



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

GLI PSICHEDELICI COME POTENZIALI TRATTAMENTI
ANTIDEPRESSIVI: IL RUOLO DI PSILOCIBINA, AYAHUASCA E LSD

RELATORE:
PROF.SSA GABRIELLA BOTTINI

CORRELATORE:
PROF.SSA ALESSANDRA BOLLANI

Tesi di Laurea di
GIULIA BABINI
Matricola: 542028

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Gli psichedelici come potenziali trattamenti antidepressivi: il ruolo di psilocibina, ayahuasca e LSD	3
Abstract	3
Introduzione	4
Capitolo 1: Le sostanze psichedeliche: presentazione e caratteristiche.....	7
1. Inquadramento storico	7
1.1 La prima onda	7
1.2 La seconda onda	9
1.3 Il rinascimento psichedelico o "terza onda"	12
2. Presentazione delle sostanze	15
2.1 Psilocibina	18
2.1.2 Psicofarmacologia della psilocibina	18
2.1.3 Neurobiologia dell'azione della psilocibina.....	20
2.2 Ayahuasca	22
2.2.1 Psicofarmacologia dell'ayahuasca.....	22
2.2.2 Neurobiologia dell'azione dell'ayahuasca	24
2.3 LSD: Dietilamide dell'acido lisergico	26
2.3.1 Psicofarmacologia dell'LSD.....	27
2.3.2 Neurobiologia dell'azione dell'LSD.....	28
3. Proprietà neuroplastiche degli psichedelici	29
Capitolo 2: Il ruolo degli psichedelici nel trattamento della depressione	34
1. Trattamenti antidepressivi convenzionali e criticità terapeutiche.....	34
2. Psichedelici e depressione	38
2.1 Psilocibina e depressione	38
2.2 Ayahuasca e depressione	44
2.3 LSD e depressione	47
2.4 psicoterapia e psichedelici.....	52
3. Psichedelici e depressione resistente al trattamento.....	56
4. Psichedelici e antidepressivi convenzionali.....	60
Conclusioni	68
Aspetti psicofarmacologici, neurobiologici e studi clinici	68
Osservazioni critiche e prospettive di ricerca.....	70
Bibliografia	72
Sitografia	87

Gli psichedelici come potenziali trattamenti antidepressivi: il ruolo di psilocibina, ayahuasca e LSD

Abstract

Negli ultimi anni si è riscontrato un rinnovato interesse per le sostanze psichedeliche in particolare sul possibile ruolo terapeutico di queste sostanze. Questa tesi focalizza l'attenzione su psilocibina, ayahuasca e LSD, come possibili molecole di trattamento della depressione, anche in alternativa ai farmaci tradizionali in caso di farmacoresistenza. La tesi esplora i meccanismi d'azione di tali sostanze in particolare sul sistema serotoninergico e la loro ipotizzata azione neuroplastica e i conseguenti effetti antidepressivi. Un'ulteriore sezione approfondisce la putativa sinergia tra psichedelici e psicoterapia. La tesi si conclude con una comparazione tra gli psichedelici e i farmaci antidepressivi più frequentemente usati, tra cui l'escitalopram.

Parole chiave: depressione, antidepressivi, psichedelici, LSD, Ayahuasca, psilocibina.

Introduzione

L'obiettivo della presente tesi è indagare il ruolo che le sostanze psichedeliche possono assumere all'interno dell'ambito terapeutico contemporaneo, soprattutto in relazione ai disturbi dell'umore e, più specificamente, alla depressione. Si intende superare l'associazione ormai radicata nell'immaginario collettivo che vede lo psichedelico come una sostanza esclusivamente ricreazionale, difficilmente conciliabile con la pratica clinica. Tale percezione, frutto di un lungo periodo di stigmatizzazione culturale e normativa, segnata dall'introduzione della Controlled Substances Act (CSA) degli anni '70, si è progressivamente trasformata grazie a un crescente corpus di ricerche scientifiche che ha riportato l'attenzione sul potenziale terapeutico di queste sostanze.

Per presentare tale cambiamento, la tesi si apre con una ricostruzione storica dell'uso delle sostanze psichedeliche, dalle loro origini cerimoniali e rituali nelle culture tradizionali, fino alla loro riscoperta in ambito medico e psichiatrico nel corso del XX secolo. Questo percorso storico consente di analizzare come il significato, le funzioni e le modalità d'uso degli psichedelici siano mutati nel tempo, culminando in quello che è stato definito "rinascimento psichedelico": un rinnovato interesse scientifico e clinico, sostenuto da protocolli sperimentali più rigorosi e da un approccio metodologico maggiormente standardizzato rispetto alle prime ricerche condotte negli anni '50 e '60.

Nel corpo della tesi vengono poi presentate alcune caratteristiche psicofarmacologiche e neurobiologiche degli psichedelici classici, con particolare attenzione ai meccanismi d'azione legati alla modulazione del tono serotoninergico e ai loro potenziali effetti neuroplastici. La discussione si concentra in particolare su Ayahuasca, psilocibina e LSD, sostanze che negli ultimi anni hanno attirato particolare interesse per la loro capacità di

indurre stati modificati di coscienza e, parallelamente, di dare luogo a cambiamenti nella percezione, nelle emozioni e nei processi cognitivi.

Successivamente, si affronta il modo in cui gli psichedelici si inseriscono nel più ampio panorama di interesse crescente per terapie complementari e alternative emergenti, con uno sguardo verso approcci integrativi che combinano farmacologia, psicoterapia e interventi focalizzati sul benessere psicologico globale.

La tesi si concentra poi sugli studi clinici che hanno esplorato il potenziale antidepressivo degli psichedelici. Tale sezione esamina criticamente i risultati ottenuti sia in studi condotti in contesti naturalistici, sia in trial clinici standardizzati che impiegano disegni sperimentali controllati. Particolare attenzione è dedicata alla depressione resistente al trattamento (TRD), un ambito nel quale gli psichedelici sembrano offrire prospettive terapeutiche innovative: in considerazione degli effetti osservati in diversi studi preliminari su alcune popolazioni cliniche affette da depressione, alcuni ricercatori si sono interrogati se gli psichedelici potessero essere un'alternativa valida in quei casi dove i pazienti non riescono a beneficiare degli antidepressivi convenzionali.

Di seguito è presente un approfondimento specifico dedicato al potenziale sinergico tra psichedelici e psicoterapia: diversi modelli teorici e clinici suggeriscono che l'efficacia terapeutica degli psichedelici possa dipendere in larga misura dal contesto relazionale e dalla cornice psicoterapeutica che accompagna l'esperienza, valorizzando fattori come il setting, l'intenzione del paziente e l'integrazione dell'esperienza dopo la sessione.

Infine, la tesi si conclude con una comparazione tra le sostanze psichedeliche e gli antidepressivi più comunemente utilizzati, tra cui escitalopram. Questa sezione mette in evidenza differenze e possibili complementarità non solo dal punto di vista farmacodinamico, ma anche in termini di modalità di somministrazione, latenza terapeutica, effetti collaterali e impatto sulla qualità dell'esperienza soggettiva del

paziente. L'obiettivo finale è offrire una panoramica sulle possibilità e sui limiti che accompagnano l'impiego degli psichedelici come potenziali strumenti terapeutici, contribuendo al dibattito scientifico in un momento storico in cui tali sostanze stanno progressivamente riacquistando rilevanza clinica.

Capitolo 1: Le sostanze psichedeliche: presentazione e caratteristiche

1. Inquadramento storico

Tra le sostanze classicamente definite psichedeliche, che condividono le stesse caratteristiche farmacologiche e psicotrope, troviamo psilocibina, dietilamide dell'acido D-lisergico (LSD), dimetiltriptamina (DMT), ibogaina e mescalina. Tra le sostanze escluse da questo gruppo si segnalano MDMA e ketamina, le quali hanno tratti farmacologici sovrapposti ma distinti (Thompson & Husain, 2023).

Il termine “psichedelico” è stato coniato dallo psichiatra Humphry Osmond (1957) ed è composto da due parole di origine greca: ψυχή «anima, psiche» e δηλόω «manifestare». Il termine può essere quindi parafrasato come «rivelatore della psiche» (Treccani).

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) e la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) continuano a classificare gli psichedelici all'interno della categoria degli “allucinogeni”, denominazione utilizzata anche in ambito clinico e scientifico (Thompson & Husain, 2023). Come verrà approfondito in seguito, tale termine non coglie pienamente la complessità dei loro effetti farmacologici e fenomenologici.

1.1 La prima onda

Non è chiara l'origine del rapporto tra esseri umani e sostanze psicoattive. Terence McKenna (1993) nel volume *Food of the Gods*, con la sua controversa e criticata teoria della “stoned ape theory”, ipotizza che l'incontro tra i proto-umani e funghi contenenti

psilocibina possa essere avvenuto nelle primissime fasi dell'evoluzione ominide, (McKenna, 1993). Tale ipotesi viene collocata da McKenna all'interno della nota accelerazione evolutiva che caratterizza il passaggio dai primati superiori all'*Homo sapiens*, un processo avvenuto in un arco temporale relativamente breve e accompagnato da un marcato incremento del volume cerebrale e da profonde trasformazioni comportamentali, che secondo l'autore potrebbero essere attribuite all'uso di sostanze psichedeliche (McKenna, 1993).

Questa teoria è generalmente considerata priva di fondamento empirico, tuttavia alcuni elementi indiretti possono essere interpretati come coerenti con un uso molto antico di sostanze psichedeliche da parte di popolazioni umane. Diversi dati archeologici e antropologici documentano infatti un'ampia diffusione di composti psicotropi nelle culture tradizionali, spesso inseriti in pratiche spirituali, divinatorie o terapeutiche (Walter & Fridman, 2004; George et al., 2021). Prove di datazione al carbonio indicano, ad esempio, che popolazioni indigene di un'area compresa tra Messico e Texas consumassero cactus contenenti mescalina già 10.500 anni fa (Thompson & Husain, 2023). Pitture rupestri risalenti a 7.000–9.000 anni fa, rinvenute in Algeria, rappresentano figure antropomorfe associate a funghi ricchi di psilocibina (Samorini, 1992), mentre raffigurazioni simili sono state documentate in Spagna (Thompson & Husain, 2023).

Fonti storiche antiche convergono a loro volta verso un uso diffuso di sostanze psicoattive: Erodoto descrive l'impiego rituale della cannabis presso gli Sciti del IV secolo a.C., confermato da reperti archeologici (George et al., 2021). Nel mondo greco-romano, i Misteri Eleusini prevedevano il consumo del *kykeon*, ipoteticamente contenente composti con proprietà psichedeliche (Samorini, 2019). In testi sacri induisti e testi sacri Zoroastriani, compaiono bevande rituali psicoattive di natura ancora incerta, rispettivamente *soma* e *haoma* (Thompson & Husain, 2023). Le culture precolombiane,

tra cui i Maya, adottavano anch'esse pratiche psichedeliche sistematiche (George et al., 2021). Nel complesso, tali evidenze suggeriscono che l'uso rituale di sostanze psicoattive fosse ampiamente diffuso nelle antiche società umane e rappresentasse un tratto culturale trasversale ai continenti (Thompson & Husain, 2023).

Ulteriori elementi provengono dal ritrovamento, nel 2008, di un fagotto rituale, datato a circa 1.000 anni fa e attribuito a uno sciamano Tiwanaku, contenente residui di benzoilecgonina, bufotenina, psilocina, armina e DMT, dimostrando la coesistenza di più sostanze psichedeliche in pratiche sciamaniche sudamericane (Miller et al., 2019). L'ampia diffusione di tali pratiche nel mondo antico ha portato diversi studiosi a definire l'uso rituale di sostanze psicoattive come una "prima ondata" di utilizzo consapevole degli psichedelici da parte dell'umanità (Thompson & Husain, 2023).

1.2 La seconda onda

La scoperta dell'LSD da parte di Hofmann nel 1938 rappresentò uno degli eventi fondamentali che condussero alla reintroduzione delle sostanze psichedeliche nella società occidentale (Thompson & Husain, 2023). Un ruolo altrettanto significativo ebbe l'articolo di R. Gordon Wasson *Alla ricerca del fungo magico*, pubblicato sulla rivista *Life* nel 1957, in cui l'autore narrava la propria esperienza con la psilocibina durante un rituale sacro mesoamericano in Messico (Thompson & Husain, 2023). Il contributo ebbe un vasto impatto mediatico e culturale, accrescendo ulteriormente l'interesse pubblico e scientifico verso gli psichedelici (Thompson & Husain, 2023).

Sin dai primi anni successivi alla scoperta dell'LSD, la psichiatria mostrò un marcato interesse per le potenzialità terapeutiche del composto (Belouin & Henningfield, 2018).

La casa farmaceutica Sandoz introdusse LSD e psilocibina sul mercato con i nomi

commerciali *Delysid* e *Indocybin*, favorendo l'avvio di un'intensa stagione di studi clinici (Belouin & Henningfield, 2018). Le osservazioni preliminari indicarono che l'LSD induceva un ampio ventaglio di effetti psicologici, tra cui euforia, ansia, dissociazione, alterazioni percettive, aumento dell'empatia e modificazioni dello stato di coscienza (Belouin & Henningfield, 2018).

Negli studi condotti su pazienti schizofrenici, emerse tuttavia che l'LSD tendeva a esacerbare i sintomi psicotici, intensificando deliri e allucinazioni, oppure favorendo stati regressivi; i pazienti con prevalenti sintomi negativi risultavano invece meno reattivi (Rucker et al., 2018). Questi risultati, insieme ai limiti metodologici diffusi negli studi dell'epoca, contribuirono a consolidare l'idea che LSD e altri psichedelici presentassero benefici terapeutici ristretti e rischi potenzialmente elevati nei disturbi psicotici o bipolari (Rucker et al., 2018). Il fatto che l'LSD potesse riprodurre alcuni aspetti fenomenologici della psicosi portò inoltre alla sua classificazione come sostanza "psicotomimetica" e favorì lo sviluppo di ipotesi biologiche sulle psicosi (Geyer & Vollenweider, 2008). Parallelamente, la scoperta dell'interazione dell'LSD con i recettori serotoninergici inaugurò di fatto la moderna neuroscienza della serotonina (Geyer & Vollenweider, 2008).

Oltre ai disturbi psicotici, gli psichedelici vennero studiati anche per le dipendenze e per diversi disturbi internalizzanti, come depressione, ansia e disturbo ossessivo-compulsivo, mostrando un profilo di efficacia più favorevole e rischi inferiori rispetto ai quadri psicotici (Rucker et al., 2018). I risultati ottenuti nei disturbi da uso di alcol furono particolarmente promettenti, poiché alcuni pazienti riportavano una riduzione significativa o la cessazione del consumo. Tuttavia, la bassa qualità metodologica degli studi non consentiva inferenze conclusive (Rucker et al., 2018; Thompson & Husain, 2023).

Un aspetto cruciale emerso da questa prima fase di ricerca riguardò l'importanza del contesto: variabili come il supporto interpersonale, il setting ambientale, la musica e l'integrazione psicoterapeutica risultarono determinanti per modulare l'esperienza psichedelica e il suo potenziale effetto terapeutico (Carhart-Harris et al., 2018).

A partire dagli anni Settanta, l'interesse scientifico per gli psichedelici subì un'interruzione drastica, principalmente a causa del clima politico statunitense del periodo. Al tempo fu approvato il *Controlled Substances Act* (CSA), che introdusse una regolamentazione estremamente restrittiva sull'uso e sulla distribuzione degli psichedelici (Belouin & Henningfield, 2018; Thompson & Husain, 2023).

Parallelamente, negli anni Sessanta si intensificarono i timori relativi ai presunti effetti dannosi dell'LSD, spesso amplificati dai media, che attribuivano alla sostanza rischi quali suicidio, danni cromosomici e malformazioni congenite, talvolta senza fondamento empirico solido (Thompson & Husain, 2023). Emersero anche preoccupazioni riguardo ai cosiddetti "flashback", fenomeno successivamente definito come disturbo della percezione post-allucinogeno nel DSM-III-R e, più tardi, come HPPD nel DSM-5 (Orsolini et al., 2017).

Questi sviluppi culminarono nella classificazione delle sostanze psichedeliche negli Stati Uniti come prive di valore terapeutico e ad alto rischio di abuso, una politica poi adottata su scala internazionale sotto l'influenza delle direttive ONU (Rucker, 2015). Sebbene una regolamentazione fosse necessaria, tale collocazione normativa bloccò di fatto la ricerca scientifica per decenni, ostacolando una valutazione equilibrata dei rischi e dei potenziali benefici (Thompson & Husain, 2023; Sessa, 2012).

1.3 Il risascimento psichedelico o "terza onda"

Negli anni '90 la ricerca sugli psichedelici è ripresa dopo una lunga interruzione, grazie a scienziati come Hermle, Strassman e Vollenweider, i quali, per ottenere l'approvazione delle loro ricerche in un periodo di rigorosa regolamentazione, hanno dovuto collaborare a stretto contatto con le autorità di regolamentazione governative e sostenere il valore del loro lavoro (Sessa, 2012). Dopo venticinque anni di pausa, gli psichedelici erano rimasti composti di interesse nel campo della salute mentale; questa fase, definita "terza onda", si distingue dalla precedente per un maggiore rigore metodologico, l'uso di tecnologie avanzate come la fMRI e l'attenzione alla sicurezza, con criteri di esclusione per psicosi e disturbi bipolari (Rucker et al., 2018; Sessa, 2012).

Parallelamente, l'interesse pubblico è cresciuto, alimentato dai media e dalla popolarità del microdosaggio (Lea et al., 2020), spingendo verso una possibile riduzione delle restrizioni, anche se la deregolamentazione è rimasta controversa (Johnson et al., 2018).

Tale dinamica si intreccia con il più ampio scenario delle attuali sfide alla salute mentale, tra cui l'aumento di ansia e depressione (Lim et al., 2018) e il diffondersi delle cosiddette "morti per disperazione", legate a suicidi, overdose e alcolismo (Case & Deaton, 2020). Questi fenomeni, influenzati da trasformazioni socioeconomiche di lungo periodo, hanno contribuito a mettere in discussione l'efficacia dei soli approcci terapeutici disponibili e hanno stimolato una rinnovata esplorazione di alternative promettenti, tra cui gli psichedelici, oggetto di un crescente interesse clinico e accademico (Sessa, 2012).

Negli ultimi anni, diverse sperimentazioni hanno investigato sostanze come MDMA, ketamina, LSD, psilocibina e DMT (Siegel et al., 2021). Tali studi hanno fornito prove preliminari di efficacia nel trattamento della depressione (Carhart-Harris et al., 2021; Davis et al., 2020), delle dipendenze (Bogenschutz et al., 2015), del disturbo post-

traumatico da stress (Mitchell et al., 2021) e dell'ansia nei malati terminali (Holze et al. 2023).

Dai dati appena riportati, emerge che uno degli obiettivi principali di questa “terza onda” è l'individuazione di una nuova frontiera terapeutica in ambito farmacologico, attraverso l'utilizzo clinico degli psichedelici (Sessa, 2012; Thompson & Husain, 2023). Tuttavia, il processo che conduce all'immissione in commercio di un nuovo farmaco è lungo e complesso (Sessa, 2012). Lo sviluppo di un trattamento farmacologico segue un percorso regolato che va dalle osservazioni preliminari, spesso fortuite o aneddotiche, fino alla sintesi di nuove molecole, passando per rigorosi test preclinici, sia in vitro sia sugli animali (Sessa, 2012). Solo successivamente si accede alle tre fasi della sperimentazione clinica: la fase I, dedicata alla valutazione della sicurezza su volontari sani; la fase II, che ne indaga efficacia e tollerabilità su piccoli gruppi di pazienti attraverso studi controllati; e la fase III, che estende la verifica a campioni ampi e multicentrici. Questo iter, essenziale per l'immissione sul mercato, richiede diversi anni e investimenti considerevoli (Sessa, 2012).

Un aspetto peculiare delle sostanze psichedeliche è che esistono innumerevoli casi documentati di utilizzo nel corso dei decenni, con LSD, psilocibina, MDMA, ketamina, ibogaina, ayahuasca, cannabis e altre, che nella maggior parte dei casi hanno mostrato effetti positivi e profili di sicurezza accettabili (Sessa, 2012). Tuttavia, poiché tali esperienze si sono verificate al di fuori di un contesto clinico ufficiale, non sono considerate prove sufficienti dalle autorità regolatorie per autorizzare direttamente l'impiego terapeutico di questi composti (Sessa, 2012). Nonostante il loro consumo tradizionale risalga a millenni e la tossicità sia generalmente bassa, è comunque necessario condurre l'intero iter di studi preclinici e clinici in tutte le loro fasi (Sessa, 2012).

Si potrebbe pensare che tempi e costi per l'approvazione di farmaci psichedelici siano più rapidi rispetto a una molecola completamente nuova e mai testata sull'uomo. In realtà non è così: le evidenze d'uso aneddotico non hanno valore sufficiente per le agenzie di controllo. Inoltre, essendo tutte sostanze controllate o illegali, ogni ricerca richiede speciali autorizzazioni governative, con complessi passaggi burocratici, vincoli politici e spesso anche pressioni mediatiche (Sessa, 2012).

La peculiarità di queste sostanze risiede anche nelle loro caratteristiche intrinseche: le esperienze da essi indotte sono descritte da numerosi studi come altamente trasformative, spesso caratterizzate da sentimenti di connessione, apertura e unità (Donegan et al., 2025; Aicher et al., 2024). Questo aspetto appare particolarmente rilevante se si considera che molte patologie psichiatriche sono caratterizzate da schemi rigidi di pensiero ed emozione (Morris & Mansell, 2018), dove le capacità delle sostanze psichedeliche di interrompere tali schemi e favorire una maggiore flessibilità cognitiva ed emotiva, stimolando anche la creatività, rappresenta dunque un approccio terapeutico promettente (Calder & Hasler, 2023; Davis et al., 2020; de Vos et al., 2021).

Inoltre, la letteratura suggerisce che l'efficacia delle sostanze psichedeliche non dipenda esclusivamente dai loro principi attivi, ma sia influenzata dal contesto di assunzione (Aicher et al., 2024; Nielson et al., 2021). Elementi quali lo stato psicologico dell'individuo (set) e l'ambiente in cui la sostanza viene consumata (setting) determinano in larga misura la qualità dell'esperienza, distinguendo tra episodi ansiogeni ("bad trip") e vissuti spirituali positivi (Aicher et al., 2024; Nielson et al., 2021). Non a caso, le tradizioni indigene hanno sempre attribuito grande importanza alla figura di un mediatore esperto. L'uso dell'ayahuasca presso le comunità amazzoniche, ad esempio, prevede la guida di uno sciamano che, attraverso preparazione e rituale, facilita il processo di guarigione (Dobkin de Rios, 2005). In maniera analoga, la pratica del peyote all'interno

della Chiesa dei Nativi Americani si svolge sotto la direzione del “Roadman”, che accompagna i fedeli attraverso cerimonie complesse in cui il rituale stesso, fatto di preghiere, canti, uso di tamburi e oggetti sacri, costituisce parte integrante del percorso terapeutico (Prue, 2013).

Questi esempi trovano conferma anche nella ricerca clinica contemporanea, dove quegli studi che hanno attenzionato elementi quali la preparazione, la cura del setting e la reintegrazione dopo l’esperienza, ne hanno beneficiato in termini di efficacia e sicurezza del trattamento (Rucker et al., 2018; Aicher et al., 2024; Nielson et al., 2021).

2. Presentazione delle sostanze

Le sostanze psichedeliche sono numerose; tuttavia, ai fini della presente tesi, ne sono state selezionate solo alcune: psilocibina, ayahuasca e LSD. L’obiettivo è fornire una presentazione introduttiva di queste sostanze, prima di approfondirne l’utilizzo potenzialmente terapeutico. Prima di entrare nel dettaglio, risulta utile accennare ad alcuni aspetti della chimica degli psichedelici classici, al fine di comprenderne meglio il funzionamento.

Gli psichedelici classici condividono alcune caratteristiche strutturali. In generale, queste molecole possiedono una porzione aromatica unita, tramite un linker di due atomi di carbonio, a un gruppo amminico, elementi che permettono loro di legarsi con particolare efficacia al recettore serotoninergico 5-HT_{2A}, considerato il principale mediatore dei loro effetti (Kwan et al., 2022). L’identità del gruppo aromatico distingue le principali famiglie strutturali: triptamine (indolo) e fenetilamine (fenile), con le ergoline (es. LSD) come sottogruppo rigidificato di triptamine. Modifiche anche minime nella struttura chimica

possono influenzare in modo significativo la potenza e la durata degli effetti (Kwan et al., 2022).

Gli psichedelici sono molecole piccole e lipofile, caratteristiche che ne facilitano l'attraversamento della barriera emato-encefalica e quindi l'arrivo nel cervello (Kwan et al., 2022). Ciò li distingue dalla serotonina, che di per sé non attraversa questa barriera (Kwan et al., 2022). Anche qui, dettagli apparentemente minimi possono avere un grande impatto: la psilocibina, ad esempio, è in grado di entrare facilmente nel cervello grazie a un'interazione intramolecolare che la rende più lipofila; parametri come la lipofilia contribuiscono a spiegare perché alcune molecole risultano più potenti di altre (Kwan et al., 2022).

Risulta interessante anche osservare le diverse teorie proposte per spiegare i meccanismi d'azione degli psichedelici nel cervello, basate su evidenze neurofisiologiche e di rete (Kwan et al., 2022).

Il modello cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) sostiene che gli psichedelici stimolino i recettori 5-HT_{2A} nei circuiti CSTC, causando un'interruzione del filtro talamico e un incremento del flusso di informazioni sensoriali (*feedforward*), che spiegherebbe gli effetti soggettivi acuti (Vollenweider & Geyer 2001). Tale ipotesi è supportata da evidenze di alterazioni del gating sensorimotorio nell'uomo dopo psilocibina e LSD, e da studi di neuroimaging che mostrano un'aumentata connettività talamo-corticale e sincronizzazione nelle aree sensoriali (Vollenweider & Geyer 2001).

Il modello REBUS (Relaxed Beliefs Under Psychedelics) propone che gli psichedelici riducano la rigidità delle convinzioni e delle aspettative pregresse (*priors*), aumentando il flusso bottom-up degli input sensoriali e l'entropia dell'attività neurale (Carhart-Harris & Friston, 2019). Le evidenze a supporto includono la disintegrazione delle reti associative, in particolare del Default Mode Network (Carhart-Harris & Friston, 2019); l'incremento

della complessità dei segnali neuronali; e l'indebolimento dei segnali top-down, associati a previsioni e modelli interni, accompagnato da un rafforzamento dei segnali bottom-up, provenienti dalle aree sensoriali (Carhart-Harris & Friston 2019).

In contrasto, il modello a priori forti (SP) suggerisce che l'esperienza psichedelica non derivi da un aumento degli input sensoriali, bensì da una loro riduzione, accompagnata da una maggiore dipendenza da aspettative e credenze (Corlett et al., 2019). Tale ipotesi è sostenuta da registrazioni animali che mostrano una ridotta attività evocata da stimoli nella corteccia visiva, e dal fatto che allucinazioni possono emergere anche in condizioni di deprivazione sensoriale (Corlett et al., 2019). Studi recenti hanno inoltre evidenziato come le allucinazioni possano essere indotte da condizionamento, suggerendo un ruolo cruciale di priors distorti (Corlett et al., 2019).

Infine, il modello cortico-claustro-corticale (CCC) ipotizza che gli psichedelici alterino la comunicazione tra corteccia prefrontale e claustrum, struttura ricca di recettori 5-HT_{2A}, perturbando le risposte coordinate delle reti associative (Doss et al., 2021). Evidenze recenti mostrano una ridotta connettività tra claustrum e corteccia dopo psilocibina a basse dosi (Doss et al., 2021).

In sintesi, i modelli differiscono per il livello esplicativo: CSTC e CCC si focalizzano sui circuiti neuronali, mentre REBUS e SP forniscono interpretazioni di tipo percettivo. Un futuro modello unificato dovrebbe integrare dati a livello neuronale, di rete e cognitivo (Kwan et al., 2022).

2.1 Psilocibina

La psilocibina è il principale composto psicoattivo presente in numerose specie di funghi allucinogeni, grazie alla sua ampia distribuzione, rappresenta probabilmente l'allucinogeno naturale più utilizzato al mondo (Stafford, 1992). L'uso rituale dei funghi da parte di popolazioni indigene latinoamericane persiste ancora oggi, con finalità spirituali e terapeutiche (Stafford, 1992; Metzner, 2005).

Negli ultimi dieci anni, il numero di studi clinici e preclinici è cresciuto notevolmente (Tyls et al., 2014), con linee guida specifiche per l'impiego di psichedelici nella ricerca umana (Johnson et al., 2008).

2.1.2 Psicofarmacologia della psilocibina

La psilocibina dopo l'assunzione viene rapidamente trasformata nel suo metabolita attivo, la psilocina, che esercita i suoi effetti principalmente attraverso l'attivazione dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, molto abbondanti nei neuroni piramidali dello strato V della corteccia (Rucker & Erritzoe, 2023). Quando questi recettori vengono stimolati, avviano una serie di segnali interni al neurone che ne modificano temporaneamente il funzionamento (Rucker & Erritzoe, 2023). In particolare, l'attivazione dei 5-HT_{2A} influenza l'espressione di alcuni geni e il modo in cui le sinapsi trasmettono informazioni (López-Giménez & González-Maeso, 2018).

Un ruolo centrale in questi cambiamenti è svolto dalla proteina mTOR, un regolatore chiave per la capacità delle cellule nervose di riorganizzare le proprie connessioni in risposta agli stimoli (López-Giménez & González-Maeso, 2018). L'attivazione dei 5-HT_{2A} sembra quindi facilitare uno stato di maggiore flessibilità e comunicazione tra i neuroni, specialmente nello strato V, che integra segnali provenienti da diverse aree

cerebrali e svolge un ruolo chiave nella costruzione della rappresentazione percettiva (López-Giménez & González-Maeso, 2018).

Queste modificazioni nel funzionamento e nella comunicazione neuronale sono considerate alla base degli effetti percettivi e cognitivi caratteristici dell'esperienza psichedelica (López-Giménez & González-Maeso, 2018).

Gli effetti fisiologici associati all'assunzione di psilocibina risultano generalmente moderati, essi includono un aumento transitorio dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, che può manifestarsi con aumento della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa, alcune alterazioni ormonali, e un incremento dei riflessi neuromuscolari, noto come iperreflessia (Hasler et al., 2004).

Tuttavia, gli effetti principali sono di natura psicologica e consistono nella comparsa di stati alterati di coscienza dose-dipendenti (Kim PC Kuypers 2020).

A seguito di microdosaggio non emergono effetti percepibili, se non lievi cambiamenti fisiologici (Hasler et al., 2004). A dosi basse iniziano a manifestarsi leggeri effetti psichedelici (Griffiths et al., 2011). Con dosi moderate o alte, invece, le esperienze psichedeliche diventano intense e sembrano corrispondere a un'occupazione del recettore 5-HT_{2A} di circa il 60–65% (Madsen et al., 2019). Questi studi suggeriscono che la psilocibina, attraverso il suo agonismo verso specifici recettori serotoninergici, produca una relazione tra la percentuale di recettori occupati e l'intensità dell'esperienza soggettiva. Tuttavia, questa relazione non appare lineare, poiché la curva sembra saturarsi attorno al 65% di occupazione recettoriale (Kim & Kuypers, 2020).

La psilocibina induce uno stato simile a un “sogno a occhi aperti”, caratterizzato da distorsioni sensoriali, emozioni intense e confini concettuali sfumati, pur mantenendo generalmente intatte memoria e capacità di insight (Rucker & Erritzoe, 2023; Johnson et

al., 2008). Le esperienze positive possono spaziare tra beatitudine, unità e rivelazioni personali, ma possono emergere effetti acuti avversi quali ansia, panico, paranoia, derealizzazione, depersonalizzazione e, più raramente, episodi psicotici transitori (Tyls et al., 2014; Rucker & Erritzoe, 2023) In questo contesto, i fattori di set e setting sono determinanti per l'esperienza complessiva (Johnson et al., 2008; Carhart-Harris et al., 2018).

Dal punto di vista della sicurezza, la psilocibina mostra una tossicità molto bassa: il rapporto tra dose letale e dose psicoattiva è stimato in circa 1000:1 (Rucker & Erritzoe, 2023). Effetti avversi gravi sono rari e generalmente legati al consumo di funghi non puri contenenti altre sostanze tossiche (Dos Santos, 2014). Inoltre, la psilocibina non provoca dipendenza, delirio, né compromissioni cognitive a lungo termine (Rucker & Erritzoe, 2023). Anche per quanto riguarda funzioni vitali come respirazione e pressione arteriosa, l'azione della psilocibina è scarsa, rendendo l'overdose raramente letale (Rucker & Erritzoe, 2023).

Sono stati condotti numerosi studi per valutare il rischio di insorgenza di sintomi psicotici persistenti in seguito all'uso di psichedelici serotoninergici. La prevalenza stimata è dello 0,1–0,2% su migliaia di soggetti (Tyls et al., 2014). Nel caso della psilocibina, il rischio dopo una singola dose è molto basso e generalmente legato a una predisposizione individuale (Johnson et al., 2008).

2.1.3 Neurobiologia dell'azione della psilocibina

La psilocibina sembra alterare il tono serotoninergico globale (Tyls et al., 2014). Una parte cruciale della sua azione consiste nella inibizione del nucleo del rafe dorsale (DRN), principale fonte di produzione di serotonina nel cervello (Tyls et al., 2014).

Paradossalmente, gli psichedelici diminuiscono il rilascio di serotonina globale, e questo abbassamento del “rumore di fondo” rende più influente l’attivazione diretta dei recettori corticali 5-HT_{2A} (Tyls et al., 2014).

Parallelamente, la psilocibina determina una disinibizione del locus coeruleus (LC), ricco di recettori 5-HT_{2A}, con conseguente aumento della noradrenalina, neurotrasmettitore associato all’attenzione e alla percezione della novità (Nichols, 2004). Inoltre, questa sostanza sembra influenzare anche la modulazione dei neuroni dopaminergici dell’area tegmentale ventrale (VTA) favorendo un incremento della dopamina nella neocorteccia e nel sistema limbico, che contribuisce all’attribuzione di maggiore salienza agli stimoli (Rucker & Erritzoe, 2023).

Sul piano circuitale, coerentemente al modello cortico-striato-talamo-corticale (CSTC), sembra ridurre la funzione di filtro del talamo e incrementare il flusso di informazioni verso la corteccia creando un’alterazione delle percezioni (Nichols, 2004;).

Gli studi di neuroimaging hanno evidenziato una diminuzione delle oscillazioni alfa e un aumento della complessità dell’attività cerebrale (López-Giménez & González-Maeso, 2018). La psilocibina induce inoltre una riduzione della connettività interna del Default Mode Network (DMN) e una maggiore comunicazione tra reti che normalmente operano separatamente, come mostrato da studi di fMRI (Carhart-Harris et al., 2014).

Questi cambiamenti hanno portato allo sviluppo della *Entropic Brain Hypothesis*, secondo cui i sistemi psichedelici generano uno stato cerebrale ad alta entropia, caratterizzato da maggiore flessibilità, riduzione dei vincoli cognitivi e maggiore esplorazione mentale (Carhart-Harris et al., 2014). Gli stati ad alta entropia includono esperienze psichedeliche, sogni REM e altri stati alterati della coscienza; quelli a bassa entropia, invece, sono caratterizzati da rigidità cognitiva e si osservano in disturbi come depressione e OCD (Carhart-Harris et al., 2014). L’aumento transitorio dell’entropia

indotto dalla psilocibina potrebbe quindi avere una rilevanza terapeutica, favorendo la ristrutturazione di schemi cognitivi patologici (Carhart-Harris et al., 2014).

2.2 Ayahuasca

Il termine “ayahuasca” deriva dal quechua, una lingua della regione andina del sud America, e si riferisce alla liana *Banisteriopsis caapi*. Essa è l'ingrediente principale di una preparazione psicoattiva naturale, usata per secoli in paesi amazzonici nord occidentali, da gruppi sia indigeni che non, come sacramento e con scopo terapeutico (dos Santos & Hallak, 2021). La preparazione dell'ayahuasca avviene attraverso la decozione del fusto di *Banisteriopsis caapi* e delle foglie di *Psychotria viridis* (dos Santos & Hallak, 2021). La composizione della bevanda può variare a seconda della specie utilizzata, del metodo di preparazione e della tradizione di riferimento, determinando differenze significative nella potenza e nella qualità dell'esperienza (Kaasik et al., 2021). Anche le risposte soggettive differiscono molto tra individui, come osservato in altri psichedelici serotoninergici (Kaasik et al., 2021). Negli ultimi decenni si è assistito a un turismo crescente verso il Sud America e alla proliferazione di cerimonie neosciamaniche nel mondo, alimentate da resoconti sui presunti effetti terapeutici dell'ayahuasca, che hanno stimolato l'interesse scientifico sulla sua sicurezza ed efficacia (Perkins et al., 2023).

2.2.1 Psicofarmacologia dell'ayahuasca

L'ayahuasca contiene N,N-dimetiltriptamina (DMT) e diversi alcaloidi β -carbolinici, come armina, armalina e tetraidroarmina, che agiscono come inibitori delle monoamino ossidasi (MAO-A), consentendo alla DMT di essere attiva per via orale e aumentando i livelli di serotonina e noradrenalina (Dos Santos & Hallak, 2021; Valle et al., 2021).

La DMT è un potente psichedelico che, se assunta per via orale, verrebbe normalmente inattivata dall'enzima monoamino ossidasi (MAO-A) presente a livello intestinale ed epatico. Tuttavia, le β -carboline contenute nella *B. caapi* agiscono come inibitori reversibili della MAO-A, permettendo alla DMT di raggiungere il cervello e produrre effetti psicoattivi anche a basse dosi (dos Santos & Hallak, 2021).

La DMT agisce come agonista dei recettori serotoninergici (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), ma anche dei recettori dopaminergici D₂ e dei recettori sigma-1, coinvolti nei processi di coscienza, nella plasticità sinaptica e nella risposta allo stress (Frecka et al., 2013; Perkins et al., 2023). L'attivazione dei recettori 5-HT_{2A}, analogamente ad altri psichedelici come psilocibina o LSD, è considerata centrale per la generazione delle esperienze visive, affettive e cognitive tipiche dell'ayahuasca (Ruffell et al., 2023).

Oltre agli effetti psichedelici, studi recenti mostrano che l'attivazione dei recettori sigma-1 da parte della DMT potrebbe favorire la neurogenesi, la sopravvivenza neuronale e processi di riparazione cerebrale, suggerendo potenziali implicazioni terapeutiche in depressione e dipendenze (Inserra et al., 2018; Ruffell et al., 2023).

Oltre a rendere la DMT attiva per via orale, gli alcaloidi β -carbolinici possiedono effetti psicofarmacologici propri. Armina, armalina e tetraidroarmina interagiscono con i recettori della serotonina e delle benzodiazepine, contribuendo a effetti sedativi, ansiolitici e anticonvulsivanti (Ruffell et al., 2023). Hanno proprietà antidepressive e ansiolitiche osservate in modelli animali, potenzialmente utili nei disturbi dell'umore (Fortunato et al., 2010), e favoriscono la plasticità neuronale, per cui l'armina sembra aumentare i livelli di BDNF e la proliferazione di cellule progenitrici neurali (Liu et al., 2017); La tetraidroarmina, a differenza degli altri alcaloidi, agisce anche come debole inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI), e potrebbe contribuire al tono serotoninergico prolungato associato all'ayahuasca (Ruffell et al., 2023). L'insieme di

questi meccanismi d'azione crea un profilo biochimico complesso, potenzialmente alla base dei presunti effetti terapeutici dell'ayahuasca (Ruffell et al., 2023).

Alcuni autori riportano che gli effetti psicoattivi dell'ayahuasca tendono a svilupparsi attraverso tre fasi principali (Martin et al., 2012):

una prima fase fisiologica, in cui si manifesta nausea, vomito, cambiamenti percettivi iniziali, pattern geometrici; una fase visiva e introspettiva controllata, dove l'individuo inizia a modulare le immagini e le sensazioni, integrandole con ricordi ed esperienze personali; in fine, una fase cognitivo-emotiva profonda, in cui emergono insight, connessioni associative, materiale autobiografico a forte valenza emotiva, spesso descritto come "terapeutico" (Martin et al., 2012).

2.2.2 Neurobiologia dell'azione dell'ayahuasca

Gli effetti dell'ayahuasca coinvolgono diversi sistemi neurobiologici e si manifestano attraverso modificazioni sia dell'attività cerebrale globale sia della comunicazione tra reti specifiche. I primi studi di neuroimaging hanno mostrato che l'assunzione del decotto modula regioni implicate nell'elaborazione emotiva, nella memoria e nella consapevolezza corporea: l'amigdala sinistra, il giro paraippocampale, la corteccia cingolata anteriore e l'insula anteriore risultano particolarmente attive durante l'effetto (Domínguez-Clavé et al., 2016; Frecska et al., 2016). Si tratta di aree coinvolte nella regolazione emotiva, nell'interocezione e nelle sensazioni soggettive, contribuendo all'emergere di contenuti emotivi profondi (Domínguez-Clavé et al., 2016; Frecska et al., 2016).

Dal punto di vista soggettivo, gli studi con ayahuasca e altri psichedelici serotoninergici descrivono un insieme di effetti relativamente costanti: intensificazione

dell'immaginazione visiva, modificazioni percettive, maggiore introspezione, apertura emotiva ed esperienze di carattere mistico o autotrascendente (dos Santos & Hallak, 2021). Questi effetti compaiono in genere in modo sicuro in contesti controllati, sia in volontari sani sia in popolazioni cliniche (dos Santos & Hallak, 2021).

Oltre alle regioni limbiche, l'ayahuasca attiva ampi network corticali. Studi tramite fMRI hanno mostrato che, durante compiti di immaginazione a occhi chiusi, il decotto aumenta l'attività di aree tipicamente coinvolte nella percezione visiva (corteccia occipitale primaria), nella memoria visiva (giro linguale, corteccia retrospleniale) e nei processi di pianificazione e astrazione (corteccia frontopolare) (de Araujo et al., 2012). L'attivazione della corteccia visiva primaria raggiunge livelli simili a quelli prodotti da stimoli reali, suggerendo che l'ayahuasca conferisca alle immagini interne una qualità di percezione simile a quella reale (de Araujo et al., 2012).

Come già discusso nella sezione riguardante la psilocibina, diversi studi mostrano anche per l'ayahuasca una riduzione dell'attività e della connettività funzionale nel Default Mode Network (DMN), in particolare nella corteccia cingolata posteriore e nelle regioni prefrontali mediali (Palhano-Fontes et al., 2015; Domínguez-Clavé et al., 2016). Questa rete, normalmente associata a pensiero autoriferito e ruminazione, appare temporaneamente meno dominante, favorendo una maggiore flessibilità cognitiva e l'emergere di prospettive nuove su sé stessi (Palhano-Fontes et al., 2015; Domínguez-Clavé et al., 2016). Nel lungo termine, studi su utilizzatori rituali hanno evidenziato modificazioni strutturali in regioni del DMN e delle cortecce frontali, associate a tratti psicologici come l'apertura (Palhano-Fontes et al., 2015; Domínguez-Clavé et al., 2016).

Uno dei risultati più discussi è la transizione verso un pattern di comunicazione meno diretto dall'alto (top-down) e più influenzato da segnali provenienti da sistemi sensoriali e limbici (bottom-up), coerentemente con quanto espresso nel modello REBUS (Frecska

et al., 2016; Carhart-Harris & Friston, 2019; dos Santos & Hallak, 2021). Questa dinamica si riflette nella riduzione dell'influenza delle regioni frontali su quelle posteriori e nel maggiore peso delle strutture posteriori sui lobi frontali, in parallelo con la perdita di controllo cognitivo abituale e l'emergere di contenuti emotivi e mnestici (Alonso et al., 2015).

Un altro aspetto crescente della ricerca riguarda le proprietà neuroplastiche. L'ayahuasca sembra promuovere forme di plasticità sinaptica e neurogenesi, sostenendo l'ipotesi di una "finestra di plasticità del periodo critico" analoga a quella adolescenziale (Perkins et al., 2023). Questi effetti sono in linea con il concetto secondo cui gli psichedelici facilitano riorganizzazioni cerebrali funzionali che potrebbero sostenere il cambiamento terapeutico (Perkins et al., 2023).

2.3 LSD: Dietilamide dell'acido lisergico

La dietilamide dell'acido lisergico (LSD) è un allucinogeno serotoninergico appartenente al gruppo delle ergoline (Nichols, 2016; Kwan et al., 2022). Fu sintetizzato nel 1938 da Albert Hofmann, ma le sue proprietà psicoattive furono scoperte solo nel 1943 (Avram et al., 2023). L'LSD produce potenti effetti psicologici, tra cui alterazioni percettive, sinestesie audiovisive, derealizzazione, depersonalizzazione, oltre a stati di beatitudine ed esperienze mistiche (Nichols, 2016; Holze et al., 2021).

Introdotta nel 1947 con il nome commerciale Delysid, l'LSD venne concepita non solo come farmaco per i pazienti, ma anche come strumento per permettere agli psichiatri di sperimentare stati simili a quelli dei pazienti psicotici (Belouin & Henningfield, 2018). I suoi cosiddetti effetti "psicotomimetici" alimentarono infatti il primo modello sperimentale di psicosi indotta da sostanze (Nichols, 2016; Avram et al., 2023). Paradossalmente, lo stesso composto fu anche utilizzato come agente terapeutico per

varie condizioni, tra cui dipendenza da alcol, ansia, depressione e disturbi psicosomatici (Fuentes et al., 2020).

Si svilupparono due principali approcci psicoterapeutici: quello psicotropico, basato su dosi piccole o moderate (30–200 µg) per facilitare il processo psicoterapeutico, e quello psichedelico, che prevedeva dosi elevate (300–800 µg) con l'obiettivo di indurre esperienze mistiche di picco (Avram et al., 2023). Tuttavia, gran parte delle prime ricerche sull'efficacia dell'LSD non rispetta gli standard metodologici odierni, mancando ad esempio di controlli adeguati e procedure di blinding (Fuentes et al., 2020).

Parallelamente all'interesse medico e scientifico, l'LSD acquisì popolarità come sostanza ricreativa, fino alla fine degli anni '60 e alla classificazione come sostanza illegale (Avram et al., 2023).

Ad oggi, oltre all'ambito sperimentale, in Svizzera e in alcune altre giurisdizioni, l'LSD è attualmente utilizzato in casi clinici particolari, attraverso programmi di uso compassionevole (Fuentes et al., 2020).

2.3.1 Psicofarmacologia dell'LSD

L'LSD è uno psichedelico serotoninergico classico la cui azione primaria è l'agonismo sui recettori 5-HT_{2A}, meccanismo condiviso con altre sostanze come psilocibina e DMT (Nichols, 2016; Preller & Vollenweider, 2016). L'attivazione dei 5-HT_{2A} rappresenta la base farmacologica comune della classe, ed è responsabile dell'aumento dell'attività eccitatoria corticale e degli effetti percettivi e cognitivi tipici degli psichedelici (Nichols, 2016; Preller & Vollenweider, 2016).

Tuttavia, rispetto ad altre sostanze della stessa categoria, l'LSD presenta un profilo farmacologico più ampio (Passie et al., 2008; Nichols, 2016). Oltre ai recettori

serotonergici (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), l'LSD mostra una significativa affinità anche per recettori dopaminergici D2 e adrenergici α_2 , contribuendo a un'esperienza spesso più stimolante e prolungata rispetto a quella indotta dalla psilocibina o dalla DMT (Passie et al., 2008; Nichols, 2016).

Questa polifarmacologia si accompagna a una potenza estremamente elevata (attivo a dosi di 50–150 μg) e a una lunga durata d'azione (8–12 ore), legata alla capacità dell'LSD di legarsi in maniera stabile al recettore 5-HT2A attraverso un *lid binding mechanism* che ne ritarda il distacco (Wacker et al., 2017). Studi strutturali hanno mostrato che, una volta legato al recettore 5-HT2A, una porzione del recettore si ripiega sopra la molecola funzionando come un “coperchio” che ne rallenta il distacco (Wacker et al., 2017). Questo comporta un legame recettoriale insolitamente stabile e prolungato, considerato una delle ragioni principali della lunga durata degli effetti dell'LSD (Wacker et al., 2017).

2.3.2 Neurobiologia dell'azione dell'LSD

Sul piano neurobiologico, l'LSD induce un insieme di modificazioni tipiche degli psichedelici serotonergici: aumento dell'attività dei neuroni piramidali nella corteccia associativa, incremento dell'entropia neurale e disintegrazione temporanea del Default Mode Network, con conseguente maggiore flessibilità cognitiva e percettiva (Carhart-Harris & Friston, 2019; Preller et al., 2018). Questi effetti sono simili a quelli osservati con psilocibina e ayahuasca.

Accanto a tali elementi comuni, l'LSD presenta però alcune specificità neurobiologiche. Studi di neuroimaging mostrano che l'LSD produce un incremento particolarmente marcato della connettività globale, soprattutto tra aree fronto-parietali e visive, più esteso rispetto a quanto osservato per la psilocibina (Tagliazucchi et al., 2016; Preller et al.,

2020). Ciò è coerente con la maggiore intensità visiva, la complessità geometrica e la più ampia “espansione cognitiva” riportata dagli utilizzatori (Tagliazucchi et al., 2016; Preller et al., 2020).

La sua interazione con i recettori dopaminergici contribuisce probabilmente a un tono più vigile e stimolante (Holze et al., 2021), distinguendo il profilo dell’LSD da quello della psilocibina, caratterizzata da un’esperienza più simile allo stato onirico (Rucker & Erritzoe, 2023; Johnson et al., 2008), e dall’ayahuasca, in cui la presenza di β -carboline modula maggiormente gli aspetti emotivi e interocettivi (Laqueille & Martins, 2008; Martin et al., 2012).

3. Proprietà neuroplastiche degli psichedelici

La neuroplasticità è la capacità del cervello di modificare la propria struttura e funzione in risposta all’esperienza (Calder & Hasler, 2023). Essa può manifestarsi a diversi livelli: molecolare, cellulare e di circuito, e rappresenta il fondamento biologico dei processi di apprendimento e adattamento (Calder & Hasler, 2023).

A livello molecolare, la neuroplasticità viene mediata da segnali intracellulari che si attivano in risposta all’attività sinaptica (Calder & Hasler, 2023). Quando un neurone viene attivato, il segnale sinaptico viene trasdotto all’interno della cellula attraverso specifiche vie di segnalazione proteica, che veicolano l’informazione fino al nucleo, dove risiede il DNA (de Vos et al., 2021). In questo modo, l’attività neuronale porta a modifiche dell’espressione genica, che a loro volta determinano cambiamenti stabili nella struttura e nel funzionamento delle cellule nervose (de Vos et al., 2021).

I meccanismi cellulari della plasticità si articolano in forme distinte: la plasticità neuronale, che comprende la neurogenesi; quella dendritica, relativa alle modificazioni

nel numero e nella complessità delle spine dendritiche; e la plasticità sinaptica, che si manifesta come potenziamento a lungo termine (LTP) o depressione a lungo termine (LTD) (de Vos et al., 2021). Il LTP riflette un rafforzamento persistente dell'efficacia sinaptica dopo stimolazioni intense o ripetute ed è considerato essenziale per apprendimento e memoria, mentre il LTD costituisce un indebolimento stabile della trasmissione sinaptica ed è cruciale per la flessibilità cognitiva, la rimozione di tracce mnestiche irrilevanti e il mantenimento dell'equilibrio dei circuiti neurali (de Vos et al., 2021). Tra i mediatori molecolari più rilevanti, il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) riveste un ruolo centrale nella modulazione sinaptica, nella crescita dendritica e nella neurogenesi adulta (de Vos et al., 2021; Calder & Hasler, 2023).

Quando l'organismo è esposto a stress cronico, questi processi adattivi risultano compromessi: diversi studi hanno evidenziato una perdita di sinapsi nei circuiti deputati alla regolazione affettiva e cognitiva, contribuendo alla sintomatologia caratteristica del disturbo depressivo maggiore (Holmes et al., 2019). Analisi post-mortem indicano infatti una riduzione del numero di sinapsi e dell'espressione di geni associati alla funzione sinaptica nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), in linea con rilevazioni di livelli più bassi di proteine coinvolte nella segnalazione sinaptica (Holmes et al., 2019). Studi di neuroimaging confermano riduzioni volumetriche in regioni chiave quali corteccia prefrontale (PFC), corteccia cingolata anteriore (ACC) e ippocampo nei soggetti con depressione (Holmes et al., 2019). Parallelamente, dati da PET hanno documentato un'attività ridotta in un'area ventrale della corteccia prefrontale situata al di sotto del ginocchio del corpo calloso, condivisa sia nei pazienti con depressione bipolare familiare sia in quelli con depressione unipolare familiare (Drevets et al., 1997). Tale ipoattività corrisponde a una marcata perdita di volume della materia grigia nella stessa regione, pari al 39% nei casi bipolari e al 48% in quelli unipolari (Drevets et al., 1997). Poiché

quest'area è coinvolta nell'elaborazione emotiva, nelle risposte autonome e nella modulazione dei sistemi bersaglio dei farmaci antidepressivi, tali reperti suggeriscono un legame diretto tra compromissione della plasticità e disfunzione affettiva (Drevets et al., 1997).

Nel complesso, tali evidenze suggeriscono che il potenziamento della connettività e della plasticità sinaptica possa contribuire a ristabilire il controllo prefrontale sui circuiti limbici nei disturbi legati allo stress, come il disturbo depressivo maggiore e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (Holmes et al., 2019).

Alla luce di queste osservazioni, gli psichedelici emergono come candidati terapeutici di particolare interesse, poiché sono in grado di indurre forme di neuroplasticità rapide e diffuse (Jefsen et al. 2021; Shao et al., 2021; de Vos et al., 2021). Studi preclinici suggeriscono che anche una singola somministrazione può generare cambiamenti significativi. Shao et al. (2021) hanno osservato, tramite microscopia cronica a due fotoni, un aumento di circa il 10% nelle dimensioni e nella densità delle spine dendritiche entro 24 ore da una dose di psilocibina, con effetti persistenti fino a 34 giorni. Parallelamente, Jefsen et al. (2021) hanno riportato che la psilocibina altera l'espressione di geni promotori della plasticità nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo già 90 minuti dopo il trattamento, con effetti dose-dipendenti e più pronunciati nella PFC. Risultati analoghi sono stati ottenuti per l'LSD, che incrementa l'espressione di geni della plasticità nella corteccia di ratti e topi entro 1–2 ore dalla somministrazione (de Vos et al., 2021). Inoltre, la DMT aumenta le correnti postsinaptiche eccitatorie e la densità delle spine dendritiche nei neuroni piramidali entro 24 ore, indicando un potenziamento della comunicazione neuronale (Ly et al., 2018).

Il coinvolgimento di molteplici recettori può contribuire a differenze tra le varie sostanze: non tutti gli psichedelici attivano il recettore 5-HT_{2A} nello stesso modo e molti non

agiscono come agonisti puri (de Vos et al., 2021). La DMT interagisce anche con il recettore sigma-1 (S1R), particolarmente abbondante nell'ippocampo e noto per il suo ruolo nel sostegno alla plasticità sinaptica (de Vos et al., 2021). Tale interazione potrebbe amplificare gli effetti antidepressivi osservati nell'ayahuasca (de Vos et al., 2021). Anche l'LSD, seppur in modo indiretto, sembra attivare il recettore S1R favorendo ulteriormente plasticità e neurogenesi (de Vos et al., 2021).

Negli studi sull'uomo la neuroplasticità è stata spesso misurata tramite livelli periferici di BDNF, con risultati eterogenei: incrementi significativi sono stati riportati solo in alcuni studi con ayahuasca e LSD (Hutten et al., 2020; Holze et al., 2020, 2021; Calder & Hasler, 2023). Una singola microdose di LSD ha aumentato il BDNF sierico 6 ore dopo (Hutten et al., 2020), mentre dosi crescenti di LSD (25–200 µg) hanno prodotto un incremento dose-dipendente nel BDNF plasmatico (Holze et al., 2021). Anche l'ayahuasca ha prodotto un aumento del BDNF a 48 ore in pazienti con depressione resistente e in controlli sani (de Almeida et al., 2019). Tuttavia, il BDNF periferico non è un indicatore ideale per stimare direttamente la plasticità cerebrale: può aumentare indipendentemente dall'attività neuronale, poiché rilasciato dalle piastrine, e non sempre riflette i cambiamenti nel sistema nervoso centrale (de Vos et al., 2021). La misurazione del BDNF nel liquido cerebrospinale sarebbe più affidabile, ma richiede procedure invasive (de Vos et al., 2021). Studi preliminari suggeriscono comunque una possibile correlazione tra livelli plasmatici e cerebrospinale in alcune popolazioni cliniche (Pillai et al., 2012, 2020; de Vos et al., 2021).

L'integrazione di marcatori periferici con metodiche di neuroimaging può quindi offrire un quadro più completo. Analisi fMRI mostrano che psilocibina e ayahuasca producono modificazioni persistenti nella connettività funzionale tra regioni implicate nella regolazione emotiva (Barrett et al., 2020; Sampedro et al., 2017). Alcuni studi hanno

documentato una riorganizzazione delle reti fronto- limbiche e un aumento dell'integrazione tra sistemi cerebrali, suggerendo una maggiore flessibilità di rete (Barrett et al., 2020). Tecniche che misurano fenomeni simili all'LTP mediante stimolazioni sensoriali o approcci PET mirati alla densità sinaptica rappresentano ulteriori strumenti promettenti (Calder & Hasler, 2023).

In questo contesto si inserisce uno studio recente sulle microdosi di LSD, che ha valutato la plasticità visiva analizzando la risposta corticale a stimoli ad alta frequenza (Murphy et al., 2024). I risultati mostrano che, pur in assenza di cambiamenti macroscopici nelle risposte corticali, l'LSD modula l'attività dei microcircuiti, aumentando l'inibizione intracorticale e facilitando la trasmissione dei segnali sensoriali, un pattern coerente con un incremento della plasticità sinaptica (Murphy et al., 2024). Sebbene l'effetto non emerga nelle misure superficiali del segnale elettrico, il modello computazionale utilizzato suggerisce che anche basse dosi possano modulare le dinamiche di rete, favorendo apprendimento e flessibilità (Murphy et al., 2024).

Ulteriori evidenze da studi fMRI condotti su pazienti con depressione resistente mostrano che la psilocibina modifica la connettività funzionale tra aree coinvolte nella regolazione emotiva, come amigdala e corteccia prefrontale ventromediale, con cambiamenti che si associano a miglioramenti clinici, in particolare nella ruminazione (Mertens et al., 2020). Pur non permettendo inferenze dirette sui processi sinaptici, queste evidenze indicano un aumento della flessibilità delle reti cerebrali dopo il trattamento (Mertens et al., 2020).

Sebbene il numero di studi che collegano direttamente cambiamenti di plasticità e risultati comportamentali sia ancora limitato, le evidenze disponibili mostrano riduzioni dell'anedonia, miglioramenti delle prestazioni mnemoniche, dell'apprendimento dell'estinzione della paura, della flessibilità cognitiva e delle funzioni esecutive, oltre a

riduzioni dell'ansia e dell'impotenza appresa (Calder & Hasler, 2023; Kim & Kuypers, 2020; Barrett et al., 2020).

Poiché l'esperienza psichedelica si verifica in una finestra di plasticità aumentata, è plausibile che l'elaborazione soggettiva e il contesto terapeutico modulino l'esito clinico (Hasler, 2023). Tuttavia, la stessa plasticità potrebbe contribuire anche ad alcuni effetti avversi rari ma documentati, come flashback e HPPD, che potrebbero riflettere cambiamenti persistenti nelle aree sensoriali (Barret et al., 2020).

Capitolo 2: Il ruolo degli psichedelici nel trattamento della depressione

1. Trattamenti antidepressivi convenzionali e criticità terapeutiche

Le condizioni psicopatologiche che ricadono sotto l'appellativo di “depressione” sono eterogenee e frequentemente associate a significative compromissioni della qualità di vita dell'individuo, da un punto di vista fisico, cognitivo e sociale. Inoltre, comportano ingenti costi sia per il singolo che per le istituzioni (Rogiera & Mancini, 2021).

Nelle loro linee guida, la National Institute for Health and Clinical Excellence, l'American Psychiatric Association e l'American Psychological Association adottano le seguenti raccomandazioni di fronte alla necessità di un trattamento antidepressivo (Rogiera & Mancini, 2021). Esse considerano la psicoterapia come trattamento di prima linea nei casi di depressione lieve e subclinica; la psicoterapia o la farmacoterapia come trattamenti equivalenti nella depressione lieve-moderata; il trattamento combinato di

psicoterapia e antidepressivi nei quadri di depressione moderata- grave (Rogiera & Mancini, 2021).

Nonostante l'efficacia dimostrata dagli antidepressivi nel trattamento, la loro applicazione clinica è gravata da alcune criticità che ne limitano l'impatto sugli esiti a lungo termine (Kovich et al., 2023). La durata complessiva del trattamento farmacologico della depressione può estendersi per molti mesi o anni; tuttavia, l'aderenza a trattamenti di così lunga durata rappresenta una delle principali difficoltà nella pratica clinica (Kovich et al., 2023).

Studi osservazionali indicano che fino al 70% dei pazienti non aderisce correttamente alla terapia antidepressiva, a causa di dosi saltate o di interruzione precoce del trattamento (Khawam et al., 2006). In particolare, una quota rilevante di pazienti sospende il farmaco già nelle prime fasi: circa il 28% interrompe entro il primo mese e il 44% entro il terzo mese di trattamento, spesso prima che i benefici clinici possano consolidarsi (Khawam et al., 2006). Coerentemente, Kovich et al. (2023) riportano che fino al 75% dei pazienti interrompe l'assunzione degli antidepressivi entro sei mesi, mentre una parte minoritaria continua il trattamento a tempo indeterminato (Kovich et al., 2023).

Tra i principali fattori associati alla scarsa aderenza e agli elevati tassi di drop-out emergono gli effetti collaterali (Kovich et al., 2023). Sebbene gli antidepressivi di seconda generazione, come SSRI e SNRI, siano generalmente considerati meglio tollerati rispetto ai triciclici, essi sono comunque associati a un'ampia gamma di effetti avversi, tra cui sonnolenza, affaticamento, disfunzione sessuale, disturbi gastrointestinali, insonnia e aumento di peso (Khawam et al., 2006; Kelly et al., 2022; Braund et al., 2021). Tali effetti non solo sono frequenti, ma spesso persistono nel tempo: alcuni effetti comunemente considerati "acuti", come insonnia, sonnolenza e disfunzione sessuale, possono mantenersi per almeno tre mesi di trattamento (Kelly et al., 2022).

È particolarmente rilevante notare che il peso percepito degli effetti collaterali, più che la loro frequenza o intensità, risulta associato a esiti terapeutici peggiori e a una maggiore probabilità di interruzione del trattamento, già nelle primissime settimane di terapia (Braund et al., 2021). Questo dato è clinicamente significativo, poiché gli effetti collaterali tendono a manifestarsi precocemente, mentre il miglioramento sintomatologico della depressione richiede spesso diverse settimane (dalle 6 alle 8 settimane), contribuendo a un bilancio costi-benefici sfavorevole per molti pazienti nelle fasi iniziali del trattamento (Voytenko et al., 2018).

In questo quadro, particolare rilevanza è assunta da quei pazienti che non ottengono una risposta adeguata nonostante trattamenti appropriati; tale condizione viene generalmente definita depressione resistente al trattamento (treatment resistant depression - TRD) e riguarda circa il 30% dei pazienti affetti da depressione maggiore (Bouloufa et al., 2025). Ad oggi non esiste una definizione univoca di TRD (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022). Secondo il modello di stadiazione europeo, la resistenza al trattamento viene riconosciuta di fronte a una mancata risposta da parte del soggetto, ad almeno due consecutivi trial antidepressivi di diversa classe farmacologica, somministrati con adeguato dosaggio, e per una durata minima di 6-8 settimane (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022).

Non bisogna confondere la TRD con la “pseudoresistenza”, per cui la mancata risposta alla terapia non è attribuibile al farmaco, bensì a fattori esterni quali: diagnosi imprecise, inadeguatezza per durata e dosaggio, bassa compliance da parte del paziente o comorbidità somatiche e/o psichiatriche (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022).

La depressione resistente al trattamento è diventata sempre di più un problema per la salute pubblica a causa di numero di ricadute, ricoveri ospedalieri, perdita di qualità di vita del paziente e costi (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022). Nonostante esistano

già delle linee guida per rispondere a questi casi, le strategie disponibili risultano ancora insufficienti (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022; Luchini et al., 2014).

In linea con queste considerazioni ci si può interrogare se possano esserci linee di intervento alternative a quelle convenzionali (Kaure & Sanches, 2021). Tale interrogativo non nasce in opposizione ai trattamenti standard, bensì dalla necessità clinica di ampliare le opzioni disponibili, in particolare per quei pazienti che non traggono beneficio adeguato dagli antidepressivi tradizionali o che sperimentano un rapporto costi-benefici sfavorevole nel medio-lungo termine (Kaure & Sanches, 2021).

In questo contesto, la letteratura scientifica mostra un interesse crescente verso approcci terapeutici alternativi e complementari alla farmacoterapia convenzionale per il trattamento della depressione (Fernandes-Nascimento & Wang, 2022; Zhao et al., 2023). Negli ultimi decenni, l'utilizzo della medicina complementare e alternativa (Complementary and Alternative Medicine, CAM) ha conosciuto una progressiva diffusione, sia nella pratica clinica sia nella ricerca, come risposta ai limiti di efficacia, tollerabilità e aderenza associati ai trattamenti antidepressivi standard (Fernandes-Nascimento & Wang, 2022; Zhao et al., 2023). Le analisi indicano un aumento costante e significativo delle pubblicazioni dedicate alla gestione della depressione mediante interventi CAM a partire dai primi anni 2000, suggerendo che tale ambito di ricerca abbia ormai superato una fase esplorativa per entrare in una fase di sviluppo più strutturato e sistematico, volto a valutare efficacia e sicurezza di tali interventi (Fernandes-Nascimento & Wang, 2022; Zhao et al., 2023). In questo spazio si inserisce il rinnovato interesse per le sostanze psichedeliche. L'interesse per tali sostanze non si limita a un mero uso farmacologico, ma viene associato a una potenziale integrazione a setting clinici strutturati, spesso affiancati da supporto psicoterapeutico, con il fine di favorire

cambiamenti psicologici e neurobiologici (Fernandes-Nascimento & Wang, 2022; Zhao et al., 2023; Kaure & Sanches, 2021).

2. Psichedelici e depressione

2.1 Psilocibina e depressione

La psilocibina è lo psichedelico classico su cui sono stati fatti più studi in relazione alla depressione (Yao et al., 2024). Gli studi selezionati in questa sezione arrivano da una letteratura recente (2021-2023), basata prevalentemente su pazienti con depressione maggiore e inserita in un contesto di supporto psicologico, per valutare l'efficacia antidepressiva della psilocibina (Davis et al., 2021; Von Rotz et al., 2023; Raison et al., 2023; Sloshower et al., 2023). Accanto a queste evidenze, viene inoltre considerato un contributo esplorativo precedente sul microdosaggio, utile a inquadrare ipotesi emergenti ma metodologicamente distinte dagli studi clinici controllati (Fadiman & Korb, 2019). L'interesse clinico verso questa sostanza deriva in particolare dalla rapidità dell'azione antidepressiva e dalla possibile persistenza degli effetti nel tempo (Haizakian et al., 2023).

In questo contesto si colloca lo studio di Davis et al. (2021), condotto presso il Johns Hopkins medical center su pazienti con disturbo depressivo maggiore. In questo studio clinico randomizzato e controllato sono state somministrare due dosi di psilocibina (20 mg/70 kg e 30 mg/70kg), ed è stato fornito un supporto psicologico (Davis et al., 2021). I risultati riportano una risposta significativa già a una settimana dalla somministrazione, con una permanenza di efficacia antidepressiva nel 71% dei partecipanti, fino a 4 settimane dalla somministrazione (Davis et al., 2021). La remissione è stata rilevata con un punteggio del 50% inferiore rispetto al basale su GRID-Hamilton Depression Rating Scale (Davis et al., 2021).

Questi risultati trovano conferma nello studio successivo presso l'ospedale psichiatrico universitario di Zurigo di Von Rotz et al. (2023) che ha optato per un disegno metodologico differente, conducendo uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e a gruppi paralleli, su pazienti con disturbo depressivo maggiore. In questo caso una singola dose moderata di psilocibina (16 mg/70 kg) ha prodotto una riduzione significativa nel gruppo psilocibina rispetto al placebo (Von Rotz et al., 2023). A 14 giorni dalla somministrazione, il 58% dei partecipanti nel gruppo psilocibina ha soddisfatto i criteri di risposta al trattamento secondo MADRS e il 54% secondo BDI, rispetto al 16% (MADRS) e al 12% (BDI) dei partecipanti nella condizione di placebo (Von Rotz et al., 2023).

Accanto ai dati di efficacia, un aspetto centrale nella valutazione del potenziale clinico della psilocibina riguarda il profilo di sicurezza (Raison et al., 2023). In questo senso lo studio multicentrico randomizzato e controllato di Raison et al., (2023), oltre ad aver ottenuto risultati coerenti a quelli precedenti, con una riduzione significativa dei sintomi depressivi a seguito di somministrazione di psilocibina, integra le evidenze con una valutazione degli eventi avversi (Raison et al., 2023). La sicurezza della psilocibina è stata valutata attraverso un monitoraggio sistematico dall'arruolamento fino al giorno 43 di follow-up (Raison et al., 2023). La maggior parte degli eventi avversi si è verificata nella fase acuta post-somministrazione, in particolare tra il giorno 1 e il giorno 9 (Raison et al., 2023).

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati cefalea, nausea, sintomi ansiosi acuti, alterazioni transitorie della percezione visiva e aumenti temporanei della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (Raison et al., 2023). Tali effetti sono stati prevalentemente classificati come di entità lieve o moderata e si sono risolti

spontaneamente entro pochi giorni, senza richiedere interventi farmacologici specifici (Raison et al., 2023).

Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi correlati al farmaco, sono stati segnalati da parte di 4 dei 50 partecipanti trattati con psilocibina durante i primi nove giorni, includendo casi isolati di cefalea severa, emicrania, esperienze allucinatorie sollecitate e un episodio di attacco di panico con paranoia (Raison et al., 2023). Nessuno di questi eventi ha comportato ricoveri ospedalieri, esiti clinici persistenti o interruzione dello studio, e tutti sono stati gestiti mediante monitoraggio clinico e supporto non farmacologico (Raison et al., 2023). Dal giorno 10 al giorno 43, la frequenza di eventi avversi correlati si è ridotta drasticamente, risultando pari al 4% nel gruppo psilocibina, a conferma della natura transitoria degli effetti indesiderati (Raison et al., 2023).

Risultati coerenti emergono anche dallo studio di Sloshower et al. (2023), nel quale non sono stati registrati eventi avversi gravi durante le sessioni di dosaggio e non è stato necessario l'impiego di farmaci di soccorso (Sloshower et al., 2023). Gli eventi avversi più comuni nei giorni di somministrazione della psilocibina sono stati cefalea, ansia e disforia di grado lieve-moderato, considerati effetti attesi e gestiti efficacemente attraverso misure di supporto comportamentale (Sloshower et al., 2023). Sono stati inoltre osservati aumenti transitori della pressione arteriosa durante alcune sessioni, che non hanno richiesto interventi medici e si sono risolti spontaneamente (Sloshower et al., 2023).

Nel complesso, tali evidenze suggeriscono che il profilo di sicurezza della psilocibina, pur caratterizzato da una maggiore incidenza di eventi avversi acuti rispetto ai controlli, risulta favorevole in termini di reversibilità e assenza di effetti negativi duraturi, soprattutto quando la somministrazione avviene all'interno di protocolli strutturati e con un adeguato monitoraggio clinico (Raison et al., 2023; Sloshower et al., 2023).

Oltre agli aspetti di sicurezza, diversi studi hanno affrontato le limitazioni intrinseche della ricerca sugli psichedelici, che includono difficoltà nel mantenimento del blinding e quanto le aspettative dei partecipanti possano influenzare i risultati (Sloshower et al., 2023). Per ridurre questi bias, nello studio di Sloshower et al. (2023) ai partecipanti e al personale coinvolto nelle valutazioni cliniche, è stato comunicato che avrebbero potuto ricevere, in ordine casuale, due delle tre possibili condizioni di dosaggio: placebo, psilocibina a basso dosaggio (0,1 mg/kg) o psilocibina a dosaggio moderato (0,3 mg/kg). In realtà, il dosaggio basso non è mai stato somministrato e i farmaci sono stati somministrati in ordine fisso (placebo seguito da psilocibina a dosaggio moderato), informazione nota esclusivamente ai farmacisti e a ricercatori non coinvolti nella valutazione degli esiti clinici (Sloshower et al., 2023). Inoltre, gli effetti della psilocibina sono stati descritti con termini ambigui, specificando che potessero variare da persona a persona, e sono stati esclusi quei soggetti con recente esposizione a psilocibina (ossia, nell'ultimo anno) (Sloshower et al., 2023). Questa procedura ha permesso di introdurre un elemento di incertezza nei partecipanti riguardo alla condizione ricevuta, riducendo parzialmente il bias legato alle aspettative (Sloshower et al., 2023).

A seguito di questi accorgimenti, per quanto riguarda l'outcome clinico primario, valutato tramite la GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD-17), è stata osservata una riduzione significativa dei sintomi depressivi nel tempo sia dopo la somministrazione di placebo, sia dopo quella di psilocibina (Sloshower et al., 2023). Tuttavia, l'entità della riduzione è risultata maggiore nel periodo successivo alla somministrazione di psilocibina rispetto al placebo (Sloshower et al., 2023). Risultati convergenti sono emersi anche dall'outcome secondario basato su misure auto-riportate (QIDS-SR-16), che hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi depressivi nel tempo e valori significativamente inferiori dopo la somministrazione di psilocibina rispetto al placebo

(Sloshower et al., 2023). Analogamente, i tassi di remissione sono risultati più elevati dopo la psilocibina rispetto al placebo (Sloshower et al., 2023). Alla sesta settimana di follow-up, una quota consistente dei partecipanti manteneva sia la risposta clinica sia la remissione (Sloshower et al., 2023).

Per quanto riguarda la persistenza nel tempo degli effetti antidepressivi uno studio di follow up di Gukasyan et al. (2022), basato sul campione di Davis et al. (2021), ha rilevato il mantenimento di significative riduzioni di sintomi depressivi rispetto al basale nel 75% dei soggetti, e una remissione del 58% a 12 mesi dopo (Gukasyan et al., 2022).

Nonostante questi risultati promettenti, la letteratura sottolinea la necessità di un'interpretazione prudente (Sloshower et al., 2023). Le evidenze devono tenere conto dei limiti legati al blinding, del ruolo delle aspettative dei partecipanti, e dell'interazione con il supporto psicologico. Studi futuri dovrebbero tenere conto dei limiti impliciti, approfondire il ruolo della psicoterapia, valutare sicurezza e tollerabilità delle sostanze, e sondare l'impatto di dosi ripetute (Sloshower et al., 2023).

In linea con l'interrogativo sui possibili effetti di dose ripetute, seppur su un piano epistemologico differente, si colloca il contributo di Fadiman & Korb (2019) sugli effetti del microdosaggio di psilocibina e LSD (Fadiman & Korb, 2019). Gli autori riportano i risultati di uno studio esplorativo, della durata di 18 mesi e ancora in corso al momento della pubblicazione, che ha coinvolto volontari provenienti da diversi Paesi (Fadiman & Korb, 2019). Ai partecipanti è stato proposto di assumere una microdose di sostanza psichedelica (0.1g-0.4g di psilocibina o 7-14 mcg di LSD), una ogni due giorni per un mese, con la scelta personale di interrompere o meno la somministrazione al termine del periodo stabilito (Fadiman & Korb, 2019). Il campione era caratterizzato da un'ampia eterogeneità, includendo individui tra i 18 e gli 80 anni, con diverse circostanze di vita e quadri diagnostici (Fadiman & Korb, 2019).

Nonostante tale variabilità, dalle testimonianze raccolte emergono risultati comuni, tra cui un aumento delle emozioni positive e una diminuzione di quelle negative, maggiore concentrazione, un aumento della creatività e una maggiore facilità nell'interazione sociale (Fadiman & Korb, 2019). Specificatamente per la categoria dei disturbi dell'umore, diversi partecipanti che si erano dichiarati affetti da disturbo depressivo al momento dell'arruolamento, hanno riferito un miglioramento soggettivo dell'umore; alcuni di essi hanno inoltre riportato di aver sostituito gli antidepressivi convenzionali con il microdosaggio (Fadiman & Korb, 2019).

Per quanto riguarda la tollerabilità, le sostanze sono risultate generalmente ben tollerate. Tuttavia, una parte dei partecipanti ha riferito l'assenza di effetti percepibili, mentre altri hanno segnalato difficoltà nell'addormentamento quando la microdose veniva assunta troppo tardi nella giornata (Fadiman & Korb, 2019). Sono stati inoltre riportati alcuni effetti collaterali di lieve entità, prevalentemente di natura fisica, e un aumento transitorio dell'ansia a seguito dell'assunzione di psilocibina (Fadiman & Korb, 2019).

Gli stessi autori riconoscono importanti limiti metodologici: la natura osservazionale e auto-selettiva non consente di stimare l'impatto dell'effetto placebo sulle percezioni dei partecipanti, i quali hanno dichiarato di non essere in grado di distinguere con chiarezza tra effetti farmacologici ed effetti legati alle aspettative (Fadiman & Korb, 2019). Inoltre, l'assenza di un setting controllato rende impossibile valutare il contributo di variabili confondenti potenzialmente rilevanti, come il contesto di assunzione, lo stile di vita o fattori psicologici individuali (Fadiman & Korb, 2019).

Nel complesso, il contributo di Fadiman e Korb (2019), pur rispondendo in parte al quesito relativo alle somministrazioni ripetute nel tempo, sottolinea la necessità di ulteriori studi sperimentali controllati prima di poter trarre conclusioni clinicamente rilevanti (Fadiman & Korb, 2019).

2.2 Ayahuasca e depressione

Gran parte della conoscenza disponibile sugli effetti dell'ayahuasca proviene da studi preliminari open-label e da indagini naturalistiche condotte in contesti rituali o cerimoniali (De Lima Osório, 2011; Osório et al., 2015; Sarris et al., 2021). Tuttavia, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse scientifico verso il suo potenziale antidepressivo, portando alla realizzazione di una serie di studi esplorativi condotti in setting clinici standardizzati (Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Yao et al., 2024).

I primi contributi clinici si concentrano su campioni molto ridotti, ma mostrano risultati coerenti. Lo studio di De Lima Osório et al. (2011), tra i primi ad esplorare l'impiego di ayahuasca in pazienti con depressione ricorrente, ha osservato riduzioni sintomatologiche significative già entro 40 minuti dall'assunzione, con miglioramenti che si estendevano fino a due settimane (De Lima Osório et al. 2011). Gli item che hanno mostrato le variazioni maggiori nel corso dell'esperimento sono stati quelli relativi a umore depresso, sentimenti di colpa, ideazione suicidaria, difficoltà nelle attività lavorative, ansia psichica e sintomi genitali, suggeriscono un effetto ampio sulle manifestazioni cliniche del disturbo (De Lima Osório et al. 2011).

Questi risultati trovano un ulteriore riscontro nello studio open-label condotto da Osório et al. (2015), che ha coinvolto sei pazienti ricoverati con episodio depressivo ricorrente. Anche in questo caso, una singola dose ha determinato riduzioni dei sintomi fino all'82% nelle prime tre settimane, con un profilo temporale sovrapponibile tra i partecipanti nonostante la diversa gravità clinica di base (Osório et al. 2015). È interessante notare che, in questo studio, l'ayahuasca non ha prodotto aumenti significativi nei punteggi relativi a mania o sintomi psicotici, confermando un buon profilo di sicurezza (Osório et

al. 2015). Allo stesso tempo, l'intensità delle esperienze psichedeliche riportate è stata piuttosto moderata (Osório et al. 2015). Nonostante ciò, gli effetti antidepressivi e ansiolitici sono comunque emersi in maniera chiara e rapida (Osório et al. 2015). Questo elemento suggerisce che i benefici clinici dell'ayahuasca non richiedano necessariamente un'esperienza psichedelica particolarmente intensa: i meccanismi terapeutici potrebbero quindi dipendere più da processi farmacologici specifici che da una componente esperienziale marcata (Osório et al. 2015).

Lo studio open-label di Sanches et al. (2016), condotto su un campione più ampio (n = 17) e in un setting standardizzato e privo di elementi rituali, contribuisce a rafforzare questo quadro. Anche qui, la riduzione dei sintomi è apparsa rapidamente (entro 40–80 minuti) ed è stata mantenuta per circa tre settimane (Sanches et al. 2016). Parallelamente, l'aumento del flusso ematico nelle regioni cerebrali coinvolte nella regolazione dell'umore, tra cui nucleo accumbens, insula e corteccia cingolata subgenuale, offre un sostegno neurobiologico agli effetti osservati, suggerendo una possibile convergenza tra modificazioni soggettive e marcatori fisiologici (Sanches et al. 2016).

Nel loro complesso, questi studi preliminari mostrano un profilo di tollerabilità favorevole. Il vomito, riportato nel 47–50% dei casi, rappresenta l'effetto collaterale più comune, ma viene generalmente vissuto come poco disturbante e, nei contesti rituali viene riportata una valenza simbolica di purificazione (Osório et al. 2015; Sanches et al. 2016). Gli eventi psicologici indesiderati, come episodi transitori di confusione o ansia, sono stati poco frequenti e non persistenti (Sanches et al. 2016).

Le informazioni a lungo termine derivano principalmente dal follow-up condotto da Dos Santos et al. (2018), che ha contattato otto dei pazienti arruolati nello studio di Sanches et al. (2016). La maggior parte dei partecipanti descriveva la sessione come un'esperienza altamente significativa e associata a un miglioramento del benessere soggettivo (Dos

Santos et al. 2018). Tuttavia, l'effetto antidepressivo sembrava limitato alle settimane successive all'assunzione, confermando che una singola somministrazione, se non integrata in un percorso più strutturato, non produce cambiamenti duraturi (Dos Santos et al. 2018).

A questo panorama clinico si affiancano i risultati su larga scala provenienti dagli studi naturalistici. Il Global Ayahuasca Project (Sarris et al., 2021), il più ampio studio internazionale sull'uso della sostanza, ha riportato che il 78% dei partecipanti con depressione percepisce un miglioramento significativo o una remissione dei sintomi (Sarris et al., 2021). Un elemento di particolare interesse riguarda il ruolo dell'esperienza soggettiva: l'intensità dell'esperienza mistica, il numero di sessioni e il livello di insight psicologico sono risultati tutti associati a esiti più favorevoli (Sarris et al., 2021). Sebbene lo studio sia soggetto a bias di selezione e memoria, tali evidenze suggeriscono che gli aspetti relazionali, simbolici e contestuali dell'esperienza contribuiscano in modo sostanziale agli esiti percepiti, integrandosi agli effetti farmacologici della sostanza (Sarris et al., 2021).

Nel complesso, gli studi clinici e naturalistici convergono nel suggerire che l'ayahuasca produca effetti antidepressivi rapidi e clinicamente rilevanti (De Lima Osório et al. 2011; Osório et al. 2015; Sanches et al. 2016; Dos Santos et al. 2018; Sarris et al., 2021). Tuttavia, la durata limitata dei benefici negli studi clinici open-label e le importanti limitazioni metodologiche, come assenza di gruppi di controllo, campioni ridotti, valutazioni non sistematiche degli eventi avversi, indicano la necessità di studi più rigorosi (Dos Santos et al. 2018). Rimane inoltre da chiarire in che misura gli effetti osservati siano attribuibili ai meccanismi farmacodinamici della sostanza o all'interazione tra farmacologia ed esperienza soggettiva mediata dal contesto (Sarris et al., 2021).

Alla luce di queste considerazioni, un interrogativo centrale per la ricerca futura riguarda la possibilità che protocolli con somministrazioni ripetute, integrati in un adeguato supporto psicoterapeutico, possano favorire una maggiore stabilità dei benefici nel tempo (Sarris et al., 2021). Un approccio integrato potrebbe infatti sostenere l'elaborazione dell'esperienza acuta e facilitare la traduzione delle intuizioni soggettive in cambiamenti comportamentali più duraturi, aumentando la rilevanza clinica di un intervento che, ad oggi, mostra un potenziale promettente ma ancora largamente inesplorato (Sarris et al., 2021).

2.3 LSD e depressione

A differenza degli altri psichedelici classici, LSD non beneficia attualmente dello stesso numero di studi controllati focalizzati sul trattamento della depressione (Yao et al., 2024). La letteratura disponibile su questa sostanza appare infatti più limitata e si colloca prevalentemente in una fase ancora esplorativa, verosimilmente anche in relazione a fattori storici e allo stigma che ha accompagnato l'LSD nel contesto della ricerca clinica (Avram et al., 2023). Di conseguenza, le evidenze attualmente disponibili derivano in larga parte da studi open-label e da contributi di tipo qualitativo, che consentono di delineare ipotesi sul potenziale terapeutico dell'LSD più che di trarre conclusioni definitive sulla sua efficacia antidepressiva (Donegan et al., 2025; Daldegan-Bueno et al., 2026). Tuttavia, sono presenti anche alcuni studi controllati, seppur numericamente limitati, che verranno discussi nella presente sezione (Holze et al., 2022; Müller et al., 2025).

Accanto agli studi che indagano gli effetti antidepressivi degli psichedelici classici somministrati a dosi medio-alte all'interno di protocolli strutturati, negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso il cosiddetto microdosaggio (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb, 2019). Con questo termine si fa riferimento all'assunzione ripetuta di quantità sub-percettive di sostanze psichedeliche, generalmente comprese tra 10 e 20 µg di LSD base, tali da non indurre le tipiche alterazioni della coscienza associate alle dosi standard (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb, 2019). In questo contesto non si prevede un setting terapeutico strutturato, ma piuttosto una pratica auto-gestita orientata al miglioramento del funzionamento quotidiano e del benessere soggettivo (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb, 2019). La letteratura disponibile su questa modalità di assunzione è tuttavia ancora limitata e prevalentemente di tipo osservazionale, basata su auto-report e studi esplorativi (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb, 2019). Nonostante tali limiti metodologici, il microdosaggio ha attirato attenzione clinica e scientifica per i potenziali effetti su umore, regolazione emotiva e funzionamento cognitivo, rendendolo un ambito di interesse preliminare anche nel contesto dei disturbi dell'umore (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb, 2019).

In questo filone si colloca lo studio di Donegan et al. (2025), che ha adottato un approccio qualitativo per esplorare i temi ricorrenti emersi durante e dopo le esperienze con LSD. Nello studio partecipanti con disturbo depressivo maggiore hanno completato un regime di microdosaggio di LSD di 8 settimane, con due somministrazioni settimanali (Donegan et al., 2025). Dopo l'intervento, i partecipanti sono stati sottoposti a interviste semi-strutturate sulle loro esperienze, su cui è stata condotta un'analisi tematica (Donegan et al., 2025).

I risultati hanno evidenziato temi ricorrenti quali aumento dell'autodeterminazione, maggiore connessione, miglioramento dell'elaborazione cognitiva e incremento del

benessere emotivo (Donegan et al., 2025). Tali temi si sono declinati in cambiamenti positivi nel tono dell'umore, aumento della consapevolezza emotiva, maggiore capacità di rielaborazione di contenuti personali e a una diminuzione della ruminazione; aspetti che risultano tipicamente associati al miglioramento del quadro depressivo (Donegan et al., 2025). Anche l'aumento della connessione con se stessi, con gli altri e con il mondo circostante appare particolarmente rilevante, considerando che la depressione è spesso descritta come un disturbo caratterizzato da disconnessione emotiva e sociale (Donegan et al., 2025).

Questi risultati risultano coerenti con quanto riportato in precedenti studi osservazionali sul microdosaggio psichedelico, che hanno documentato benefici soggettivi simili in termini di umore, motivazione e funzionamento cognitivo (Hutten et al., 2019; Kaertner et al., 2021). Nel complesso, i risultati suggeriscono che il microdosaggio di LSD potrebbe offrire benefici a una parte degli individui con disturbo depressivo, attraverso un'interazione tra autodeterminazione, connessione ed elaborazione cognitiva. Tuttavia, la mancanza di un controllo placebo, il ruolo delle aspettative e la natura qualitativa dei dati limitano la possibilità di inferire un effetto causale (Donegan et al., 2025).

Un contributo più direttamente orientato alla valutazione degli effetti antidepressivi dell'LSD è fornito dallo studio di Daldegan-Bueno et al. (2026), che include misure cliniche quantitative standardizzate. In questo studio, la severità dei sintomi depressivi è stata valutata tramite la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

I risultati indicano una riduzione significativa dei punteggi MADRS dopo la somministrazione di LSD, suggerendo un miglioramento clinicamente rilevante dei sintomi depressivi (Daldegan-Bueno et al., 2026). Tale riduzione si è mantenuta nel tempo durante il periodo di follow-up, indicando una possibile persistenza degli effetti antidepressivi oltre la fase acuta dell'esperienza (Daldegan-Bueno et al., 2026). Sebbene

questi dati siano promettenti, gli autori sottolineano che la dimensione campionaria limitata e l'assenza di un confronto con un placebo attivo impongono cautela nell'interpretazione dei risultati (Daldegan-Bueno et al., 2026).

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità del microdosaggio dell'LSD, gli studi risultano coerenti e riportano un profilo complessivamente favorevole (Daldegan-Bueno et al., 2026; Donegan et al., 2025). Gli eventi avversi osservati sono risultati prevalentemente di entità lieve o moderata e concentrati nella fase acuta post-somministrazione e di natura transitoria (Daldegan-Bueno et al., 2026; Donegan et al., 2025). Tra i più comuni sono stati riportati sintomi ansiosi, cefalea, alterazioni percettive attese e variazioni temporanee dei parametri cardiovascolari (Daldegan-Bueno et al., 2026; Donegan et al., 2025).

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi persistenti né necessità di interventi farmacologici d'urgenza, e la maggior parte degli effetti indesiderati si è risolta spontaneamente con il supporto clinico e ambientale fornito durante le sessioni (Daldegan-Bueno et al., 2026). Gli effetti indesiderati sono risultati meno frequenti e meno gravosi rispetto a quelli comunemente riportati con gli antidepressivi convenzionali (Donegan et al., 2025). In particolare, nel protocollo di Donegan et al. (2025), ai partecipanti è stato consentito di adattare la dose in base alla risposta soggettiva, e ciò sembra aver contribuito a mantenere l'assunzione entro una "zona terapeutica" percepita come ottimale, riducendo l'incidenza di effetti indesiderati (Donegan et al., 2025).

Oltre al microdosaggio, alcune evidenze derivano da studi controllati che hanno valutato la terapia assistita da LSD a dosi medio-alte all'interno di protocolli strutturati (Holze et al. 2023). Lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di Holze et al. (2023) ha esaminato l'efficacia dell'LSD (200 µg, due sessioni) in pazienti che soffrivano di ansia associata o meno a una malattia potenzialmente letale. Oltre a una

significativa riduzione dell'ansia, i risultati hanno riportato significative riduzioni della sintomatologia depressiva, rilevata con Hamilton Depression Rating Scale e Beck Depression Inventory, mantenute fino a 16 settimane (Holze et al. 2023; Müller et al.,2025).

Risultati parzialmente convergenti emergono dallo studio di Müller et al. (2025), che ha confrontato due dosi elevate (100 µg + 200 µg) con due dosi basse (25 µg + 25 µg) di LSD in pazienti con disturbo depressivo maggiore da moderato a grave. I risultati hanno mostrato un miglioramento maggiore dei sintomi depressivi nel gruppo ad alto dosaggio, con significatività statistica in uno degli esiti primari nell'analisi principale, sebbene tali effetti non si siano mantenuti dopo l'aggiustamento per le differenze basali (Müller et al.,2025). Tuttavia, anche se non tutti i risultati hanno raggiunto la significatività statistica, il miglioramento osservato è stato costante in tutte le misure utilizzate e si è mantenuto anche nel follow-up (Müller et al.,2025). Questo andamento complessivo suggerisce che l'LSD possa avere un effetto antidepressivo, ma per esserne certi sono necessari ulteriori studi (Müller et al.,2025).

Dal punto di vista della sicurezza, l'LSD è risultato generalmente ben tollerato, sebbene sia stato riportato un evento avverso grave correlato al trattamento, consistente in un episodio di ansia acuta transitoria (Holze et al., 2023; Müller et al.,2025). Gli autori sottolineano tuttavia che la dose utilizzata potrebbe essere risultata elevata per alcuni pazienti, suggerendo che protocolli futuri potrebbero beneficiare di una titolazione più graduale (Holze et al. 2023).

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che l'LSD possieda un potenziale terapeutico nel trattamento dei disturbi dell'umore, ma tale potenziale è attualmente supportato da dati ancora preliminari (Fadiman & Korb, 2019; Kuypers et al.,2020; Holze et al., 2023; Donegan et al., 2025; Müller et al.,2025; Daldegan-Bueno et al., 2026). Nel

caso del microdosaggio, i risultati indicano benefici soggettivi coerenti su umore, connessione ed elaborazione cognitiva, ma la forte influenza delle aspettative e l'assenza di trial randomizzati controllati limitano la possibilità di trarre conclusioni definitive (Kuypers et al.,2020; Fadiman & Korb; Donegan et al., 2025). Gli studi controllati con dosi medio-alte sembrano fornire indicazioni più robuste, mostrando miglioramenti depressivi duraturi in contesti terapeutici strutturati, a fronte di un profilo di sicurezza complessivamente favorevole, ma anch'essi non sono privi di limiti e criticità (Holze et al., 2023; Müller et al.,2025).

Nel loro insieme, questi dati evidenziano la necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati, con disegni metodologici rigorosi e un adeguato controllo del ruolo dell'aspettativa, al fine di chiarire il ruolo specifico dell'LSD, sia a microdosi sia a dosi terapeutiche, nel trattamento della depressione (Fadiman & Korb, 2019; Kuypers et al.,2020; Holze et al., 2023; Donegan et al., 2025; Müller et al.,2025; Daldegan-Bueno et al., 2026).

2.4 psicoterapia e psichedelici

Il dibattito relativo alla necessità o meno di integrare la terapia con psichedelici con un sostegno psicoterapeutico riapre una discussione che affonda le sue radici negli anni '50, quando ci si interrogava se, per i disturbi psichiatrici, fossero più efficaci gli psicofarmaci o la psicoterapia (Gründer et al., 2024). In questo quadro, la ricerca contemporanea si è nuovamente confrontata con tale domanda, in particolare alla luce dell'interesse crescente verso gli psichedelici come potenziali agenti terapeutici (Gründer et al., 2024)

Da un lato, alcuni ricercatori sostengono che gli effetti terapeutici degli psichedelici dipendono principalmente dalla loro azione farmacologica, e diversi studi mirano a

isolare l'effetto biologico dal contesto di somministrazione (Gründer et al., 2024). Sebbene tale approccio sia comprensibile nel tentativo di chiarire i meccanismi neurobiologici, rischia tuttavia di risultare riduttivo, poiché la tradizione clinica e antropologica mostra come i fattori contestuali siano storicamente intrecciati con l'utilizzo terapeutico degli psichedelici (Gründer et al., 2024).

Dall'altro lato, cresce il filone di ricerca che attribuisce grande rilevanza all'interazione tra sostanza, ambiente e relazione terapeutica (Dworkin et al., 2023). Secondo questi autori, la sinergia tra i meccanismi farmacologici dello psichedelico, il setting e il supporto psicoterapeutico può produrre benefici superiori alla somma delle singole parti (Dworkin et al., 2023). In tale prospettiva, le note proprietà neuroplastiche degli psichedelici potrebbero rendere il paziente più aperto all'esperienza e quindi più responsivo al trattamento psicoterapeutico, facilitando processi di cambiamento profondi e duraturi (Reiff et al., 2020; Dworkin et al., 2023).

A conferma di questo crescente interesse verso approcci integrati, nel 2023 è stato fondato il Gruppo di Interesse Svizzero per la Terapia Assistita da Psichedelici, che ha pubblicato linee guida dal carattere dichiaratamente transitorio, riflettendo il continuo evolversi del settore (Aicher et al., 2024). Queste linee guida non si limitano a definire il ruolo del terapeuta, ma delineano le principali cornici operative attraverso cui la psicoterapia può accompagnare l'esperienza psichedelica (Aicher et al., 2024).

Il primo tema riguarda la fase preparatoria che risulta fondamentale per costruire un'alleanza terapeutica e preparare il paziente a vivere in sicurezza l'esperienza psichedelica (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). Nella fase preparatoria si chiariscono con il paziente set e setting (Aicher et al., 2024). In questa fase vengono discusse aspettative, speranze, desideri, ma anche paure e dubbi; si chiarifica in che contesto verrà somministrata la sostanza, specificandone natura e dosaggio (Aicher et al.,

2024). La preparazione comprende una comprensione dei farmaci già in uso e la loro eventuale riduzione o sospensione (Aicher et al., 2024). Per sviluppare un adeguato atteggiamento interiore rispetto all'esperienza si possono utilizzare tecniche di autoregolazione come la mindfulness, la respirazione o esercizi fisici; e si dovrebbero prendere accordi riguardo un eventuale contatto fisico durante la sessione psichedelica (Aicher et al., 2024).

Il secondo tema riguarda la sicurezza e l'accompagnamento durante la fase acuta (Aicher et al., 2024). In questa fase il terapeuta deve essere pronto a gestire eventi acuti come ansia intensa, agitazione o comportamenti suicidari e supportare il paziente in esperienze emotivamente intense (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). Il terapeuta deve essere in grado di dare un senso di fiducia e di affidabilità, con la consapevolezza della possibilità di poter discutere conflitti e ambiguità (Aicher et al., 2024). Inoltre, dovrebbe essere in grado di gestire dinamiche di transfert e controtransfert (Aicher et al., 2024).

L'importanza del setting e del supporto psicologico non emerge solo nei contesti clinici, ma è confermata anche da evidenze naturalistiche (Nielson et al., 2021; Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). Una survey condotta su oltre 500 persone che avevano utilizzato ayahuasca almeno una volta nella vita ha evidenziato quanto il supporto dei facilitatori, del gruppo e degli esperti, sia nella fase preparatoria sia durante l'esperienza, fosse percepito come essenziale per vivere la sessione in modo sicuro e trasformativo (Nielson et al., 2021). Al contrario, l'assenza o la superficialità di tali elementi era associata a esperienze negative (Nielson et al., 2021). Tale aspetto risultava particolarmente importante nei partecipanti che riferivano sintomi compatibili con disturbo post-traumatico da stress (Nielson et al., 2021). Questo dato offre un ponte interessante tra contesti rituali e clinici, suggerendo che il sostegno relazionale sia una componente trasversale di sicurezza (Nielson et al., 2021).

Il terzo e ultimo tema è quello dell'integrazione, dove lo scopo è quello di approfondire la comprensione di quanto accaduto nella fase acuta della somministrazione per poterlo trasferire nel quotidiano (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). In particolare, i pazienti potrebbero necessitare di un supporto per elaborare quello che gergalmente viene definito "bad trip," che si può manifestare come processi emotivi incompiuti, intensificazione di paure, riattivazioni traumatiche e tutto ciò che concerne angoscia o malessere (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). L'integrazione può svilupparsi progressivamente man mano che il pensiero associativo, creativo e intuitivo, lascia spazio a quello razionale e analitico (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). In questo senso, il gruppo con cui si è condivisa l'esperienza può costituire un ulteriore contenitore di significato (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024). In particolare, nei pazienti depressi, la possibilità di vivere emozioni positive, gioia e senso di connessione appare una risorsa fondamentale che può essere valorizzata nella fase integrativa (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024).

Nel complesso, queste osservazioni aprono la strada a una riflessione più ampia sul ruolo della psicoterapia nei trattamenti assistiti da psichedelici (Dworkin et al., 2023; Gründer et al., 2024). Per la ricerca futura, potrebbe risultare particolarmente utile esplorare la psicoterapia non solo come variabile da controllare, ma come potenziale mediatore o amplificatore degli effetti terapeutici (Dworkin et al., 2023; Gründer et al., 2024). È plausibile che una terapia con psichedelici non possa basarsi esclusivamente su supporti biologici, ma tragga vantaggio da un approccio integrato che valorizzi la complementarità tra intervento farmacologico, contesto e relazione terapeutica (Dworkin et al., 2023; Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024).

3. Psichedelici e depressione resistente al trattamento

Come discusso nelle sezioni precedenti, la depressione resistente al trattamento rappresenta una sfida complessa per la psichiatria contemporanea (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022; Luchini et al., 2014). Una quota significativa di pazienti non risponde adeguatamente ai trattamenti standard e tende a manifestare ricadute frequenti, cronicizzazione dei sintomi e compromissione del funzionamento globale (Gaynes et al., 2019; Paganin et al., 2022; Luchini et al., 2014). In questo contesto, alla luce del potenziale antidepressivo mostrato dagli psichedelici, tali sostanze sono state progressivamente considerate come possibile opzione terapeutica per pazienti che non avevano tratto beneficio dai trattamenti standard (Carhart-Harris et al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019; Goodwin et al., 2022; Rosenblat et al., 2024). Sebbene gran parte della ricerca recente si sia concentrata sugli psichedelici atipici, come l'esketamina, le evidenze emergenti indicano che anche gli psichedelici classici - in particolare psilocibina, ayahuasca e, in misura più limitata, LSD - possano ridurre significativamente i sintomi depressivi in soggetti con TRD (Carhart-Harris et al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019; Goodwin et al., 2022; Rosenblat et al., 2024; Olivier & Olivier, 2024). Diverse ipotesi suggeriscono che tali effetti possano essere mediati da processi di neuroplasticità e da una riduzione della rigidità cognitiva, componente frequentemente implicata nella TRD (Kaur & Sanches, 2021). Nonostante l'interesse crescente, la ricerca sugli psichedelici classici rimane ancora in una fase iniziale: gli studi sono spesso condotti su piccoli campioni, con disegni metodologici eterogenei e, nel caso di alcune molecole, con una disponibilità di dati molto limitata (Carhart-Harris et al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019; Goodwin et al., 2022; Rosenblat et al., 2024; Olivier & Olivier, 2024). La discussione che segue analizza le evidenze esistenti, soffermandosi soprattutto sulla psilocibina e integrando anche quanto disponibile su ayahuasca e LSD (Carhart-Harris et

al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019; Goodwin et al., 2022; Rosenblat et al., 2024; Olivier & Olivier, 2024).

Tra gli psichedelici classici, la psilocibina rappresenta oggi la molecola più indagata (Yao et al., 2024). I primi risultati provengono da studi preliminari in aperto che hanno mostrato effetti antidepressivi rapidi e talvolta prolungati (Kalfas et al., 2023). Lo studio pubblicato nel 2016 dal gruppo di Carhart-Harris, condotto su 12 pazienti con TRD ha evidenziato che già dopo una settimana, il 67% mostrava una risposta clinica e una parte consistente dei partecipanti manteneva il miglioramento fino a tre mesi; il 42% risultava ancora in remissione al follow-up (Paganin, 2022). Pur con i limiti tipici degli open-label, lo studio ha indicato che una o due somministrazioni di psilocibina, inserite in un contesto psicoterapeutico, possono avere effetti rapidi e ben tollerati (Paganin, 2022). Un successivo studio del 2017, che includeva misurazioni di fMRI su 19 pazienti, ha confermato una riduzione significativa dei sintomi depressivi, osservabile già a una settimana dalla somministrazione, con tassi di risposta del 47% alla quinta settimana (Kaur & Sanches, 2021; Paganin, 2022). Gli autori hanno inoltre mostrato modificazioni dell'attività dell'amigdala e della connettività funzionale, suggerendo che l'effetto antidepressivo si accompagna a cambiamenti neurobiologici rilevabili (Kaur & Sanches, 2021; Paganin, 2022). Queste osservazioni sono state successivamente integrate dal follow-up a 6 mesi, che sottolinea la persistenza del beneficio in parte dei pazienti e, soprattutto, evidenzia una correlazione tra la qualità dell'esperienza soggettiva e il miglioramento clinico (Carhart-Harris et al., 2018). Tale relazione è coerente con il ruolo attribuito a fattori psicologici, come il livello di insight vissuto durante la sessione, nel mediare gli effetti terapeutici (Aicher et al., 2024). Il quadro delle evidenze è stato ulteriormente ampliato dal primo grande RCT pubblicato sulla psilocibina nella TRD, che consiste in un trial di fase 2 condotto su 233 pazienti (Goodwin et al., 2022). I risultati

mostrano che una singola dose di 25 mg di psilocibina ha determinato una riduzione significativamente maggiore del punteggio MADRS, rispetto al controllo (1 mg), mentre la dose intermedia da 10 mg non differiva in modo significativo (Goodwin et al., 2022). Gli effetti sembrano emergere rapidamente, ma la significatività non viene mantenuta a 12 settimane, suggerendo che l'effetto, pur robusto nelle fasi iniziali, potrebbe attenuarsi nel tempo (Goodwin et al., 2022). La tollerabilità è risultata buona, anche se in tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, sono emersi casi di ideazione suicidaria, un aspetto che richiede cautela nell'interpretazione (Goodwin et al., 2022). Analisi successive dello stesso trial hanno evidenziato come la dose da 25 mg non migliori soltanto la sintomatologia depressiva, ma anche parametri legati a emozioni, funzionamento e qualità di vita, con effetti osservabili già dal secondo giorno post-somministrazione (Goodwin et al., 2023).

Spostando l'attenzione su altre molecole, l'ayahuasca dispone di un unico ma significativo RCT, condotto da Palhano-Fontes et al. (2019) su 29 pazienti con TRD, definita come mancata risposta ad almeno due antidepressivi di classi differenti. I partecipanti sono stati assegnati a una singola dose di ayahuasca o a un placebo sensorialmente simile (Palhano-Fontes et al., 2019). Lo studio ha evidenziato una riduzione significativa dei sintomi depressivi nel gruppo ayahuasca già al giorno 1, con un effetto massimo al giorno 7 (Palhano-Fontes et al., 2019). La percentuale di responder risultava superiore nel gruppo ayahuasca (64%) rispetto al placebo (27%), e la remissione completa mostrava una tendenza alla significatività statistica (Palhano-Fontes et al., 2019). Sebbene questi risultati siano incoraggianti, si tratta dell'unico RCT disponibile e con un campione numericamente ridotto, motivo per cui sono necessarie ulteriori conferme (Palhano-Fontes et al., 2019).

Per quanto riguarda l'LSD, pur essendo storicamente molto studiato, dispone oggi di pochissimi dati moderni applicati alla TRD. Come sottolineato da Kaur & Sanches (2021), gran parte della ricerca contemporanea ha privilegiato la psilocibina per ragioni pratiche e regolatorie. Al momento è in corso un solo RCT volto a indagare l'efficacia dell'LSD nella depressione resistente, ma i risultati non sono ancora stati pubblicati, rendendo impossibile trarre conclusioni sull'efficacia di questa molecola nella TRD (Kalfas et al., 2023).

Nel complesso, la letteratura su psichedelici e TRD presenta limiti sovrapponibili a quelli degli studi sulla depressione in generale, tra questi si evidenziano difficoltà nel mantenimento del blinding e la necessità di approfondire il ruolo delle aspettative dei partecipanti, specialmente nel caso di pazienti con TRD che cercano alternative dopo numerosi insuccessi terapeutici (Kalfas et al., 2023; Goodwin et al., 2022). A ciò si aggiunge la funzione del contesto psicologico, in termini di set e setting, che non è ancora pienamente compreso né standardizzato, pur essendo indicato da numerosi studi come un elemento determinante dell'esperienza psichedelica e del suo potenziale terapeutico (Carhart-Harris et al., 2018; Paganin, 2022).

Inoltre, la maggior parte dei trial esposti in questa sezione, non impiega comparatori attivi, rendendo difficile distinguere tra effetto farmacologico e placebo (Kalfas et al., 2023; Goodwin et al., 2022). I follow-up sono spesso brevi, e rimangono poco chiari sia la durata degli effetti nel lungo periodo sia la necessità di sessioni di richiamo (Kalfas et al., 2023; Goodwin et al., 2022).

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi riportati sono generalmente lievi e transitori, come mostrato sia dagli studi in aperto sia dai trial controllati (Paganin, 2022; Goodwin et al., 2022). Tuttavia, la presenza di ideazione suicidaria durante i follow-up in alcuni studi randomizzati e la scarsità di dati su popolazioni clinicamente vulnerabili

suggeriscono la necessità di ulteriore prudenza e monitoraggio attento (Goodwin et al., 2022).

Nel complesso, gli psichedelici classici rappresentano un'area di ricerca innovativa e promettente nel trattamento della depressione resistente (Carhart-Harris et al., 2018; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023). La psilocibina, in particolare, sta mostrando risultati consistenti riguardo alla rapidità d'azione, alla potenziale persistenza degli effetti e alla possibilità di integrare il trattamento con percorsi psicoterapeutici mirati (Carhart-Harris et al., 2018; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023). Altre sostanze come ayahuasca e LSD, pur offrendo alcuni segnali preliminari interessanti, dispongono ancora di evidenze molto più limitate (Palhano-Fontes et al., 2019; Kaur & Sanches, 2021). Saranno necessari studi più ampi e rigorosi, con protocolli psicoterapeutici standardizzati e valutazioni a lungo termine, per determinare con precisione l'efficacia, la sicurezza e il ruolo clinico degli psichedelici classici nella TRD (Kalfas et al., 2023; Goodwin et al., 2022).

4. Psichedelici e antidepressivi convenzionali

In questa sezione viene proposto un confronto tra gli psichedelici e gli antidepressivi tradizionali. Tuttavia, la letteratura disponibile offre un numero limitato di studi comparativi diretti, dai dati raccolti risulta un solo studio head to head in cui viene effettuato un paragone tra psilocibina ed escitalopram (SSRI) sul medesimo campione (Carhart-Harris et al., 2021). A seguito sono presenti considerazioni posteriori di altri autori sulla base del medesimo studio, le quali verranno riportate in questa sezione. Per quanto riguarda altre considerazioni sul generale confronto tra psichedelici e

antidepressivi, sono presenti metanalisi che attuano paragoni metodologici indiretti su quanto l'approccio metodologico possa aver influenzato le interpretazioni degli studi (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025).

Lo studio principe a cui si farà riferimento è quello di Carhart-Harris et al., del 2021. L'obiettivo dello studio è stato confrontare l'efficacia e la sicurezza della psilocibina rispetto all'escitalopram nel trattamento della depressione maggiore moderata-grave di lunga durata, misurando come esito principale il cambiamento del punteggio QIDS-SR-16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report, 16 domande) a 6 settimane (Carhart-Harris et al.,2021). Si è trattato di uno studio di fase II a doppio cieco, randomizzato e controllato (Carhart-Harris et al.,2021). Dai risultati è emerso un miglioramento (definito come una riduzione del punteggio $\geq 50\%$ rispetto al basale) del 70% nel gruppo psilocibina e un miglioramento del 48% nel gruppo escitalopram, ma la differenza non è risultata significativa ($p=0.17$) (Carhart-Harris et al.,2021). Tra gli esiti secondari, la remissione a 6 settimane, definita da un punteggio compreso tra 0 e 5 al QIDS-SR-16, è stata osservata nel 57% dei partecipanti trattati con psilocibina, rispetto al 28% di quelli trattati con escitalopram (Carhart-Harris et al.,2021).

Oltre a questo indicatore, la depressione è stata valutata mediante diverse scale standardizzate, tra cui QIDS-SR-14, Beck Depression Inventory–IA (BDI-IA), Hamilton Depression Rating Scale a 17 item (HAM-D-17) e Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Carhart-Harris et al.,2021). Il funzionamento positivo e il benessere mentale sono stati misurati attraverso la Flourishing Scale e la Warwick–Edinburgh Mental Wellbeing Scale (WEMWBS) (Carhart-Harris et al.,2021).

Ulteriori dimensioni psicologiche rilevanti, quali ansia, evitamento esperienziale e compromissione del funzionamento lavorativo, sociale e familiare, sono state valutate rispettivamente con lo Spielberger's Trait Anxiety Inventory (STAI–Trait), il Brief

Experiential Avoidance Questionnaire (BEAQ) e la Work and Social Adjustment Scale (WSAS) (Carhart-Harris et al.,2021). Infine, l'ideazione suicidaria è stata misurata mediante la Suicidal Ideation Attributes Scale (SIDAS). (Carhart-Harris et al.,2021)

Nel complesso, gli esiti rilevati tramite queste scale hanno tendenzialmente favorito il trattamento con psilocibina rispetto all'escitalopram; tuttavia, è importante sottolineare che le analisi non sono state corrette per confronti multipli, invitando pertanto a un'interpretazione prudente dei risultati. (Carhart-Harris et al.,2021)

Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi è stata simile nei gruppi di studio (87% nel gruppo psilocibina e 83% nel gruppo escitalopram) senza il verificarsi di eventi avversi gravi (Carhart-Harris et al.,2021). Le percentuali di pazienti che hanno manifestato secchezza delle fauci, ansia, disfunzioni sessuali e ridotta reattività emotiva sono state più elevate nel gruppo escitalopram rispetto al gruppo psilocibina (Carhart-Harris et al.,2021). Mentre l'evento avverso più comune segnalato nel gruppo psilocibina è stato il mal di testa (Carhart-Harris et al.,2021). Quattro pazienti nel gruppo escitalopram hanno interrotto completamente l'assunzione delle capsule giornaliere e 1 paziente ha dimezzato la dose a causa di eventi avversi percepiti (Carhart-Harris et al.,2021). Nessun paziente nel gruppo psilocibina ha richiesto di annullare la seconda dose di psilocibina. (Carhart-Harris et al.,2021).

Il confronto tra psilocibina ed escitalopram diventa ancora più complesso se si considera l'impatto che può avere la sospensione del farmaco antidepressivo prima dei trial clinici (Carhart-Harris et al.,2021; Erritzoe et al. 2024). I partecipanti che si arruolano in studi clinici con sostanze psichedeliche sono solitamente tenuti a interrompere l'assunzione di SNRI/SNRI prima dell'arruolamento (Erritzoe et al. 2024). Erritzoe et al. (2024) partendo dallo studio di Carhart-Harris et al. (2021), hanno condotto analisi post hoc per indagare se la sospensione possa aver in qualche modo avuto effetto sui risultati dello studio. Dai

risultati è emerso che nel gruppo trattato con psilocibina, quei pazienti precedentemente sottoposti a washout farmacologico hanno riscontrato risultati meno favorevoli rispetto ai pazienti non sottoposti a trattamento prima dell'ingresso nello studio, e contestualmente hanno risposto meglio all'escitalopram (Erritzoe et al. 2024). Secondo gli autori, tali differenze potrebbero riflettere effetti residui della sospensione farmacologica, inclusi fenomeni di rebound sintomatologico o alterazioni transitorie della neurobiologia serotoninergica, piuttosto che una reale superiorità di uno dei due trattamenti (Erritzoe et al. 2024). L'interpretazione di questi risultati deve tuttavia tenere conto di alcune limitazioni. Le analisi condotte da Erritzoe et al. (2024) sono di natura post hoc ed esplorativa e si basano su sottocampioni di dimensioni ridotte ed eterogenee; pertanto, non consentono conclusioni definitive (Erritzoe et al. 2024). Inoltre, in entrambi i bracci è stato fornito un ampio supporto psicologico, il quale rende complesso distinguere tra gli effetti specifici dei trattamenti farmacologici e quelli derivati dal supporto terapeutico (Erritzoe et al. 2024).

Erritzoe et al. hanno valutato anche un altro aspetto in un ulteriore studio del 2024. Partendo sempre dal lavoro di Carhart-Harris et al. (2021), hanno indagato gli effetti antidepressivi a lungo termine con un follow up di 6 mesi, analizzando anche funzionamento, benessere, connessione psicologica e significato della vita per i pazienti (Erritzoe et al. 2024b).

Dai risultati è emerso che le due condizioni hanno mantenuto riduzioni sostenute e sovrapponibili della sintomatologia depressiva, misurata mediante QIDS-SR-16 (Erritzoe et al. 2024b). Tuttavia, a fronte di una comparabile efficacia antidepressiva nel lungo termine, i partecipanti trattati con psilocibina hanno evidenziato miglioramenti significativamente superiori e più persistenti in domini funzionali e fenomenologici più ampi, quali il funzionamento lavorativo e sociale (WSAS), il senso di connessione (WCS)

e il significato attribuito alla propria vita (MLQ) (Erritzoe et al. 2024b). I risultati potrebbero suggerire un vantaggio della psilocibina rispetto all'escitalopram in termini di funzionamento globale e benessere (Erritzoe et al. 2024b). Tuttavia, l'interpretazione è limitata dalla mancanza di alcuni dati, in particolare, i ricercatori non sono riusciti a ricontattare tutti i partecipanti dello studio originale e inoltre, non hanno potuto raccogliere tutti i dati relativi ai trattamenti intrapresi nel periodo post trial, i quali avrebbero potuto influenzare i risultati dello studio (Erritzoe et al. 2024b).

Oltre agli esiti sintomatologici, alcuni studiosi hanno esplorato se il confronto tra psilocibina ed escitalopram evidenzia differenze anche nei processi cognitivi sottostanti alla depressione (Henry et al. 2025). In modo specifico Henry et al., (2025) si sono interessati all'impatto di due dosi di psilocibina rispetto a un ciclo di 6 settimane di escitalopram su bias cognitivi maladattivi, quali previsioni future pessimistiche e atteggiamenti disfunzionali (Henry et al. 2025). Entrambi i gruppi sono stati supportati da un sostegno psicologico equivalente e i risultati sono stati misurati attraverso tre scale psicologiche validate: La Dysfunctional Attitudes Scale (DAS-24) per gli atteggiamenti disfunzionali, Il Revised Life Orientation Test (LOT-R) per l'orientamento ottimistico, il Prediction of Future Life Events Task (POFLE) per la previsione sugli eventi futuri (Henry et al. 2025). Dai risultati emerge che il trattamento con psilocibina ha portato un miglioramento statisticamente significativo e marcato dell'ottimismo auto-riferito, e dai risultati comportamentali i pazienti sono risultati più ottimisti riguardo eventi di vita desiderabili, mentre sono risultati meno pessimisti riguardo a futuri eventi negativi con escitalopram (Henry et al. 2025). Infine, tra i domini degli atteggiamenti disfunzionali: realizzazione, dipendenza e autocontrollo erano migliorati con psilocibina e solo il dominio del rendimento è migliorato con escitalopram (Henry et al. 2025). Nel complesso, l'entità degli effetti osservati sui bias cognitivi è risultata maggiore nel gruppo

trattato con psilocibina rispetto a quello trattato con escitalopram (Henry et al. 2025). Gli autori interpretano tali differenze alla luce delle evidenze secondo cui gli SSRI possono indurre un appiattimento della reattività emotiva, fenomeno noto come “ottundimento emotivo”, che potrebbe spiegare la riduzione del pessimismo senza un parallelo incremento dell’ottimismo o del tono edonico (Henry et al. 2025). Questi risultati lasciano intendere che le due sostanze, pur avendo effetti antidepressivi nel complesso simili, tendono ad agire su meccanismi differenti (Carhart-Harris et al., 2021; Henry et al., 2025).

In linea con quanto appena scritto, esiste uno studio di Wall et al., del 2025 in cui è stato fatto un confronto sui correlati neurali nell’elaborazione emotiva tra i due trattamenti (Wall et al., 2025). Dai risultati di neuroimaging l’escitalopram è associato a una riduzione diffusa delle risposte BOLD a volti emotivi, mentre la psilocibina mostra effetti minimi o nulli su tale dimensione (Wall et al., 2025). Allo stesso modo, mentre nel gruppo escitalopram si riscontra una ridotta reattività dell’amigdala di fronte a volti spaventati, tale risultato non si manifesta o si manifesta in misura ridotta nel gruppo psilocibina (Wall et al., 2025). Dai dati sembrerebbe quindi che a fronte di una risposta sintomatologica comparabile, i trattamenti sembrano produrre effetti differenti in termini di reattività a stimoli emotivi (Wall et al., 2025). Questi dati sembrano in linea con l’ipotesi per cui escitalopram e psilocibina sembrano agire su vie differenti, dove l’efficacia antidepressiva dell’SSRI sembra mediata da una attenuazione della risposta emotiva, meccanismo che sembra non verificarsi in presenza dello psichedelico (Wall et al., 2025).

Gli ultimi articoli che verranno citati in questa sezione riguardano due metanalisi che hanno condotto un paragone indiretto confrontando studi sugli effetti antidepressivi di alcuni psichedelici, con studi condotti su antidepressivi SSRI (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Entrambi i lavori sollevano la possibilità che l’efficacia delle

sostanze psichedeliche in questione possa essere parzialmente sovrastimata a causa di alcune criticità metodologiche, in particolare l'uso del placebo nei gruppi di controllo, l'adeguatezza dell'accecamento e il ruolo delle aspettative dei partecipanti (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Coerentemente, gli autori osservano che - tranne nel caso della psilocibina ad alto dosaggio - la risposta al placebo nei gruppi di controllo degli studi sugli psichedelici, sia sistematicamente inferiore rispetto a quella degli studi sugli SSRI (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Inoltre, entrambi gli studi evidenziano che nella maggior parte dei trial condotti su psichedelici, l'accecamento è risultato invalidato o non propriamente verificato, ponendo l'interrogativo su quanto questo possa aver influenzato le aspettative e l'atteggiamento dei partecipanti nei confronti della sostanza somministrata (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025).

Tuttavia, nessuno dei due lavori è in grado di affermare con certezza quanto questi fattori abbiano effettivamente pesato sui risultati, dal momento che molte variabili metodologiche e cliniche risultano intrecciate e difficilmente separabili (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Entrambe le metanalisi presentano limitazioni intrinseche (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Tra le criticità risultano particolarmente salienti il fatto che i confronti sono di natura indiretta, e che coinvolgono campioni clinicamente differenti (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Nel caso del lavoro di Wei Hsu et al. (2024) la popolazione indagata nei trial con psichedelici aveva per la maggior parte diagnosi di disturbo post traumatico da stress, mentre negli studi di confronto con escitalopram la diagnosi dei partecipanti era di disturbo depressivo maggiore (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025); questa eterogeneità rende complicata una comparazione diretta poiché la sintomatologia potrebbe rappresentare un

disturbo secondario nel PTSD e uno primario nel DDM (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025).

A ciò si aggiunge l'eterogeneità delle sostanze psichedeliche considerate: potrebbe essere fuorviante paragonare gli effetti antidepressivi dell'ayahuasca su PTSD, con effetti antidepressivi dell'escitalopram su DDM, poiché sembrano agire su meccanismi d'azione parzialmente distinti e hanno profili psicofarmacologici diversi (Labate & Cavnar, 2021; Inserra et al. 2018). Nonostante tali limiti, le osservazioni tratte dalle metanalisi sono di grande rilevanza per la ricerca futura. Tali evidenze sottolineano sia la necessità di condurre studi più rigorosi a livello metodologico, specialmente per quando riguarda il disegno dei gruppi di controllo e la valutazione dell'accecamento, sia perché espongono l'importanza di più studi di confronto diretto tra psichedelici e antidepressivi, sullo stesso campione e con condizioni comparabili, in modo da diminuire il peso delle variabili confondenti e da ottenere stime più affidabili in termini di efficacia (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025).

Sempre in prospettiva di ricerca futura, qualora i risultati rimanessero coerenti nel tempo, potrebbe essere utile spostare l'attenzione non tanto sulla presunta superiorità di un trattamento rispetto a un altro, quanto sulle differenze in termini di effetti collaterali, qualità di vita e funzionamento globale del paziente (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Inoltre, un altro ambito di indagine potrebbe essere verificare se, una volta ottenuti risultati antidepressivi sintomatologici simili, la somministrazione di uno psichedelico possa giovare a quei pazienti che non hanno beneficiato dell'antidepressivo convenzionale (Tien-Wei Hsu et al., 2024; Hieronimus et al. 2025). Nel caso specifico dello studio di Carhart-Harris et al. (2021) si potrebbe progettare un trial clinico per valutare se l'impiego di psilocibina possa offrire beneficio a quei pazienti resistenti al trattamento con escitalopram.

Conclusioni

La presente sezione raccoglie le principali conclusioni emerse dall'analisi della letteratura esaminata, integrandole con alcune riflessioni critiche sullo stato attuale della ricerca e sulle possibili direzioni future.

Aspetti psicofarmacologici, neurobiologici e studi clinici

Le evidenze neurobiologiche suggeriscono che gli psichedelici classici presentano un meccanismo d'azione distinto rispetto agli antidepressivi convenzionali più frequentemente usati (Kovich et al., 2023). Mentre questi ultimi agiscono principalmente aumentando la disponibilità della serotonina tramite l'inibizione della ricaptazione, gli psichedelici classici si comportano prevalentemente come agonisti del recettore 5-HT_{2A}, fortemente presente nelle aree corticali adibite a funzioni cognitive superiori quali il pensiero astratto, la regolazione emotiva, la percezione del sé e la flessibilità cognitiva (López-Giménez & González-Maeso, 2018; Perkins et al., 2023; Rucker & Erritzoe, 2023).

L'attivazione dei recettori 5-HT_{2A} induce due processi centrali: da una parte, l'aumento della flessibilità delle reti neurali, con riduzione della rigidità dei pattern di attività tipici della depressione; dall'altra la promozione di fenomeni neuroplastici, attraverso l'attivazione di vie molecolari (come BDNF e mTOR) associate alla crescita di nuove connessioni dendritiche, al rafforzamento delle sinapsi esistenti e alla riorganizzazione dei circuiti neurali (López-Giménez & González-Maeso, 2018; Barrett et al., 2020; Calder & Hasler, 2023).

La depressione, infatti, coinvolge alterazioni strutturali e funzionali del cervello, tra cui ridotta plasticità sinaptica, perdita di spine dendritiche e diminuzione del volume in

alcune regioni corticali (Holmes et al., 2019). Questi cambiamenti si traducono in schemi di pensiero rigidi, tra cui ruminazione, autocritica persistente e una visione negativa stabile del sé (Holmes et al., 2019; Hasler, 2023). In tale prospettiva, la capacità degli psichedelici di promuovere plasticità può contribuire non solo a contrastare tale rigidità, ma anche a creare le condizioni per nuove modalità di elaborazione cognitiva ed emotiva, soprattutto se integrate in un percorso psicoterapeutico strutturato (Holmes et al., 2019; Hasler, 2023).

Per quanto riguarda gli studi clinici analizzati, essi indicano che la maggior parte della ricerca sugli effetti antidepressivi degli psichedelici classici è concentrata sulla psilocibina, lasciando un divario letterario da colmare per quanto riguarda LSD e ayahuasca (Yao et al., 2024). Tuttavia, in linea generale si può dire che gli psichedelici possono produrre effetti antidepressivi rapidi e, in alcuni casi, duraturi, mostrando un profilo di tollerabilità generalmente favorevole (Avram et al., 2023; Perkins et al., 2023; Rucker & Erritzoe, 2023). Gli effetti collaterali più comuni, quali nausea, cefalea e ansia transitoria, si manifestano prevalentemente durante la fase acuta dell'esperienza e tendono a risolversi spontaneamente (Avram et al., 2023; Perkins et al., 2023; Rucker & Erritzoe, 2023).

Per quanto riguarda la depressione resistente al trattamento, anche in questo caso i risultati sembrano promettenti, con significative riduzioni rapide della sintomatologia depressiva, che in alcuni casi si è mantenuta per un determinato lasso di tempo successivo ai trial (Carhart-Harris et al., 2018; Palhano-Fontes et al., 2019; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023); tuttavia, la ricerca rimane ancora troppo scarsa e limitata per poter dedurre affermazioni conclusive (Kalfas et al., 2023; Goodwin et al., 2022).

In generale la letteratura presa in considerazione presenta alcune limitazioni ricorrenti. Tra le più rilevanti emergono: la difficoltà nel mantenere il blinding, poiché gli effetti

psichedelici sono facilmente riconoscibili; e il ruolo delle aspettative dei partecipanti, che può amplificare le risposte terapeutiche (Sloshower et al., 2023). Questi aspetti metodologici rappresentano criticità importanti da considerare nei futuri trial (Sloshower et al., 2023).

Osservazioni critiche e prospettive di ricerca

Dall'analisi complessiva della letteratura emerge una sorta di “paradosso”: nonostante permanga una certa resistenza culturale e istituzionale nei confronti degli psichedelici, molti studi sembrano implicitamente aspettarsi da queste sostanze effetti profondi e duraturi anche dopo una singola somministrazione, aspettativa che non viene invece rivolta agli antidepressivi convenzionali (Ramaekers et al., 2025). Ciò potrebbe suggerire la necessità di progettare studi che prevedano somministrazioni multiple in condizioni standardizzate, al fine di valutare in modo più realistico la potenziale efficacia a lungo termine (Sarris et al., 2021; Sloshower et al., 2023).

Un'ulteriore esigenza riguarda la distinzione metodologica tra microdosaggio e dosaggi medi-alti. I due approcci sembrano produrre effetti parzialmente differenti e, pertanto, richiedono entrambi protocolli rigorosi ma specifici (Fadiman & Korb, 2019). Il microdosaggio viene spesso associato a miglioramenti del tono dell'umore, della creatività, della concentrazione e delle capacità sociali, mentre dosaggi più elevati possono facilitare l'accesso a contenuti emotivi profondi, insight significativi e, in alcuni casi, alla rielaborazione di vissuti traumatici (Martin et al., 2012; Fadiman & Korb, 2019; dos Santos & Hallak, 2021; Aicher et al., 2024). Proprio per questo, il ruolo del supporto psicoterapeutico diventa cruciale, soprattutto in relazione a setting, preparazione e integrazione post-esperienza (Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024).

Sulla base di questi elementi, una linea di ricerca futura potrebbe esplorare modelli integrativi che combinino microdosaggio, sessioni a dosaggio medio-alto e psicoterapia (Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024). Tale approccio potrebbe, in ipotesi, consentire sia un lavoro terapeutico profondo, sia un mantenimento più stabile degli effetti nel tempo (Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024). Tuttavia, un simile modello richiederebbe la definizione rigorosa di variabili metodologiche fondamentali, tra le quali: l'interazione tra sostanze diverse, i tempi di sospensione e sostituzione, gli effetti a lungo termine, la sicurezza cumulativa, la sostenibilità economica e organizzativa per il sistema clinico e per i pazienti, e altro (Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024).

Solo attraverso un ampliamento del numero e della qualità degli studi clinici sarà possibile costruire linee guida affidabili e valutare con maggiore precisione la reale portata terapeutica degli psichedelici (Aicher et al., 2024; Gründer et al., 2024).

Bibliografia

- Aicher, H. D., Duffour, C., Liechti, M. E., Zullino, D., & Gasser, P. (2024). *Treatment recommendations: Psychedelic-assisted therapy (PAT)*. Swiss Interest Group Psychedelic-Assisted Therapy (IG PAT). <https://doi.org/10.4414/sanp.2024.1488043038>
- Avram, M., Muller, F., Borgwardt, J., (2023). Chapter 5. In D. Nutt & D. Castle (Eds.), *Psychedelics as psychiatric medication*. Oxford University Press.
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific reports*, 10(1), 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bouloufa, A., Delcourte, S., Delannay, T., Rovera, R., Lau, T., Mouledous, L., Dkhissi-Benyahya, O., Guiard, B. P., & Haddjeri, N. (2025). *LSD: Mechanisms and relevance to the treatment of depression*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 179, 106407. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106407>
- Braund, T.A., Tillman, G., Palmer, D.M. *et al.* Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report. *Transl Psychiatry* 11, 417 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01533-1>
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College*

of *Neuropsychopharmacology*, 48(1), 104–112. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Haijen, E., Kaelen, M., & Watts, R. (2018). Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology*, 235(2), 547–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4701-y>

Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

Case, A., & Deaton, A. (2022). The Great Divide: Education, Despair, and Death. *Annual review of economics*, 14, 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev-economics-051520-015607>

Corlett, P. R., Horga, G., Fletcher, P. C., Alderson-Day, B., Schmack, K., & Powers, A. R., 3rd (2019). Hallucinations and Strong Priors. *Trends in cognitive sciences*, 23(2), 114–127. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.12.001>

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). *Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

de Almeida, R. N., Galvão, A. C. M., da Silva, F. S., Silva, E. A. D. S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, L. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of

Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychology*, 10, 1234. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234>

de Lima Osório, F., de Macedo, L. R. H., de Sousa, J. P. M., Pinto, J. P., Quevedo, J., de Souza Crippa, J. A., & Hallak, J. E. C. (2011). The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: Evidence from exploratory animal and human studies. *The ethnopharmacology of ayahuasca*, 75, 85.

De Rios, M. D., & Grob, C. S. (2005). Ayahuasca use in cross-cultural perspective. *Journal of psychoactive drugs*, 37(2), 119–121. <https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399790>

De Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in psychiatry*, 12, 724606. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.724606>

Domínguez-Clavé, E., Soler, J., Elices, M., Pascual, J. C., Álvarez, E., de la Fuente Revenga, M., Friedlander, P., Feilding, A., & Riba, J. (2016). Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain research bulletin*, 126(Pt 1), 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>

Donegan, C. J., Daldegan-Bueno, D., Sumner, R. L., et al. (2025). What is it like to microdose LSD for depression? A thematic analysis of participant interviews from an open-label trial. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 15. <https://doi.org/10.1177/20451253251396253>

Doss, M. K., Madden, M. B., Gaddis, A., Nebel, M. B., Griffiths, R. R., Mathur, B. N., & Barrett, F. S. (2022). Models of psychedelic drug action: modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain : a journal of neurology*, 145(2), 441–456. <https://doi.org/10.1093/brain/awab406>

Daldegan-Bueno, D., Donegan, C. J., Sumner, R., Forsyth, A., Evans, W., Alshakhouri, M., Reynolds, L., Ponton, R., Smith, T., Roop, P., Hoeh, N., Allen, N., Sundram, F., Menkes, D., & Muthukumaraswamy, S. (2025). *LSD microdosing in major depressive*

disorder: Results from an open-label trial. Neuropharmacology, Article 110762. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110762>

Dos Santos R. G. (2014). Potential therapeutic effects of psilocybin/psilocin are minimized while possible adverse reactions are overrated. *Therapeutic drug monitoring*, 36(1), 131–132. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000028>

Dos Santos, R. G., Sanches, R. F., Osório, F. d. L., & Hallak, J. E. C. (2018). Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: A 5-year qualitative follow-up. *Archives of Clinical Psychiatry*, 45(1), 22–24. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000149>

Dos Santos, R. G., & Hallak, J. E. C. (2021). *Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience*. *Epilepsy & Behavior*, 121(B), 106300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.053>

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr, Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824–827. <https://doi.org/10.1038/386824a0>

Dworkin, R. H., McDermott, M. P., Nayak, S. M., & Strain, E. C. (2023). Psychedelics and psychotherapy: Is the whole greater than the sum of its parts? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114(6). <https://doi.org/10.1002/cpt.2962>

Erritzoe, D., Barba, T., Greenway, K. T., Murphy, R., Martell, J., Giribaldi, B., ... & Carhart-Harris, R. (2024). Effect of psilocybin versus escitalopram on depression symptom severity in patients with moderate-to-severe major depressive disorder: observational 6-month follow-up of a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 76

Erritzoe, D., Barba, T., Spriggs, M. J., Rosas, F. E., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2024). Effects of discontinuation of serotonergic antidepressants prior to psilocybin therapy versus escitalopram for major depression. *Journal of Psychopharmacology*, 38(5), 458-470.

Fadiman, J., & Korb, S. (2019). Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 118–122. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1593561>

- Fernandes-Nascimento, M. H., & Wang, Y.-P. (2022). *Trends in complementary and alternative medicine for the treatment of common mental disorders: A bibliometric analysis of two decades*. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 46, 101531. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101531>
- Fortunato, J. J., Réus, G. Z., Kirsch, T. R., Stringari, R. B., Fries, G. R., Kapczinski, F., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., & Quevedo, J. (2010). Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 117(10), 1131–1137. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0451-2>
- Frecska, E., Bokor, P., & Winkelman, M. (2016). The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Frontiers in pharmacology*, 7, 35. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00035>
- Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farré, M., & Torrens, M. (2020). Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in psychiatry*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00943>
- Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Amick, H. R., Asher, G. N., Morgan, L. C., Coker-Schwimmer, E., Forneris, C., Boland, E., Lux, L. J., Gaylord, S., Bann, C., Pierl, C. B., & Lohr, K. N. (2016). Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: An evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 164(5), 331–341. <https://doi.org/10.7326/M15-1813>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- George, D.R., Hanson, R., Wilkinson, D. *et al.* Ancient Roots of Today's Emerging Renaissance in Psychedelic Medicine. *Cult Med Psychiatry* 46, 890–903 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11013-021-09749-y>
- Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in pharmacological sciences*, 29(9), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.006>

- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England journal of medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218(4), 649–665. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Gründer, G., Brand, M., Mertens, L. J., Jungaberle, H., Kärtner, L., Scharf, D. J., Spangemacher, M., & Wolff, M. (2024). Treatment with psychedelics is psychotherapy: Beyond reductionism. *The Lancet Psychiatry*, 11(3), 231–236. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00363-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00363-2)
- Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, (2022) et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*.;36(2):151-158. doi:[10.1177/02698811211073759](https://doi.org/10.1177/02698811211073759)
- Haikazian, S., Chen-Li, D. C. J., Johnson, D. E., Fancy, F., Levinta, A., Husain, M. I., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2023). *Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis*. *Psychiatry Research*, 329, 115531. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115531>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145–156. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Henry, J., Giribaldi, B., Nutt, D. J., Erritzoe, D., Carhart-Harris, R., & Lyons, T. (2025). The effects of psilocybin therapy versus escitalopram on cognitive bias: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 97, 51–60.
- Hieronymus F, López E, Werin Sjögren H, Lundberg J. Control Group Outcomes in Trials of Psilocybin, SSRIs, or Esketamine for Depression: A Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025;8(7):e2524119. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.24119

Holmes, S.E., Scheinost, D., Finnema, S.J. *et al.* Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun* **10**, 1529 (2019).

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09562-7>

Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *45*(3), 462–471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>

Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Müller, F., Dolder, P., Stocker, M., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2021). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *46*(3), 537–544. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00883-6>

Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Dolder, P. C., & Liechti, M. E. (2023). Lysergic acid diethylamide–assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biological Psychiatry*, *93*(8), 613–623. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.025>

Hsu, T. W., Tsai, C. K., Kao, Y. C., Thompson, T., Carvalho, A. F., Yang, F. C., Tseng, P. T., Hsu, C. W., Yu, C. L., Tu, Y. K., & Liang, C. S. (2024). Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *386*, e078607. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078607>

Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., & Kuypers, K. P. C. (2019). Self-rated effectiveness of microdosing with psychedelics for mental and physical health problems among microdosers. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 672. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00672>

Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Varghese, N., Eckert, A., Feilding, A., Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. C. (2020).

Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers. *ACS pharmacology & translational science*, 4(2), 461–466. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00099>

Inserra, A. (2018). *Hypothesis: The psychedelic ayahuasca heals traumatic memories via a sigma 1 receptor-mediated epigenetic-mnemonic process*. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 330. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00330>

Jefsen, O. H., Elfving, B., Wegener, G., & Müller, H. K. (2021). Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 483–493. <https://doi.org/10.1177/0269881120959614>

Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>

Johnson, M. W. (2018). Psychiatry might need some psychedelic therapy. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 285–290. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1509544>

Kaasik, H., Souza, R. C. Z., Zandonadi, F. S., Tófoli, L. F., & Sussulini, A. (2021). Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *Journal of psychoactive drugs*, 53(1), 65–75. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1815911>

Kaertner, L. S., Steinborn, M. B., Kettner, H., Spriggs, M. J., Roseman, L., Buchborn, T., Balaet, M., Timmermann, C., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. L. (2021). Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. *Scientific Reports*, 11(1), 1941. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81446-7>

Kalfas, M., Taylor, R. H., Tsapekos, D., & Young, A. H. (2023). Psychedelics for treatment resistant depression: are they game changers? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(18), 2117–2132. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2281582>

Kaur, M., & Sanches, M. (2021). Experimental Therapeutics in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Journal of experimental pharmacology*, 13, 181–196. <https://doi.org/10.2147/JEP.S259302> Khawam, E. A., Laurencic, G., & Malone, D. A., Jr

(2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(4), 351–361. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>

Kelly, K., Posternak, M., & Alpert, J. E. (2008). Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(4), 409–418. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kkelly>

Khawam, E. A., Laurencic, G., & Malone, D. A., Jr (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(4), 351–361. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>

Kovich, H., Kim, W., & Quaste, A. M. (2023). Pharmacologic Treatment of Depression. *American family physician*, 107(2), 173–181.

Kuypers K. P. C. (2020). The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 2045125320950567. <https://doi.org/10.1177/2045125320950567>

Kwan, A. C., Olson, D. E., Preller, K. H., & Roth, B. L. (2022). The neural basis of psychedelic action. *Nature neuroscience*, 25(11), 1407–1419. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01177-4>

Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Shecke, H., & Klein, M. (2020). Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction. *The International journal on drug policy*, 75, 102600. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.11.008>

Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific reports*, 8(1), 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>

López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 45–73. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478

Luchini, F., Cosentino, L., Pensabene, L., Mauri, M., & Lattanzi, L. (2014). Depressione resistente al trattamento: Stato dell'arte. Parte II. Trattamento. *Rivista di Psichiatria*, 49(6), 228–240. <https://doi.org/10.1708/1766.19120>

Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis,

- M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Madsen, M. K., Fisher, P. M., Burmester, D., Dyssegaard, A., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Johansen, S. S., Lehel, S., Linnet, K., Svarer, C., Erritzoe, D., Ozenne, B., & Knudsen, G. M. (2019). Correction: Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1336–1337. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0360-5>
- Martin, J. G. P., Barancelli, G. V., Porto, E., & Tiwari, S. (2012). *Ayahuasca: From ethnobotany to pharmacology*. *Journal of Natural Products*, 5, 121–130.
- McKenna, T. (1993). *Food of the gods: The search for the original tree of knowledge — A radical history of plants, drugs, and human evolution*. New York, NY: Bantam Books.
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alora G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- M.J. Miller, J. Albarracin-Jordan, C. Moore, & J.M. Capriles, (2019) Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116 (23) 11207-11212, <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>
- Morris L, Mansell W. A systematic review of the relationship between rigidity/flexibility and transdiagnostic cognitive and behavioral processes that maintain psychopathology. *Journal of Experimental Psychopathology*. 2018;9(3). doi:[10.1177/2043808718779431](https://doi.org/10.1177/2043808718779431)
- Müller, F., Zaczek, H., Becker, A. M., Ley, L., Borgwardt, S., Santos de Jesus, J., Loh, N., Kohut, J., Auernig, M., Boehlke, C., & Liechti, M. E. (2025). Efficacy and safety of low- versus high-dose LSD-assisted therapy in patients with major depression: A randomized trial. *Med*, 6(9), 100725. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100725>

- Murphy, R.J., Godfrey, K., Shaw, A.D. *et al.* Modulation of long-term potentiation following microdoses of LSD captured by thalamo-cortical modelling in a randomised, controlled trial. *BMC Neurosci* **25**, 7 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12868-024-00844-5>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, *68*(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nielson, J. L., Megler, J. D., & Cavnar, C. (2021). Chapter 5. A qualitative assessment of risks and benefits of ayahuasca for trauma survivors. In *Ayahuasca healing and science*. Cham: Springer International Publishing.
- Olivier, B., & Olivier, J. D. A. (2024). Efficacy, Safety, and Tolerability of Psychedelics in Treatment-Resistant Depression (TRD). *Advances in experimental medicine and biology*, *1456*, 49–66. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2_3
- Orsolini, L., Papanti, G. D., De Berardis, D., Guirguis, A., Corkery, J. M., & Schifano, F. (2017). The "Endless Trip" among the NPS Users: Psychopathology and Psychopharmacology in the Hallucinogen-Persisting Perception Disorder. A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, *8*, 240. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00240>
- Paganin, W., Signorini, S., Leccese, V., & Sciarretta, A. (2022). *Depressione resistente a trattamento: Dalla classificazione alle nuove terapie*. *Rivista di Psichiatria*, *57*(6), 258–272. <https://doi.org/10.1708/3922.39072>
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., ... & Araújo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*, *49*(4), 655-663.
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *14*(4), 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- Perkins, D., Ruffel, S.G.D., Sarris, J., (2023). Chapter 6. In D. Nutt & D. Castle (Eds.), *Psychedelics as psychiatric medication*. Oxford University Press.
- Pillai, A., Kale, A., Joshi, S., Naphade, N., Raju, M. S., Nasrallah, H., & Mahadik, S. P. (2010). Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects:

correlation with plasma BDNF and psychopathology. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(4), 535–539.

<https://doi.org/10.1017/S1461145709991015>

Pillai, A., Bruno, D., Sarreal, A. S., Hernando, R. T., Saint-Louis, L. A., Nierenberg, J., Ginsberg, S. D., Pomara, N., Mehta, P. D., Zetterberg, H., Blennow, K., & Buckley, P. F. (2012). Plasma BDNF levels vary in relation to body weight in females. *PloS one*, 7(7), e39358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039358>

Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2016). Phenomenology, structure, and dynamic of psychedelic states. In F. X. Vollenweider (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 243, pp. 221–256). Springer. https://doi.org/10.1007/164_2016_61

Preller, K. H., Burt, J. B., Ji, J. L., Schleifer, C., Adkinson, B. D., Kramer, M. A., ... & Murray, J. D. (2018). Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness. *eLife*, 7, e35082. <https://doi.org/10.7554/eLife.35082>

Preller, K. H., Duerler, P., Burt, J. B., Ji, J. L., Adkinson, B., Stampfli, P., ... & Vollenweider, F. X. (2020). Psilocybin induces time-dependent changes in global functional connectivity. *Biological Psychiatry*, 88(6), 554–564. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.010>

Prue, B. (2013). Indigenous Supports for Recovery from Alcoholism and Drug Abuse: The Native American Church. *Journal of Ethnic & Cultural Diversity in Social Work*, 22(3–4), 271–287. <https://doi.org/10.1080/15313204.2013.843138>

Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., ... & Griffiths, R. R. (2023). Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Jama*, 330(9), 843–853.

Ramaekers, J.G. Less is more? Antidepressant effects of short-acting psychedelics. *Neuropsychopharmacol.* 50, 875–876 (2025).

<https://doi.org/10.1038/s41386-025-02103-5>

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

Rogier, G., & Mancini, F. (2021). *Le linee guida per il trattamento psicologico della depressione: Una panoramica*. *Cognitivismo Clinico*, 18(1), 21–40.

Roseman, L., Leech, R., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 204. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00204>

Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., Drzadzewski, P., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med (New York, N.Y.)*, 5(3), 190–200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>

Rucker, J.J., & Erritzoe, D. (2023). Chapter 3. In D. Nutt & D. Castle (Eds.), *Psychedelics as psychiatric medication*. Oxford University Press.

Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>

Ruffell, S. G. D., Crosland-Wood, M., Palmer, R., Netzband, N., Tsang, W., Weiss, B., Gandy, S., Cowley-Court, T., Halman, A., McHerron, D., Jong, A., Kennedy, T., White, E., Perkins, D., Terhune, D. B., & Sarris, J. (2023). Ayahuasca: A review of historical, pharmacological, and therapeutic aspects. *PCN reports : psychiatry and clinical neurosciences*, 2(4), e146. <https://doi.org/10.1002/pcn5.146>

Samorini, Giorgio 2019 I più antichi dati archeologici che testimoniano la relazione dell'Homo sapiens con le piante psicoattive: una panoramica mondiale. *Journal of Psychedelic Studies* 3(2): 63–80 DOI: 10.1556/2054.2019.008

Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L.,... Hallak, J. E. C. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>

Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., ... & Hallak, J. E. (2016). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(1), 77-81.

Sampedro, F., de la Fuente Revenga, M., Valle, M., Roberto, N., Domínguez-Clavé, E., Elices, M., Luna, L. E., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., de Araujo, D. B., Friedlander, P., Barker, S. A., Álvarez, E., Soler, J., Pascual, J. C., Feilding, A., & Riba, J. (2017). Assessing the Psychedelic "After-Glow" in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(9), 698–711. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx036>

Sarris, J., Perkins, D., Cribb, L., Schubert, V., Opaleye, E., Bouso, J. C., ... & Tófoli, L. F. (2021). Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: An international cross-sectional study of 11,912 consumers. *Journal of Affective Disorders Reports*, 4, 100098.

Sessa, B. (2012). *The psychedelic renaissance: Reassessing the role of psychedelic drugs in 21st century psychiatry and society*. Muswell Hill Press.

Shao, L.-X., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex *in vivo*. *Neuron*, 109(16), 2535–2544.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>

Siegel, A. N., Meshkat, S., Benitah, K., Lipsitz, O., Gill, H., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2021). Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research*, 139, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.019>

Sloshower, J., Skosnik, P. D., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 698-706.

- Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., ... & Carhart-Harris, R. (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(17), 4853–4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>
- Thompson, A., & Husain, M. (2023). Historical overview. In D. Nutt & D. Castle (Eds.), *Psychedelics as psychiatric medication*. Oxford University Press.
- Thompson, A., & Husain, M. (2023). Chapter 1. In D. Nutt & D. Castle (Eds.), *Psychedelics as psychiatric medication*. Oxford University Press.
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- Valle, M., et al. (2021). Ayahuasca as a versatile therapeutic agent: From molecules to metacognition and back. Chapter 1. In B. C. Labate & C. Cavnar (Eds.), *Ayahuasca healing and science*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55688-4_1
- Vollenweider, F. X., & Geyer, M. A. (2001). A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain research bulletin*, 56(5), 495–507. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00646-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00646-3)
- Von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., ... & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56.
- Voytenko, V., Nykamp, L., Achtyes, E., Stoyanov, R., Anderson, K., Thomas, S., Hill Lee, S., Edwards, E., Post, D., & Wyngarden, N. (2018). *Evidence-based practice guideline for the treatment of adult patients with depressive disorders. Part I: Psychiatric management*. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 18(3), 234–241. <https://doi.org/10.15557/PiPK.2018.0029>

Wacker, D., Wang, S., McCorvy, J. D., Betz, R. M., Venkatakrishnan, A. J., Levit, A., ... & Roth, B. L. (2017). Crystal structure of an LSD-bound 5-HT_{2B} receptor. *Cell*, 168(3), 377–389.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.033>

Wall MB, Demetriou L, Giribaldi B, Roseman L, Ertl N, Erritzoe D, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Reduced Brain Responsiveness to Emotional Stimuli With Escitalopram But Not Psilocybin Therapy for Depression. *Am J Psychiatry*. 2025 Jun 1;182(6):569-582. doi: 10.1176/appi.ajp.20230751.

Walter, M. N., & Fridman, E. J. N. (Eds.). (2004). *Sciamanesimo: Un'enciclopedia di credenze, pratiche e culture mondiali* (Vol. 1). ABC-CLIO.

Yao, Y., Guo, D., Lu, T.-S., Liu, F.-L., Huang, S.-H., Diao, M.-Q., Li, S.-X., Zhang, X.-J., Kosten, T. R., Shi, J., Bao, Y.-P., Lu, L., & Han, Y. (2024). *Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis*. *Psychiatry Research*, 335, 115886. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115886>

Zhao, F. Y., Xu, P., Zheng, Z., Conduit, R., Xu, Y., Yue, L. P., Wang, H. R., Wang, Y. M., Li, Y. X., Li, C. Y., Zhang, W. J., Fu, Q. Q., & Kennedy, G. A. (2023). Managing depression with complementary and alternative medicine therapies: a scientometric analysis and visualization of research activities. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1288346. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1288346>

Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., & Lei, T. (2017). Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PloS one*, 12(2), e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>

Sitografia

<https://www.treccani.it/vocabolario/psichedelico/>

