



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale - DPG

**Corso di laurea in
Scienze Psicologiche, Cognitive e Psicobiologiche**

Tesi di laurea

***La psicoterapia assistita da psichedelici per trattare l'alcolismo:
il ruolo della componente psichedelica***

*The psychedelics assisted psychotherapy for Alcohol Use Disorder:
the role of psychedelic component*

Relatrice

Prof.ssa Ioana Alina Cristea

Laureando: Bruno Daniello

Matricola: 2080749

Anno accademico: 2024/2025

Indice

Introduzione.....	3
1) Descrizione generale del disturbo da uso di alcol.....	4
1.1) Trattamenti psicologici e farmacologici.....	5
2) Fondamenti teorici della psicoterapia assistita da psichedelici	7
2.1) Classificazione degli psichedelici e meccanismi biochimici	7
2.2) Eventi avversi associati all'uso di psichedelici	9
2.3) Descrizione del protocollo della psicoterapia assistita da psichedelici	11
3) Implementazione clinica sulla psicoterapia assistita da psichedelici per curare l'alcolismo	13
3.1) Studi con LSD.....	13
3.2) Studi con psilocibina	14
3.3) Studi con ketamina.....	17
4) L'effetto della psicoterapia assistita da psichedelici	20
4.1) Correlati neurali	22
5) Problematiche metodologiche e aspetti etici.....	26
5.1) Potenziale d'abuso	28
Conclusioni.....	29
Bibliografia.....	31

Introduzione

L'uso clinico degli psichedelici inizia nel 1943, quando Albert Hofmann scopre gli effetti psicotropi dell'LSD (diethylamide dell'acido lisergico). Tra gli anni 50' e 60' furono condotti centinaia di studi clinici sul potenziale terapeutico degli psichedelici, per il trattamento di vari disturbi mentali, incluso quello da uso di sostanze.

La ricerca negli USA, tuttavia, subì un brusco arresto con la regolamentazione più severa della ricerca farmaceutica. Nel 1970, con la firma del Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act, si è giunti all'inserimento dell'LSD e della psilocibina nella Schedule I (sostanze ad alto potenziale d'abuso, senza un uso medico accettato negli USA e con la mancanza di sicurezza sotto supervisione medica). La ricerca con tali farmaci continuò in alcuni stati Europei, in particolare in Svizzera e Germania. (Geyer, 2024)

Cinquant'anni dopo, si può osservare un rinnovato interesse verso l'uso clinico degli psichedelici nel trattamento dei disturbi mentali. La ricerca con queste componenti presenta importanti sfide metodologiche, oltre che preoccupazioni legate alla loro sicurezza. Ciononostante, le agenzie regolatorie ricorrono sempre più spesso a percorsi di approvazione accelerata e la conseguenza diretta è un abbassamento degli standard di approvazione a livello globale. Attualmente, la Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA) stanno sviluppando linee guida per affrontare le criticità legate alla sperimentazione di queste particolari classi di farmaci. (Lemarchand et al., 2024)

Negli ultimi dieci anni, sono emerse varie evidenze sull'efficacia degli psichedelici nel trattamento dell'alcolismo, grazie a diversi studi clinici condotti sull'LSD, psilocibina e ketamina.

Considerando gli stati psicologici, i cambiamenti della connettività funzionale dei network cerebrali, i limiti metodologici e gli aspetti etici della ricerca, questa tesi si pone l'obiettivo di approfondire il ruolo della componente psichedelica, nella psicoterapia assistita da psichedelici (PAP) per il trattamento dell'alcolismo.

1) Descrizione generale del disturbo da uso di alcol

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'alcol è la sostanza psicoattiva più comunemente usata nel mondo. Il suo consumo è ampiamente accettato e incentivato da norme sociali supportive. Gli effetti dannosi dell'alcol tendono a essere minimizzati e sopraffatti da una narrazione dominante sull'impatto dei suoi effetti positivi, sul benessere e sullo sviluppo economico. Il consumo di alcol è uno dei maggiori fattori di rischio per la salute pubblica, ed è responsabile di una significativa parte del carico globale di malattie, mortalità e danni sociali. I suoi effetti negativi impediscono il raggiungimento di obiettivi del Sustainable Development Goals (SDGs), in particolare nella riduzione di morti e feriti dovuti agli incidenti stradali, riduzione o eliminazione di tutte le forme di violenza e delle morti ad essa correlate, e riduzione della violenza contro donne e bambini. In linea con quanto detto, il consumo di alcol è associato con varie tipologie di cancro (all'esofago, al colon, al retto, al seno, ai polmoni ecc.), ipertensione cardiaca, cirrosi, e infortuni di vario tipo non intenzionali (cadute, bruciature ecc.) e intenzionali (omicidio e suicidio).

(Organizzazione Mondiale della Sanità, 2024)

Secondo la quinta edizione del Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5), il disturbo da uso di alcol (Alcohol use disorder - AUD) si manifesta attraverso un insieme complesso di comportamenti legati al suo abuso e prevede un utilizzo continuativo e non intenzionale, nonostante il desiderio di diminuire o cessarne l'uso. A questo, si accompagna la necessità di assumere una quantità sempre maggiore di alcol per ottenere gli effetti desiderati, l'incapacità di adempiere ai propri ruoli domestici e lavorativi, lo sviluppo di sintomi d'astinenza, tolleranza e craving.

(American Psychiatric Association, 2013).

A livello mondiale, il 43,8% della popolazione consuma alcol, con una prevalenza maggiore negli uomini rispetto che nelle donne (il rapporto è di 1.8 a 1). Questo è dovuto a fattori culturali (per esempio nei Paesi dell'Asia, poche donne tradizionalmente consumano alcol) ed economici (in Paesi di benessere economico la prevalenza di consumo alcolico femminile aumenta).

(Organizzazione Mondiale della Sanità, 2024)

In comorbidità con l'AUD troviamo: il disturbo da uso di nicotina (80%), disturbo antisociale (77%) e borderline (52%), altri disturbi di personalità (33%), disturbo depressivo maggiore (4-22%), Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) (33%), disturbo da stress post traumatico (PTSD) (34-55%), disturbi d'ansia (20-40%), schizofrenia (21%) e disturbo bipolare (42%).

(Castillo-Carniglia et al., 2019)

Gli individui, il cui uso di alcol è particolarmente elevato, hanno più probabilità di sviluppare la sindrome da astinenza, entro diverse ore o alcuni giorni dopo la cessazione o riduzione dell'uso della

sostanza. Nello specifico, tale sindrome comprende un cluster di sintomi che prevedono: iperattività autonoma, aumento del tremore a livello delle mani, insonnia, nausea e vomito, agitazione psicomotoria, ansia, convulsioni tonico-cloniche generalizzate e allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive transitorie. (American Psychiatric Association, 2013).

1.1) Trattamenti psicologici e farmacologici

Nonostante l'AUD rappresenti un rischio importante per la salute pubblica, il tasso di pazienti che ricevono un trattamento è estremamente basso, a causa della paura di venire stigmatizzati: il paziente teme di venire considerato pericoloso o una persona con una volontà debole. A questo si accompagna la convinzione che i trattamenti per tale disturbo non siano efficaci.

Lo stigma che accompagna l'AUD ha effetto anche sui clinici a causa di inadeguata educazione, training e strutture di supporto per questa particolare utenza. Ulteriore fattore che contribuisce è la mancanza di un processo formale di screening, e questo causa il mancato riconoscimento e conseguente trattamento di pazienti che si rivolgono al primary health-care system, il quale non possiede in molti Paesi una procedura di screening sistemica né per l'AUD, né per altri disturbi mentali. Questo, inoltre, impedisce di inviare i pazienti a trattamenti adeguati al loro specifico quadro clinico. (Carvalho et al., 2019)

Dato che il disturbo da uso di alcol è il risultato di una complessa interazione tra fattori neurobiologici, genetici e ambientali, non esiste un trattamento singolo ed efficace per ogni livello.

Ci sono vari interventi evidence-based, la cui efficacia è supportata da numerosi random controlled trials (RCTs). Gli interventi brevi (brief interventions - BIs) consistono in uno screening conciso per l'uso eccessivo di alcol e nella negoziazione di un piano di cambiamento comportamentale. La Motivational interviewing (MI) o la Motivational enhancement therapy (MET) mirano ad aumentare la motivazione e favorire il cambiamento. Aiutano il paziente a riconoscere e ad affrontare l'ambivalenza dei fattori di mantenimento dell'uso di alcol e le problematiche associate al suo utilizzo. Una terapia particolarmente efficace è la Cognitive-behavioral Therapy (CBTs), la quale inizia con un'analisi funzionale dell'uso di alcol, che mette in luce i vari circoli di pensieri, sentimenti e comportamenti dell'individuo, sottostanti l'eccessivo uso di alcol. Viene eseguito un intervento di psicoeducazione sull'AUD e vengono insegnate tecniche di coping per la gestione del craving e delle fluttuazioni dell'umore. Il terapeuta, insieme al paziente, identifica i fattori scatenanti dei pensieri e degli impulsi legati all'alcol e lavora per sviluppare un piano di prevenzione delle ricadute.

Altro trattamento comportamentale è il Behavioral couples therapy (BCT). Questa terapia tratta l'uso di alcol all'interno della diade composta dal paziente e dal partner, con l'obiettivo di migliorare il funzionamento relazionale, la capacità di coping e la riduzione dell'uso di alcol.

I Reinforcement-based treatments, basati sulla teoria del condizionamento operante, presuppongono che il consumo di alcol sia intrinsecamente gratificante. L'obiettivo di tali terapie è quello di ridurre il valore di rinforzo dell'alcol, aumentando quello delle altre attività non legate al suo consumo.

Le Twelve Step Therapies, includono Alcoholics Anonymous (AA) e Twelve-step facilitation (TSF). La TSF è una terapia individuale, condotta in dodici sessioni settimanali che facilitano il coinvolgimento negli Alcolisti Anonimi tramite la comprensione, l'accettazione e il coinvolgimento. Per il programma TSF il benessere psicologico, la capacità di affrontare la situazione e uno stile di vita sobrio sono fondamentali per il recupero. Essendo una risorsa gratuita ed accessibile, è uno dei trattamenti più ricercati dai pazienti AUD, insieme all'utilizzo di strutture di riabilitazione ambulatoriale e ospedaliera. Proseguendo con l'analisi, troviamo le Mindfulness-based therapies, che nella cura dell'AUD viene utilizzata per affrontare gli impulsi e prevenire le ricadute. Nello specifico, la Mindfulness-Based Relapse Prevention (MBRP) mira ad aumentare la consapevolezza dei fattori scatenanti, dei modelli comportamentali, delle reazioni abituali e delle risposte automatiche a tali disagi, con l'obiettivo di modificare la risposta. Altre terapie emergenti sono il Take Control e le Technology-based interventions, le quali utilizzano la tecnologia, basata sullo smartphone o il web. Questi ultimi interventi hanno bisogno di ulteriori indagini, ma sono già osservabili effetti positivi, nella riduzione dei bias dei terapeuti negli RCTs e nei costi, inoltre riescono a raggiungere popolazioni storicamente svantaggiate come donne, individui giovani e altre popolazioni a rischio. (Ray et al., 2019)

La FDA, ad oggi, ha approvato tre trattamenti farmacologici. Quello più studiato, utilizza il Naltrexone, un antagonista oppioide che ne blocca il rilascio endogeno e di conseguenza interrompe l'effetto rinforzante, dovuto all'assunzione di alcol, sul sistema dopaminergico mesolimbico che contribuisce agli effetti piacevoli della sostanza.

La seconda terapia approvata è quella con l'Acamprosate, il cui meccanismo di funzionamento è ancora sotto studio, ma si pensa che interagisca con il sistema glutammatergico, come co-agonista parziale del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA). L'azione su questi recettori, insieme al rilascio della taurina, porta all'attenuazione dell'ipereccitabilità, che si verifica durante la fase acuta d'astinenza da alcol e la crisi d'astinenza.

Infine, abbiamo il trattamento con il Disulfiram, un inibitore dell'aldeide deidrogenasi, il cui effetto clinico è quello di bloccare il metabolismo dell'alcol, producendo risposte avverse in caso di assunzione della sostanza, come nausea e vomito, in modo da supportare i pazienti con difficoltà, nel mantenimento dell'astinenza.

2) Fondamenti teorici della psicoterapia assistita da psichedelici

2.1) Classificazione degli psichedelici e meccanismi biochimici

Il termine “psichedelici” è stato coniato da Humphrey Osmond nel 1957, facendo riferimento alla capacità di queste sostanze di “manifestare la mente”.

Come termine assume un significato generale, infatti è possibile suddividere tali farmaci in 4 sottocategorie, definite in base al loro profilo farmacologico e alla loro struttura chimica.

Gli psichedelici classici sono agonisti dei recettori della serotonina di tipo 2 (5-HT_{2A}R) e comprendono l'LSD, la psilocibina e la N,N-dimetiltriptamina (N,N-dimethyltryptamine-DMT). A seguire troviamo gli entactogeni, inibitori sia della ricaptazione della serotonina, che della dopamina, come ad esempio il 3,4-metilenediossimetanfetamina (3,4-methylenedioxy-methamphetamine- MDMA).

Altra categoria è quella degli anestetici dissociativi, i quali sono antagonisti degli NMDA, come la ketamina. Infine, troviamo gli allucinogeni atipici, come l'ibogaina, i quali hanno effetto su sistemi neurotrasmettoriali multipli. Anche se differiscono per meccanismo primario di azione, le varie classi di psichedelici presentano importanti similarità nella capacità di provocare temporanee, ma intense, alterazioni della coscienza, inclusi cambiamenti acuti nei processi somatici, percettivi, cognitivi ed emotivi. (Garcia-Romeu et al., 2016)

L'LSD è una triptamina semisintetica, la quale agisce come agonista parziale serotoninergico, in particolare a livello dei recettori 1A, 2A e 2C. È stata scoperta nel 1938 da Albert Hofmann, presso il laboratorio di Sandoz in Svizzera. Negli esseri umani, i suoi effetti soggettivi possono durare fino a 12 ore, un tempo maggiore rispetto alle altre classi di psichedelici. Gli effetti fisiologici prevedono l'aumento della concentrazione di varie sostanze nel plasma, come il cortisolo, la prolattina, l'ossitocina e l'aumento dei livelli di epinefrina.

La psilocibina è stata scoperta nel 1958. Si tratta di una sostanza che viene utilizzata dall'uomo fin dal 500 a.C., in particolare in ambito religioso ed è ritrovabile in più di 100 specie di funghi; tale psichedelico ha ricevuto un rinnovato interesse nel ventunesimo secolo e sono stati condotti molti studi, con vari tipi di popolazione. È considerata un profarmaco, infatti una volta ingerita, viene convertita, tramite la defosforilazione data dal metabolismo epatico, nella psilocina, la quale è un agonista dei recettori serotoninergici di tipo 1A, 2A e 2C e la sua azione sull'essere umano dura dalle 4 alle 6 ore.

Gli effetti psicologici degli psichedelici classici sono eterogenei tra gli individui e i vari studi, ma possiamo raggrupparli in: distorsioni sensoriali e sinestesie, sensazione di dissoluzione del Sé,

esperienze mistiche, aumento della suggestionabilità, maggiore propensione alla fiducia e all'apertura, diminuzione dei processi emozionali (ridotta capacità di riconoscimento dell'espressione facciale della paura), raggiungimento di un nuovo senso di risolutezza, alterazione del processo di creazione di significato ed esperienze di trascendenza. (Garcia-Romeu et al., 2016)

I soggetti, si riferiscono all'esperienza con questi particolari farmaci come altamente significativa, anche anni dopo l'assunzione. Le differenze tra gli psichedelici classici sono principalmente di tipo farmacocinetico e sono sufficienti poche assunzioni, ripetute in pochi giorni, per sviluppare tolleranza, anche di tipo crociato, questo a causa della rapida tachifilassi dei recettori HT2AR. (Greenway et al., 2020)

Per quanto riguarda la ketamina, si tratta di un farmaco derivante dalla fenciclidina (phencyclidine-PCP). È stato usato per la prima volta negli anni 60' durante la guerra del Vietnam, come anestetico, e anche oggi viene molto usato sull'essere umano e in campo veterinario. A livello farmacologico può venire assunta per via orale, intravenosa e intramuscolare (nell'uso ricreativo viene assunta più frequentemente per via intranasale). La durata degli effetti soggettivi della ketamina dipende dalla modalità di assunzione e può andare dai 10 minuti alle 4 ore.

Viene usata come farmaco da festa in molti Paesi. Un sondaggio in Australia ha trovato che il 40% dei consumatori di farmaci da festa riporta di aver usato la ketamina e l'aumento della gravità del suo abuso ha portato la sua riclassificazione nelle schedule I in Cina, nonostante sia relativamente sicura in ambito medico. Le normative sulla ketamina quindi, variano a seconda del paese. In Canada e negli Stati Uniti, è disponibile tramite programmi di distribuzione regolamentati, come il JANSSEN JOURNEY™ e la Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). (Sayad et al., 2025)

Gli effetti psicologici che possono insorgere dipendono dalla dose che viene assunta e abbiamo: effetti anestetici e sedativi, lievi effetti dissociativi e stimolanti (a basso dosaggio), intensi sintomi dissociativi, accompagnati da una completa dissociazione della mente dal corpo (ad alto dosaggio), esperienze extracorporee e mistiche, allucinazioni visive, sensazione di fusione con l'ambiente circostante e deterioramento cognitivo durante la fase acuta. Per i suoi particolari effetti dissociativi, per l'importanza del set e del setting durante la sua assunzione e la possibilità di sperimentare un grande significato personale, viene classificata come psichedelico.

Tramite la sua azione antagonista sui recettori NMDA, la ketamina si pensa induca una modulazione della trasmissione glutammatergica nei neuroni piramidali della corteccia prefrontale (PFC) e dell'ippocampo e che questo induca un innesco della plasticità neurale adattativa e della sua riposta antidepressiva, mentre le potenzialità terapeutiche degli psichedelici classici, riguardano la loro azione come agonisti parziali dei recettori HT2A. Tali recettori sono particolarmente concentrati nei dendriti apicali dei neuroni piramidali del quinto strato e la loro attivazione porta a un grande aumento

del loro tasso di scarica. In particolare, è presente un'alta concentrazione nel mesencefalo, nelle regioni limbiche e corticali, così come nei neuroni serotoninergici dei nuclei del rafe dorsale e mediale.

Ketamina e psichedelici classici, attivano due vie di segnalazione sinaptogeniche, mediate dalla BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) e la mTOR (mechanistic Target of Rapamycin). Queste due vie sono responsabili, in parte, del rimodellamento della funzionalità neurale e potrebbero mediare la loro efficacia clinica. Si ipotizza che questa attivazione di plasticità neurale nei circuiti frontocortico-limbici possa contrastare i deficit sinaptici, l'atrofia neuronale e la perdita di connettività di rete, ritrovabili in diversi disturbi mentali come l'AUD e la depressione. (Aleksandrova & Phillips, 2021)

2.2) Eventi avversi associati all'uso di psichedelici

Durante la sessione psichedelica si potrebbe incorrere in diversi eventi avversi (AEs). La loro valutazione è importante, quanto problematica, per varie ragioni: la segnalazione è spesso irregolare e la terminologia usata è spesso incoerente (termini come "effetti avversi", "effetti tossici", "complicazioni" ecc. sono usati in modo intercambiabile), in aggiunta, gli effetti soggettivi, evocati dagli psichedelici, sono altamente variabili e dipendenti dal contesto. Uno studio del 2022 ha indagato gli AEs durante i trattamenti con psichedelici, selezionando 44 studi (di cui 10 qualitativi) in cui era presente la descrizione del trattamento con MDMA e psichedelici classici. Gli studi complessivamente, prevedevano un totale di 598 pazienti. Come principali AEs degli psichedelici classici troviamo: stati moderati di ansia, emicrania, nausea, accompagnati anche da pensieri paranoici, sensazione di essere intrappolati, illusioni e disagio psicologico, anche se meno frequenti. Di norma tali eventi sono transitori e si risolvono durante la sessione, ma è possibile anche che siano presenti in forma più intensa. Essenziale è il training dei terapeuti, la loro familiarità con il contesto, con gli AEs e la loro conoscenza degli interventi efficaci per gestirli. (Breeksema et al., 2022)

Gli eventi avversi della ketamina sono frequenti e la maggior parte sono associati alla somministrazione intravenosa. Avvengono subito dopo l'infusione e di norma si risolvono in tempo breve. I più comuni con una singola dose sono: mal di testa, sintomi dissociativi, elevata pressione sanguigna, capogiri, visione offuscata e ansia.

In seguito al dosaggio multiplo possono insorgere effetti avversi più gravi, in particolare: tossicità urologica, epatotossicità, deficit cognitivi della memoria a breve termine e a lungo termine, ed è presente anche il rischio di dipendenza (studi con piccioni e scimmie supportano la presenza di craving, comportamento compulsivo e sviluppo rapido di tolleranza).

Occorre prestare attenzione ai pazienti ai quali si somministra la ketamina, in particolare quelli con ipertensione, storia di incidenti cerebrovascolari e scompenso cardiaco, dato che sono presenti anche effetti al sistema cardio-respiratorio come bradicardia, aumento temporaneo della pressione sanguigna, arresto respiratorio e cardiaco, depressione respiratoria e apnea. (Short et al., 2018) (Sayad et al., 2025)

Sono presenti popolazioni a rischio, come persone giovani, soggetti con alti tratti di nevroticismo, bassi tratti di assorbimento, apertura all'esperienza e accettazione, pazienti in stato di apprensione e stato mentale confuso. Le AEs psicologiche ed emotive possono essere soggettive, ambigue, dipendenti dal contesto e interpretate soggettivamente. È interessante che molti pazienti, osservando retrospettivamente l'esperienza psichedelica, riportano come l'aver affrontato pensieri ed emozioni difficili, sia stato terapeutico. Tali esperienze vengono reinterpretate da " impegnative e difficili " a "spiritualmente, personalmente e moralmente significative". È necessario quindi distinguere gli AEs che non fanno parte del processo terapeutico, dalle esperienze psicologiche che invece sono necessarie per migliorare la nostra comprensione degli psichedelici e del loro funzionamento.

Occorre infine considerare che, pazienti con gravi disturbi mentali, hanno più probabilità di avere ideazioni e comportamenti suicidari. Una pubblicazione preliminare, non-peer-reviewed riporta che i tassi di suicidalità sono più alti per i gruppi che utilizzano dosi attive di psichedelico rispetto a dosi basse, non attive. Inoltre, in alcuni studi con l'MDMA sono stati riportati ideazioni o comportamenti suicidari, anche se l'incidenza era bassa. (Breeksema et al., 2022)

2.3) Descrizione del protocollo della psicoterapia assistita da psichedelici

Il protocollo delle moderne PAP si basa sull'assunto che il paziente, alla quale viene somministrato il trattamento con lo psichedelico, esperisca stati non ordinari di coscienza, con la dovuta cautela. Durante le sedute sono sempre presenti due terapeuti di sesso opposto, in modo da garantire più sicurezza verso il paziente, il quale si trova in uno stato di vulnerabilità dopo l'assunzione dello psichedelico. Vengono inserite brevi interruzioni durante le sessioni, le quali sono molto più lunghe rispetto a quelle delle normali psicoterapie. È necessario assumere un atteggiamento non direttivo e supportivo. Il protocollo delle PAP prevede tre fasi.

La prima è la "preparazione". L'obiettivo è valutare il paziente e instaurare un'alleanza terapeutica, viene anche svolta l'anamnesi della storia biografica, medica, personale e spirituale del paziente, ponendo particolarmente attenzione alla presenza di storie di psicosi o bipolarità (essendo fattori di rischio elevato) e si cerca di individuare la presenza di meccanismi psicologici ancora immaturi, tipici del disturbo borderline di personalità.

Il team di terapeuti aiuta il paziente a comprendere i sintomi, ponendo grande enfasi sul potenziale di crescita emotiva e psicologica. Viene adeguatamente informato sugli effetti della specifica componente psichedelica che andrà ad assumere e viene incoraggiato ad abbandonarsi all'esperienza. Preparare il paziente in modo adeguato, aumenta la fiducia verso i terapeuti e il trattamento.

In aggiunta, viene ridotto anche il rischio di ansia e dei così detti "bad trip".(Greenway et al., 2020)

La seconda fase è la "somministrazione del farmaco". È importante che l'ambiente nel quale avviene la sessione sia confortevole, con una sedia reclinabile o un letto, e che l'ambiente risulti familiare al paziente. Quest'ultimo viene incoraggiato a focalizzare la sua attenzione verso i propri stati interni e viene fatta ascoltare musica o viene permesso di indossare occhiali da sole.

La sessione dura dalle 6 alle 8 ore, in base al tipo di psichedelico somministrato. Nel mentre i terapeuti ascoltano empaticamente il paziente e mantengono una posizione di neutralità.

In questa fase, l'obiettivo dei terapeuti è quello di facilitare il senso di sicurezza, fiducia e apertura nel paziente. (Reiff et al., 2020)

L'ultima fase è quella di "integrazione", dove il paziente discute insieme ai terapeuti la sua esperienza durante la sessione di somministrazione, riflettendo sui contenuti in modo approfondito e guidato.

Questa fase comincia 1 o 2 giorni dopo la somministrazione del farmaco e gli incontri possono continuare settimanalmente, anche oltre 3 mesi la fase di somministrazione, in funzione del trattamento. L'obiettivo in tale fase è permettere al paziente di espandere ed elaborare i contenuti emersi durante la sessione con lo psichedelico, aiutandolo a darne una interpretazione.

Il periodo successivo all'assunzione del farmaco risulta essere particolarmente fertile: il paziente può esperire ancora effetti come l'aumento del tono dell'umore, diminuzione dell'ansia e una maggiore consapevolezza emotiva.

Questo momento è cruciale per collegare l'esperienza con la vita quotidiana del paziente, usando i cambiamenti a breve termine nell'umore, nei pensieri e nei comportamenti, al fine di promuovere la formazione di nuovi pattern e abitudini a lungo termine nel paziente.

(Garcia-Romeu & Richards, 2018)

Aspetto essenziale da considerare nelle PAP è l'influenza del contesto. Con il termine "set" ci riferiamo alle aspettative del paziente e a tutti i fattori psicologici pre-esistenti, come ad esempio la psicopatologia, che il paziente porta con sé durante la somministrazione dello psichedelico.

Con il termine "setting" ci riferiamo all'ambiente fisico dove avviene tale esperienza.

Fornire una adeguata e più che esaustiva preparazione psicologica, accompagnata da varie sedute prima e dopo l'esperienza psichedelica, l'utilizzo di luci soffuse, un'attenta selezione della musica e l'utilizzo di un ambiente piacevole e confortevole, come un salotto, invece di un reparto ospedaliero, sono tutte pratiche che contribuiscono a costruire un giusto setting in modo da rendere l'esperienza di assunzione piacevole e non stressante per il paziente. Questo, unito a un attento screening dei partecipanti, contribuisce inoltre a mantenere una bassa incidenza di AEs, prevenire condizioni gravi e massimizzare l'efficacia terapeutica.

La ricerca di una maggiore comprensione delle variabili che determinano un'esperienza acuta con lo psichedelico di tipo positiva è essenziale, poiché rappresenta un buon predittore anche degli effetti a lungo termine. (Carhart-Harris et al., 2018)

3) Implementazione clinica sulla psicoterapia assistita da psichedelici per curare l'alcolismo

3.1) Studi con LSD

Nel 2012, Krebs e Johansen hanno condotto una metanalisi sugli studi che utilizzavano la psicoterapia assistita da LSD, con l'obiettivo di valutarne l'efficacia nel trattamento dell'alcolismo.

È stata condotta un'analisi sistematica sui database PubMed e PsycINFO. Estraendo gli studi disponibili dal 1943 fino al 2010, sono stati individuati 6 RCT, pubblicati dal 1960 al 1971, per i quali erano disponibili: caratteristiche dell'intervento e dei partecipanti, informazioni date ai soggetti sullo studio o sugli effetti dell'LSD, caratteristiche del trial, outcome primari (utilizzo di alcol) e secondari (uso di alcol a breve, medio e lungo termine, astinenza e eventi avversi) e una valutazione per ogni dominio del Cochrane risk of bias assessment tool.

I 6 trial includevano un totale di 536 soggetti, assegnati randomicamente alla condizione con l' LSD (61%) o alla condizione di controllo (39%).

Nella seguente tabella PICO, sono riportate in dettaglio varie caratteristiche dello studio.

Popolazione	536 uomini di cui 116 veterani, di età media 41.8 anni, tutti con diagnosi di AUD ottenuta con il DSM-I e richiedenti un trattamento, venivano esclusi soggetti con complicazioni psichiatriche.
Intervention	1 somministrazione di LSD, la dose variava negli studi andando da 210 mcg a 800 mcg. Allo stesso modo variavano le tipologie di interventi psicologici: psicoterapia individuale intensiva, psicoterapia di gruppo, training in gruppo delle skills interpersonali, terapia ambientale intensiva, breve consulenza sull'uso di alcol e terapia di gruppo o individuale.
Comparator	Sono stati usate varie condizioni di controllo tra i vari studi: solfato di efedrina (60 mg), D-amfetamina (60 mg), LSD (25 mcg o 50 mcg). Oppure non era presente nessun farmaco di controllo. Venivano usati gli stessi interventi psicologici dell'Intervention.
Outcome	% di cambiamento nel tempo di astinenza. Drinking behavior interview: se <10 "astinente" o "bevitore sociale". Astinenza (Behavior rating Scale): se >5 "Molto migliorato". Adjustment Scale: se > 6 "Buon aggiustamento". Drinking Behavior Scale: se > 8 "Minimo allontanamento della totale astinenza". Drinking Adjustment Scale: non più di 1 episodi di consumo di alcol nel periodo di follow-up, "Molto migliorato".

Confrontando i dati sull'utilizzo di alcol nei due gruppi, si rileva un rapporto di probabilità (OR) a favore del gruppo LSD (OR=1.96, p = 0.0003) e un Number needed to treat (NNT) uguale a 6.

I risultati suggeriscono che una singola dose di LSD porta miglioramenti significativi nell'utilizzo di alcol, i quali si mantengono da uno a sei mesi concluso il trattamento.

Sono stati osservati effetti positivi sull'astinenza da alcol solo fino a tre mesi di follow-up, poi tale differenza tra i gruppi di trattamento non era più significativa. I risultati di questi RCT sono in linea anche con vari report clinici esclusi dalla meta-analisi per via di assenza o di parziale randomizzazione, o mancanza di dati estraibili. Questo trattamento con l'LSD, tuttavia, è stato trascurato per motivi legati alla scarsa potenza statistica dei trial, alle aspettative eccessive dei vari autori, alla mancanza di studi con disegni sperimentali adeguati e alla sua problematica storia politica e sociale. Tuttavia, è opportuno considerare che l'efficacia di una singola dose di LSD è comparabile con quella dei trattamenti farmacologici, approvati dalla FDA (descritti nel primo capitolo), nel trattamento dell'AUD (secondo i dati provenienti da varie meta-analisi condotte per tali terapie). Questo sottolinea la necessità di futuri trial clinici con dosaggio di LSD variabile, insieme a trattamenti, basati su evidenze empiriche e manualizzati, per prevenire le ricadute. (Krebs & Johansen, 2012)

3.2) Studi con psilocibina

Nel 2015, presso l'Università del New Mexico, Bogenschutz e collaboratori, hanno condotto uno studio che mirava a quantificare l'effetto psicoattivo e la tollerabilità della psilocibina in partecipanti dipendenti da alcol.

Nella seguente tabella PICO, sono riportate in dettaglio varie caratteristiche dello studio.

Popolazione	10 soggetti di sesso maschile (6) e femminile (4), di età media 40.1 anni, (2 Nativi Americani, 1 Afro-Americano, 4 Ispanici e 3 bianchi non-Ispanici), in media avevano 15 anni di educazione. Tutti avevano una diagnosi di AUD, ottenuta con il DSM-IV.
Intervention	2 somministrazioni di psilocibina: la prima dose era 0.3 mg/kg e la seconda 0.4 mg/kg. Ai soggetti veniva somministrata la MET in 7 sessioni.
Comparator	Non era presente alcun farmaco di controllo.
Outcome	% di giorni di consumo pesante di alcol. % di giorni di consumo di alcol.

I risultati dello studio mostrano un decremento significativo della percentuale di giorni di consumo alcolico pesante e della percentuale di giorni di bevute.

Tale diminuzione diventa significativa dopo la quarta settimana, durante la quale aveva avuto luogo la prima sessione di psilocibina, e tale riduzione si mantiene fino alla settimana 36, termine del periodo di valutazione follow-up.

Oltre a essere presente un grande pre-post effect size (maggiore di 0.8), sono presenti cambiamenti negli aspetti psicologici legati al bere e vi è una forte correlazione tra l'intensità degli effetti acuti dati dal farmaco e gli outcome clinici. I limiti di questo studio pilota riguardano il campione poco numeroso, l'assenza di un gruppo di controllo e di una verifica biologica dell'astinenza, ma allo stesso tempo ha costituito la prima evidenza, seppure fragile, sull'efficacia del trattamento con la psilocibina per l'alcolismo. (Bogenschutz et al., 2015)

Proseguendo l'indagine, Bogenschutz e collaboratori hanno pubblicato nel 2022 un ulteriore studio, il quale si proponeva di valutare più approfonditamente l'efficacia della psicoterapia assistita da psilocibina per l'AUD.

Nella seguente tabella PICO, sono riportate in dettaglio varie caratteristiche dello studio.

Popolazione	53 uomini e 42 donne, di età media 45.8 (75 bianchi non-ispatici ,12 Ispanici, 4 neri, 3 asiatici e 1 Nativo dell'Alaska), tutti avevano una diagnosi di AUD, ottenuta con il DSM-IV e non erano impegnati in altri trattamenti psichiatrici.
Intervention	2 somministrazioni orali di psilocibina: la prima era 25 mg/70 kg e la seconda 30 mg/70 kg. Ai soggetti veniva somministrata la MET, insieme alla CBT, in 12 sessioni.
Comparator	2 somministrazioni orali di difenidramina: la prima dose era 50 mg e la seconda 100 mg. Ai soggetti veniva somministrato lo stesso intervento psicologico del gruppo sperimentale.
Outcome	Durante lo screening (baseline), la settimana 4 (prima dose) e al follow-up (32 settimane dopo), venivano misurati: % di giorni di consumo pesante di alcol. % di giorni di consumo di alcol. Numero medio di drink al giorno.

L'assegnazione al gruppo "psilocibina" o "Difenidramina" veniva randomizzata con un rapporto 1:1.

Vi era una condizione di doppio cieco e la durata totale dello studio era di 36 settimane.

Dopo ogni sessione, veniva somministrato lo States of Consciousness Questionnaire per valutare gli effetti soggettivi del farmaco e il Timeline followback per valutare la percentuale di giorni di consumo alcolico pesante (Percent Heavy Drinking Days- PHDD).

In aggiunta, venivano eseguiti anche gli esami dei capelli e delle unghie alla settimana 24, insieme all'esame della concentrazione di alcol nelle urine (Ethylglucuronide-EtG), per confermare

l'astinenza riportata dai partecipanti tramite misurazioni oggettive. Lo Short Index of Problems (SIP-2R) è stato usato per valutare i problemi legati all'alcol e venivano misurati ripetutamente la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca durante la sessione con il farmaco. Gli eventi avversi venivano riportati nelle valutazioni post screening.

I due terapeuti svolgevano dodici sessioni di psicoterapia manualizzata che includeva componenti della MET e della CBT, mirate per l'alcolismo: quattro sedute precedevano la prima sessione di somministrazione, quattro tra la prima e la seconda assunzione e quattro nel mese seguente la seconda dose. Dalla prima alla quarta settimana i dati mostrano una diminuzione in entrambi i gruppi della percentuale di PHDD, della percentuale di giorni di bevute (percent drinking days-PDD) e del numero di drink al giorno (drinking per days-DPD). Questo era dovuto alle sessioni di psicoterapia che stavano svolgendo e per la necessità di astensione dal bere come preparazione alla sessione con il farmaco.

Dalla quinta settimana alla trentaseiesima, subito dopo l'assunzione della prima dose, il gruppo psilocibina presentava un decremento significativo in percentuale di tutte i comportamenti legati al consumo di alcol, rispetto alla condizione di baseline. Inoltre, confrontando tali riduzioni con quelle avvenute nel gruppo placebo, la differenza della media, tra i gruppi, risultava essere significativa, a favore del gruppo psilocibina. Gli effetti della psilocibina hanno portato a un decremento del 50% del PHDD, rispetto al placebo. Si è osservato inoltre che, 30 su 48 partecipanti (62,5%) del gruppo psilocibina, erano rimasti in astensione dell'uso di alcol nel periodo di follow up (settimana 33-36) contro i 18 su 45 (40,0%) del gruppo placebo. Alla settimana 36, l'NNT vale 4,3 per l'astinenza e 4,4 per l'evitamento di consumo alcolico pesante.

Questo studio vanta una solidità metodologica maggiore rispetto a quello pilota del 2015: il campione è molto più numeroso e tutt'oggi è lo studio più ampio portato avanti per indagare l'efficacia della psicoterapia con la psilocibina per l'AUD, inoltre è presente una rigorosa valutazione degli outcome clinici con misure oggettive, oltre che self-report, e in aggiunta, viene utilizzata una psicoterapia manualizzata e supportata da evidenze empiriche. Bisogna però considerare che la Difendramina è risultata inefficace nel mantenere la condizione di doppio cieco, i campioni EtG erano disponibili solo per il 53.8 % dei pazienti trattati, il potere statistico non era abbastanza adeguato a valutare l'efficacia del trattamento in sottogruppi, come minoranze etniche e donne, e infine questo design con due gruppi non permetteva di valutare l'effetto della psicoterapia e della sua interazione con il farmaco. In aggiunta, lo studio non riportava informazioni sulla durata degli effetti oltre il periodo di 32 settimane e, visto il decorso cronico di ricadute dell'AUD, è essenziale monitorarlo adeguatamente.

(Bogenschutz et al., 2022)

3.3) Studi con ketamina

Seguendo gli studi di Krupitsky del 1997, Dakwar e collaboratori nel 2020 hanno condotto uno studio pilota presso la New York State Psychiatric Institute al Columbia University Medical Center. L'obiettivo era quello di verificare se una singola infusione di ketamina, combinata con la MET, potesse portare miglioramenti nel mantenimento dell'astinenza dal bere, e successivamente valutarne l'effetto sui giorni di consumo alcolico pesante, tempo di ricaduta e tasso di dropout dei soggetti.

Nella seguente tabella PICO, sono riportate in dettaglio varie caratteristiche dello studio.

Popolazione	40 soggetti, sesso maschile (19) e femminile (21), di età media 53.0 anni, non-ispatici di varia etnia (33) e Ispanici (7), di cui 28 erano laureati. Tutti avevano una diagnosi AUD ottenuta con il DSM-IV. Non erano presenti comorbidità mediche o psichiatriche.
Intervention	1 somministrazione intravenosa di ketamina della durata di 50 minuti: la dose era 0.6 mg/kg. Ai soggetti venivano somministrate 6 sessioni di MET.
Comparator	1 somministrazione intravenosa di midazolam della durata di 50 minuti: la dose era 0.025 mg/kg.
Outcome	Tempo di ricaduta. Astinenza 21 giorni post-infusione. Riduzione dei giorni di consumo pesante di alcol.

È stato utilizzato il Modello logistico longitudinale a effetti misti per osservare i giorni di astinenza, con il tempo trattato come termine quadratico (criterio di informazione Akaike = 569.04). Dall'osservazione del modello si vede che nei 21 giorni successivi all'infusione, la proporzione di astinenza predetta dal modello nel gruppo ketamina rimane stabile, al contrario del gruppo di controllo, per il quale tale proporzione diminuisce significativamente. L'NNT era uguale a 6, mentre il numero predetto dal modello era 4. Dei quaranta partecipanti iniziali, diciannove (47.5%) sono stati contattati tramite telefono con successo. Sei su otto (75%), appartenenti al gruppo ketamina riportavano astinenza, invece nel gruppo midazolam solo 3 su 11 (27%). I risultati mostrano come, la probabilità di avere giornate di consumo alcolico pesante, aumenti ogni giorno post infusione per il gruppo di controllo, mentre, per il gruppo ketamina non cambia significativamente e rimane basso. Anche questo studio presenta tuttavia diversi limiti: il campione è piccolo e omogeneo, la durata del trattamento è breve, più di un quarto dei partecipanti ha abbandonato lo studio, non erano presenti comorbidità psichiatriche ed è stata posta poca attenzione alla salvaguardia della condizione di doppio cieco. D'altra parte, sono state attuate varie procedure per ridurre al minimo il rischio di uso illecito della ketamina, come un'attenta selezione dei pazienti, un'adeguata preparazione, monitoraggio e supporto post-procedura e infatti, non sono stati riportati casi di abuso. (Dakwar et al., 2020)

Proseguendo il filone degli studi sulla ketamina, nel 2022 Grabski e colleghi hanno pubblicato uno studio che si poneva l'obiettivo di verificare la sicurezza e la fattibilità dell'infusione di ketamina in aggiunta alla MBRP.

Gli autori hanno ideato un RCT, con condizione di doppio cieco, ed erano previste quattro condizioni di trattamento:

- i) Ketamina + terapia MBRP
- ii) Placebo + terapia MBRP
- iii) Ketamina + educazione
- iv) Placebo + educazione

In aggiunta agli studi visti fino ad ora, la condizione di placebo riguardava sia la variabile "farmaco" che la variabile "trattamento". Venivano utilizzate sessioni educative sull'alcol, le quali non presentano componenti psicologiche formali, relative a strategie per la prevenzione di ricadute, mindfulness o promozione del benessere personale. Questo ha permesso di isolare l'effetto della ketamina dagli altri fattori, in modo più accurato.

Nella seguente tabella PICO, sono riportate in dettaglio varie caratteristiche dello studio.

Popolazione	96 soggetti di sesso maschile (61) e femminile (35), di età media 45.2 anni, tutti con diagnosi di AUD grave, ottenuta con il DSM-5, alcuni soggetti presentavano comorbilità con il disturbo depressivo e disturbo d'ansia, inoltre era richiesto che fossero motivati a rimanere astinenti per almeno i 6 mesi del trial. Venivano reclutati dalla comunità tramite i media e anche da servizi di cura primari e secondari per l'alcol. I partecipanti avevano già fatto esperienza della ketamina (26%), psilocibina (49%) ed LSD (44%), nonostante non fossero utilizzatori abituali.
Intervention	3 sedute di infusioni intravenose di ketamina, della durata di 40 minuti: la dose era 0.8 mg/kg. I soggetti ricevevano: Mindfulness-based relapse prevention o Educazione sull'alcol (trattamento di controllo)
Comparator	3 sedute di infusioni intravenose di una soluzione, salina al 0.9% alla stessa quantità e durata della somministrazione della ketamina. I soggetti ricevevano Mindfulness-based relapse prevention o Educazione sull'alcol (trattamento di controllo)
Outcome	% di giorni di astinenza (con ricaduta confermata) a sei mesi post infusione % di giorni di astinenza a tre mesi post infusione Sintomi depressivi

L'ipotesi degli autori sosteneva che la condizione Ketamina + terapia MBRP, avesse un'efficacia maggiore nel mantenimento di astinenza nei pazienti e che la condizione placebo + educazione fosse la meno efficace. Lo studio prevedeva un totale di 10 visite: nella seconda, quarta e sesta avveniva l'infusione in 40 minuti, accompagnata da un'ora e mezza di trattamento; alla terza, quinta e settimana, 24 ore dopo ciascuna delle 3 infusioni, veniva eseguita una sessione di trattamento

supplementare, infine, alla ottava visita, era prevista un'ultima seduta, senza somministrazione del farmaco. Erano programmate altre due visite a distanza di tre e sei mesi, dove venivano registrati gli outcome primari. I risultati sono in linea con quelli ottenuti da Dakwar et al. nel 2020 e confermano l'ipotesi iniziale degli autori: la differenza maggiore, in percentuale, di giorni d'astinenza dall'alcol era presente tra il gruppo ketamina+ terapia MBRP e il gruppo placebo+educazione, a favore del primo; tuttavia, non è stata trovata una differenza significativa nei tempi di ricaduta, tra i vari gruppi. In aggiunta, il gruppo ketamina, rispetto al gruppo placebo, risultava avere:

- una percentuale di giorni d'astinenza significativamente maggiore a sei mesi di follow-up
- una riduzione significativa dei sintomi depressivi (rilevati con la Beck Depression Inventory) a tre mesi, ma non a sei.
- una riduzione dell'anedonia, rilevata con il Psychotomimetic States Inventory a tre mesi, ma non a sei.

Questo studio aggiunge evidenze a favore dell'efficacia di questa nuova terapia nel supportare l'astinenza dall'alcol e i partecipanti hanno mostrato complessivamente una buona tolleranza al trattamento con le tre infusioni; tuttavia, sono necessari ulteriori studi che aumentino la nostra conoscenza sul ruolo degli psichedelici, usati in combinazione con la psicoterapia per il trattamento delle condizioni cliniche. Anche i risultati di questo studio presentano delle limitazioni, tra cui una scarsa generalizzabilità, dovuta ai rigidi criteri di reclutamento. Il mantenimento della condizione di doppio-cieco è risultato problematico, poiché i partecipanti avevano già fatto esperienza degli psichedelici, infatti, tutti nel gruppo ketamina avevano riconosciuto correttamente il gruppo di appartenenza, mentre nel gruppo di controllo solo un terzo pensava di aver ricevuto il farmaco attivo. L'assenza di problematiche successive legate all'uso di ketamina in questi partecipanti suggerisce d'altra parte che questa terapia possa essere anche adatta a coloro che hanno avuto esperienze ricreative con il farmaco psichedelico. Si rende necessario anche l'utilizzo di valutatori che non abbiano osservato nessuna fase del trattamento farmacologico, vista la componente di svelamento funzionale associata alla ketamina. Concludendo, questo studio offre un importante ampliamento della conoscenza sul funzionamento della PAP e sul ruolo dello psichedelico e sottolinea anche la necessità di replicare questi risultati con campioni più eterogenei e con la presenza di un farmaco attivo, per salvaguardare la condizione di doppio-cieco. (Grabski et al., 2022)

4) L'effetto della psicoterapia assistita da psichedelici

Per comprendere l'importanza della componente psichedelica negli studi appena esaminati, iniziamo dalle analisi qualitative condotte sugli studi di Bogenschutz e Dakwar. Emergono diversi punti in comune tra le psicoterapie assistite da psilocibina e ketamina. I soggetti, nonostante fossero già a conoscenza, in maniera superficiale, delle problematiche associate all'alcol, riportano che il trattamento con lo psichedelico li ha aiutati a diventare più consapevoli degli effetti dannosi che il consumo dell'alcol aveva, sulla propria salute psicologica, fisica, e sulle loro relazioni sociali. Questo li ha portati a cambiare l'approccio verso l'assunzione della sostanza, rendendo l'utilizzo più controllato. Si osservava anche una riduzione del craving e, nonostante non tutti i partecipanti al rispettivo follow-up riportassero un'astinenza completa dalla sostanza, comunque assumevano alcol in quantità minori e riuscivano a sostenere periodi più lunghi di astinenza. Dopo il trattamento, non assumevano più l'alcol per gestire le emozioni negative o la noia, bensì, per ragioni sociali. (Bogenschutz et al., 2018)

Vari studi indicano che l'esperienza psichedelica apre una finestra di suggestionabilità, nella quale il soggetto è più sensibile a stimolazione esterna, come quella data dalla componente psicoterapeutica del trattamento, rendendo il soggetto più recettivo e predisposto al cambiamento di pattern comportamentali maladattivi e disfunzionali legati al consumo di alcol. (Carhart-Harris et al., 2015)

Un fattore decisivo nel determinare outcome positivi nelle PAP è la sperimentazione da parte dei soggetti delle, così dette, esperienze mistiche (religious, spiritual, and mystical experiences- RSME). Le RSME sono definite come "sentimento di unità e interconnessione con le persone e gli oggetti, senso di sacralità, sentimenti di gioia e pace, senso di trascendenza del tempo e dello spazio, ineffabilità e convinzione intuitiva che l'esperienza sia fonte di verità oggettiva sulla natura della realtà". Molti soggetti degli studi visti nel terzo capitolo, affermavano di aver vissuto esperienze mistiche, si suppone che esse siano fondamentali per promuovere il cambiamento nelle PAP e che siano il principale mediatore degli effetti positivi del trattamento. (Belser et al., 2017)

Le RSME nella popolazione generale sono rare, mentre si trovano in percentuali elevate negli studi che utilizzano il protocollo PAP (arrivando anche al 70%), per cui molte persone sotto le giuste condizioni sono in grado di raggiungere tali stati spirituali e l'assunzione dello psichedelico è una delle chiavi per accederci. McLean, combinando i dati degli studi del 2006 e del 2011 di Griffith et al., ha constatato che fino a un anno dopo l'aver vissuto un'esperienza mistica, indotta dall'assunzione di psilocibina, sono rilevabili cambiamenti significativi nel dominio di personalità dell'Apertura, e una riduzione di tratti maladattivi come il Nevroticismo. In aggiunta, persone con alti livelli di

Apertura sono più permeabili da nuove idee ed esperienze, quindi risultano più motivati e portati al cambiamento. (MacLean et al., 2011)

Uno studio su volontari sani ha trovato che, la combinazione tra le esperienze mistiche indotte dalla psilocibina e un adeguato supporto spirituale, determina vari effetti positivi a sei mesi dalla conclusione dello studio, su diverse misure longitudinali come gratitudine, perdono e coping. (Griffiths et al., 2011) (Griffiths et al., 2018)

Dakwar e colleghi hanno rilevato effetti analoghi per la ketamina. Ne consegue che è proprietà comune di tutti gli psichedelici indurre tali tipologie di esperienze e i relativi cambiamenti su valori, obiettivi e identità personale. (Dakwar et al., 2014)

Tornando agli studi qualitativi iniziali sui pazienti alcolisti, per molti l'evocazione di materiale di significato personale durante l'esperienza psichedelica, sembra li abbia aiutati ad affrontare con serenità e senza astio, situazioni problematiche della loro vita. Un esempio rappresentativo riguarda un soggetto con una storia familiare di alcolismo, il quale durante la fase acuta della psilocibina, ha esplorato con serenità il rapporto problematico di rifiuto e abuso da parte della madre, esaminando poi i sentimenti negativi che nutriva verso sé stessa. Nel resoconto successivo, diceva di aver comunicato direttamente attraverso la propria voce interiore con Dio, e tramite tale esperienza, sosteneva di essersi resa conto di aspetti importanti relativi alla propria identità, sperimentando un profondo stato di accettazione. (Bogenschutz et al., 2018)

In coerenza con questi risultati, anche per i pazienti che avevano ricevuto la psicoterapia con ketamina si evidenzia una relazione tra la dissoluzione del Sé (compreso il sentimento di connessione con l'universo) indotta dall'infusione del farmaco e il raggiungimento di profondi e significativi insights, riguardo ciò che c'era di problematico nella vita dei soggetti alcolisti.

In aggiunta, i soggetti hanno riportato allucinazioni, sensazione di trascendenza di spazio e tempo, dialoghi con "Dio" (il "potere più alto"), visioni religiose e spirituali. Tali esperienze del sacro, hanno avuto un impatto significativo nell'aumentare la consapevolezza di alcuni aspetti legati alla loro identità. Viene inoltre riportata un aumento della spiritualità individuale e del senso di rinnovato senso esistenziale. (Mollaahmetoglu et al. nel 2021) (Bogenschutz et al., 2018)

Possiamo riportare questi vissuti, all'emozione di "meraviglia" o "stupore" (Awe), concetto introdotto da Keltner e Haidt nel 2003. Tale condizione si attiva di fronte alla consapevolezza di qualcosa di vasto e nuovo, di intensità tale da cambiare il proprio modo di vedere la realtà.

Nel 2018, Hendricks ha proposto un modello psicologico per spiegare il funzionamento della PAP, per cui l'amministrazione dello psichedelico conduce all'emozione Awe. L'effetto diretto è quello di indurre esperienze di dissoluzione del Sé e sentimenti di unità con persone e oggetti.

Questo determina gli effetti acuti come: aumento dell'umore positivo, sentimento di sacralità, trascendenza, ineffabilità e insights su vari aspetti della propria identità. (Hendricks, 2018)

A lungo termine si trovano un aumento della soddisfazione di vita, benessere, affettività positività (es. gratitudine), motivazione prosociale, apertura alle nuove esperienze, umiltà, miglioramento delle relazioni con gli altri e mindfulness (atteggiamento di accettazione, senza giudizio).

Le esperienze mistiche e le pratiche spirituali favoriscono l'esperienza di Awe, così come si trova una correlazione moderata tra l'esperienza giornaliera di Awe e livello di Apertura del soggetto, con un coefficiente di Pearson (r) di 0.50. Inoltre, anche alti livelli di Assorbimento facilitano tale esperienza.

La musica ha un ruolo altrettanto importante nell'efficacia di questa terapia; infatti, è uno dei fattori che favorisce l'esperienza di Awe. Studi futuri che indaghino quale sia la migliore tipologia di musica nell'elicitare tale emozione, aggiungerebbero ulteriori conoscenze per aumentare l'efficacia della PAP. Sempre in riferimento al contesto, altro aspetto importante riguarda l'alleanza terapeutica, infatti prima della sessione di somministrazione, risulta essenziale creare un contesto supportivo nei confronti del paziente. Deve essere favorito un atteggiamento di accettazione nel paziente e di assorbimento. Questo eliciterebbe emozioni di Awe più intense ed è inoltre essenziale nel ridurre la probabilità di eventi avversi transitori come paura e paranoia, dovute in particolare a una posizione di resistenza psicologica ed emotiva da parte del paziente. (Belser et al., 2017) (Hendricks, 2018)

4.1) Correlati neurali

Per comprendere meglio il funzionamento degli psichedelici occorre analizzare i loro correlati neurali. Un modello particolarmente utile è il REBUS (Relaxed Beliefs Under pSychedelic), teorizzato da Carhart-Harris e Friston nel 2019. Gli autori ipotizzano che l'assunzione degli psichedelici classici, tramite la loro azione come agonisti sui 5HT-2A, presenti in grandi quantità nei neuroni piramidali del quinto strato della corteccia, inducano un aumento delle correnti postsinaptiche eccitatorie e dei tassi di scarica. Questo genera un rilascio asincrono di glutammato nella corteccia, in particolare nella corteccia prefrontale (PFC). (Carhart-Harris & Friston, 2019)

Come conseguenza diretta, si formano gruppi di neuroni desincronizzati nella corteccia, che porta alla diminuzione nel potere oscillatorio delle bande di frequenza. Le onde α , le quali sono associate a varie funzioni di tipo top-down, tra cui, l'inibizione e l'assegnazione di aspettative a stimoli percettivi, sono quelle maggiormente coinvolte in tale riduzione. In termini elettrofisiologici, il potere α è associato a uno stato neurale di riposo e correla positivamente con l'attività del Default Mode Network (DMN). Una elevata attività α corrisponde a uno stato di bassa entropia e vincoli top-down solidi. (Carhart-Harris & Friston, 2019)

Diversi studi, tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) e magnetoencefalografia, hanno trovato una riduzione nella connettività e nel flusso sanguigno all'interno dei nodi del DMN e una desincronizzazione nell'attività delle onde α , in particolare nella corteccia cingolata posteriore (PCC). Tale desincronizzazione porterebbe a una minore costrizione della mente e a una maggiore flessibilità cognitiva. (Gattuso et al., 2023)

Questi studi sono in linea con quanto postulato dal modello, ne consegue che l'assunzione dello psichedelico ha effetti importanti nei vari network cerebrali di alto livello che esercitano una funzione vincolante e compressiva sulla percezione, cognizione ed emozione. Il cervello, durante la sessione psichedelica, si trova in uno stato di elevata entropia ed è presente un aumento dell'integrazione globale, mentre all'interno dei vari moduli cerebrali avviene una diminuzione della connettività. Questo costituisce la prima componente del modello REBUS.

Diversi studi concordano che l'alterazione della connettività globale e la disintegrazione locale correlino con esperienze di dissoluzione del Sé, riportate dai soggetti dopo l'assunzione dello psichedelico e tali effetti sono ritrovabili anche dopo l'uso di ketamina. (Hendricks, 2018) (Gattuso et al., 2023)

La seconda componente del modello viene chiamata "cervello anarchico": parallelamente alla compromissione dei sistemi di alto livello, avviene l'aumento del flusso di informazione sensoriale, che si traduce in un aumento della segnalazione bottom-up. L'interazione tra queste due componenti, le quali sono reciprocamente dipendenti, insieme all'elevata entropia, alla desincronizzazione delle onde α , all'aumento dell'integrazione globale e alla disintegrazione dei moduli, porta il soggetto a modificare le sue convinzioni e le sue prospettive. Grazie all'influenza maggiore che gli input esterni ottengono da questo stato di aumentata suggestionabilità, questi cambiamenti sono percepiti come insights, che, come abbiamo visto, sono tipici delle PAP e portano a un cambiamento nell'approccio verso il consumo dell'alcol e verso la propria identità. In più, darebbe spiegazione anche dei cambiamenti di personalità discussi nel capitolo precedente all'esperienza psichedelica. (Carhart-Harris & Friston, 2019)

In aggiunta, ci sono molte evidenze riguardo l'azione degli psichedelici sul Default Mode Network. Il DMN correla positivamente con l'orientamento dell'attenzione verso il proprio stato interno e negativamente con i task-positive networks. Il DMN mediale è composto dalla corteccia prefrontale mediale (MPFC), dalla corteccia cingolata posteriore (PCC) e dalla corteccia paraippocampale (PHC).

In queste regioni vi è un'alta densità di recettori 5-HT_{2A} e di conseguenza, il loro funzionamento risulta alterato in risposta a psichedelici classici e, dato che, la MPFC e la PCC supportano vari processi riferiti al Sé (mentalizzazione, dialogo interno, giudizi relativi al Sé e recupero della memoria

autobiografica), così come la PHC (supporto della coscienza, pensieri relativi al senso di Sé, mantenimento e richiamo alla memoria di informazioni rilevanti per il Sé), la loro modulazione, durante la sessione psichedelica è cruciale nel determinare l'effetto trasformativo su motivazione e cognizione di Sé.

Dopo l'assunzione di psilocibina, si osserva un aumento del metabolismo del glucosio in aree medio frontali, inclusa la MPFC, un decremento del potere di bassa frequenza e correlazioni temporali a lungo raggio nel segnale BOLD in PCC e MPFC, il quale suggerisce un'interruzione della comunicazione tra queste aree e tale alterazione si ritrova pure per PHC. In aggiunta a ciò, altri studi con la somministrazione intravenosa di LSD o psilocibina, trovano una diminuzione significativa nel flusso sanguigno e nell'attività BOLD nella MPFC e PCC. Questo correla con un aumento dell'intensità del farmaco e un aumento della dissoluzione del Sé. La psilocibina e l'LSD aumenterebbero quindi l'entropia del cervello.

Si ipotizza che la diminuita attività e connettività funzionale tra PCC e MPFC, sia un fattore di mediazione per aspetti legati a esperienze di unità interiori e alla perdita del senso del Sé, le quali sono componenti chiave delle esperienze mistiche indotte dagli psichedelici. Questo è supportato dal fatto che sono state trovate correlazioni significative tra la riduzione della sincronizzazione delle oscillazioni corticali in PCC e PHC e le esperienze mistiche, durante l'assunzione di psichedelici. La diminuita integrità e segregazione dei nodi del DMN potrebbe rappresentare un marker dello stato alterato del cervello in relazione alle esperienze mistiche.

Altra regione importante da considerare è il lobulo parietale inferiore (IPL), che fa parte del DMN laterale. Come regione contiene il giro angolare e il giro sopramarginale. In particolare, il giro angolare è coinvolto nel DMN per il supporto di processi riferiti al Sé e del processamento spaziale e temporale. Le esperienze di unità delle RSME sono collegate con un decremento dell'attività del lobulo parietale superiore e dell'IPL. Questo, porta alterazioni nella esperienza soggettiva di spazio e tempo. Inoltre, resezione dei lobi parietali inferiori (IPL nell'emisfero sinistro e giro angolare nell'emisfero destro) aumentano le esperienze di trascendenza del Sé. Questo fornisce ulteriore supporto alla relazione tra questa regione, le RSME e la loro importanza clinica. (Barrett & Griffiths, 2017)

Studi che hanno utilizzato la fMRI per lo studio degli effetti neurali della ketamina presentano risultati contrastanti riguardo al suo effetto sul DMN: mentre ci sono risultati che indicano che diminuisca la connettività tra i vari nodi del DMN, riorganizzandola verso nuove regioni, alterando così i processi interocettivi, altri risultati non rilevano influenze della ketamina su tale network. Tali differenze sono riportabili alla variabilità sperimentale degli studi. In aggiunta, si osserva anche un aumento della connettività funzionale nel cingolo anteriore e nel giro frontale (aumento complessivo di connettività

della corteccia prefrontale), una diminuita connettività tra l'Executive Control Network (ECN), il Salience Network (SN) e la fessura calcarina (indice di alterazione della percezione visiva di oggetti). (Mueller et al., 2018) (Bonhomme et al., 2016)

Gli studi menzionati fino ad ora, tuttavia, sono stati svolti su volontari sani. È necessario verificare se tali effetti sono ritrovabili in studi con pazienti alcolisti.

Una ricerca del 2023 ha utilizzato la fMRI per investigare gli effetti della psilocibina su ratti sani e dipendenti da alcol. L'obiettivo di questo studio era verificare se l'intensità della ricaduta da alcol in ratti in situazione di deprivazione, fosse associato agli effetti neurali del trattamento con la psilocibina, valutando come una storia di assunzione di alcol e ricadute potessero influire nei cambiamenti neurali indotti dallo psichedelico. Nonostante gli studi che utilizzano la fMRI presentino risultati eterogenei, e questo studio non faccia eccezione, è possibile ritrovare lo stesso ipoconnettività nel DMN, ritrovata negli studi discussi precedentemente, in particolare tra MPFC e la PCC. (Reinwald et al., 2023)

Successivamente, nel 2024, è stato condotto un ulteriore studio con la fMRI, con l'obiettivo di rilevare cambiamenti nell'attività neurale dopo l'assunzione di psilocibina, in pazienti con AUD, mentre venivano presentati stimoli emozionali e legati all'alcol. In base ai risultati trovati, gli autori ipotizzano che le associazioni personali con l'alcol e i contesti emotivi vengono attenuate tramite l'attivazione della PFC (mediale, ventrolaterale e dorsolaterale) e dalla disattivazione delle aree posteriori del cervello. Ne deriva una prospettiva decentrata, non giudicante e non reattiva. Tuttavia, non sono stati trovati cambiamenti nella connettività funzionale della MPFC, né una diminuzione nell'attività del nucleo accumbens o dell'amigdala. I risultati di questo studio pilota risultano parzialmente coerenti con gli studi visti fino ad ora. Si specifica inoltre che, il segnale BOLD potrebbe essere stato influenzato da variabili che non hanno ricevuto l'adeguato controllo (sesso, età, stato da fumatore ecc.) e potrebbero aver influenzato la risposta dei pazienti AUD agli stimoli. Con la necessità di studi con campioni più ampi e più eterogenei, l'apporto delle neuroscienze rimane essenziale per comprendere più a fondo il ruolo della componente psichedelica in questo trattamento. (Pagni et al., 2024)

5) Problematiche metodologiche e aspetti etici

Nella ricerca psichedelica sono presenti, e riconosciute, diverse sfide metodologiche che diminuiscono la validità e generalizzabilità dei risultati. In primo luogo, vi è la necessità di condurre studi con campioni più numerosi ed eterogenei, utilizzando protocolli con obiettivi espliciti di reclutamento. Un problema ricorrente è l'inadeguata rappresentatività etnica e demografica nei campioni di ricerca sulla salute mentale, che contribuisce alle disparità nell'assistenza sanitaria. Altro elemento problematico è il mantenimento della condizione di "doppio cieco". L'esperienza psichedelica, infatti, per via dei suoi distintivi effetti, inevitabilmente rileva la condizione di trattamento al paziente, ma anche al terapeuta, accentuando così bias legati all'aspettativa.

Ci sono diverse proposte per superare questa problematica, come l'utilizzo di dosi sub-soglia o microdosi (definite dall'International Council for Harmonization for Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, tra l'1% della dose fisiologicamente attiva e 100 µg). Tuttavia, i paradigmi di dosaggio non rientrano spesso in tali limiti, le evidenze indicano dosi differenti e non è ancora stata validata una soglia subconscia. Troviamo poi la creazione di gruppi di trattamento multipli, il quale fornisce anche ulteriori dati per valutare gli effetti terapeutici dose-dipendenti e in aggiunta, se diversi gruppi ricevono dosaggi superiori alla soglia, allora possono offrire un confronto tra gruppi con effetti di aspettativa simili. Infine, è possibile usare un medicamento di controllo che sia in grado di modulare gli effetti emodinamici in modo sicuro, e che quindi riesca a emulare gli effetti fisiologici dello psichedelico (per esempio l'incremento transitorio del battito cardiaco e della pressione sanguigna dopo l'assunzione di MDMA è indicativa dell'assegnazione del paziente e compromette così la condizione di cieco). È utile anche chiedere ai pazienti di riferire quale trattamento pensano di aver ricevuto e di reclutare pazienti senza esperienze pregresse con gli psichedelici. Bisogna considerare anche che l'alleanza terapeutica potrebbe non solo intensificare la risposta al placebo, ma nel caso i terapeuti fossero a conoscenza dell'assegnazione al trattamento potrebbero essere portati, anche inconsapevolmente, a fornire terapie differenti tra i gruppi. (Destoop et al., 2025)

Inoltre, le terapie di integrazione pensate per il gruppo di trattamento potrebbero non essere adatte al gruppo di controllo, determinando disagio o confusione nei partecipanti.

In aggiunta a questo, se la condizione di doppio cieco non viene mantenuta adeguatamente, la valutazione degli outcome, di tipo self-report, potrebbe essere soggetta a bias di aspettativa e dello sperimentatore. Per evitare ciò, è opportuno includere valutatori indipendenti e osservatori esterni che conoscono il paziente personalmente e possono validare gli outcome esternamente.

Si suggerisce anche l'utilizzo di marker biologici, non self report e quindi non influenzabili da tali bias. Si ipotizza inoltre che, l'essere assegnati al gruppo con il placebo, insieme a sentimenti di disperazione e alte aspettative, in popolazioni a rischio, contribuisca in modo significativo a ideazioni e comportamenti suicidari. È preferibile quindi l'utilizzo di trial open-label cross-over nella condizione placebo, per non chiedere ai pazienti in stato di sofferenza, di attendere periodi di tempo lunghi, come un anno, per ricevere il trattamento attivo, e in modo da ridurre il tasso di drop-out (Breeksema et al., 2022) (Soliman et al., 2024).

Per la creazione e conduzione di trial clinici di qualità, occorre tenere presente importanti aspetti etici legati alla PAP per garantire una politica equilibrata, basata su evidenze solide e che garantisca un sicuro, etico ed efficace uso di queste sostanze. La European Psychiatric Association (EPA) sostiene che i professionisti psichiatri devono evitare l'influenza dei titoli mediatici sensazionalistici, dato che il clamore mediatico, così come quello del marketing, spesso scavalca le evidenze scientifiche: sta avvenendo un rapido aumento di interesse da parte del settore privato e vi è un afflusso ingente di investimenti finanziari. (si stima che il mercato clinico della ketamina crescerà del 10.6% all'anno fino al 2030, negli Stati Uniti). (Lemarchand et al., 2024)

Il framework ARC (Accesso, Reciprocità e Conduzione) si propone di evidenziare gli obiettivi da assolvere per garantire una maggiore eticità in questi trattamenti. In primo luogo, se legalizzati, il loro costo sarebbe troppo oneroso e proibitivo, in particolare verso i gruppi minoritari, che, come abbiamo visto anche nel terzo capitolo, risultano sottorappresentati nei campioni clinici.

Questo, unito a barriere psicosociali e culturali (stigma, razzismo, paura e sfiducia nei servizi sanitari) porterebbe alla loro esclusione; quindi, è necessaria una progettazione che tenga conto di queste differenze, per garantire una maggiore inclusività ed equità culturale. Inoltre, la crescente commercializzazione di farmaci psichedelici nei contesti occidentali ha fatto emergere la problematica riguardo l'appropriazione culturale verso le popolazioni indigene, che hanno utilizzato per millenni medicine tradizionali, accumulando conoscenze su varie piante, funghi o cactus, alcuni usati nelle terapie assistite da psichedelici. Questo ha sollevato questioni morali ed etiche e sono state avviate varie iniziative per affrontare questa componente di reciprocità, come la Indigenous Reciprocity Initiative, la quale aiuta gli indigeni a creare le condizioni per lo sviluppo delle medicine e la Indigenous Medicine Conservation Fund, che si concentra su modalità di supporto economico. L'ultima componente dell'ARC, ovvero la conduzione, riguarda la mancanza di una certificazione formale per diventare un terapeuta psichedelico, l'assenza di codici etici, linee guida pratiche e di definizioni precise su cosa debbano comprendere gli interventi psicosociali nei protocolli PAP. Nonostante i terapeuti siano regolati dagli standard dei propri ordini professionali, questi codici etici e linee guida pratiche, non coprono il lavoro con gli psichedelici. Bisogna anche considerare che il

paziente, durante l'esperienza con lo psichedelico, si trova in uno stato di eccessiva suggestionabilità, aumentando il rischio di manipolazione; quindi, c'è la necessità di stabilire standard etici rigorosi e predisporre una formazione specifica per i clinici.

Attualmente sono presenti molti documenti relativi a uno specifico contesto e psichedelico. Vi è la necessità di integrarli insieme, coinvolgendo vari stakeholder come ex-partecipanti, terapeuti di vario orientamento, sitter e ricercatori.

In aggiunta a questo, le terapie con psichedelici richiedono un consenso informato specifico, visti i loro effetti sulla coscienza, le convinzioni e la personalità, e tali effetti dovrebbero essere esplicitati prima della partecipazione allo studio. Il framework ARC propone un insieme di linee guida flessibili, destinante ad evolversi con l'aumento di conoscenze sull'uso della PAP. (Spriggs et al., 2023)

5.1) Potenziale d'abuso

Riguardo il potenziale d'abuso degli psichedelici classici, studi preclinici e clinici concordano sul loro debole effetto di rinforzo e di generalizzazione dello stimolo, rispetto alle sostanze ad alto potenziale d'abuso. La tolleranza per gli effetti psicologici e fisiologici è abbondante, non c'è dipendenza fisiologica o sintomi d'astinenza e presentano un basso rischio di overdose (per la psilocibina la dose letale per l'uomo è mille volte quella dell'effettiva dose usata). Si registra un unico caso di morte dovuta agli effetti acuti della psilocibina, ma si trattava di un individuo compromesso a livello cardiaco e questo rinforza ulteriormente la necessità di un attento e prudente screening. (Johnson et al., 2018)

Sia studi su scimmie, che su esseri umani, hanno dimostrato lo sviluppo di tolleranza a seguito di assunzione di ketamina, ma ci sono evidenze limitate della presenza di una specifica sindrome di astinenza fisiologica. La dipendenza da ketamina complessivamente rimane bassa. Il suo abuso in relazione al trattamento, si trova più frequentemente per dosi più elevate rispetto a 0.5-1.0 mg/kg, e nonostante i trattamenti con ketamina abbiano effetti positivi in vari campi medici, è necessario aderire rigorosamente alle linee guida presenti, per mitigare il rischio di dipendenza e di AEs gravi. Recentemente si è osservata una diminuzione dell'uso illecito della ketamina (le statistiche del 2020 mostrano che 1.1 milioni di Americani abusavano di ketamina, rispetto ai 3 milioni del 2015), grazie agli sforzi del governo, training e corsi per prevenirne l'abuso e la creazione di programmi riabilitativi. Inoltre, varie istituzioni come la Integrative Psychiatry Institute (IPI) e il Ketamine Research Institute, offrono corsi e training per clinici, con l'obiettivo di promuovere un uso efficace di questo farmaco e prevenire outcome indesiderati o dipendenza nei pazienti, ma anche nei clinici. (Sassano-Higgins et al., 2016) (Sayad et al., 2025)

Conclusioni

Le evidenze a supporto dell'efficacia della psicoterapia assistita da psichedelici sono presenti, ma limitate. In base all'analisi degli studi clinici del terzo capitolo, si può affermare che l'assunzione del farmaco psichedelico determini un miglioramento significativo nella riduzione di vari comportamenti legati all'alcol, della percentuale di consumo alcolico pesante e un aumento del periodo di astinenza. Per la ketamina, sono stati trovati anche importanti riduzioni dei sintomi depressivi, qualità che la rende una buona candidata per il trattamento di pazienti con comorbidità psichiatrica. Abbiamo inoltre constatato che la professionalità dei clinici aumenta la fiducia dei pazienti nel trattamento e l'impostazione di un adeguato contesto clinico è un requisito fondamentale per rendere positiva l'esperienza con lo psichedelico. Questo in aggiunta riduce la probabilità di eventi avversi.

Attraverso le evidenze presentate, possiamo affermare che la componente psichedelica abbia un ruolo trasformatore sulla sfera cognitiva, emotiva e motivazionale dell'individuo. Secondo il modello REBUS, l'alterazione dei network neurali di alto livello, in particolare il DMN, aumenta il dialogo interno e la rievocazione di materiale autobiografico rilevante per l'individuo, costituendo una forma di stimolazione endogena. Con l'aumento della plasticità e della flessibilità cognitiva, il soggetto reinterpreta aspetti della propria vita e identità, arrivando a nuove consapevolezze. Da questo viene innescata l'emozione Awe, che determina gli effetti positivi sull'umore e sui tratti di personalità, uno stato di profonda accettazione e l'aumento dei comportamenti prosociali. La presenza della componente di psicoterapia risulta tuttavia essenziale, perché prevede una stimolazione esterna più orientata clinicamente, verso il raggiungimento e mantenimento di uno stato di benessere. Si osserva che gli effetti, rispetto alla condizione senza farmaco psichedelico, sono significativamente maggiori, per via dall'aumentata sensibilità alla stimolazione bottom-up, data dall'assunzione del farmaco (in base al concetto di cervello anarchico).

Le due componenti quindi operano in sinergia, e si osserva che, quando presenti entrambe, le modificazioni dei pattern comportamentali e di pensiero sono più durevoli nel tempo.

Purtroppo, solo un design sperimentale, tra gli studi visti, permetteva la distinzione degli effetti dovuti al farmaco, da quelli dovuti alla psicoterapia. Inoltre, dobbiamo considerare che c'è stata sicuramente un'influenza data dalle aspettative di clinici e pazienti, i campioni sono spesso contenuti, omogenei, e non è prevista, per motivi di sicurezza, la presenza di comorbidità di altri disturbi psichiatrici, come quello depressivo e d'ansia. Ciononostante, è necessario esplorare maggiormente l'effetto della PAP su pazienti con comorbidità, dato che, come abbiamo visto, è una situazione frequente nei soggetti con alcolismo. Sulla base delle considerazioni sui limiti metodologici, ne consegue che la meta-analisi si rivelerà essenziale per l'indagine.

Bisogna creare delle linee guida pratiche e dei manuali di riferimento, in modo da ottenere procedure standardizzate che permettano un confronto migliore tra le condizioni e tra gli studi.

Le ricerche future dovrebbero sviluppare trial clinici che indaghino qual è l'influenza data dal tipo di psichedelico utilizzato, con un adeguato controllo per il farmaco (come il midazolam) e per la psicoterapia. Ci sono già vari trial clinici in fase di reclutamento, come l'NCT05421065, che mira a confrontare la psicoterapia assistita da psilocibina, con quella assistita da ketamina.

In aggiunta, vista l'importanza della sperimentazione delle RSME e dato che la meditazione è risultata un buon modello per il loro studio, possiamo ipotizzare che le psicoterapie basate sulla Mindfulness aumentino significativamente la probabilità di vivere tali esperienze e di conseguenza ottenere gli effetti positivi discussi. Ne consegue che studi successivi dovranno anche concentrarsi su indagare quale psicoterapia sia più adeguata in base al tipo di psichedelico utilizzato.

La ricerca in questo ambito è ancora agli inizi, bisognerà procedere con cautela, attraverso piccole evidenze, superando molte sfide, ma l'interesse nell'approfondire questi nuovi trattamenti non manca, e in un contesto dove sono presenti un gran numero di pazienti resistenti ai trattamenti, lo sviluppo di nuove terapie efficaci, sicure ed etiche, è necessario.

Bibliografia

1. Aleksandrova, L. R., & Phillips, A. G. (2021). Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(11), 929–942. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.08.003>
2. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. America Psychiatric Pub.
3. Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2017). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. In A. L. Halberstadt, F. X. Vollenweider, & D. E. Nichols (A c. Di), *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* (Vol. 36, pp. 393–430). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474
4. Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Swift, T. C., Terrana, S., Devenot, N., Friedman, H. L., Guss, J., Bossis, A., & Ross, S. (2017). Patient Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy: An Interpretative Phenomenological Analysis. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(4), 354–388. <https://doi.org/10.1177/0022167817706884>
5. Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
6. Bogenschutz, M. P., Podrebarac, S. K., Duane, J. H., Amegadzie, S. S., Malone, T. C., Owens, L. T., Ross, S., & Mennenga, S. E. (2018). Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00100>
7. Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(10), 953. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>

8. Bonhomme, V., Vanhauzenhuysse, A., Demertzi, A., Bruno, M.-A., Jaquet, O., Bahri, M. A., Plenevaux, A., Boly, M., Boveroux, P., Soddu, A., Brichant, J. F., Maquet, P., & Laureys, S. (2016). Resting-state Network-specific Breakdown of Functional Connectivity during Ketamine Alteration of Consciousness in Volunteers. *Anesthesiology*, *125*(5), 873–888. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001275>
9. Brecksema, J. J., Kuin, B. W., Kamphuis, J., Van Den Brink, W., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *36*(10), 1100–1117. <https://doi.org/10.1177/02698811221116926>
10. 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>
11. Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *232*(4), 785–794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
12. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Haijen, E., Erritzoe, D., Watts, R., Branchi, I., & Kaelen, M. (2018). Psychedelics and the essential importance of context. *Journal of Psychopharmacology*, *32*(7), 725–731. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>
13. Carvalho, A. F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C., & Rehm, J. (2019). Alcohol use disorders. *The Lancet*, *394*(10200), 781–792. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31775-1)
14. Castillo-Carniglia, A., Keyes, K. M., Hasin, D. S., & Cerdá, M. (2019). Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *The Lancet Psychiatry*, *6*(12), 1068–1080. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30222-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30222-6)
15. Dakwar, E., Anerella, C., Hart, C. L., Levin, F. R., Mathew, S. J., & Nunes, E. V. (2014). Therapeutic infusions of ketamine: Do the psychoactive effects matter? *Drug and Alcohol Dependence*, *136*, 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019>
16. Dakwar, E., Levin, F., Hart, C. L., Basaraba, C., Choi, J., Pavlicova, M., & Nunes, E. V. (2020). A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial. *American Journal of Psychiatry*, *177*(2), 125–133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070684>
17. Destoop, M., Mohr, P., Butlen, F., Kéri, P., Samochowiec, J., De Picker, L., Fiorillo, A., Kuypers, K. P. C., & Dom, G. (2025). Use of psychedelic treatments in psychiatric clinical practice: An EPA policy paper. *European Psychiatry*, *68*(1), e3. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1806>
18. Garcia-Romeu, A., Kersgaard, B., & Addy, P. H. (s.d.). *Clinical Applications of Hallucinogens: A Review*.

19. Garcia-Romeu, A., & Richards, W. A. (2018). Current perspectives on psychedelic therapy: Use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 291–316. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1486289>
20. Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Timmermann, C., Castle, D., Rossell, S. L., Downey, L. A., Pagni, B. A., Galvão-Coelho, N. L., Nutt, D., & Sarris, J. (2023). Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155–188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
21. Geyer, M. A. (2024). A Brief Historical Overview of Psychedelic Research. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.11.003>
22. Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., Hardy, L., Warren, F., Bloomfield, M., Borissova, A., Maschauer, E., Broomby, R., Price, R., Coathup, R., Gilhooly, D., Palmer, E., Gordon-Williams, R., Hill, R., Harris, J., ... Morgan, C. J. A. (2022). Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 152–162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21030277>
23. Greenway, K. T., Garel, N., Jerome, L., & Feduccia, A. A. (2020). Integrating psychotherapy and psychopharmacology: Psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(6), 655–670. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772054>
24. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., Jesse, R., MacLean, K. A., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2018). Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *Journal of Psychopharmacology*, 32(1), 49–69. <https://doi.org/10.1177/0269881117731279>
25. 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>
26. Hendricks, P. S. (2018). Awe: A putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 331–342. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474185>

27. Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, *142*, 143–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
28. Krebs, T. S., & Johansen, P.-Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
29. Lemarchand, C., Chopin, R., Paul, M., Braillon, A., Cosgrove, L., Cristea, I., Fried, E. I., Turner, E. H., & Naudet, F. (2024). Fragile promise of psychedelics in psychiatry. *BMJ*, e080391. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080391>
30. MacLean, K. A., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology*, *25*(11), 1453–1461. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
31. Mollaahmetoglu, O. M., Keeler, J., Ashbullby, K. J., Ketzitidou-Argyri, E., Grabski, M., & Morgan, C. J. A. (2021). “This Is Something That Changed My Life”: A Qualitative Study of Patients’ Experiences in a Clinical Trial of Ketamine Treatment for Alcohol Use Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 695335. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.695335>
32. Mueller, F., Musso, F., London, M., De Boer, P., Zacharias, N., & Winterer, G. (2018). Pharmacological fMRI: Effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network. *NeuroImage: Clinical*, *19*, 745–757. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.037>
33. Organizzazione Mondiale della Sanità. (2024). *Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>
34. Pagni, B. A., Petridis, P. D., Podrebarac, S. K., Grinband, J., Claus, E. D., & Bogenschutz, M. P. (2024). Psilocybin-induced changes in neural reactivity to alcohol and emotional cues in patients with alcohol use disorder: An fMRI pilot study. *Scientific Reports*, *14*(1), 3159. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52967-8>
35. Ray, L. A., Bujarski, S., Grodin, E., Hartwell, E., Green, R., Venegas, A., Lim, A. C., Gillis, A., & Miotto, K. (2019). State-of-the-art behavioral and pharmacological treatments for alcohol use disorder. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *45*(2), 124–140. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1528265>

36. Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & and the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
37. Reinwald, J. R., Schmitz, C. N., Skorodumov, I., Kuchar, M., Weber-Fahr, W., Spanagel, R., & Meinhardt, M. W. (2023). Psilocybin-induced default mode network hypoconnectivity is blunted in alcohol-dependent rats. *Translational Psychiatry*, 13(1), 392. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02690-1>
38. Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N., & Gold, M. (2016). A REVIEW OF KETAMINE ABUSE AND DIVERSION: Review: Ketamine. *Depression and Anxiety*, 33(8), 718–727. <https://doi.org/10.1002/da.22536>
39. Sayad, R., Elsaedy, A. S., Anis, A. M., Atef, M., Hawash, E. A., Saad, H. A., Hamad, K. A. A., & Kohaf, N. A. (2025). Safety considerations and risk mitigation strategies for ketamine use: A comprehensive review. *Annals of Medicine & Surgery*, 87(5), 2829–2837. <https://doi.org/10.1097/MS9.00000000000003232>
40. Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., & Loo, C. K. (2018). Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *The Lancet Psychiatry*, 5(1), 65–78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)
41. Soliman, P. S., Curley, D. E., Capone, C., Eaton, E., & Haass-Koffler, C. L. (2024). In the new era of psychedelic assisted therapy: A systematic review of study methodology in randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 241(6), 1101–1110. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06598-6>
42. Spriggs, M. J., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Bornemann, J., Thurgur, H., & Schlag, A. K. (2023). ARC: A framework for access, reciprocity and conduct in psychedelic therapies. *Frontiers in Psychology*, 14, 1119115. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1119115>