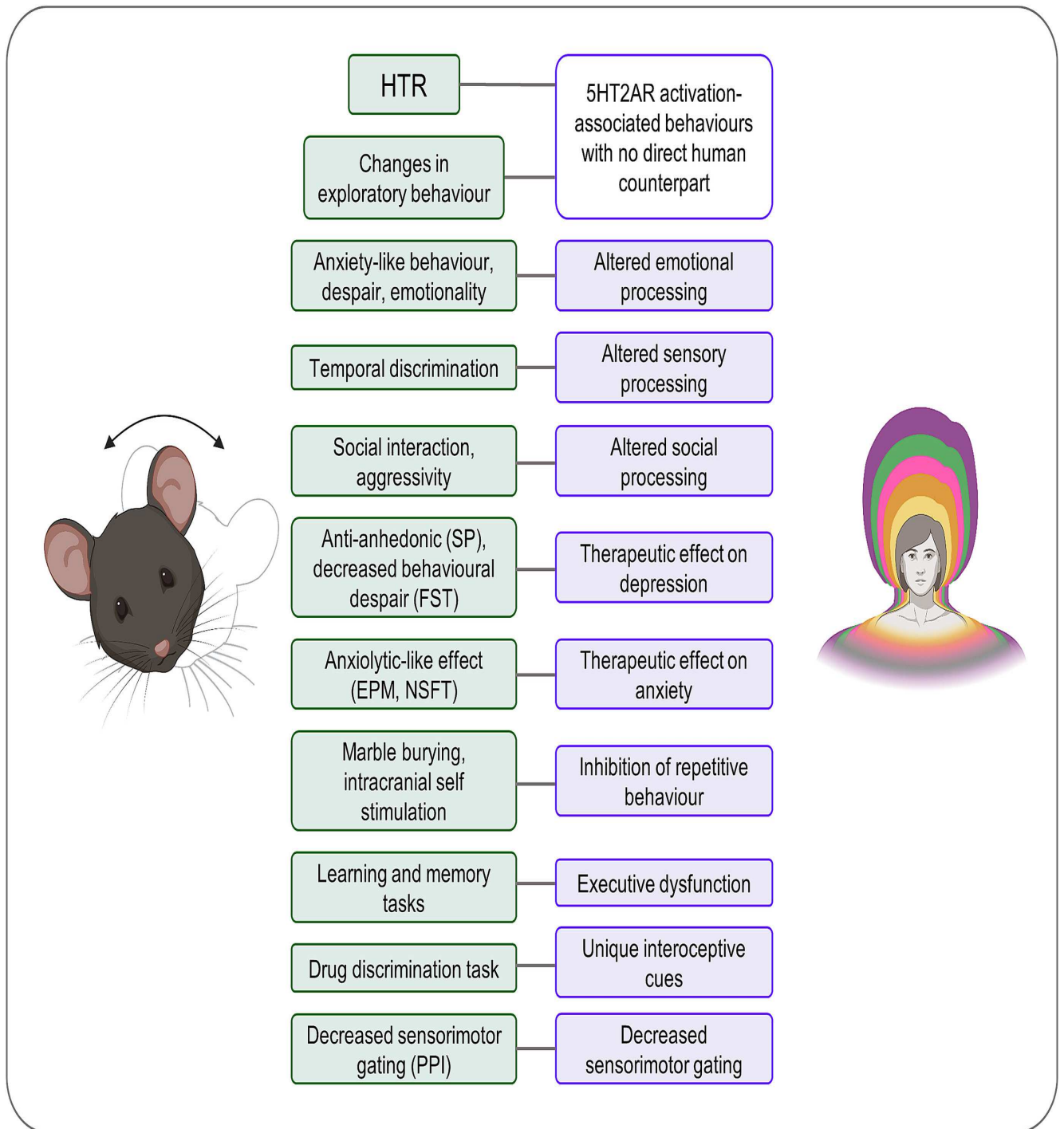


FIG. 3 Alcuni esempi di effetti indotti dalla Psilocibina sugli esseri Umani e i loro equivalenti nei Roditori.

## 5.1. Tabella Riassuntiva: Effetti della psilocibina nei Modelli di Depressione animale

Riferimento	Modello Animale	Specie/Ceppo	Dose Psilocibina	Parametri Valutati (Risultato e Tempistiche)	Ruolo del 5HT2AR
Jefsen et al. (2019)	Modello Genetico	Ratto (FSL)	2 - 10 mg/kg (i.p.)	FST: Nessun effetto a +4h, +24h, +8 giorni.	Non valutato
Hibicke et al. (2020)	Modello Genetico	Ratto (Wistar-Kyoto)	1 mg/kg (i.p.)	FST: Effetto positivo a +7, +14, +21, +28, +35 giorni. Nessun effetto a +41 giorni.	Non valutato
Magdalena et al. (2024)	Modello Genetico	Ratto (Wistar-Kyoto)	0.3 mg/kg (i.p.)	FST: Effetto positivo a +9 giorni. Nessun effetto a +23 giorni.	Non valutato
Hibicke et al. (2023)	Stress Cronico (aCRS, 14 giorni)	Ratto	1 mg/kg (i.p.) al giorno 21	FST: Effetto positivo a +36 giorni.	Non valutato
Hesselgrave et al. (2021)	Stress Multimodale Cronico (CMMS, 14 giorni)	Topo (C57BL/6J)	1 mg/kg (i.p.) al giorno 18	SP (Preferenza Saccarosio): Effetto positivo a +1 giorno.	Indipendente (il blocco con Ketanserina non ha fermato l'effetto)
Cameron et al. (2023)	Corticosteron e Cronico (10 giorni)	Topo (C57BL/6J e 129S6/SvEv)	10 mg/kg (i.p.) al giorno 13	SP: Effetto positivo a +1 giorno.	Dipendente (nessun effetto nei topi 5HT2AR KO)
Sekssaoui et al. (2024)	Disperazione Cronica (5 giorni)	Topo (C57BL/6J)	1 mg/kg (i.p.) al giorno 7	NSFT (+2 gg): Effetto positivo. SP (+11 gg): Effetto positivo. FST (+15 gg): Effetto positivo.	Indipendente (effetto mantenuto nei topi 5HT2AR KO)

**Tabella 2:** *Efficacia Antidepressiva e Ruolo Recettoriale (5-HT<sub>2A</sub>) nei Roditori*

Legenda:

- 5HT<sub>2A</sub>R: 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor.
- aCRS: Accelerated Chronic Restraint Stress.
- CMMS: Chronic Multimodal Stress.
- FSL: Flinders Sensitive Line.
- FST: Forced Swim Test.
- i.p: somministrazione intraperitoneale.
- KO: Knockout.
- NSFT: Novelty-Suppressed Feeding Test.
- SP: Sucrose Preference.

## 5.2. Il Dibattito sul Ruolo del 5HT2AR

C'è un dibattito in corso sui meccanismi che mediano l'effetto antidepressivo a lungo termine e la necessità dell'esperienza psicoattiva acuta:

- **Azione Dipendente:** Cameron e colleghi (2023) hanno dimostrato che la psilocibina ha ripristinato la preferenza per il saccarosio nei topi wild-type, ma non nei topi knock-out (KO) per il 5HT2AR, suggerendo un meccanismo anti-anedonico dipendente dal recettore.
- **Azione Indipendente:** Sekssaoui e colleghi (2024) hanno dimostrato che la psilocibina mantiene i suoi effetti antidepressivi e ansiolitici anche nei topi 5HT2AR KO.
- **Altri Recettori Coinvolti:** Dati recentissimi indicano che il recettore inibitorio 5HT1BR potrebbe essere coinvolto negli effetti comportamentali persistenti della psilocibina. Anche il recettore 5HT7R è stato proposto come potenziale bersaglio.

## 6. Neuroplasticità come Meccanismo a Lungo Termine

Una delle teorie principali per spiegare gli effetti duraturi degli psichedelici li classifica come "psicoplastogeni", sostanze in grado di stimolare rapidamente un periodo di aumentata neuroplasticità.

Questa finestra di neuroplasticità consentirebbe agli stimoli successivi di rimodellare i circuiti neurali, producendo cambiamenti duraturi nel comportamento. Le evidenze precliniche supportano ampiamente questa teoria:

Studi in vitro hanno rivelato che la psilocibina favorisce la formazione e la stabilizzazione delle spine dendritiche nelle colture neuronali e aumenta la plasticità neurale attraverso la modulazione allosterica del recettore TrkB da parte del BDNF endogeno.

Studi in vivo con microscopia a due fotoni hanno riportato un aumento della formazione di spine corticali e una maggiore densità delle spine che dura fino a un mese.

La psilocibina determina un aumento della densità presinaptica nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, inoltre, aumenta la forza sinaptica di quest'ultimo misurata dal rapporto AMPA/NMDA nei neuroni piramidali CA1 nei topi.

## 7. Indicatori di Efficacia e Scale di Valutazione

La validazione dell'efficacia clinica e preclinica si basa su metriche standardizzate per la quantificazione della gravità depressiva (baseline vs follow-up) di seguito brevemente riassunte.

- **MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale):** Scala di valutazione clinica standardizzata. Il punteggio totale si basa sui seguenti dieci parametri:

1. Tristezza manifesta
2. Tristezza riferita
3. Tensione interna
4. Riduzione del sonno
5. Riduzione dell'appetito
6. Difficoltà di concentrazione
7. Stanchezza
8. Incapacità di provare sensazioni
9. Pensieri pessimistici
10. Idee di suicidio

Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio da 0 a 6, per un totale di 60.

. **Risposta:** Riduzione del punteggio MADRS maggiore o uguale del 50% rispetto al baseline.

. **Remissione:** Punteggio MADRS totale minore o uguale a 10.

- **QIDS-SR-16:** Strumento di autovalutazione (self-report) a 16 item, fondamentale per integrare la prospettiva soggettiva del paziente rispetto alla valutazione oggettiva del clinico (MADRS).

- **WCS (Watts Connectedness Scale):** Indice tridimensionale della connessione (Sé, Altri, Mondo). Utilizzato come predittore del successo terapeutico a lungo termine e della qualità della remissione psicologica.

# Capitolo 1

## Nuovi impieghi clinici della psilocibina:

### 1.1 Contesto degli psichedelici nella farmacoterapia delle malattie psichiatriche

L'integrazione degli psichedelici all'interno della farmacoterapia psichiatrica è divenuta, al giorno d'oggi sempre più attuata, in relazione all'innovatività che la accompagna (Adebo et al., 2025). Definizioni come “Rinascimento psichedelico” o “seconda ondata” sono sempre più utilizzate. Questo rinnovato interesse nasce dalla sempre più urgente necessità di nuove alternative e opzioni terapeutiche per il trattamento di disturbi come la Depressione Maggiore (MDD) e la depressione resistente al trattamento (TRD), che colpiscono ogni anno diverse centinaia di milioni di persone nel mondo, delle quali un terzo non risponde più ai trattamenti convenzionali (Erkizia-Santamaría et al., 2025).

**Limiti dei trattamenti tradizionali in relazione a quelli psichedelici.** Gli attuali farmaci antidepressivi considerati tradizionali, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della Serotonina (SSRI) spesso richiedono diverse settimane o addirittura mesi per manifestare la loro efficacia, e agiscono principalmente andando a modulare i livelli di neurotrasmettitori monoaminergici. Al contrario gli psichedelici vengono studiati per la loro capacità di generare effetti quanto più rapidi e duraturi, in grado di insorgere in poche ore o giorni e solo dopo una o due somministrazioni (Acero et al., 2025). Altra differenza di notevole importanza tra le due classi è che in genere i farmaci tradizionali tendono spesso a provocare il cosiddetto “appiattimento emotivo”, condizione in cui il paziente vede ristretta la propria gamma emotiva dopo il trattamento farmacologico. A differenza degli psichedelici, che riducono il cosiddetto “evitamento esperienziale” forzando dunque il paziente ad affrontare ed elaborare emozioni represses o particolarmente complesse (Zeifman et al., 2023). Questo tipo di meccanismo scongiura l'appiattimento emotivo e allo stesso tempo promuove un nuovo senso di connessione, misurato a livello clinico tramite la scala Watts (Watts et al., 2022). Questo nuovo senso di connessione si può interpretare come una riconnessione con il proprio Sé, con gli altri e con l'ambiente circostante. Negli studi comparativi tra farmaci tradizionali e psichedelici, la Psilocibina ha dimostrato migliori e maggiori capacità di aumentare l'empatia

emotiva andando di conseguenza a ridurre i tempi di remissione del paziente (Jungwirth et al., 2024; Carhart-Harris et al., 2021).

**Meccanismi d'azione farmacologici.** Le principali sostanze attualmente in fase di studio includono la psilocibina, l'LSD, la dimetiltriptamina (DMT, contenuta nell'ayahuasca) e la 5-metossi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).

- **Target Molecolare:** La maggior parte di questi composti va ad agire come agonista dei recettori della serotonina 5-HT<sub>2A</sub> con conseguente impatto a cascata sistemico (Acero et al., 2025).
- **Neuroplasticità:** Attualmente gli psichedelici vengono definiti "psicoplastogeni" poiché sono in grado di stimolare rapidamente la formazione di nuove spine dendritiche e di connessioni sinaptiche (Skosnik et al., 2023). L'attivazione dei recettori serotoninergici stimola il rilascio di Glutammato, neurotrasmettitore le cui alterazioni a livello della corteccia prefrontale mediale e dell'ippocampo sono correlate alla "dissoluzione dell'ego" (Mason et al., 2020). Contestualmente viene attivata la via di segnalazione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) e del recettore TrkB. Questo rapido meccanismo di sinaptogenesi e spinogenesi è condiviso in parte con altri antidepressivi rapidi come, ad esempio, la Ketamina (Park et al., 2025).
- **Dinamiche Cerebrali:** A livello della rete neurale, vanno a ridurre la connettività interna della "Default Mode Network" (DMN), che negli stati depressivi risulta iperattiva, provocando la costrizione del paziente in uno stato di ruminazione del passato e di autocritica. Dalle indagini condotte tramite Risonanza magnetica funzionale ed elettroencefalogramma è emerso che gli psichedelici sono in grado di allentare questa rete temporaneamente, inducendo uno stato di elevata "entropia cerebrale". A questa fase acuta segue un aumento dell'integrazione globale a livello sub-acuto: aree del cervello che abitualmente operano in moduli separati iniziano a comunicare tra loro, favorendo una flessibilità cognitiva duratura (Daws et al., 2022).

**Modello terapeutico** Al contrario dell'approccio terapeutico convenzionale dei farmaci tradizionali, che viene inteso come assunzione singola del farmaco, la Farmacoterapia a base di psichedelici nel contesto psichiatrico si avvale di una terapia assistita. Questo tipo di terapia segue generalmente un modello a tre fasi (Sloshower et al., 2023):

1. **Preparazione (Set):** vengono eseguite diverse sessioni per instaurare fiducia tra il paziente e il terapeuta al fine di stabilire quelle che sono le intenzioni e le finalità del trattamento

(Breeksema et al., 2024). La fiducia instaurata diventa in questo modo uno dei maggiori predittori per l'esito clinico della terapia (Levin et al., 2024).

2. **Somministrazione (Setting):** le sessioni di dosaggio e dispensazione vengono eseguite in un ambiente fortemente controllato, spesso associato all'uso di mascherine e musica rilassante per il paziente. È proprio durante questa fase che i pazienti sono in grado di sperimentare l'attivazione di quello che viene chiamato "Inner healer", ovvero il guaritore interno (Peill et al., 2024). Vale a dire una percezione della capacità intrinseca di riparare la propria psiche.
3. **Integrazione:** Le successive sessioni vengono utilizzate per l'elaborazione dell'esperienza soggettiva del paziente e per tradurre gli "insight", cioè le intuizioni e la consapevolezza dei propri sentimenti, emozioni e comportamenti, in cambiamenti del comportamento che perdurino nel tempo (Sloshower et al., 2024).

**Applicazioni terapeutiche** La patologia principalmente studiata per l'utilizzo di psichedelici è senza dubbio la Depressione. Ciononostante, questi ultimi dimostrano un potenziale terapeutico anche per una vasta gamma di disturbi:

- **Disturbi dell'umore:** MDD, TRD, ansia legata alle malattie terminali.
- **Dipendenze:** alcolismo e dipendenza da nicotina.
- **Altri disturbi:** PTSD, DOC, anoressia nervosa.

**Stato regolatorio** Nonostante le difficoltà a livello regolatorio, agenzie come FDA ed EMA stanno attualmente rivedendo i loro protocolli per facilitare lo sviluppo e la distribuzione di farmaci a base di psichedelici (Silva et al., 2025). In diversi casi la Psilocibina è stata designata come "Breakthrough Therapy", ovvero Terapia Rivoluzionaria per la TRD e la MDD accelerando così l'intero iter burocratico (Johnson & Johnson, 2019; Compass Pathways, 2018; Usona Institute, 2019).

**Limiti e Sicurezza** Questo nuovo "Rinascimento Psichedelico" presenta la necessità di confrontarsi con gli ostacoli metodologici e di sicurezza che in passato hanno causato l'arresto dello studio di queste sostanze. I problemi sono diversi e di diversa natura:

- **Le problematiche dello studio in cieco e le false aspettative:** diventa molto difficoltoso mantenere il cieco durante i trial clinici randomizzati in relazione al fatto che gli effetti di dosaggi come 25mg di psilocibina manifestano effetti molto riconoscibili. Con questa evidenza la comunità si chiede quanto della risposta farmacologica sia effettivamente merito

del dosaggio e quanta sia merito della suggestione e delle aspettative di pazienti psicologicamente stremati e speranzosi di trovare finalmente una “nuova” cura (Szigeti et al., 2024).

- **Gestione terapeutica e farmacologica:** Per la maggior parte dei pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD), iniziare un percorso farmacologico con gli psichedelici richiede spesso la sospensione della terapia a base di antidepressivi precedentemente in corso perché questi ultimi possono interferire con i recettori 5-HT<sub>2A</sub> andando a diminuire l'efficacia del trattamento. Durante la fase di transizione da antidepressivi a psichedelici il paziente rimane dunque scoperto, questa condizione lo espone a potenziali ricadute depressive o sintomi da sospensione della terapia come: vertigini, stanchezza, dolori muscolari, ansia, irritabilità, sbalzi d'umore improvvisi e insonnia (Marwood et al., 2024).
- **Predittori:** per cercare di ridurre al minimo tutti i rischi collegati allo studio di queste sostanze, i ricercatori stanno iniziando ad usare diversi algoritmi di intelligenza artificiale usando come base le registrazioni delle sessioni post-dosaggio. L'obiettivo è quello di evidenziare marcatori precoci in grado di dare una previsione sulla costanza del paziente nel mantenere la remissione nel lungo termine (Dougherty et al., 2023).

## 1.2 Gli impieghi studiati nel caso della psilocibina:

Nell'attuale panorama clinico la Psilocibina risulta attualmente lo psichedelico maggiormente studiato. I risultati più promettenti arrivano dall'applicazione nel trattamento di disturbi dell'umore, tuttavia la ricerca da ampio spazio all'utilizzo della psilocibina anche per il trattamento di altri disturbi neuropsichiatrici, facendo affidamento sulle capacità neuroplastogene della molecola (Acero et al., 2025). Il campo di maggiore applicazione è sicuramente quello riguardante il trattamento dei disturbi legati alla depressione, dove in diverse occasioni la Psilocibina ha ottenuto lo stato di “breakthrough therapy” da parte dell'FDA (Johnson & Johnson, 2019; Compass Pathways, 2018; Usona Institute, 2019). I disturbi maggiori sono:

- **Depressione Maggiore (MDD):** sono stati eseguiti per questo tipo di condizione diversi trial clinici randomizzati (Carhart-Harris et al., 2021) attuando un paragone con il più comune e conosciuto Escitalopram, come antidepressivo SSRI per il trattamento degli stati depressivi, d'ansia, attacchi di panico, ansia sociale e DOC. I risultati hanno dimostrato la

miglior efficacia della Psilocibina soprattutto grazie alla plasticità neurale e al conseguente aumento di flessibilità psicologica e di empatia emotiva (Jungwirth et al., 2024; Breeksema et al., 2024; Zeifman et al., 2023).

- **Depressione Resistente al Trattamento (TRD):** la psilocibina in questo caso è stata studiata per i pazienti che non rispondono più alle convenzionali terapie antidepressive. L'attuale studio di fase IIb, il più grande condotto fino ad ora (Goodwin et al., 2022), ha confermato che una singola dose da 25mg di Psilocibina, in associazione con una forte alleanza terapeutica tra il paziente e il terapeuta, atta a sconfiggere la rassegnazione e la scarsa fiducia nel sistema sanitario e nella medicina, può portare ad una remissione più o meno rapida in un buon numero di pazienti.
- **Depressione e ansia nei malati oncologici:** molti studi sono nati anche con l'obiettivo di mitigare quelli che sono i disagi psicologici ed esistenziali che si manifestano in pazienti oncologici terminali o in stadio avanzato. La Psilocibina ha dimostrato di essere un ottimo aiuto per alleviare l'angoscia legata alla fine della vita e per lo sviluppo dell'accettazione di essa, anche dopo una singola somministrazione (Lowe et al., 2021).

Il secondo campo di utilizzo studiato riguarda le diverse dipendenze, dove la Psilocibina interviene nei circuiti cerebrali legati al Craving:

- **Alcolismo:** le recenti sperimentazioni (Pagni et al., 2024), cioè trial in doppio cieco con controllo tramite placebo attivo, hanno dimostrato una riduzione del consumo pesante di alcol. La caratteristica emersa tramite lo studio è la capacità della psilocibina di indurre cambiamenti multidimensionali nei pazienti, riducendo il nevroticismo associato al craving e favorendo l'estroversione, l'amicalità e l'apertura mentale.
- **Dipendenza da Nicotina:** gli studi condotti (Lowe et al., 2021) mostrano un successo nel favorire la riduzione dei tassi di astinenza da nicotina dopo il trattamento con psilocibina, nettamente superiori ai convenzionali trattamenti con cerotti alla nicotina o alle terapie cognitivo-comportamentali standard.

Le condizioni d'ansia o di trauma mostrano un ennesimo successo delle applicazioni terapeutiche della Psilocibina, come dimostrato negli studi su:

- **Disturbo da stress Post-Traumatico (PTSD):** al contrario dei trattamenti standard che rischiano una ricaduta traumatica del paziente, l'assunzione di psilocibina in ambiente controllato (setting) permette ai soggetti un accesso e una rielaborazione delle memorie traumatiche in sicurezza, andando a modulare e disattivare l'iperreattività dell'amigdala,

promuovendo di conseguenza una integrazione del trauma molto più efficace (Acero et al., 2025).

- **Burnout e depressione post-pandemia:** un recente studio randomizzato (Back et al., 2024) ha testato l'efficacia della psilocibina negli operatori sanitari in prima linea durante l'emergenza covid del 2019/2020. Il confronto tra psilocibina e niacina, adoperata come controllo attivo, ha dimostrato riduzioni dei sintomi da depressione e del burnout occupazionale. Lo studio ha permesso ai soggetti l'elaborazione del lutto e dei sensi di colpa conseguiti durante l'emergenza.

La capacità della psilocibina di risolvere modelli di pensiero rigidi e le sue inaspettate proprietà fisiologiche, la rendono una appetibile candidata per patologie caratterizzate da una rigidità cognitiva molto marcata, come ad esempio:

- **Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC):** studi pilota (Park et al., 2025; Lowe et al., 2021; Silva et al., 2025) hanno analizzato l'efficacia e il profilo di sicurezza della Psilocibina nel ridurre i sintomi ossessivi compulsivi caratteristici del DOC, ottenendo come risultato una significativa riduzione dei punteggi di gravità che persistono oltre l'emivita del farmaco standard nel corpo del paziente.
- **Anoressia nervosa:** Si ipotizza dai recenti studi (Park et al., 2025; Lowe et al., 2021; Silva et al., 2025) che l'esperienza di "dissoluzione dell'ego" e la migliorata flessibilità cognitiva, provocate dalla psilocibina possano influenzare e aiutare nella riduzione o cancellazione di quell'immagine sbagliata del proprio corpo che porta a regole alimentari sbagliate e al disturbo finale.
- **Dolore cronico e neuropatico:** gli studi stanno sondando le capacità analgesiche della psilocibina in condizioni di dolore persistente, incluso quello da arto fantasma e la fibromialgia. Si stanno raccogliendo, dagli stessi studi, una serie di dati sul Microdosing, ovvero l'assunzione di dosi sub-percettive, che secondo i dati raccolti sarebbero in grado di migliorare il livello del sonno e la percezione del dolore senza però indurre stati di coscienza alterata nei pazienti.
- **Morbo di Parkinson:** Trial clinici (Lowe et al., 2021) affrontano il morbo di Parkinson su due fronti. Da una parte si cerca di trattare la depressione associata alla malattia. Dall'altra si cerca di capire se la stimolazione della plasticità sinaptica indotta dalla psilocibina possa in qualche modo fornire una qualche forma di neuroprotezione o di miglioramento nei sintomi legati alla rigidità cognitiva.

Diseased State/Condition	
1.	Alcohol dependence
2.	Stimulant dependence
3.	Cocaine addiction
4.	Tobacco addiction
5.	Nicotine addiction
6.	Opioid addiction
7.	Cannabis dependence
	Anxiety disorders such as:
	i. Post-traumatic stress disorder (PTSD),
	ii. Generalized anxiety disorder (GAD),
8.	iii. Obsessive-compulsive disorder (OCD)
	iv. Advanced-stage cancer-related anxiety
	v. Psychological distress associated with existential crisis of terminal disease
	vi. Adjustment disorder with anxiety
9.	Cancer-related depression
10.	Treatment-resistant depression
11.	Major Depressive Disorder
12.	Severe existential depression
13.	Suicidality (ideation and actual attempts)
14.	Cluster ("suicide") headaches
15.	Chronic pain
16.	Intractable phantom pain
17.	Demoralization
18.	Demoralization in older, long-term AIDS survivor men (OLTAS)
19.	Dysfunctional social cognition
20.	Maladaptive narcissism
21.	Borderline Personality Disorder (BPD)
22.	Narcissistic Personality Disorder (NPD)
23.	Epilepsy
24.	Psychopathy
25.	Emotional dysregulation and violence against one's partner
26.	Inflammation

**TAB 3.** *Potenziale spettro terapeutico della terapia assistita con psilocibina*

## Capitolo 2

### Gli studi clinici sulla psilocibina nella depressione:

#### 2.1 Introduzione agli studi clinici sugli psichedelici nei documenti di FDA ed EMA

##### **L'ingresso degli Psichedelici nella Farmacoterapia: Un Nuovo Paradigma Clinico e Regolatorio**

L'introduzione delle sostanze psichedeliche all'interno della ricerca clinica strettamente regolamentata non è un semplice aggiornamento dei manuali di psicofarmacologia. Rappresenta, piuttosto, una vera e propria frattura rispetto alla psichiatria tradizionale. Dopo un silenzio investigativo durato decenni dovuto alle rigide politiche proibizioniste inaugurate negli anni Settanta (Adebo et al., 2025) la cosiddetta "seconda ondata" di studi clinici ha riaperto un dibattito scientifico di enorme rilevanza.

Oggi, agenzie governative di peso globale come la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'European Medicines Agency (EMA) si trovano di fronte a un compito arduo: aggiornare, e in certi casi riscrivere ex novo, le proprie linee guida. Il motivo di questa urgenza normativa è intrinseco alla natura stessa di queste molecole. Gli psichedelici classici, come la psilocibina, non si limitano infatti a una silenziosa e cronica interazione con i recettori neuronali. Essi inducono stati alterati di coscienza acuti, profondi e spesso trasformativi; esperienze che richiedono, per essere sicure ed efficaci, un contesto psicoterapeutico rigorosamente strutturato. È in questo contesto che la ricerca sta compiendo un rapido balzo in avanti, passando da piccoli studi pilota esplorativi a vasti trial multicentrici di Fase IIb e Fase III, con l'obiettivo ultimo di ottenere l'autorizzazione al commercio per patologie come la depressione maggiore e quella resistente.

##### **Status Regolatorio e Meccanismi di Accelerazione**

Partendo dal panorama normativo, è evidente come gli enti regolatori abbiano ormai riconosciuto l'innegabile potenziale di queste terapie, pur tracciando un perimetro di estrema cautela metodologica. Un momento di svolta fondamentale è avvenuto quando la FDA ha concesso alla psilocibina la prestigiosa designazione di "Breakthrough Therapy" — nel 2018 per la Depressione Resistente al Trattamento (TRD) e l'anno successivo per il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD).

Non si tratta di un'approvazione formale. È uno strumento operativo che vincola l'agenzia a collaborare a stretto contatto con gli sviluppatori per accelerare le tempistiche di revisione. Questa corsia preferenziale viene concessa esclusivamente quando i dati preliminari suggeriscono che un farmaco possa surclassare le terapie esistenti su endpoint clinici critici, come la rapida remissione dell'ideazione suicidaria.

Anche in Europa le normative stanno cambiando. In risposta al fermento globale, l'EMA ha proattivamente inserito una sezione dedicata agli psichedelici nell'ultima revisione delle sue linee guida per i farmaci antidepressivi (Silva, Butlen-Ducuing et al., 2025). Questo documento risulta di fondamentale importanza per la ricerca: stabilisce infatti i paletti metodologici per l'approvazione nell'Unione Europea, imponendo standard severi sui dosaggi, sulla misurazione del follow-up a lungo termine e, tema assai dibattuto, sulla quantificazione del supporto psicologico abbinato alla somministrazione. Bisogna considerare l'importante precedente normativo tracciato dall'esketamina (Spravato). La sua approvazione ha sdoganato il concetto di "antidepressivo a meccanismo d'azione rapido" e ha gettato le basi logistiche per la somministrazione supervisionata in clinica, creando di fatto il modello su cui si reggerà l'intera impalcatura delle future terapie psichedeliche.

### **Il Nodo Metodologico: La Crisi del Doppio Cieco**

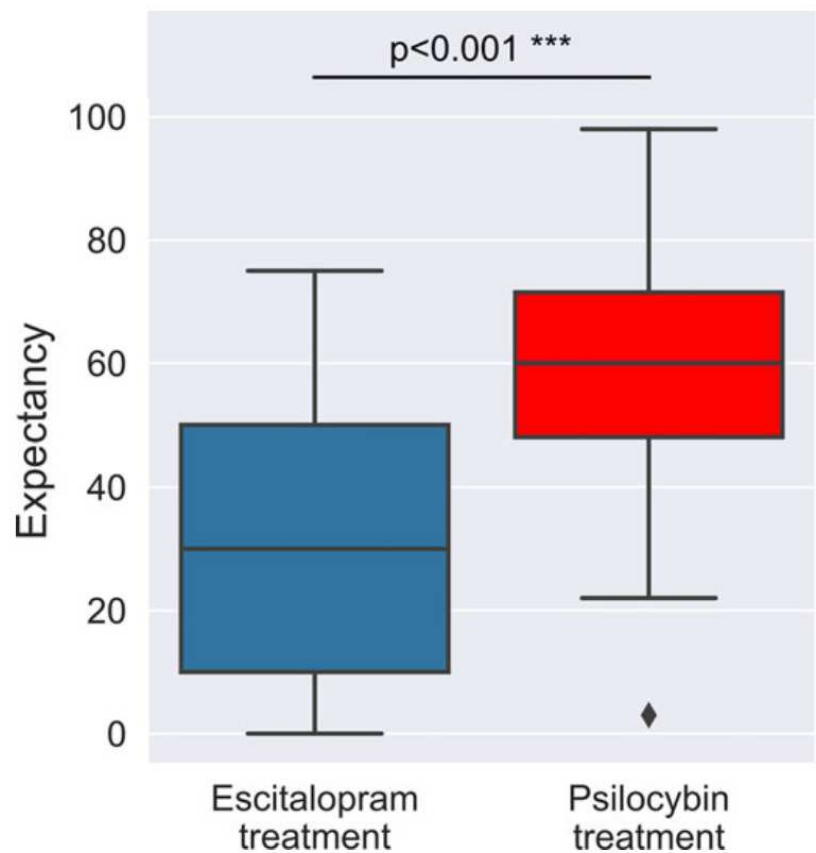
Se dal punto di vista normativo ci sono state delle aperture, sul fronte metodologico i ricercatori si scontrano con diversi ostacoli. I documenti regolatori e la letteratura critica mettono in luce come il design classico dei trial randomizzati controllati (RCT) presenti delle complicazioni in relazione agli psichedelici.

Il problema principale è il mantenimento del cosiddetto "cieco" (unblinding). Quando viene somministrata una dose terapeutica di 25 mg di psilocibina, gli effetti percettivi e psicologici sono talmente inconfondibili che nascondere ai pazienti cosa abbiano assunto diventa un'impresa titanica. Le indagini post-trial chiariscono: la quasi totalità dei partecipanti (in alcuni studi fino al 94%) e degli stessi valutatori clinici indovina correttamente il braccio di assegnazione. Come sottolineato da Szigeti e colleghi (2024), questo svela un massiccio "effetto aspettativa" (*expectancy bias*). In parole povere, la fortissima speranza di guarigione del paziente alimentata dal clamore mediatico del "rinascimento psichedelico" unita all'alta suggestionabilità indotta dal farmaco rischia di gonfiare artificialmente i tassi di risposta, rendendo complesso il confronto oggettivo con i classici SSRI come l'Escitalopram (Figura 4).

Per arginare questo bias, la scelta del comparatore (il placebo) sta evolvendo. L'uso di pillole di zucchero inerti è ormai considerato inadeguato. Si ricorre quindi a "placebo attivi" come la niacina, capace di indurre un innocuo rossore cutaneo (utilizzata, ad esempio, nel trial di Back et al. del 2024 sui medici in burnout), o la difenidramina per i suoi lievi effetti sedativi (Pagni et al., 2024). Un'altra via, esplorata nei grandi trial per la TRD (Goodwin et al., 2022), prevede l'uso di dosi sub-terapeutiche (1 mg di psilocibina) per generare una minima percezione di alterazione, salvaguardando così un briciolo di incertezza nell'assegnazione senza innescare l'esperienza mistica terapeutica.

Oltre al cieco, un'altra sfida concettuale che si propone ai regolatori è il disaccoppiamento tra farmaco e psicoterapia. Cioè quanto del miglioramento è dovuto alla neuroplasticità indotta molecularmente e quanto all'intervento del terapeuta? Mentre i ricercatori clinici (Sloshower et al., 2024) vedono la psicoterapia come un ingrediente sinergico essenziale, le agenzie del farmaco tendono a inquadrala più rigidamente come una semplice misura per mitigare il rischio psicologico durante le sessioni.

**FIG 4.** *Box plot dei punteggi di aspettativa osservati al basale. Viene mostrata una differenza sostanziale tra l'aspettativa di Escitalopram e Psilocibina con medie stimate di 54 (psilocibina) v. 28,2 (Escitalopram). Un punteggio di aspettativa di 0 per entrambi i trattamenti implicava un'aspettativa di nessun miglioramento della salute mentale, mentre un punteggio di 100 avrebbe implicato un miglioramento del 100%,*



## **L'Architettura del Trattamento: Set, Setting e Integrazione**

Proprio per gestire la potenza di queste esperienze, gli enti regolatori esigono che il contesto clinico sia minuziosamente standardizzato. Non si prescrive la pillola per assumerla a casa; si segue un percorso trifasico inscindibile basato sull'ottimizzazione del *Set* (l'assetto mentale) e del *Setting* (l'ambiente).

La prima fase è la preparazione. Durante queste sessioni preliminari, che possono durare diverse ore, i terapeuti lavorano per costruire una solida alleanza terapeutica, indicata dalla letteratura come uno dei predittori più robusti per il successo del trattamento (Levin et al., 2024). Molti di questi pazienti arrivano logorati da anni di fallimenti psichiatrici (Breeksema et al., 2024); la preparazione serve a disinnescare questa sfiducia, educando il soggetto ad accogliere l'esperienza — anche qualora diventasse spaventosa attraverso l'atto del "lasciarsi andare" (*surrender*).

Segue poi la giornata di somministrazione (il vero e proprio *Dosing*). Generalmente in una stanza che non ha nulla del freddo reparto d'ospedale, arredata piuttosto come un salotto accogliente. Qui, per le 6-8 ore di durata dell'effetto, due facilitatori specificamente formati assistono il paziente con un approccio empatico ma rigorosamente non direttivo. Ruolo importantissimo in questa fase spetta alla musica: le playlist, scientificamente validate, servono ad accompagnare l'individuo lungo la parabola farmacologica, facilitando spesso l'emergere di quello che la letteratura definisce come *inner healer* o "guaritore interno" (Peill et al., 2024).

Infine, l'integrazione. Nei giorni e nelle settimane successive, il paziente torna in clinica per tradurre le profonde, e a volte caotiche, intuizioni vissute durante il picco in cambiamenti comportamentali stabili. Non è raro che in queste sedute vengano impiegati modelli strutturati come la Terapia di Accettazione e Impegno (ACT), mirati a disarticolare le rigidità cognitive tipiche della depressione.

## **Un Profilo di Sicurezza Complesso**

Infine, bisogna affrontare la questione della sicurezza. La potenza di queste terapie richiede paletti di eleggibilità rigorosissimi. Dal punto di vista fisico, la psilocibina ha una spiccata attività simpaticomimetica. Poiché provoca aumenti transitori della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, i protocolli impongono un monitoraggio strumentale continuo, escludendo a priori soggetti con patologie cardiovascolari severe o non compensate (Vinarcsik et al., 2025).

Sul fronte psichiatrico, la vigilanza è altrettanto serrata. Trattando popolazioni fragili, il rischio di fluttuazioni emotive post-sessione è reale. Per questo motivo, l'uso di scale validate come la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* è tassativo in ogni fase della sperimentazione (Marwood et al., 2024). Inoltre, viene applicato un criterio di esclusione categorico: chiunque abbia una storia personale o familiare, persino di secondo grado, legata a schizofrenia o disturbo bipolare viene escluso dai trial, a causa del rischio concreto che l'intensa stimolazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> possa scatenare episodi psicotici o maniacali.

Vi è in fine un ulteriore e delicatissimo ostacolo clinico: la sospensione dei farmaci preesistenti (tapering). Mantenere in circolo i classici SSRI attutirebbe l'effetto dello psichedelico; di conseguenza, ai pazienti viene chiesto di scalare gradualmente i loro vecchi antidepressivi. Questa finestra temporale di "washout" è uno dei momenti di massima vulnerabilità clinica, esponendo il paziente al rischio di severe sindromi da sospensione ancor prima di aver iniziato la terapia sperimentale.

## 2.2 Trial Randomizzati Controllati sulla Psilocibina e lo stato di Depressione

Analizzando con la lente d'ingrandimento la letteratura clinica e i trial multicentrici più rilevanti condotti sul Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) e sulla Depressione Resistente al Trattamento (TRD), si può visualizzare un panorama di dati estremamente stratificato e denso di sfumature. È un quadro che non si limita a proporre una nuova molecola, ma che sfida l'intera architettura dei modelli tradizionali della psicofarmacologia, imponendo di ridefinire radicalmente i concetti stessi di efficacia, latenza d'azione, remissione e benessere a lungo termine.

### **Confronto Diretto tra Psilocibina ed Escitalopram nel Disturbo Depressivo Maggiore**

Uno degli snodi cruciali e storicamente più rilevanti nel percorso sperimentale è senza dubbio il trial di fase 2, randomizzato e in doppio cieco, pubblicato dal gruppo di ricerca dell'Imperial College di Londra guidato da Carhart-Harris e colleghi (2021) sulle pagine del *New England Journal of Medicine*. Questo studio ha avuto l'innegabile merito di far scendere la psilocibina nell'arena clinica per un confronto diretto, con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) di diffusissima prescrizione e comprovata efficacia: l'Escitalopram.

L'architettura dello studio era complessa e ambiziosa: 59 pazienti adulti, affetti da MDD di grado valutato da moderato a severo, sono stati arruolati e suddivisi rigorosamente in due bracci di trattamento, per poi essere osservati per un periodo critico di sei settimane. Per tentare di preservare il "cieco", i ricercatori hanno ideato un design a doppio mascheramento (*double-dummy*). I soggetti assegnati al braccio "psilocibina" hanno ricevuto due somministrazioni di una dose elevata e marcatamente psicoattiva (25 mg) a distanza di tre settimane l'una dall'altra, accompagnate dall'assunzione quotidiana, per tutte le sei settimane, di una capsula placebo (una pillola inerte volta a mimare la routine dell'antidepressivo classico). Parallelamente, il gruppo di controllo attivo ha ricevuto due somministrazioni di una dose sub-terapeutica di psilocibina (appena 1 mg, una quantità sufficiente a generare una minima e transitoria sensazione fisica per confondere le aspettative, ma del tutto priva del potente effetto psichedelico e neuroplastico) combinate con l'assunzione quotidiana di escitalopram, titolato gradualmente da 10 mg fino a 20 mg al giorno.

I dati quantitativi emersi da questo confronto richiedono una lettura profondamente analitica. L'endpoint primario, ovvero il metro di giudizio principale stabilito a priori dal protocollo, era la variazione del punteggio sulla scala clinica auto-somministrata QIDS-SR-16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report) al termine delle sei settimane di osservazione. Ebbene, sebbene entrambi i gruppi abbiano registrato cali notevoli e clinicamente significativi nella gravità dei sintomi, l'analisi statistica sull'endpoint primario non ha raggiunto la soglia di superiorità assoluta per la psilocibina. Nello specifico, si è osservata una differenza media tra i due gruppi di -2.0 punti a favore della molecola psichedelica, un dato clinicamente incoraggiante ma associato a un intervallo di confidenza (dal -5.0 al +0.9) che non permetteva di escludere lo zero secondo i rigidi e penalizzanti parametri della significatività statistica primaria. In termini strettamente formali, il trial non ha potuto dichiarare la superiorità della psilocibina sull'escitalopram per quell'unica metrica.

Eppure, l'orizzonte clinico muta radicalmente se spostiamo lo sguardo sulle metriche secondarie, quelle che esplorano non solo la mera assenza dei sintomi di malattia, ma l'effettiva comparsa di un ritrovato stato di vitalità. I tassi di risposta clinica (definiti standard come il dimezzamento, pari o superiore al 50%, della sintomatologia depressiva) e i tassi di remissione (la quasi totale assenza di malattia) hanno mostrato una marcata e profonda asimmetria a netto favore della psilocibina. Ancora più rivelatore, e forse filosoficamente centrale per la psichiatria del futuro, è stato il distacco registrato sulla scala WEMWBS (Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale). Questo strumento non misura quanto il paziente stia "meno male", ma quantifica il benessere psicologico in senso positivo, relazionale e vitale. Su questo fronte, i pazienti trattati con psilocibina (25 mg) hanno

riportato un rifiorire del benessere significativamente superiore rispetto a quelli trattati con la terapia cronica di escitalopram.

Questo specifico dato oggettivo va a corroborare un'ipotesi clinica dibattuta da anni: gli SSRI tendono ad attenuare il dolore attraverso una sorta di "anestesia" o appiattimento emotivo (emotional blunting), silenziando i picchi di disperazione ma smorzando parallelamente la gioia; la psilocibina, di contro, sembra operare smantellando l'apatia e promuovendo una riconnessione viva, attiva e talvolta persino dolorosa ma intimamente catartica, con il proprio panorama emotivo e relazionale.

### **I Correlati Neurobiologici: fMRI e la Ristrutturazione delle Reti Neurali**

A dare una solidità neurobiologica incontrovertibile a queste misurazioni psicometriche sono giunti i dati di neuroimaging strutturale e funzionale. Le sofisticate analisi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) condotte sulla medesima coorte di pazienti del trial (Daws et al., 2022) hanno fornito una panoramica di cosa accade fisicamente nell'architettura del cervello.

I ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione acuta di 25 mg di psilocibina induce una rapida, massiccia e profonda disarticolazione della Default Mode Network (DMN). La DMN è quella complessa rete neurale (che coinvolge la corteccia cingolata posteriore, la corteccia prefrontale mediale e il lobo parietale inferiore) che, nei pazienti gravemente depressi, agisce come una sorta di "pilota automatico" patologicamente iperattivo, ritenuto il substrato biologico della ruminazione incessante, dell'autocritica e dell'isolamento egocentrico. A questa temporanea ma totale destrutturazione in fase acuta segue, a livello sub-acuto (nei giorni e nelle settimane successive), un persistente e misurabile aumento dell'integrazione globale del cervello.

In termini neurofisiologici più semplici: aree corticali e subcorticali che, nella morsa della depressione, risultano rigidamente segregate e incapaci di comunicare (i cosiddetti "silos" neurali), ricominciano a dialogare, scambiarsi informazioni e sincronizzarsi in modo flessibile. Il cervello depresso è un cervello "ordinato" ma bloccato in percorsi rigidi; la psilocibina fornisce una dose di "entropia" che permette al sistema di riorganizzarsi in configurazioni più sane. Fatto cruciale per il confronto clinico: questo effetto di ri-connessione globale e di apertura delle reti non è stato affatto osservato nelle scansioni fMRI dei pazienti assegnati al braccio trattato con escitalopram. Ciò ci fornisce la prova visiva e statistica che le due molecole, pur perpetrando il medesimo obiettivo della risoluzione sintomatologica, sfruttano binari neurobiologici e percorsi di guarigione profondamente diversi.

## **La Sfida della Depressione Resistente (TRD): I Dati del Trial COMP360**

Se il confronto con gli SSRI ha aiutato a delineare l'identità farmacodinamica della molecola, il banco di prova definitivo per la psicofarmacologia rimane la Depressione Resistente al Trattamento (TRD). Si parla di una coorte clinica composta da individui che hanno vissuto il fallimento documentato di molteplici terapie farmacologiche a dosaggio pieno, cicli di psicoterapia cognitivo-comportamentale e, in alcuni casi, terapie elettroconvulsivanti (ECT) o stimolazione magnetica transcranica (TMS), senza trovare alcun sollievo duraturo. Il loro carico di sofferenza è molto rilevante e la speranza clinica è spesso ridotta ai minimi. In questo scenario drammatico si inserisce lo studio clinico di Fase IIb più vasto, costoso e ambizioso mai condotto su un agente psichedelico, guidato da Goodwin e colleghi (2022) e pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, interamente focalizzato sulla formulazione sintetica proprietaria COMP360.

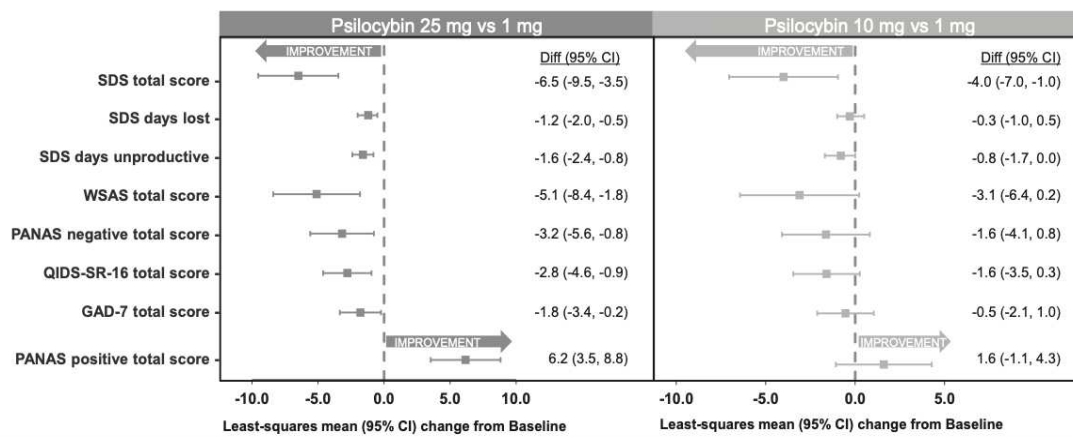
Questo trial multicentrico ha rappresentato uno sforzo logistico e clinico senza precedenti, arruolando un totale di 233 pazienti distribuiti in decine di centri di ricerca di eccellenza sparsi tra Nord America ed Europa. I partecipanti, dopo aver affrontato la delicata e non esente da rischi fase di sospensione dei loro farmaci psichiatrici abituali, sono stati randomizzati in tre bracci paralleli per ricevere una singola somministrazione di psilocibina, sempre all'interno del rigoroso e accogliente contenitore psicoterapeutico di supporto: una dose terapeutica alta (25 mg), una dose intermedia (10 mg) o la consueta dose sub-terapeutica di controllo attivo (1 mg). L'endpoint primario era in questo caso misurato attraverso il cambiamento oggettivo nel punteggio della severa e validata scala MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) alla terza settimana post-dosaggio.

I dati quantitativi emersi da questo imponente campione offrono spunti di riflessione di concreto peso accademico. Alla base, prima di qualsiasi intervento, l'intero campione presentava un punteggio MADRS medio che oscillava drammaticamente tra 32 e 33, un valore numerico inequivocabile, indicativo di una depressione cronica di rara gravità e invalidità. Alla fatidica terza settimana dopo l'unica seduta di trattamento, il gruppo assegnato alla dose da 25 mg ha mostrato una riduzione media di -12.0 punti sulla scala MADRS. Questo crollo sintomatologico è risultato significativamente e statisticamente superiore rispetto al modesto calo di -5.4 punti registrato nel gruppo di controllo da 1 mg. Si tratta, a livello clinico, di una differenza terapeutica netta stimata in -6.6 punti (con un p-value ampiamente significativo), un distacco che in psicofarmacologia per pazienti resistenti è considerato eccezionale. La dose da 10 mg, dal canto suo, ha prodotto risultati intermedi (una diminuzione di circa -7.9 punti) che non si sono sganciati in modo statisticamente

significativo dal braccio di controllo, delineando in modo netto ed elegante quella che in farmacodinamica viene definita una chiara curva di efficacia "dose-risposta".

Ma l'impatto di questi numeri si comprende appieno solo traducendoli in esiti clinici reali per i pazienti. Analizzando i tassi di successo alla terza settimana (Figura 5), ben il 37% dei soggetti nel braccio da 25 mg ha raggiunto lo status di responder clinico, vedendo cioè letteralmente dimezzati i propri sintomi debilitanti, contro un ben più modesto 18% del braccio di controllo da 1 mg. Il dato che però ha scosso maggiormente la comunità scientifica è il tasso di remissione completa: quasi un terzo di questi pazienti (il 29%), individui precedentemente etichettati dai manuali come "resistenti a ogni cura e refrattari", ha visto svanire completamente i criteri clinici della patologia dopo una singola somministrazione da 25 mg, un risultato inarrivabile raggiunto solo dall'8% del gruppo di controllo.

Tuttavia, il rigore della ricerca accademica impone di non cedere ai trionfalismi temporanei, e il follow-up a lungo termine (fino a 12 settimane) riporta bruscamente alla complessa, realtà delle malattie croniche. Valutando i pazienti a tre mesi di distanza dalla somministrazione, si osserva un fenomeno ampiamente noto in letteratura: una lenta ma inesorabile attenuazione dell'effetto terapeutico. Il tasso di risposta sostenuta a 12 settimane è infatti sceso al 20% nel gruppo trattato con 25 mg (restando comunque esattamente il doppio rispetto al 10% del controllo). Questo dato non sminuisce la portata rivoluzionaria del risultato iniziale, ma lo contestualizza severamente: indica in modo inequivocabile che per un'ampia percentuale di pazienti con TRD l'idea della "pillola magica" assunta in singola dose risolutiva è una pericolosa illusione. La prassi clinica del prossimo decennio dovrà inevitabilmente esplorare e validare protocolli a dosi multiple, cicli di mantenimento o prevedere mirate sessioni psichedeliche di richiamo (booster sessions) per stabilizzare i circuiti neurali nel lungo termine.



**Fig 5.** Forrest plot degli endpoint di efficacia esplorativa (cambiamento rispetto al basale alla settimana 3 nei gruppi "intention to treat"). Miglioramenti nella compromissione funzionale, nell'affetto positivo e negativo, nella gravità dei sintomi della depressione autovalutata e nella gravità dell'ansia sono stati osservati nel gruppo trattato con 25 mg rispetto al gruppo che ha assunto 1 mg. Anche il gruppo che ha ricevuto 10 mg ha ottenuto un beneficio dal trattamento seppure in misura minore. Nota: l'analisi dei giorni SDS persi e dei giorni SDS improduttivi era post hoc e non un endpoint di efficacia esplorativa pre-specificato. CI, intervallo di confidenza; GAD-7, disturbo d'ansia generalizzato-7 elemento; PANAS, programma di affetto positivo e negativo; QIDS-SR-16, inventario rapido della sintomatologia depressiva-16 elemento; SDS, Sheehan Disability Scale; WAS, Work and Social Adjustment Scale.

## La Gestione del Rischio: Eventi Avversi, Transizione Farmacologica e Suicidarietà

Questo approccio fortemente ancorato ai dati statistici obbliga a esaminare con occhio altrettanto critico il profilo di sicurezza, le vulnerabilità e i rischi emersi dai trial. Nello studio COMP360, gli eventi avversi più comuni concentrati nel giorno della somministrazione o nelle 24-48 ore immediatamente successive includevano cefalea (un sintomo aspecifico riportato da una quota vastissima di pazienti in tutti e tre i gruppi di dosaggio), episodi di nausea moderata, vertigini e, fatto clinicamente non trascurabile, transitori stati di profonda ansia, paranoia o disorientamento cognitivo che si manifestano nel momento di massimo picco psicoattivo della sostanza.

C'è poi un aspetto di vitale importanza etica, normativa e clinica che emerge con forza dai dati grezzi: il rischio di ideazione e comportamento suicidario. Sappiamo bene che la TRD porta intrinsecamente con sé un elevatissimo rischio di mortalità per suicidio. Per questo motivo assoluto, ogni singolo studio citato ha impiegato la scala Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) per monitorare lo stato dei pazienti in modo continuo, dalla baseline fino all'ultimo giorno di follow-up. Nello studio multicentrico di Goodwin, comportamenti e pensieri legati

all'autolesionismo o al suicidio si sono verificati trasversalmente in tutti i gruppi. Il campanello d'allarme, tuttavia, è suonato quando si è notato che alcuni pazienti, proprio nel braccio a più alta efficacia (quello da 25 mg), hanno manifestato un paradossale e drammatico peggioramento acuto nelle settimane immediatamente successive alla sessione terapeutica.

Questo fenomeno clinico, seppur raro, rinforza una consapevolezza cruciale per i terapeuti: l'esperienza psichedelica ha l'incredibile potere di smantellare le rigide difese psicologiche ed egoiche che il paziente ha eretto in anni di malattia. Questo "scoperchiamento" dell'inconscio può esporre l'individuo a un dolore emotivo crudo, a traumi pregressi mai sopiti o a un senso di vuoto esistenziale che, se non vengono finemente intercettati, validati e integrati da un'équipe psicoterapeutica altamente formata nelle delicate settimane successive (la fase di integrazione), possono sfociare in una pericolosa instabilità acuta o in atti autolesionistici.

Inoltre, una fondamentale analisi *post-hoc* condotta proprio sui dati grezzi di quei 233 pazienti del trial COMP360 (Marwood et al., 2024) ha messo a nudo un ulteriore, massiccio nodo critico che sfugge spesso alla narrazione semplificata dei media: il devastante impatto della fase di sospensione (*tapering*) degli antidepressivi. I protocolli scientifici impongono che i pazienti debbano obbligatoriamente interrompere i loro SSRI o SNRI prima della randomizzazione, poiché l'uso cronico di questi farmaci induce una *down-regulation* (silenziamento) dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> corticali, bersaglio d'elezione della psilocibina, rendendo la terapia sperimentale inefficace.

Il gruppo di Marwood ha documentato minuziosamente come l'entità della sindrome da astinenza (*withdrawal syndrome*) legata alla brusca o anche graduale dismissione degli SSRI, unita alle fisiologiche e violente fluttuazioni d'umore (*effetto rebound*) durante l'obbligatorio periodo di *washout*, abbiano un impatto clinico importante. Di fatto, queste complesse dinamiche di sospensione alterano in modo severo la condizione basale del paziente ancor prima che questi assuma il farmaco sperimentale. Molti soggetti arrivano al giorno della somministrazione della psilocibina in uno stato di estrema vulnerabilità, esacerbato dai sintomi da sospensione (vertigini, astenia, mialgia, labilità emotiva e insonnia grave). Questa dinamica rappresenta una variabile di confusione massiccia per la solidità dei dati, suggerendo a gran voce che i futuri trial di Fase III dovranno sviluppare e implementare protocolli di transizione farmacologica (*cross-tapering*) molto più empatici, personalizzati e medicalmente sofisticati.

## **L'Esplorazione dei Meccanismi Intimi: Dalla Neuroplasticità Elettrofisiologica all'Empatia Clinica**

Mentre i grandi trial multicentrici cercavano e ottenevano risposte di efficacia quantitativa su larga scala, protocolli sperimentali più raccolti, esplorativi ma ad altissima densità tecnologica hanno cercato di decifrare il "come" intimo di questa sostanza, quantificando in modo preciso i correlati neurobiologici e le metriche psicologiche di questa rapida efficacia.

In questa ambiziosa direzione si muove un rigoroso trial in doppio cieco, minuziosamente controllato con placebo e strutturato con un fine disegno within-subject (intra-soggetto) condotto dal gruppo di Skosnik e collaboratori (2023). L'obiettivo primario di questo studio era testare sul campo, non su modelli animali ma su esseri umani depressi, l'ipotesi della neuroplasticità (ovvero la psilocibina come agente "psicoplastogeno"). Somministrando ai medesimi 19 pazienti affetti da MDD prima un placebo inerte e poi, a distanza di un rassicurante mese di washout, una dose di psilocibina ponderata sul peso corporeo (0.3 mg/kg), i ricercatori hanno sfruttato la potenza dell'elettroencefalografia (EEG) ad altissima risoluzione temporale per catturare i segnali elettrici della plasticità sinaptica in tempo reale (come le variazioni nei potenziali evocati visivi e l'attività oscillatoria nelle bande theta e gamma).

Pur muovendosi in un contesto limitato da un campione numericamente ridotto, che impedisce generalizzazioni assolute, lo studio ha offerto prove fisiologiche tangibili ed entusiasmanti: la rapida remissione clinica depressiva misurata dopo la dose attiva è risultata biologicamente e funzionalmente ancorata a una potenziata, capacità della corteccia cerebrale di ristrutturare, fortificare e ricalibrare le proprie connessioni. È, a tutti gli effetti, la dimostrazione funzionale umana in vivo di quella massiccia spinogenesi e sinaptogenesi mediata a cascata dal pathway del BDNF (Fattore Neurotrofico Cerebrale) e dal recettore TrkB che, fino a poco tempo fa si era stati in grado di osservare solo nei vetrini e nei modelli murini.

Spostandoci dal dominio strettamente elettrico e strutturale a quello più intimo, affettivo e profondamente umano, un ulteriore e trial clinico randomizzato e controllato con placebo, condotto su 51 pazienti (Jungwirth et al., 2024), ha deciso di utilizzare il Multifaceted Empathy Test per misurare in modo oggettivo l'impatto della terapia psichedelica sulla cognizione sociale profonda del soggetto. Il protocollo prevedeva l'assegnazione randomizzata a una dose di psilocibina (0.215 mg/kg) o a un placebo, con misurazioni sequenziali effettuate a 2 giorni, 1 settimana e 2 settimane dall'intervento.

I risultati estratti da questa ricerca sono affascinanti e rivoluzionari per la comprensione della patologia: i pazienti trattati con il principio attivo hanno sviluppato, in modo persistente lungo tutte le settimane di follow-up, un marcato incremento dell'empatia emotiva esplicita. Ancora più interessante, i dati svelano che questo incremento era selettivamente e primariamente guidato da una maggiore e rinnovata reattività emotiva e fisiologica verso stimoli sociali positivi (volti sorridenti, scene di calore umano). Considerato che il nucleo freddo e inaccessibile della depressione risiede molto spesso proprio nell'incapacità patologica di risuonare emotivamente con l'affetto, la gioia o la rassicurazione altrui, questo dato indica inequivocabilmente che l'antidepressivo psichedelico agisce non semplicemente "spegnendo" il segnale della sofferenza come un blando palliativo, ma riaccendendo e riparando la complessa infrastruttura relazionale ed empatica che la malattia aveva progressivamente eroso e spento.

### **La Cornice Psicoterapeutica (Il Modello ACT) e il Dilemma Metodologico del "Cieco"**

In ambito accademico, sarebbe un errore metodologico e concettuale madornale valutare l'efficacia della sola molecola isolandola chirurgicamente dal suo imprescindibile contesto di somministrazione (il Set e Setting). Nessun RCT sulla psilocibina valuta mai l'assunzione solitaria del farmaco; al contrario, ogni studio indaga l'efficacia di un "pacchetto clinico" composito e inestricabile, formato da sostanza biochimica e intervento umano.

Per dare un peso specifico e scientifico a questa componente psicologica, un eccellente trial esplorativo condotto da Sloshower e colleghi (2023, 2024) ha deciso di codificare e misurare rigidamente questo supporto. I ricercatori hanno incastonato la somministrazione del farmaco (0.3 mg/kg) all'interno di un protocollo psicoterapeutico scritto e standardizzato, basato quasi interamente sui principi dell'ACT (Acceptance and Commitment Therapy). Lo studio, che ha visto 15 pazienti depressi completare l'incrocio dal placebo alla dose attiva nell'arco di un periodo di 16 settimane, ha permesso un'analisi profonda dei mediatori psicologici.

L'estrazione dei dati sui meccanismi di cambiamento ha fatto emergere una dinamica chiarissima e misurabile: la risoluzione clinica della sintomatologia depressiva non era il prodotto di un semplice "interruttore" chimico acceso dalla serotonina, ma era in larga parte, e significativamente, mediata da un aumento oggettivo della "flessibilità psicologica" del paziente, oltre che da un incremento di varie sfaccettature della mindfulness e da una sua ritrovata capacità e propensione ad allineare le faticose azioni quotidiane ai propri valori esistenziali profondi (il cosiddetto values-congruent living). La psilocibina, letta in quest'ottica integrata, non è la cura in sé, ma agisce come uno straordinario catalizzatore biochimico che apre una temporanea finestra di recettività e vulnerabilità

assoluta. Essa permette al paziente di assorbire i principi psicoterapeutici di accettazione totale, fornendogli la plasticità e l'energia psichica necessarie per scardinare quei formidabili muri di evitamento esperienziale che cronicizzano la depressione e mantengono il sé isolato.

Tuttavia, nessuna ricerca accademica di tale portata e lunghezza potrebbe dirsi scientificamente integra e intellettualmente onesta senza affrontare in modo diretto e aperto le vulnerabilità strutturali di queste ricerche, il vero "limite" della psichiatria psichedelica. Lo studio dei meccanismi di suggestione condotto da Szigeti e colleghi (2024), applicato metodologicamente in modo retrospettivo proprio al celebre trial di confronto tra psilocibina ed escitalopram, ha permesso per la prima volta di quantificare numericamente l'impatto clinico del fallimento del mantenimento della condizione di doppio cieco (il cosiddetto fenomeno dell'unblinding) come già anticipato nei paragrafi precedenti. Infatti, la quasi totalità dei pazienti e dei terapeuti indovina con precisione in quale braccio sperimentale dello studio è stata inserita fin dai primi minuti di insorgenza degli effetti. La potenza neuro-percettiva, visiva, temporale ed emotiva generata da una dose terapeutica di psilocibina (da 10 a 25 mg) rende di fatto impossibile ogni tentativo di nascondere la vera natura del trattamento.

Questo limite metodologico implica che tutte le variazioni delle scale cliniche valutate dal clinico (come la MADRS) devono essere lette, soppesate e analizzate con cautela, tenendo in considerazione il peso dell'expectancy bias (il bias dell'effetto aspettativa). Il paziente, che quasi sempre è logorato da anni di malattia e resistenze ai farmaci, che si è dovuto sottoporre a un faticosissimo washout dei suoi psicofarmaci, ed è costantemente immerso nella narrazione mediatica del miracoloso "rinascimento psichedelico", sa perfettamente di aver ricevuto la molecola sperimentale su cui ripone ogni residua speranza di rinascita e salvezza. Questa consapevolezza incrollabile amplifica inevitabilmente e a dismisura il fisiologico, potente effetto placebo intrinseco a qualsiasi interazione psichiatrica.

Le massime autorità regolatorie mondiali (EMA e FDA) sono oggi pienamente e criticamente coscienti di questo limite fondativo. La vera sfida metodologica, statistica e clinica per le nuove e costose sperimentazioni di Fase III (che determineranno in via definitiva l'approvazione e la commercializzazione su scala globale di queste sostanze) non consisterà unicamente nel dimostrare una generica efficacia. Il compito dei ricercatori sarà quello di progettare e implementare comparatori attivi sempre più camuffati (che inducano alterazioni fisiche o mentali sufficientemente intense da confondere i pazienti) e di validare protocolli analitici capaci di discernere l'innegabile

effetto biologico indotto dalla neuroplasticità recettoriale, dal pur potente, bellissimo ma scientificamente confondente, rumore di fondo generato dalla disperata suggestione umana.

## Tabella comparativa degli studi

Riferimento dello Studio	Patologia e Campione	Disegno dello Studio e Dosaggi (Bracci di Trattamento)	Principali Risultati Clinici e Neurobiologici	Sfide Metodologiche e Note Critiche
Carhart-Harris et al. (2021) <i>(con neuroimaging di Daws et al. 2022)</i>	MDD Disturbo Depressivo Maggiore  (n = 59)	Doppio cieco, controllo attivo.  • Braccio 1: Psilocibina (2x 25 mg) + Placebo giornaliero.  • Braccio 2: Escitalopram (10-20 mg/die) + Psilocibina (2x 1 mg).	Efficacia: Nessuna superiorità netta sull'endpoint primario (QIDS-SR-16), ma marcata superiorità nei tassi di remissione e nel benessere (WEMWBS).  Fisiologia: Disarticolazione della <i>Default Mode Network</i> (DMN) e aumento dell'integrazione cerebrale (fMRI) solo con psilocibina.	Bias di aspettativa: Enorme tasso di <i>unblinding</i> (Szigeti et al., 2024); l'intensità della dose da 25 mg annulla di fatto l'efficacia del doppio cieco, gonfiando la risposta terapeutica per via della suggestione.
Goodwin et al. (2022) <i>(Trial COMP360)</i>	TRD Depressione Resistente al Trattamento  (n = 233)	Multicentrico di Fase IIb, dose singola fissa.  • Dose alta: 25 mg.  • Dose intermedia: 10 mg.  • Dose sub-terapeutica (controllo): 1 mg.	Efficacia: Calo di -12.0 punti MADRS nel braccio da 25 mg (vs -5.4 nel braccio da 1 mg) alla settimana 3. Tasso di remissione del 29% (25 mg) contro 8% (1 mg).  Follow-up: Attenuazione dell'effetto a 12 settimane (risposta mantenuta nel 20% a dose alta).	Sicurezza: Emersione di instabilità e ideazione suicidaria acuta post-sessione in alcuni casi (monitoraggio C-SSRS).  Tapering: Criticità legate alla sindrome da sospensione degli SSRI prima della somministrazione (Marwood et al., 2024)
Skosnik et al. (2023)	MDD Disturbo Depressivo Maggiore  (n = 19)	Doppio cieco, controllato con placebo, disegno <i>within-subject</i> (intra-soggetto).  • Placebo seguito da Psilocibina (0.3 mg/kg) dopo 4 settimane.	Neurobiologia: Rilevazione elettroencefalografica (EEG) di un aumento marcato della plasticità sinaptica (associabile alla via BDNF-TrkB) correlata al miglioramento clinico della sintomatologia.	Lo studio supporta l'ipotesi "psicoplastogena" in esseri umani, ma permane il limite della numerosità campionaria ridotta per trarre inferenze statistiche assolute.

Jungwirth et al. (2024)	MDD Disturbo Depressivo Maggiore  (n = 51)	Doppio cieco, controllato con placebo.  • Psilocibina (0.215 mg/kg) vs Placebo.	Sfera Affettiva: Aumento misurabile e persistente (oltre l'emivita del farmaco) dell'empatia emotiva esplicita. Miglioramento specifico nella reattività verso stimoli sociali positivi, contrastando l'appiattimento affettivo depressivo.	Necessità di chiarire quanto l'aumento dell'empatia sia un sottoprodotto della remissione depressiva o un meccanismo d'azione primario indipendente della molecola.
Sloshower et al. (2023 / 2024)	MDD Disturbo Depressivo Maggiore  (n = 19)	Controllato con placebo, disegno a ordine fisso inserito in un protocollo psicoterapeutico basato sull'ACT ( <i>Acceptance and Commitment Therapy</i> ).	Meccanismi Psicologici: L'efficacia della terapia risulta significativamente mediata da un incremento oggettivo della "flessibilità psicologica" e dalla propensione a condurre una vita coerente con i propri valori ( <i>values-congruent living</i> ).	L'indissolubilità tra effetto farmacologico e psicoterapia rende complessa la standardizzazione del trattamento al di fuori di rigidi protocolli di trial clinici sperimentali.

**Tab 4.** Tabella comparativa e riassuntiva dei Trial Clinici Randomizzati Controllati condotti sull'uso della psilocibina negli stati depressivi.

## 2.3 Trial Randomizzati Controllati sugli aspetti psicodinamici e meccanicistici riguardo l'azione della psilocibina

L'esplorazione scientifica degli effetti della psilocibina non si esaurisce nella mera quantificazione della riduzione sintomatologica, ma si spinge in quelli che sono i territori più complessi, e affascinanti della neuropsichiatria moderna: la decodifica dei meccanismi d'azione intimi e delle profonde, radicali alterazioni psicodinamiche indotte dalla molecola. Negli ultimi anni, la ricerca clinica ha progressivamente abbandonato la visione riduzionista e meccanicistica che considerava l'antidepressivo come un semplice "correttore" di presunti squilibri chimici. Al suo posto, si sta abbracciando un modello biopsicosociale integrato, in cui l'agonismo recettoriale, la plasticità sinaptica e la trasformazione qualitativa del vissuto interiore del paziente si fondono in un unico, inestricabile e potentissimo processo terapeutico.

I Trial Clinici Randomizzati (RCT) di ultima generazione, supportati da un numero di tecnologie avanzate (dal neuroimaging ad altissimo campo agli algoritmi di Intelligenza Artificiale) e da scale

psicometriche validate con rigore, permettono oggi di gettare un ponte analitico tra la neurobiologia molecolare e la narrazione fenomenologica. Volendo superare le dinamiche di rete (come la disarticolazione della Default Mode Network) e i framework psicoterapeutici standardizzati (come l'ACT), già ampiamente indagati in letteratura.

## **1. La Neurochimica della Dissoluzione: Il Ruolo Bivalente del Glutammato**

Per comprendere l'innescò della cascata psicodinamica della psilocibina, è indispensabile approfondire le sue fondamenta neurochimiche. Se è ampiamente associato che l'azione primaria avvenga attraverso l'agonismo dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub>, l'effetto fenomenologico forse più trasformativo ed estremo dell'esperienza psichedelica la cosiddetta "dissoluzione dell'ego" (ego dissolution) trova il suo vero collegamento funzionale in complesse alterazioni, specificamente all'interno del sistema glutammatergico.

In questa direzione, uno studio pionieristico condotto in doppio cieco e rigorosamente controllato con placebo dal gruppo di Mason e collaboratori (2020) ha utilizzato un approccio multimodale di risonanza magnetica ad altissimo campo (ultra-high field fMRI) per misurare in vivo le fluttuazioni regionali del glutammato. Ai volontari sani è stata somministrata una dose attiva ponderata di psilocibina pari a 0.17 mg/kg. L'estrazione e l'analisi dei dati spettroscopici hanno svelato una dinamica neurochimica straordinaria: la psilocibina induce alterazioni del glutammato che sono fortemente dipendenti dalla regione cerebrale osservata e che, predicono in modo preciso la valenza affettiva dell'esperienza psicodinamica vissuta dal soggetto.

Nello specifico, i ricercatori hanno documentato che livelli significativamente più elevati di glutammato nella corteccia prefrontale mediale (mPFC) un hub neocorticale cruciale per l'elaborazione autoreferenziale e il mantenimento dell'identità correlavano in modo statisticamente inequivocabile con un'esperienza negativa di dissoluzione dell'ego. In termini psicodinamici, questo picco glutammatergico si traduce in ansia acuta, frammentazione identitaria angosciata e una terrificante sensazione di perdita di controllo. Al contrario, una marcata diminuzione dei livelli di glutammato a livello dell'ippocampo la struttura filogeneticamente più antica, fulcro della memoria autobiografica e della contestualizzazione emotiva prediceva un'esperienza positiva di dissoluzione dell'ego. Questa si manifesta clinicamente con un senso di fusione oceanica, pace trascendentale e connessione universale (Mason et al., 2020). Questo dato possiede un peso accademico: dimostra che l'alterazione di un singolo neurotrasmettitore in circuiti antagonisti costituisce il sostrato biologico di uno degli eventi psicologici più profondi che un essere umano possa sperimentare,

fornendo una base neurochimica misurabile a quegli stati alterati di coscienza che fungono da perno per la guarigione clinica.

## **2. La Ristrutturazione Multidimensionale della Personalità: Il Caso delle Dipendenze**

Uno dei dogmi più radicati della psicologia clinica classica afferma che i tratti di personalità, specialmente in età adulta, siano costrutti rigidi, cristallizzati e sostanzialmente immutabili, ancor di più in pazienti affetti da patologie croniche come le dipendenze. Eppure, l'intervento psichedelico sembra possedere la capacità meccanicistica di scardinare questo dogma.

A fornire una dimostrazione empirica e quantitativa di questo sovvertimento è il trial clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo attivo, condotto da Pagni e collaboratori (2024). Questo studio non si è concentrato sulla depressione, ma su 84 pazienti adulti affetti da Disturbo da Uso di Alcol (AUD), una patologia caratterizzata da estrema rigidità comportamentale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere due sessioni di dosaggio con psilocibina o con difenidramina, (usata come placebo attivo per il suo blando effetto sedativo), il tutto all'interno di 12 settimane di psicoterapia di supporto.

Per quantificare i cambiamenti strutturali, i ricercatori hanno impiegato il rigoroso Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R), valutando le variazioni dei tratti alla trentaseiesima settimana rispetto alla baseline. I risultati hanno letteralmente riscritto le aspettative cliniche. Relativamente al gruppo di controllo, i pazienti trattati con psilocibina hanno mostrato una riduzione drammatica e persistente del "Nevroticismo" (il tratto associato all'instabilità emotiva, all'ansia e alla vulnerabilità allo stress, motore primo del *craving* alcolico). Parallelamente, si è registrato un aumento statisticamente e clinicamente significativo in tre dimensioni chiave: "Estroversione", "Apertura Mentale" (Openness) e "Coscienziosità".

Dal punto di vista psicodinamico, questi numeri raccontano una storia di profonda guarigione strutturale. La psilocibina non si è limitata a sopprimere il sintomo dell'astinenza, ma ha "normalizzato" l'architettura stessa della personalità disfunzionale che alimentava la dipendenza. L'aumento dell'Apertura Mentale, tratto raramente alterabile con le terapie tradizionali, indica una ritrovata tolleranza per l'incertezza e per le novità, mentre il crollo del Nevroticismo disinnescava il bisogno compulsivo di anestetizzarsi con l'alcol (Pagni et al., 2024).

### **3. L'Architettura dell'Empatia e della Cognizione Sociale**

Spostando il focus dalla struttura del Sé all'interazione con l'Altro, emerge un'ulteriore dimensione psicodinamica fondamentale: la risonanza affettiva. La depressione maggiore (MDD) è una patologia ferocemente isolante. I pazienti riferiscono frequentemente un doloroso senso di scollegamento, sentendosi chiusi in una bolla di vetro che impedisce loro di risuonare emotivamente con i propri cari o con il mondo circostante.

Per quantificare questo specifico deficit relazionale e la capacità meccanicistica della psilocibina di invertirlo, il trial clinico randomizzato e controllato con placebo di Jungwirth e collaboratori (2024) ha fornito dati di inestimabile valore. Analizzando un campione di 51 pazienti affetti da MDD, a cui è stata somministrata una dose di psilocibina pari a 0.215 mg/kg corporeo, i ricercatori hanno impiegato il sofisticato Multifaceted Empathy Test (MET) per misurare le diverse sfaccettature della cognizione sociale in modo longitudinale: a 2 giorni, a 1 settimana e a 2 settimane dal dosaggio.

I dati grezzi e le elaborazioni statistiche hanno rivelato una dinamica terapeutica eccezionale: i pazienti trattati con la molecola psichedelica, a netta differenza del gruppo placebo, hanno mostrato un incremento significativo, robusto e persistente dell'empatia emotiva esplicita. Scendendo nel dettaglio analitico, i ricercatori hanno scoperto che questo incremento non era aspecifico, ma era guidato primariamente e selettivamente da una fortissima e rinnovata reattività emotiva e fisiologica verso gli stimoli sociali positivi (come immagini di persone felici, in connessione affettuosa o rassicurante).

Questo dato è cruciale per la psicofarmacologia moderna: indica che la psilocibina non si limita a inibire il segnale di dolore psichico o ad anestetizzare l'umore (come spesso lamentato dai pazienti in cura cronica con SSRI), ma possiede la capacità unica di re-istituire e riaccendere la complessa infrastruttura empatica che la patologia depressiva aveva progressivamente eroso. In termini psicodinamici, restituisce al paziente la capacità di provare gioia vicaria, reinserendolo attivamente nel tessuto sociale (Jungwirth et al., 2024).

### **4. La Misurazione del Mistico: Il Fenomeno del "Guaritore Interno"**

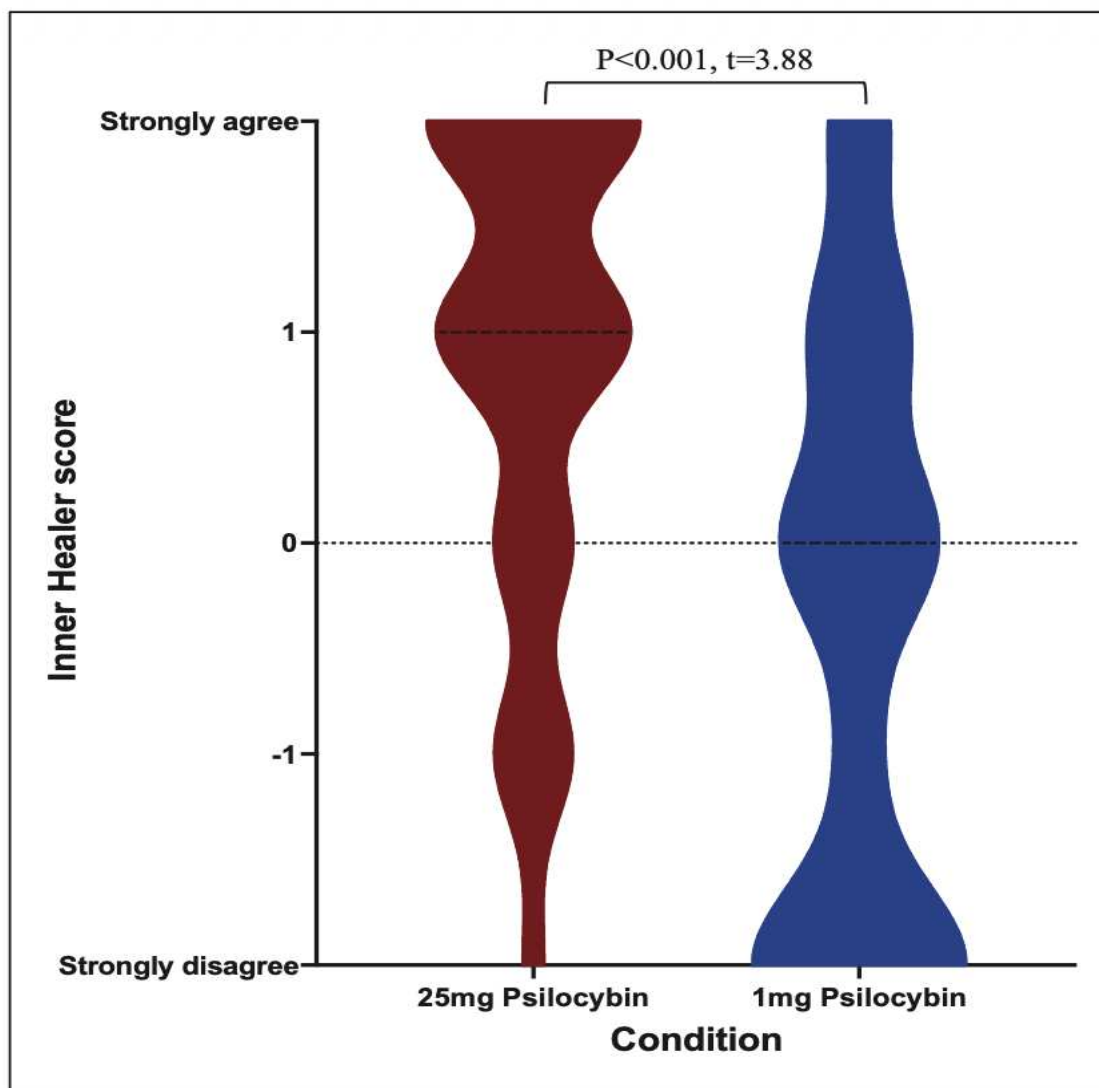
Quando l'empatia si riattiva e le difese narcisistiche crollano, l'esperienza fenomenologica del paziente si apre a vissuti che, storicamente, la psichiatria ha faticato a quantificare. Tra questi, uno dei costrutti più dibattuti è la percezione dell'attivazione di un inner healer, o "guaritore interno".

Nelle pratiche cliniche e nelle tradizioni psichedeliche, questo termine descrive la sensazione soggettiva ed estremamente vivida che la psiche, una volta liberata dai vincoli dell'ego, possieda una saggezza intrinseca e una tendenza naturale e inarrestabile verso la riparazione dei propri traumi.

Il gruppo di Peill e collaboratori (2024) ha accettato la sfida di portare questo costrutto all'apparenza esoterico sotto la lente del rigore accademico. In un trial randomizzato e controllato in doppio cieco su 59 pazienti affetti da MDD, suddivisi tra chi riceveva una dose alta (25 mg,) e chi un placebo attivo (1 mg,), i ricercatori hanno somministrato un questionario fenomenologico mirato specificamente a quantificare l'esperienza soggettiva di "guarigione interna" durante il picco acuto.

L'analisi statistica ha restituito risultati impressionanti: i punteggi relativi alla percezione del guaritore interno sono risultati drammaticamente e significativamente superiori nel gruppo ad alto dosaggio rispetto al gruppo di controllo (con un valore statistico e un valore di significatività). Questo dato dimostra che la sensazione di autoguarigione intrinseca non è un artefatto culturale indotto dalle aspettative del terapeuta, ma è un fenomeno fenomenologico, strettamente legato all'azione agonista sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> (Figura 6).

Dal punto di vista della psicodinamica della guarigione, le implicazioni sono notevoli. Permettere a un paziente gravemente depresso di "sentire" fisicamente ed emotivamente che la propria mente sta lavorando attivamente per guarirsi, significa restituirgli un locus di controllo interno potentissimo. Questo fenomeno strappa letteralmente il soggetto da quel senso di passività e "impotenza appresa" (learned helplessness) che costituisce il nucleo clinico più duro e resistente della depressione cronica (Peill et al., 2024).



**FIG 6.** Distribuzione dei punteggi dell'“ inner healer” dopo le sessioni con 25 mg contro 1 mg di psilocibina. 25 mg è noto come una dose "alta" mentre si presume che 1 mg sia funzionalmente inattivo e quindi una dose "placebo". Per scopi di visualizzazione, vengono mostrati i valori mediani. I punteggi vanno su tutti i valori per entrambi i gruppi. È stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi ( $p < 0,001$ ,  $t = 3,88$ ).

## **5. L'Esperienza Qualitativa: Fiducia, Abbandono e il Potere della Musica**

Per comprendere appieno come questi meccanismi neurobiologici e queste sensazioni fenomenologiche prendano forma nella realtà clinica, la ricerca si avvale anche di metodologie qualitative, essenziali per mappare il vissuto soggettivo puro. Lo studio condotto da Brecksema e collaboratori (2024) ha intervistato in profondità 11 pazienti affetti da TRD (8 donne e 3 uomini) che avevano appena partecipato a un RCT in doppio cieco con psilocibina (dosi da 1, 10 o 25 mg).

L'analisi tematica dei trascritti ha fatto emergere la complessa, faticosa ma cruciale architettura psicodinamica del processo di guarigione, riassunta in tre temi principali. Il primo tema riguarda lo scoglio della costruzione della fiducia (trust-building). I pazienti con TRD arrivano ai trial con un bagaglio di traumi e una profonda sfiducia pregressa nel sistema di salute mentale. L'alleanza terapeutica (confermata anche dai dati quantitativi di Levin et al., 2024) si rivela non un semplice "sfondo" del trattamento, ma la *conditio sine qua non* per permettere al farmaco di agire in sicurezza. Il secondo tema svela la dinamica centrale della sessione: la necessità psicologica di "arrendersi" o lasciarsi andare (surrender). Navigare l'esperienza acuta, che può presentare ondate di terrore panico o di tristezza abissale, richiede al paziente di smettere di lottare contro il sintomo. In questo processo di disarmo psichico, la musica diffusa nell'ambiente di setting assume un ruolo meccanicistico e direttivo. Per i pazienti, la musica non era un sottofondo estetico, ma fungeva da vera e propria "guida" emotiva, capace di ancorarli nei momenti di angoscia o di spingerli verso il catartico picco mistico. Il terzo tema, infine, evidenzia la fatica del sensemaking. L'integrazione successiva è un lavoro psicodinamico estenuante, in cui le intuizioni dell'esperienza acuta devono essere tradotte a fatica nelle abitudini della vita quotidiana (Brecksema et al., 2024).

## **6. Misurare la Connessione: Il Superamento dell'Isolamento Depressivo**

Tutti questi elementi convergono verso un unico, macroscopico obiettivo terapeutico: la riconnessione. Per catturare questa sfuggente dimensione esistenziale, la psicomatria ha dovuto sviluppare strumenti nuovi. La Watts Connectedness Scale (WCS), sviluppata e validata proprio all'interno del contesto dei trial psichedelici (Watts et al., 2022), ha colmato questa lacuna.

Questa scala non si limita a chiedere al paziente quanto sia triste, ma mappa il suo senso di appartenenza lungo tre assi distinti: la connessione con il proprio Sé (i propri sentimenti e il proprio corpo, spesso anestetizzati), la connessione con gli Altri (il tessuto relazionale) e la connessione con il Mondo (un senso di meraviglia o stupore verso la natura e la società). L'applicazione di questo strumento ha permesso di stabilire matematicamente che il ripristino di un profondo senso di

connessione globale è l'esito psicologico più robusto, distintivo e duraturo della terapia con psilocibina. A differenza degli algoritmi psichiatrici tradizionali, che misurano il successo in base alla sottrazione dei sintomi (il "meno"), la misurazione della connessione certifica l'efficacia del trattamento in base all'addizione di vitalità e di senso (il "più"), operando un rovesciamento paradigmatico nella valutazione della salute mentale (Watts et al., 2022).

## 7. Dall'Esperienza alla Materia: La Neuroplasticità Elettrofisiologica (EEG)

Ma come può una singola esperienza di "guarigione interna", empatia e connessione durare nel tempo? I ricercatori sanno che ogni cambiamento psicodinamico stabile deve obbligatoriamente lasciare una firma fisica e strutturale nel tessuto cerebrale. Questa firma è la neuroplasticità.

Il filone traslazionale (Park et al., 2025; Acero et al., 2025) ha postulato che gli psichedelici promuovano una massiccia sinaptogenesi attraverso l'attivazione della via a cascata del BDNF (Fattore Neurotrofico Cerebrale) e del suo recettore TrkB. Per misurare questo fenomeno *in vivo* in esseri umani, il geniale e rigoroso studio within-subject (intra-soggetto) condotto dal gruppo di Skosnik e colleghi (2023) ha utilizzato l'elettroencefalografia (EEG) ad altissima risoluzione temporale.

Arruolando 19 individui con MDD e sottoponendoli prima a un placebo e, dopo un mese, alla psilocibina (0.3 mg/kg), i ricercatori hanno misurato i Potenziali Evocati Visivi (VEP). L'EEG ha permesso di quantificare il potenziamento a lungo termine (LTP, Long-Term Potentiation) della corteccia, che funge da indicatore primario della plasticità sinaptica corticale. L'analisi dei tracciati elettrofisiologici ha fornito la prova provata: rispetto al placebo, la psilocibina ha indotto, nelle settimane sub-acute successive, un aumento statisticamente inequivocabile dei correlati EEG della neuroplasticità. Ancor più fondamentale, l'entità di questo potenziamento elettrico e plastico correlava solidamente con l'entità del miglioramento clinico depressivo. Il cervello, letteralmente, si stava ricablando per sostenere fisicamente la nuova flessibilità psicologica acquisita dal paziente (Skosnik et al., 2023).

### Tabella comparativa degli studi

Riferimento dello Studio	Ambito / Costrutto Indagato	Disegno dello Studio, Metodologia e Strumenti	Principali Risultati e Implicazioni Cliniche/Psicodinamiche
Mason et al. (2020)	Neurochimica: Glutammato e Dissoluzione dell'Ego	Doppio cieco, controllato con placebo (soggetti sani). Risonanza magnetica ad altissimo campo ( <i>ultra-high field fMRI</i> ).	Risultati: La valenza dell'esperienza correla con le fluttuazioni del glutammato: alti livelli nella mPFC predicono ansia e frammentazione (negativa); bassi livelli

			nell'ippocampo predicono trascendenza e fusione (positiva).
Pagni et al. (2024)	Psicologia Strutturale: Tratti di Personalità (AUD)	RCT in doppio cieco vs difenidramina (N=84, Disturbo da Uso di Alcol). Valutazione tramite <i>Revised NEO Personality Inventory</i> (NEO-PI-R).	Risultati: Ristrutturazione della personalità a 36 settimane: crollo drastico del Nevroticismo e aumento persistente di Estroversione, Apertura Mentale e Coscienziosità. Disinnesco dei tratti legati al <i>craving</i> .
Jungwirth et al. (2024)	Cognizione Sociale: Empatia ed Emozione	RCT, doppio cieco vs placebo (N=51, MDD). Misurazione longitudinale con il <i>Multifaceted Empathy Test</i> (MET).	Risultati: Aumento marcato e persistente dell'empatia emotiva esplicita, guidato selettivamente da una maggiore reattività verso stimoli sociali <i>positivi</i> . La psilocibina "riaccende" la risonanza affettiva.
Peill et al. (2024)	Fenomenologia: Il "Guaritore Interno"	RCT in doppio cieco (25 mg vs 1 mg, N=59, MDD). Questionario fenomenologico post-sessione.	Risultati: Punteggi significativamente e drammaticamente superiori per l'attivazione dell' <i>inner healer</i> ad alte dosi. Restituisce un potente <i>locus of control</i> interno, contrastando l'impotenza appresa depressiva.
Breeksema et al. (2024)	Vissuto Qualitativo: Fiducia e "Surrender"	Indagine qualitativa (interviste in profondità) su 11 pazienti con TRD post-trial clinico (COMP360).	Risultati: Identificazione di temi clinici centrali: la vitale necessità di fiducia pregressa, la fatica dell'abbandono ( <i>surrender</i> ), il ruolo meccanicistico/direttivo della musica e la complessa fase di <i>sensemaking</i> .
Watts et al. (2022)	Psicometria Esistenziale: Senso di Connessione	Sviluppo e validazione della <i>Watts Connectedness Scale</i> (WCS) applicata a coorti di trial psichedelici.	Risultati: La misurazione quantitativa della riconnessione (verso il Sé, gli Altri e il Mondo) emerge come l'esito psicologico più robusto e distintivo della terapia, ribaltando il focus dalla sottrazione del sintomo all'addizione di senso.
Skosnik et al. (2023)	Elettrofisiologia: Neuroplasticità in vivo (EEG)	Disegno <i>within-subject</i> vs placebo (N=19, MDD). Analisi EEG dei Potenziali Evocati Visivi (VEP).	Risultati: Aumento statisticamente significativo del Potenzamento a Lungo Termine (LTP) corticale ( <i>proxy</i> della sinaptogenesi), la cui entità correla direttamente con la grandezza del miglioramento clinico depressivo.
Dougherty et al. (2023)	Scienze Computazionali: Previsione tramite AI (NLP)	Applicazione di modelli di <i>Machine Learning</i> e <i>Natural Language Processing</i> ai trascritti audio delle sessioni di integrazione (trial COMP360).	Risultati: L'Intelligenza Artificiale, analizzando la semantica post-sessione, riesce a predire con estrema accuratezza i futuri punteggi depressivi (MADRS) a 3 e 12 settimane, legando la ristrutturazione linguistica all'esito clinico.
Daws et al. (2022)	Network Cerebrali: Entropia e Integrazione	Analisi fMRI su due trial clinici. Calcolo della modularità di rete e dell'integrazione globale sub-acuta.	Risultati: Rapida disarticolazione della <i>Default Mode Network</i> (DMN) e aumento dell'integrazione globale. L'entità della ri-connessione correla con la profondità della remissione clinica.
Zeifman et al. (2023)	Psicodinamica: Evitamento Esperienziale	Analisi quantitativa dei mediatori psicologici dell'efficacia antidepressiva.	Risultati: Identificazione della psilocibina come agente "anti-evitante". Il confronto forzato con i traumi e le emozioni rimosse

			catalizza la remissione a lungo termine.
Sloshower et al. (2024)	Psicoterapia: Flessibilità Psicologica (ACT)	Trial clinico <i>within-subject</i> con protocollo psicoterapeutico scritto <i>Acceptance and Commitment Therapy</i> (ACT).	Risultati: La risoluzione depressiva è mediata matematicamente dall'aumento della flessibilità psicologica, della <i>mindfulness</i> e da azioni allineate ai valori ( <i>values-congruent living</i> ).
Szigeti et al. (2024)	Metodologia: Unblinding ed Expectancy Bias	Studio retrospettivo e analisi dei meccanismi di suggestione e rottura del doppio cieco (trial Psilocibina vs Escitalopram).	Risultati: Tassi di <i>unblinding</i> altissimi. L'aspettativa del paziente gonfia in modo massiccio la risposta clinica (effetto placebo potenziato), rappresentando la più grande vulnerabilità statistica dei trial.
Marwood et al. (2024)	Farmacologia Clinica: Tapering e Withdrawal	Analisi <i>post-hoc</i> dei dati clinici del trial COMP360 (N=233, TRD) sulle fasi pre-trattamento.	Risultati: La complessa fase di sospensione ( <i>washout/tapering</i> ) degli antidepressivi preesistenti altera severamente la <i>baseline</i> del paziente a causa delle crisi di astinenza, rappresentando un fattore di rischio critico.

**Tab 5:** tabella comparativa e riassuntiva dei Trial Clinici Randomizzati sugli aspetti psicodinamici e meccanicistici riguardo l'azione della psilocibina

## 2.4 Trial Randomizzati Controllati sui Predittori di risposta e le modalità di trattamento

L'indagine scientifica sull'efficacia clinica della psilocibina, per quanto straordinariamente promettente, ci pone di fronte a un ineludibile interrogativo clinico e statistico: perché alcuni pazienti sperimentano una remissione totale e duratura dopo una singola somministrazione, mentre altri mostrano risposte parziali o vanno incontro a rapide ricadute? La psichiatria contemporanea sa bene che la "pillola magica" universale non esiste. L'attenzione della letteratura accademica si sta quindi spostando in modo massiccio dallo studio dell'efficacia generale allo studio dei **predittori di risposta** e all'ottimizzazione delle **modalità di trattamento**.

Comprendere chi risponderà alla terapia e come strutturare il protocollo psicoterapeutico per massimizzare le probabilità di successo rappresenta la vera linea di demarcazione tra una sostanza sperimentale e una cura medica integrata. Attraverso l'analisi dei più recenti Trial Clinici Randomizzati (RCT) e degli studi esplorativi avanzati, possiamo oggi esplorare come la scienza stia

cercando di aprire questa "scatola nera", unendo la psicomatria relazionale alle più sofisticate intelligenze artificiali, fino ad arrivare alla definizione dei protocolli di psicoterapia.

## **1. La Variabile Umana: L'Alleanza Terapeutica come Predittore Clinico**

Nella psicofarmacologia tradizionale, il rapporto tra il medico che prescrive l'SSRI e il paziente è certamente importante, ma raramente viene considerato il motore biologico della guarigione. Nel paradigma della terapia psichedelica, questa gerarchia viene ribaltata. Le modalità di trattamento esigono che il farmaco sia somministrato all'interno di un contenitore relazionale fortissimo (il cosiddetto Set e Setting), ma fino a poco tempo fa mancavano dati quantitativi per dimostrare se questa relazione fosse solo un supporto etico o anche un predittore di efficacia clinica.

Il gruppo di Levin e collaboratori (2024) ha colmato questa lacuna con uno studio fondamentale, mirato a quantificare l'impatto dell'alleanza terapeutica. Indagando una coorte di pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) sottoposti a terapia assistita con psilocibina, i ricercatori hanno misurato la solidità del legame tra i partecipanti e i loro facilitatori clinici nelle fasi di preparazione. L'ipotesi di partenza era che la fiducia non fosse un semplice "comfort", ma un prerequisito neuropsicologico per permettere al paziente di abbassare le difese dell'ego durante la tempesta psicoattiva.

I risultati statistici hanno confermato pienamente questa intuizione. La forza dell'alleanza terapeutica, misurata prima della somministrazione, si è rivelata un predittore robusto e significativo non solo della qualità dell'esperienza acuta (i pazienti con un'alleanza più forte sperimentavano picchi mistici più profondi e minore ansia di frammentazione), ma soprattutto degli esiti clinici a lungo termine. Un legame di fiducia stabile con i facilitatori permette al paziente di diventare un "surrender" (l'abbandono fiducioso), disinnescando la resistenza psicologica che ostacola la plasticità neurale (Levin et al., 2024).

Questa dinamica quantitativa trova una perfetta risonanza qualitativa nelle indagini in profondità. Intervistando pazienti affetti da TRD (Depressione Resistente al Trattamento) reduci dai trial clinici, Brecksema e colleghi (2024) hanno documentato come il trust-building (la costruzione della fiducia) sia lo scoglio preliminare più arduo. Come detto più volte, i pazienti arrivano ai trial distrutti da anni di fallimenti psichiatrici e nutrono una profonda sfiducia nel sistema sanitario. Se la modalità di trattamento non prevede un tempo adeguato, di diverse ore, per la costruzione di questa alleanza nelle sessioni preparatorie, l'esperienza psichedelica rischia di trasformarsi in un evento traumatico o inefficace, vanificando l'azione del farmaco.

## 2. Le Scienze Computazionali: Il Linguaggio come Predittore (NLP e Machine Learning)

Se l'alleanza terapeutica ci fornisce una previsione basata sulla relazione preesistente, le frontiere più avanzate della ricerca stanno cercando marcatori predittivi post-acuti che siano oggettivi, scalabili e indipendenti dal bias del ricercatore. In questo contesto, l'avvento dell'intelligenza artificiale applicata alla psichiatria ha prodotto risultati che fino a un decennio fa sarebbero stati fantascientifici.

Dal momento che la modalità di trattamento psichedelico prevede sessioni di "integrazione" (colloqui in cui il paziente elabora a parole l'esperienza vissuta), è possibile che la semantica, il lessico e la struttura sintattica utilizzati dal paziente nascondano la chiave per prevedere il suo destino clinico.

Lo studio pionieristico e rivoluzionario di Dougherty e collaboratori (2023) ha affrontato questa sfida applicando modelli di Natural Language Processing (NLP) di ultima generazione. I ricercatori hanno attinto all'immenso database del trial multicentrico COMP360 sulla TRD, che aveva coinvolto 233 pazienti. La metodologia è stata rigorosa: sono state trascritte parola per parola le registrazioni audio delle prime sessioni di supporto psicologico, avvenute esattamente il giorno successivo (Day 1) alla somministrazione di psilocibina.

A queste trascrizioni è stato applicato un potente classificatore linguistico basato sull'apprendimento automatico (zero-shot BART large language model). L'algoritmo non valutava il tono di voce, ma la pura struttura semantica e i costrutti logici utilizzati dai pazienti per dare senso (il processo di *sensemaking*) al loro viaggio psichedelico. I risultati hanno sbalordito la comunità clinica: l'Intelligenza Artificiale, semplicemente "leggendo" il modo in cui il paziente parlava il giorno dopo la seduta, è stata in grado di estrarre caratteristiche predittive che anticipavano con estrema precisione i futuri punteggi della scala MADRS.

L'algoritmo ha predetto con successo chi avrebbe mantenuto la remissione e chi avrebbe avuto una ricaduta non solo alla settimana 3, ma persino alla settimana 12 (Dougherty et al., 2023).

L'implicazione di questo studio per le future modalità di trattamento è rilevante: dimostra che l'efficacia dell'azione neurobiologica sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> si traduce in una vera e propria "impronta linguistica". In un futuro prossimo, l'analisi NLP dei trascritti clinici potrebbe diventare un esame diagnostico standard, permettendo agli psichiatri di identificare precocemente i pazienti a rischio di ricaduta e di intervenire con sessioni di psicoterapia di richiamo prima che la depressione si ripresenti clinicamente.

### **3. I Predittori Neurochimici e Fenomenologici: Il Glutammato e l'Evitamento**

Accanto all'AI e alle metriche relazionali, gli RCT continuano a indagare il cervello e la fenomenologia dell'esperienza per scovare predittori affidabili.

Un dato neurochimico di grande rilevanza predittiva proviene dall'analisi spettroscopica ad alto campo di Mason e colleghi (2020). Utilizzando l'fMRI su soggetti a cui è stata somministrata psilocibina (0.17 mg/kg), si è scoperto che i livelli regionali di glutammato presenti nel cervello del paziente influenzano e predicono l'esito dell'esperienza acuta. Nello specifico, alti livelli di glutammato nella corteccia prefrontale mediale (mPFC) predicono un'esperienza caratterizzata da ansia e resistenza (un vissuto negativo di frammentazione), mentre bassi livelli nell'ippocampo predicono un vissuto di trascendenza e accettazione. Poiché sappiamo che la qualità dell'esperienza acuta (la cosiddetta *mystical experience*) correla fortemente con la successiva remissione depressiva, l'assetto neurochimico glutammatergico basale del paziente si candida a diventare un biomarcatore predittivo cruciale per selezionare i candidati ideali al trattamento.

Spostandoci sul piano psicologico, lo studio di Zeifman e collaboratori (2023) ha identificato un predittore di successo terapeutico di natura prettamente psicodinamica: la variazione dell'evitamento esperienziale. I pazienti che, nelle settimane successive al dosaggio, registrano le più massicce riduzioni della tendenza a fuggire dalle proprie emozioni dolorose (evitamento) sono quelli che otterranno le riduzioni più marcate della gravità depressiva e, soprattutto, dell'ideazione suicidaria. La psilocibina funge da rompighiaccio; il predittore del successo a lungo termine è la capacità del paziente di mantenere questo atteggiamento di "non-evitamento" nella vita quotidiana.

Un ulteriore, affascinante predittore fenomenologico documentato dagli RCT è l'insorgenza della percezione del "guaritore interno" (*inner healer*). Lo studio di Peill e collaboratori (2024), condotto su 59 pazienti depressi (confrontando una dose di 25 mg contro un placebo attivo da 1 mg), ha validato clinicamente questo costrutto. I pazienti che durante la sessione sperimentano in modo vivido la sensazione che la loro psiche possieda un'intelligenza innata capace di autoguarirsi ottengono esiti superiori. L'attivazione di questa credenza restituisce un *locus of control* interno, spezzando l'illusione di impotenza persistente che cronicizza la patologia.

### **4. Ottimizzazione delle Modalità di Trattamento: L'Integrazione del Modello ACT**

A fronte di questi complessi predittori, emerge con prepotenza una necessità clinica: come dobbiamo strutturare, in pratica, il protocollo di psicoterapia per "imbrigliare" la potenza della

psilocibina e indirizzarla verso una guarigione stabile? Negli anni passati, la psicoterapia psichedelica era spesso lasciata all'intuito del clinico o a protocolli generici di "supporto non direttivo". Oggi, per superare gli standard regolatori e garantire la replicabilità scientifica, la modalità di trattamento deve essere rigorosamente registrata in protocolli standard e condivisi.

In questo contesto si inserisce il lavoro metodologicamente ineccepibile di Slosower e collaboratori (2023, 2024). Il loro trial esplorativo in doppio cieco, within-subject (intra-soggetto) e controllato con placebo, condotto su 19 pazienti affetti da MDD, ha rappresentato un avanzamento nella strutturazione del trattamento. I ricercatori non si sono limitati a somministrare la dose (0.3 mg/kg), ma hanno deciso di inserirla all'interno di un protocollo psicoterapeutico ampiamente standardizzato basato sull'ACT (Acceptance and Commitment Therapy).

L'ACT è un modello terapeutico di terza generazione che non mira a sopprimere i sintomi negativi, ma insegna al paziente ad accettarli mentalmente, impegnandosi parallelamente in azioni guidate dai propri valori personali. I risultati di questo trial (Slosower et al., 2024) hanno dimostrato l'efficacia di questa specifica modalità di trattamento. Integrando la molecola nell'ACT, la risoluzione clinica della depressione è risultata significativamente mediata da tre processi chiave e misurabili:

1. **Aumento oggettivo della "flessibilità psicologica"**, che contrasta la rigidità ruminativa del depresso.
2. **Incremento della mindfulness**, in particolare la capacità di osservare i propri pensieri catastrofici senza esserne fagocitati.
3. **Values-congruent living**, ovvero la riattivazione della motivazione ad agire nel mondo in modo coerente con i propri valori profondi.

Questo disegno di studio ci insegna che la modalità di trattamento ottimale non è la semplice "somministrazione in ambiente calmo". La psilocibina disgrega le vecchie connessioni neurali e abbassa le difese, ma è l'impalcatura psicoterapeutica (come l'ACT) a fornire al cervello malleabile le nuove istruzioni, il "codice sorgente", per ricostruire una mente sana.

### Tabella comparativa degli studi

Riferimento dello Studio	Costrutto / Ambito Indagato	Predittore Identificato o Modalità di Trattamento	Implicazioni Cliniche e Meccanismi
Levin et al. (2024)	Variabile Relazionale:	La forza dell'alleanza tra paziente e facilitatore <i>predice</i> sia la qualità degli effetti acuti sia gli esiti clinici sulla depressione.	Il <i>trust-building</i> non è opzionale ma è il prerequisito biologico/psicologico per il "surrender" (abbandono delle

	Alleanza Terapeutica		difese) durante il picco psicoattivo.
<b>Dougherty et al. (2023)</b>	<b>Scienze Computazionali:</b> Linguaggio e AI (NLP)	L'algoritmo di Machine Learning analizza la semantica post-sessione e <i>predice</i> con accuratezza i punteggi depressivi futuri (MADRS a 3 e 12 settimane).	L'elaborazione verbale (integrazione) contiene marcatori oggettivi di guarigione o ricaduta, aprendo alla diagnostica precoce tramite AI.
<b>Mason et al. (2020)</b>	<b>Neurochimica:</b> Glutammato Regionale	Alti livelli di glutammato nella mPFC <i>predicono</i> ansia; bassi livelli nell'ippocampo <i>predicono</i> trascendenza positiva (dissoluzione dell'ego).	L'assetto glutammatergico basale si candida come biomarcatore per prevedere chi avrà una "mystical experience" risolutiva.
<b>Zeifman et al. (2023)</b>	<b>Meccanismo Psicodinamico:</b> Evitamento Esperienziale	La riduzione massiccia dell'evitamento esperienziale <i>predice</i> le più forti diminuzioni della gravità depressiva e della suicidarietà.	La capacità di smettere di fuggire dalle proprie emozioni è il mediatore a lungo termine del successo clinico.
<b>Peill et al. (2024)</b>	<b>Fenomenologia:</b> Il "Guaritore Interno"	L'insorgenza vivida della percezione di un <i>inner healer</i> (guaritore interno) correla con gli esiti positivi del trattamento ad alte dosi.	Restituisce un <i>locus of control</i> interno, spezzando il senso di "impotenza appresa" che cronicizza la patologia.
<b>Sloshower et al. (2024)</b>	<b>Modalità di Trattamento:</b> Integrazione ACT	Somministrazione inserita in un protocollo standard basato sull' <i>Acceptance and Commitment Therapy</i> (ACT).	La guarigione è quantitativamente mediata da un aumento della flessibilità psicologica, della <i>mindfulness</i> e da azioni allineate ai valori.
<b>Breeksema et al. (2024)</b>	<b>Qualitativo (Modalità):</b> Il <i>Sensemaking</i> e il <i>Setting</i>	Indagine qualitativa sul vissuto dei pazienti: vitale necessità di tempo preparatorio, importanza della musica direttiva e della fiducia.	Conferma che la modalità di cura standard psichiatrica (pillola e via) è impraticabile; la cura risiede nell'interazione prolungata e protetta.

**Tab 6.** Tabella comparativa e riassuntiva dei Randomized Controlled Trial sui Predittori di risposta e le modalità di trattamento

## 2.5 Metodologia di indagine bibliografica

### Razionale e disegno della ricerca

La presente tesi si fonda su un'indagine bibliografica sistematica e mirata, strutturata con l'obiettivo di mappare, analizzare e sintetizzare le evidenze cliniche e neurobiologiche più recenti in merito all'impiego della psilocibina nel trattamento dei disturbi dello spettro depressivo. Considerata la natura dinamica del "rinascimento psichedelico", un campo di studi che negli ultimi anni ha visto una proliferazione esponenziale di pubblicazioni, passando da speculazioni teoriche a rigorosi trial multicentrici, si è resa necessaria una strategia di ricerca selettiva. L'obiettivo metodologico è stato quello di isolare esclusivamente la letteratura scientifica su riviste di qualità (indicizzate e con referee), capace di rispondere ai moderni standard della psicofarmacologia e della psichiatria traslazionale.

## **Identificazione delle fonti e strategia di ricerca**

Per garantire l'affidabilità, la riproducibilità e la validità clinica delle fonti consultate, l'indagine è stata condotta interrogando primariamente la banca dati PubMed, riconosciuta a livello internazionale. La strategia di ricerca è stata implementata attraverso l'utilizzo di una combinazione di parole chiave a testo libero e di vocabolari controllati. Le stringhe di ricerca sono state costruite incrociando i termini cardine della tesi. Il nucleo centrale di ricerca si è basato sull'intersezione del dominio farmacologico ("Psilocybin" o "Psychedelics" o "Psilocin") con il dominio clinico di interesse ("Depression" o "Major Depressive Disorder" o "MDD" o "Treatment-Resistant Depression" o "TRD"). A queste stringhe primarie sono stati successivamente affiancati, in fase di raffinamento, termini specifici volti a individuare i meccanismi d'azione e i protocolli clinici ("Neuroplasticity", "Default Mode Network", "Acceptance and Commitment Therapy", "Clinical Trial").

## **Criteri di inclusione ed esclusione**

L'architettura metodologica di questa tesi si basa su un criterio di selezione temporale: sono stati inclusi esclusivamente gli articoli pubblicati a partire dall'anno 2020. Questa scelta risponde a una precisa necessità epistemologica. La ricerca clinica sugli psichedelici ha subito un cambio di paradigma metodologico negli ultimi anni. Gli studi precedenti, pur avendo avuto il merito storico di riaprire il filone di indagine, erano spesso costituiti da piccoli trial esplorativi, studi in aperto (open-label) o ricerche su campioni numericamente non rappresentativi, resi intrinsecamente deboli da bias metodologici e da un incontrollato effetto aspettativa. Filtrare la letteratura a partire dal 2020 ha permesso di escludere l'entusiasmo pionieristico della prima fase, focalizzando l'attenzione esclusivamente su Trial Clinici Randomizzati (RCT) di Fase IIb e Fase III giunti a maturazione, su meta-analisi aggiornate e su sofisticate indagini neurobiologiche (come le misurazioni elettroencefalografiche della plasticità sinaptica in vivo o l'uso del Natural Language Processing). In questo modo, il corpus bibliografico estratto riflette lo stato più avanzato e metodologicamente corretto, essenziale per una trattazione che mira a discutere l'imminente approvazione regolatoria di queste sostanze da parte di agenzie come EMA e FDA. Oltre al filtro temporale, sono stati applicati ulteriori criteri di inclusione. Sono stati ritenuti eleggibili per la stesura:

1. Studi clinici randomizzati e controllati (RCT) condotti su esseri umani affetti da MDD o TRD.

2. Articoli di revisione (Review e Systematic Review) pubblicati su riviste scientifiche dotate di elevata rilevanza e impatto (es. New England Journal of Medicine, Nature Medicine, Molecular Psychiatry).
3. Indagini neuroscientifiche mirate alla misurazione obiettiva dei meccanismi d'azione (fMRI, EEG, analisi del glutammato).
4. Indagini qualitative e psicometriche strutturate, per decodificare le implicazioni psicodinamiche e il ruolo dell'alleanza terapeutica.

Al contrario, sono stati sistematicamente esclusi dalla selezione finale:

- Report singoli o aneddotici, privi di significatività statistica.
- Articoli d'opinione, editoriali non supportati da dati sperimentali e letteratura grigia.
- Studi condotti esclusivamente su modelli preclinici (murini), a meno che non risultassero strettamente necessari per l'esplicazione di specifici pathway molecolari a valle (come la via di segnalazione BDNF-TrkB) diretti precursori delle evidenze cliniche umane.

### **Processo di selezione e analisi dei dati**

Il processo di setacciamento della letteratura ha seguito un iter logico strutturato in più fasi. Dopo l'applicazione dei filtri di ricerca iniziali (parole chiave e restrizione temporale >2020), è stata condotta una prima valutazione basata sullo screening dei titoli e degli abstract. In questa fase, sono stati scartati tutti gli articoli palesemente off-topic o che non rispondevano ai criteri di inclusione stabiliti. Gli articoli ritenuti potenzialmente pertinenti sono stati poi recuperati in versione integrale (full-text). I dati estratti dal corpus definitivo di articoli, sono stati infine categorizzati in base a domini tematici predefiniti: efficacia clinica e comparativa, meccanismi neurobiologici di rete e molecolari, modelli di supporto psicoterapeutico (es. ACT), profili di sicurezza e, le vulnerabilità metodologiche legate al mantenimento del doppio cieco nei trial con sostanze psicoattive. Questa categorizzazione strutturata ha fornito l'impalcatura logica e narrativa su cui si articola l'intera stesura della tesi.

## Considerazioni Finali

L'integrazione degli psichedelici nella psichiatria contemporanea rappresenta un profondo cambio di paradigma: il passaggio da una medicina palliativa, volta a cronicizzare e "anestetizzare" il sintomo tramite gli SSRI, a una medicina trasformativa. Molecole come la psilocibina non si limitano a modulare l'umore, ma innescano una massiccia neuroplasticità e smantellano la rigidità di reti neurali come la Default Mode Network, restituendo al cervello l'entropia necessaria per riorganizzarsi.

Tuttavia, la letteratura clinica dimostra inequivocabilmente che la biologia non agisce in isolamento. La psilocibina apre una temporanea "finestra di plasticità", ma è l'impalcatura psicoterapeutica a determinare la guarigione. Il successo del trattamento dipende da predittori relazionali e psicodinamici precisi: una solida alleanza terapeutica, la capacità di abbandonare le proprie difese e l'utilizzo di protocolli scritti standardizzati (come l'ACT) per tradurre l'esperienza in un duraturo senso di connessione ed empatia.

Nonostante gli eccezionali risultati clinici nella depressione resistente e nelle dipendenze, il "rinascimento psichedelico" deve ancora superare formidabili ostacoli metodologici. La compromissione del doppio cieco (unblinding) gonfia le aspettative dei pazienti, mentre la delicata gestione del tapering dei farmaci tradizionali pone seri rischi di sicurezza e instabilità acuta.

In definitiva, il futuro di queste terapie risiede nella medicina di precisione. Supportata da strumenti all'avanguardia dall'elettroencefalografia per misurare la plasticità in vivo, fino all'Intelligenza Artificiale per intercettare i marcatori linguistici di ricaduta la psichiatria si prepara ad acquisire strumenti capaci non solo di sopprimere la sofferenza mentale, ma di restituire senso, flessibilità e appartenenza alla vita dei pazienti.

## Bibliografia

1. Acero, Victor Pablo et al. "From molecules to meaning: unpacking the antidepressant mechanisms of psychedelic drugs." *Expert review of clinical pharmacology* vol. 18,5 (2025): 263-280. doi:10.1080/17512433.2025.2515866

2. Adebo, Makiath et al. "Psilocybin as Transformative Fast-Acting Antidepressant: Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms." *Fundamental & clinical pharmacology* vol. 39,4 (2025): e70038. doi:10.1111/fcp.70038
3. Back, Anthony L et al. "Psilocybin Therapy for Clinicians With Symptoms of Depression From Frontline Care During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial." *JAMA network open* vol. 7,12 e2449026. 2 Dec. 2024, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.49026
4. Brecksema, Joost J et al. "Patient perspectives and experiences with psilocybin treatment for treatment-resistant depression: a qualitative study." *Scientific reports* vol. 14,1 2929. 5 Feb. 2024, doi:10.1038/s41598-024-53188-9
5. Carhart-Harris, Robin et al. "Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression." *The New England journal of medicine* vol. 384,15 (2021): 1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994
6. Daws, Richard E et al. "Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression." *Nature medicine* vol. 28,4 (2022): 844-851. doi:10.1038/s41591-022-01744-z
7. Dougherty, Robert F et al. "Psilocybin therapy for treatment resistant depression: prediction of clinical outcome by natural language processing." *Psychopharmacology* vol. 242,7 (2025): 1553-1561. doi:10.1007/s00213-023-06432-5
8. Goodwin, Guy M et al. "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression." *The New England journal of medicine* vol. 387,18 (2022): 1637-1648. doi:10.1056/NEJMoa2206443
9. Goodwin, Guy M et al. "Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life." *Journal of affective disorders* vol. 327 (2023): 120-127. doi:10.1016/j.jad.2023.01.108
10. Jungwirth, J et al. "Psilocybin increases emotional empathy in patients with major depression." *Molecular psychiatry* vol. 30,6 (2025): 2665-2672. doi:10.1038/s41380-024-02875-0

11. Levin, Adam W et al. "The therapeutic alliance between study participants and intervention facilitators is associated with acute effects and clinical outcomes in a psilocybin-assisted therapy trial for major depressive disorder." *PloS one* vol. 19,3 e0300501. 14 Mar. 2024, doi:10.1371/journal.pone.0300501
12. Lowe, Henry et al. "The Therapeutic Potential of Psilocybin." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 26,10 2948. 15 May. 2021, doi:10.3390/molecules26102948
13. Marwood, Lindsey et al. "The impact of antidepressant discontinuation prior to treatment with psilocybin for treatment-resistant depression." *Journal of psychiatric research* vol. 180 (2024): 198-203. doi:10.1016/j.jpsychires.2024.10.009
14. Mason, N L et al. "Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* vol. 45,12 (2020): 2003-2011. doi:10.1038/s41386-020-0718-8
15. Pagni, Broc A et al. "Multidimensional Personality Changes Following Psilocybin-Assisted Therapy in Patients With Alcohol Use Disorder: Results From a Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial." *The American journal of psychiatry* vol. 182,1 (2025): 114-125. doi:10.1176/appi.ajp.20230887
16. Park, Dongsun et al. "The therapeutic potential of psilocybin beyond psychedelia through shared mechanisms with ketamine." *Molecular psychiatry* vol. 30,10 (2025): 4910-4927. doi:10.1038/s41380-025-03100-2
17. Peill, Joseph et al. "Psychedelics and the 'inner healer': Myth or mechanism?." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* vol. 38,5 (2024): 417-424. doi:10.1177/02698811241239206
18. Erkizia-Santamaría, Ines et al. "Clinical and preclinical evidence of psilocybin as antidepressant. A narrative review." *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* vol. 136 (2025): 111249. doi:10.1016/j.pnpbp.2025.111249
19. Silva, Francisca et al. "A review of psychedelics trials completed in depression, informed by European regulatory perspectives." *Neuroscience applied* vol. 4 105516. 26 Feb. 2025, doi:10.1016/j.nsa.2025.105516

20. Skosnik, Patrick D et al. "Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* vol. 37,7 (2023): 687-697. doi:10.1177/02698811231179800
21. Slosower, Jordan et al. "Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: results from an exploratory placebo-controlled trial." *Scientific reports* vol. 14,1 8833. 17 Apr. 2024, doi:10.1038/s41598-024-58318-x
22. Slosower, Jordan et al. "Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* vol. 37,7 (2023): 698-706. doi:10.1177/02698811231154852
23. Szigeti, Balázs et al. "Assessing expectancy and suggestibility in a trial of escitalopram v. psilocybin for depression." *Psychological medicine* vol. 54,8 (2024): 1717-1724. doi:10.1017/S0033291723003653
24. Totomanova, Iva et al. "Potential therapeutic effects of psychedelics in small doses: Is there a role for microdosing in psychiatry?." *International review of neurobiology* vol. 181 (2025): 231-268. doi:10.1016/bs.irn.2025.03.002
25. Vinarcsik, Lou et al. "Use of Psychedelic Agents in Older Adults with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: What the Evidence Shows." *Drugs & aging* vol. 42,8 (2025): 687-697. doi:10.1007/s40266-025-01221-5
26. Watts, Rosalind et al. "The Watts Connectedness Scale: a new scale for measuring a sense of connectedness to self, others, and world." *Psychopharmacology* vol. 239,11 (2022): 3461-3483. doi:10.1007/s00213-022-06187-5
27. Zeifman, Richard J et al. "How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change." *Journal of affective disorders* vol. 334 (2023): 100-112. doi:10.1016/j.jad.2023.04.105