



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della
Socializzazione - DPSS**

**Corso di laurea in SCIENZE PSICOLOGICHE
DELLO SVILUPPO, DELLA PERSONALITÀ E
DELLE RELAZIONI INTERPERSONALI [PS2295]**

Tesi di laurea

**Uso della Dietilamide dell'Acido Lisergico e Psilocibina in Ambito
Terapeutico**

Therapeutic Use of Lysergic Acid Diethylamide and Psilocybin

Relatore

Prof. Andrea Facoetti

Correlatore esterno

Prof. Konstantinos Priftis

Laureando:

Roselli Pietro

Matricola:

1195914

Anno Accademico 2024/2025

Indice

Introduzione	3
Capitolo 1 - Storia della Dietilamide dell'Acido Lisergico (LSD) e della Psilocibina	4
La scoperta e le origini	4
1.1 Il ruolo di Albert Hofmann nella scoperta dell'LSD	4
1.2 Sintesi e studio della Psilocibina	6
1.3 Uso tradizionale della psilocibina nelle culture indigene	8
Capitolo 2 - Meccanismo d'Azione ed Effetti Psicobiologici	10
Struttura e farmacodinamica	10
2.1 Struttura chimica e metabolismo di LSD e Psilocibina	10
2.2 Interazione con il sistema serotoninergico	12
2.3 Differenze farmacocinetiche tra LSD e Psilocibina	14
Effetti neurobiologici e psicologici	15
2.1 Modulazione della neuroplasticità e del BDNF	15
2.2 Alterazioni della percezione e della coscienza e sulla connettività cerebrale (neuroimaging) ..	17
2.3 Effetti a breve e lungo termine	19
Sicurezza e potenziale di dipendenza	20
2.1 Effetti collaterali e studi comparativi sulla dipendenza rispetto ad altre sostanze	20
2.2 Sicurezza d'uso	22
Capitolo 3 - Applicazioni Terapeutiche e Studi Clinici	23
Ricerche storiche e interruzione della sperimentazione	23
3.1 Studi clinici degli anni '50 e '60	23
3.2 Effetti terapeutici osservati	25
3.3 Cause della proibizione e interruzione della ricerca	27
Studi recenti e applicazioni attuali	28
3.1 LSD e Psilocibina nel trattamento della depressione, ansia e PTSD	28
3.2 Psicoterapia assistita da psichedelici	30
3.3 Potenziale uso contro dipendenze	31
Prospettive future	32
3.1 Possibili nuovi ambiti di applicazione	32
3.2 Etica e regolamentazione	33
3.3 Esperienze soggettive e meccanismi neurobiologici: sono necessari gli effetti psichedelici per l'efficacia terapeutica?	35
Conclusione	37
Bibliografia	39

Introduzione

Può capitare che sostanze considerate dannose in realtà si rivelino utili e benefiche. Dato il recente interesse scientifico in ambito terapeutico riguardante le sostanze psichedeliche, come l'LSD e la psilocibina, ho deciso di fare un'analisi sulla potenziale utilità di questi elementi. In passato c'è stato uno stigma durato per decenni interi ma ora, queste le sostanze, sembrano offrire nuove potenzialità nel trattamento di disturbi psichiatrici, come la depressione, il PTSD e l'ansia oltre che le dipendenze.

La mia tesi si concentra sull'esplorazione della potenziale applicazione clinica e terapeutica di LSD e psilocibina, analizzando la loro storia, i meccanismi neurobiologici del loro funzionamento e il loro utilizzo in ambito terapeutico. Nel primo capitolo saranno esaminati l'emergere e lo sviluppo dell'utilizzo di tali sostanze nel contesto clinico dagli anni '50 agli anni '60 fino alla loro successiva proibizione e inibizione della ricerca scientifica e sperimentale. Il secondo capitolo esplorerà come funzionano psicologicamente e biologicamente LSD e psilocibina; porrò particolare attenzione alla loro relazione con il sistema serotoninergico e sugli impatti che hanno sulla connettività e plasticità neuronale. Per concludere, il terzo capitolo si soffermerà su approfondimenti relativamente agli studi clinici passati e recentemente condotti; verranno presentati i risultati osservati sull'efficacia terapeutica insieme alle sfide attuali della ricerca e alle possibili applicazioni future.

Attraversando un esame meticoloso e aggiornato della ricerca scientificamente documentata disponibile, questo elaborato mira a fare il punto sulla situazione attuale e sulle prospettive future di utilizzo di questi composti.

“Tutto è veleno: nulla esiste di non velenoso. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto.” disse Paracelso (1658), forse, nel caso di LSD e Psilocibina ci potrebbe addirittura essere una dose estremamente benefica.

Capitolo 1 - Storia della Dietilamide dell'Acido Lisergico (LSD) e della Psilocibina

La scoperta e le origini

1.1 Il ruolo di Albert Hofmann nella scoperta dell'LSD

La dietilamide dell'acido lisergico (LSD) fu sintetizzata per la prima volta nel 1938 dal chimico svizzero Albert Hofmann nei laboratori Sandoz di Basilea. La scoperta avvenne durante una serie di studi sui derivati dell'acido lisergico per potenziali applicazioni terapeutiche. La sostanza, denominata LSD-25, venne inizialmente messa da parte poiché non sembrava possedere effetti farmacologici rilevanti. Nonostante questo, il 16 aprile 1943, Hofmann decise di risintetizzare il composto, guidato da un'intuizione secondo cui la sostanza potesse nascondere proprietà non rilevate nelle analisi iniziali. Durante questa fase di sintesi, Hofmann entrò accidentalmente in contatto con una piccolissima quantità di LSD, sperimentando vertigini, irrequietezza, una forte stimolazione dell'immaginazione e vivide immagini caleidoscopiche a occhi chiusi (Nichols, 2018).

Un aspetto ancora discusso riguarda il modo in cui Hofmann abbia assorbito la sostanza durante la sintesi: la teoria più accreditata è che abbia toccato una soluzione della base libera di LSD, che — a differenza del sale — potrebbe aver attraversato la pelle. A quel tempo, l'uso dei guanti nei laboratori non era prassi comune.

Giustamente, per confermare la natura psicoattiva del composto, Hofmann decise di auto-sperimentarlo il 19 aprile 1943, ingerendo 0,25 mg di LSD, una quantità che oggi sappiamo essere di circa cinque volte superiore alla dose soglia. Durante il tragitto in bicicletta dal laboratorio alla propria abitazione — evento battezzato in seguito “Bicycle Day” — Hofmann sperimentò effetti intensi quali distorsioni visive, alterazioni percettive e forti fluttuazioni emotive. Sebbene spaventato, mantenne la lucidità e un ricordo dettagliato dell'esperienza, che interpretò come conferma del potenziale psicoattivo straordinario della sostanza (Nichols, 2018).

Nel suo rapporto del 22 aprile 1943 al professor Arthur Stoll, Hofmann descrisse dettagliatamente l'incidente del 16 aprile, riportando una «condizione simile a un'intossicazione non spiacevole», caratterizzata da «immagini fantastiche di straordinaria plasticità» e una forte stimolazione immaginativa. L'intensità dell'esperienza, combinata con la lucidità nel ricordarla, rafforzò in lui la convinzione che l'LSD potesse essere una sostanza di rilevante interesse scientifico.

Hofmann scrive *“Venerdì scorso, 16 aprile 1943, fui costretto a interrompere il mio lavoro in laboratorio a metà pomeriggio e a recarmi a casa, perché colpito da una straordinaria irrequietezza accompagnata da un lieve senso di vertigine. Una volta a casa, mi sdraiai e sprofondai in uno stato*

simile a un'ebbrezza non spiacevole, caratterizzato da un'immaginazione estremamente stimolata. In questa condizione simile a un sogno, con gli occhi chiusi (trovavo la luce del giorno piacevolmente abbagliante), percepivo un flusso ininterrotto di immagini fantastiche, forme straordinarie accompagnate da un intenso gioco caleidoscopico di colori. Dopo circa due ore, questo stato svanì gradualmente.” (Hofmann, 1959)

Nel 1947 fu pubblicato il primo studio sistematico sull'LSD da parte di W. A. Stoll, che ne descrisse in modo dettagliato gli effetti farmacologici e allucinatori. Il nome LSD deriva dalla dizione tedesca Lysergsäure-Diäthylamid, e ancora oggi rappresenta una delle molecole psicoattive più potenti conosciute.

L'LSD fu poi distribuito dai laboratori Sandoz sotto il nome commerciale “Delysid”, con il suggerimento di impiegarlo in ambito psichiatrico e psicoterapeutico, in particolare per esplorare stati psicotici e per facilitare l'analisi psicanalitica. Tra gli anni '50 e '60 vennero pubblicati oltre 1000 articoli scientifici che ne documentavano l'utilizzo in vari contesti clinici, dal trattamento dell'alcolismo alla depressione reattiva (Nichols, 2018). Quello che portò in seguito all'interruzione delle sperimentazioni e ad un repentino processo di demonizzazione fu la sua diffusione come droga ricreativa nella controcultura americana. La sua proibizione ufficiale arrivò negli Stati Uniti con il Controlled Substances Act del 1970.

Ci tengo a precisare che, anche LSD, è in realtà un fungo, l'ergot, che cresce soprattutto sulla segale. Possiamo quindi dire che si collega anche all'altra sostanza analizzata in questa tesi, la psilocibina.

1.2 Sintesi e studio della Psilocibina

La psilocibina, principale composto psicoattivo dei funghi del genere *Psilocybe*, fu isolata e sintetizzata per la prima volta nel 1958 da Albert Hofmann e dal suo team nei laboratori Sandoz. Il lavoro fu ispirato dalle ricerche dell'etnomicologo R. Gordon Wasson, che osservò l'uso rituale di questi funghi da parte delle popolazioni indigene Mazateche nello stato di Oaxaca, Messico (Geiger et al., 2018).

Andando più nel dettaglio l'interesse del mondo occidentale verso la psilocibina nacque con l'esplorazione condotta da Wasson nel 1955, quando entrò in contatto con Maria Sabina, sciamana mazateca, che lo introdusse al rituale dei "funghi sacri". Wasson condivise questo incontro in modo dettagliato nell'articolo "Seeking the Magic Mushroom", pubblicato nel 1957 sulla rivista *Life*, che contribuì a diffondere la conoscenza dei funghi psichedelici.

Il professor Roger Heim, micologo francese, accompagnò Wasson in Messico e classificò i funghi come *Psilocybe mexicana*. Heim riuscì a coltivare in laboratorio diverse specie e inviò i campioni più attivi ai laboratori Sandoz. Qui, Hofmann e il suo gruppo isolarono la molecola attiva, introducendo il termine "psilocibina" nel 1957. Hofmann sintetizzò la sostanza nel 1959 e confermò, in un successivo viaggio a Oaxaca, che le capsule contenenti psilocibina sintetica venivano riconosciute da Maria Sabina come equivalenti ai funghi originali (Pollan, 2018).

Come per l'LSD Hofmann non si tirò indietro e verificò personalmente gli effetti psicoattivi della psilocibina e del suo metabolita attivo, la psilocina, attraverso auto-sperimentazioni (Heilman, 2022).

Successivamente alla sua identificazione, anche la psilocibina fu commercializzata da Sandoz con il nome "Indocybin", anche qui come farmaco sperimentale per applicazioni in ambito psicoterapeutico. Durante gli anni '60, diversi studi clinici ne misero in luce le potenzialità nel trattamento di disturbi legati all'ansia e alla depressione, soprattutto in pazienti affetti da malattie terminali (Geiger et al., 2018). Tuttavia, il suo destino fu simile a quello dell'LSD e, nel 1970, venne classificato negli Stati Uniti come sostanza controllata, questo portò ovviamente al blocco della ricerca scientifica.

La psilocibina comunque non è presente solo nella variante dei funghi messicana, è stata individuata in oltre 100 specie fungine, la maggior parte appartenenti al genere *Psilocybe*, diffuse in tutto il mondo. Si ipotizza che la sua origine evolutiva risalga a 10-20 milioni di anni fa, con prove archeologiche di utilizzo risalenti a tempi preistorici. Le testimonianze vanno dalle pitture rupestri sahariane alle incisioni egizie. La presenza di rappresentazioni di funghi psicotropi in siti come Selva Pascuala (Spagna) suggerisce una diffusione anche nel continente europeo.

Nell'era moderna, l'uso della psilocibina è stato promosso da pionieri della ricerca psichedelica come Timothy Leary, Ralph Metzner e Ram Dass, nonché da studiosi come Terence McKenna e Jonathan Ott. Negli anni '50 e '60, la psilocibina suscitò interesse clinico per il suo potenziale nel facilitare la psicoterapia, anche nel trattamento delle dipendenze. Humphry Osmond coniò il termine "psichedelico" proprio per descrivere l'effetto di espansione della mente indotto da queste sostanze.

Dopo la sua messa al bando, la ricerca scientifica sulla psilocibina subì un arresto che durò fino agli anni '90. Oggi, tuttavia, la sostanza ha ritrovato un ruolo centrale nella ricerca psicofarmacologica, grazie alla sua sicurezza d'uso, alla buona tollerabilità e alla moderata durata d'azione. I dati clinici più recenti evidenziano promettenti risultati nel trattamento di disturbi dell'umore, ansia, depressione resistente, dipendenze, disturbi ossessivo-compulsivi e perfino cefalee a grappolo. Inoltre, la psilocibina è considerata un utile modello sperimentale per studiare i meccanismi neurobiologici alla base della psicosi.

1.3 Uso tradizionale della psilocibina nelle culture indigene

Il termine “sciamano”, così come il concetto di “sciamanesimo”, è una classificazione occidentale usata per descrivere pratiche rituali di guarigione e spiritualità in molteplici culture tradizionali. Harner (1990) definisce gli sciamani come «custodi di antiche tecniche per mantenere benessere e guarigione», mentre Winkelman (1990) ha identificato pratiche comuni tra società tradizionali, tra cui l'uso di enterogeni, canti, danze, digiuni, sogni lucidi e altre tecniche per indurre stati alterati di coscienza. Lo sciamanesimo può essere quindi considerato una pratica multidimensionale, con aspetti medici, religiosi, spirituali e terapeutici (Walsh, 1989).

I funghi contenenti psilocibina sono stati utilizzati per secoli nelle tradizioni religiose e terapeutiche delle popolazioni indigene mesoamericane, in particolare tra i Mazatechi di Oaxaca, in Messico. In queste culture, i funghi erano considerati sacri, strumenti per accedere al divino, per guarire, e venivano denominati Teonanacatl, termine nahuatl che significa “fungo divino” (Guzmán et al., 1998). Il loro utilizzo rituale era riservato agli sciamani (curanderos), che li assumevano per entrare in stati modificati di coscienza, durante i quali ricevevano visioni, intuizioni o messaggi spirituali finalizzati alla diagnosi e alla cura di disturbi fisici, psicologici o sociali (Heilman, 2022).

L'uso dei funghi contenenti psilocibina era così centrale nelle culture mesoamericane da essere descritto in numerose fonti archeologiche, come le pietre fungo rinvenute in Messico, Guatemala, Honduras ed El Salvador, risalenti al 3000 a.C. (Carod-Artal, 2015). Recenti scoperte nella Bolivia sudoccidentale hanno identificato, in un fagotto rituale datato attorno al 1000 d.C., tracce di cinque differenti sostanze psicoattive, tra cui N,N-Dimethyltryptamine (conosciuta come DMT) (Miller et al., 2019).

In Messico, sono stati registrati oltre 200 diversi nomi attribuiti ai funghi psicotropi, a conferma della loro importanza culturale. Il termine usato in precedenza, Teonanacatl, sebbene raro, è quello che ha avuto maggiore risonanza nel contesto accademico (Guzmán et al., 1998). Nonostante possa sembrare che la maggiore concentrazione di questi funghi fosse in Messico, come detto prima, il genere *Psilocybe* presenta una distribuzione globale: specie contenenti psilocibina sono state identificate in Nord, Centro e Sud America, Europa, Africa, Asia e Australia (Guzmán et al., 1998).

Nel contesto storico, l'uso di sostanze enterogene fu a lungo perseguitato. Già nel 1620 la Chiesa cattolica ne vietò l'impiego, definendolo «atto di superstizione contrario alla purezza della fede» (Pollan, 2018, p. 109). Tuttavia, l'eredità culturale e spirituale dell'uso della psilocibina nelle società tradizionali continua a rappresentare una fonte di ispirazione e di riflessione per l'odierna riscoperta scientifica e terapeutica degli psichedelici.

Vale la pena approfondire le conseguenze che ha avuto per Sabina il momento storico del suo incontro nel 1955 con Wasson, il quale partecipò a una cerimonia indigena e introdusse così l'uso rituale dei funghi psichedelici nel mondo occidentale.

Sebbene queste scoperte abbiano dato impulso alla ricerca scientifica sugli psichedelici, ebbero appunto gravi conseguenze per la comunità di Huautla: la diffusione globale dell'uso della psilocibina attrasse un turismo psichedelico invadente, causando disordini sociali e una perdita del significato sacro della pratica. María Sabina, considerata responsabile dell'apertura della tradizione agli stranieri, fu emarginata, perseguitata e vide la sua famiglia subire gravi violenze (Pollan, 2018; Krippner, 2000).

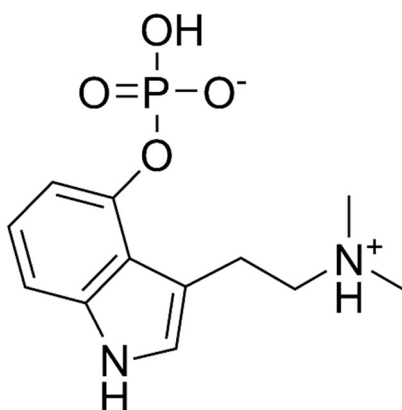
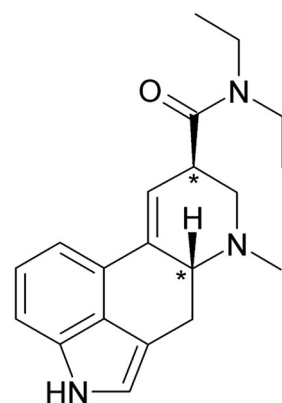
Capitolo 2 - Meccanismo d'Azione ed Effetti Psicobiologici

Struttura e farmacodinamica

2.1 Struttura chimica e metabolismo di LSD e Psilocibina

Iniziamo facendo un breve introduzione alla struttura chimica delle due molecole per poi andare nel dettaglio di entrambe.

Come abbiamo visto nel capitolo precedente, la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) fu sintetizzata per la prima volta nel 1938 da Albert Hofmann nei laboratori Sandoz di Basilea. Appartenente alla classe delle ergoline, l'LSD è, un derivato dell'acido lisergico, un alcaloide naturale presente nel fungo parassita *Claviceps purpurea*. La molecola è caratterizzata da un nucleo tetraciclico ergolinico e da un gruppo dietilamidico, responsabile della sua potente attività psicoattiva (Nichols, 2018). A destra possiamo vedere un'immagine della sua struttura.



La psilocibina, invece, è un alcaloide triptaminico contenuto nei funghi del genere *Psilocybe*. Si presenta come un profarmaco, in quanto nell'organismo viene rapidamente convertita nel suo metabolita attivo, la psilocina, attraverso un processo di defosforilazione epatica e intestinale (Glatfelter et al., 2023). Entrambe le molecole agiscono su recettori serotoninergici, ma differiscono per struttura chimica, origine naturale e metabolismo. A sinistra possiamo vedere un'immagine della struttura della psilocibina.

LSD

L'LSD ($C_{20}H_{25}N_3O$; PM 323,42) è una molecola molto potente, attiva già a dosaggi inferiori al milligrammo. La sintesi originaria di Hofmann prevedeva una serie di passaggi chimici a partire da alcaloidi dell'ergot, come ad esempio: epimerizzazione, formazione di un'azide intermedia e successiva amidazione con dietilammina. Successivamente si è andati alla ricerca di metodi più semplici e veloci, tra tutti sicuramente è da menzionare quello con l'utilizzo del reagente PyBOP (permette una condensazione rapida e selettiva in condizioni miti). Dopo somministrazione orale, il composto è rapidamente assorbito e metabolizzato dal fegato.

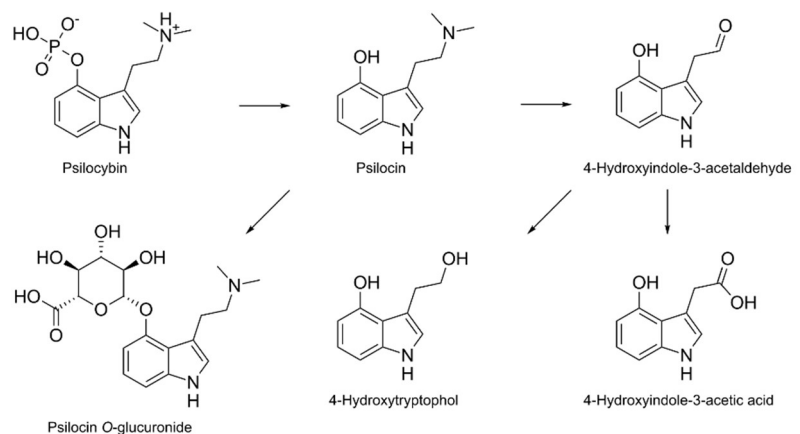
La metabolizzazione dell'LSD è specie-specifica. Nei ratti, porcellini d'India e macachi Rhesus si osservano pattern differenti di escrezione e metaboliti, con prevalenza di glucuronidi dei derivati idrossilati nei roditori e tracce di composti unici nei primati. Anche nell'uomo è stato osservato che il 2-oxo-3-OH-LSD è il metabolita urinario più abbondante, con concentrazioni fino a 40 volte superiori rispetto al composto immodificato (Klette et al., 2000). Uno studio clinico di Dolder et al. ha dimostrato che, dopo somministrazione di 100–200 µg di LSD base, solo l'1% della dose è escreto immodificato, mentre circa il 13% viene eliminato sotto forma di 2-oxo-3-OH-LSD entro 24 ore, confermando questo come il metabolita urinario più abbondante (Nichols, 2018). L'emivita plasmatica è di circa 2,6 ore.

Psilocibina e Psilocina

La psilocibina (C₁₂H₁₇N₂O₄P; PM 284,25) è un allucinogeno sensibile al calore e solubile in acqua. La sua attività farmacologica è dovuta alla conversione in psilocina (C₁₂H₁₆N₂O), più lipofila (logP = 1,32) e quindi capace di attraversare la barriera ematoencefalica. La psilocibina, al contrario, ha una bassa lipofilia (logP = 0,03).

A livello biosintetico, la psilocibina viene prodotta a partire dal triptofano, che viene trasformato in triptamina e successivamente modificato da una serie di enzimi (PsiD, PsiH, PsiK, PsiM) fino a formare la psilocina e infine la psilocibina. Oltre alla via biosintetica, è stata sviluppata una sintesi chimica completa della molecola, ovviamente da Hofmann.

Una volta ingerita, la psilocibina viene assorbita nel tratto gastrointestinale e defosforilata a psilocina, che entra nel circolo sistemico ed esercita i suoi effetti psicoattivi a livello cerebrale. La psilocina subisce un metabolismo di fase I (ossidazioni e riduzioni) e di fase II (glucuronidazione tramite enzimi UGT1A9 e UGT1A10). Sopra possiamo vedere un'immagine con i vari passaggi e i principali metaboliti della sostanza. L'emivita della psilocina è di circa 3 ore negli adulti sani.



2.2 Interazione con il sistema serotonergico

Veniamo ora all'interazione con il sistema serotonergico. Tra i suoi diversi recettori, il 5-HT_{2A} riveste un ruolo centrale nell'indurre gli effetti psicoattivi degli psichedelici classici come LSD e psilocibina. Queste sostanze agiscono come agonisti parziali di tale recettore, attivandolo in modo specifico e inducendo le alterazioni percettive, cognitive ed emotive che caratterizzano lo stato psichedelico. Numerosi studi hanno dimostrato che la stimolazione del recettore 5-HT_{2A} nella corteccia cerebrale è direttamente collegata all'intensità dell'esperienza psichedelica, e che il blocco selettivo di questo recettore con antagonisti come la ketanserina è in grado di annullarne gran parte degli effetti (Olson, 2022).

La psilocibina, in particolare, una volta trasformata nel suo metabolita attivo psilocina, mostra un'elevata affinità non solo per i recettori 5-HT_{2A}, ma anche per altri sottotipi come 5-HT_{2C} e 5-HT_{1A}. Tuttavia, è l'interazione con il 5-HT_{2A} a essere ritenuta fondamentale. Questa interazione modula attività in regioni corticali di ordine superiore, come la corteccia prefrontale mediale, coinvolta nella riflessione autoriferita e nei processi ruminativi, che appaiono ridotti durante l'effetto psichedelico. Proprio la riduzione dell'attività in queste aree è stata osservata tramite tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica funzionale, suggerendo una possibile spiegazione dei benefici riportati nella depressione e in altri disturbi affettivi (Olson, 2022).

LSD, rispetto alla psilocina, possiede un profilo farmacologico più ampio, mostrando affinità anche per recettori dopaminergici e adrenergici. Tuttavia, anch'esso agisce principalmente attraverso il recettore 5-HT_{2A}, con un'attivazione che si estende nel tempo a causa della sua lunga durata d'azione e della sua elevata potenza. Una caratteristica peculiare dell'LSD è la sua capacità di attivare inizialmente i recettori serotonergici e, successivamente, modulare anche i recettori dopaminergici D₂, suggerendo una transizione temporale nei meccanismi d'azione.

A livello fisiologico, l'agonismo dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} induce una vasta gamma di effetti: dalla dilatazione pupillare all'aumento della pressione sanguigna, dall'intensificazione dell'elaborazione sensoriale all'alterazione della percezione del tempo e del corpo. Inoltre, è stato ipotizzato che l'attivazione di questi recettori promuova la neuroplasticità, cioè la capacità del cervello di riorganizzarsi e formare nuove connessioni sinaptiche, un aspetto chiave nei trattamenti innovativi per disturbi psichiatrici cronici (vedremo qualcosa di più in seguito).

Interessanti sono anche le osservazioni sull'effetto di questi composti sul sistema limbico, in particolare sull'amigdala, un'area cruciale per la regolazione delle emozioni. Alcuni studi hanno evidenziato che la psilocibina riduce la reattività dell'amigdala agli stimoli negativi, un meccanismo che potrebbe spiegare i suoi effetti ansiolitici e antidepressivi.

Infine, un altro fenomeno rilevante riguarda la rapidità con cui l'organismo sviluppa tolleranza agli psichedelici. Questa si manifesta già dopo una singola dose ed è attribuibile a una rapida downregulation dei recettori 5-HT_{2A}. Tuttavia, tale effetto tende a svanire nel giro di pochi giorni, rendendo queste sostanze potenzialmente adatte a trattamenti a basso numero di somministrazioni.

2.3 Differenze farmacocinetiche tra LSD e Psilocibina

Dal punto di vista farmacocinetico, LSD e psilocibina presentano differenze sostanziali che influenzano significativamente l'esperienza soggettiva e il loro potenziale impiego terapeutico.

L'LSD, dopo somministrazione orale, mostra un'iniziale insorgenza degli effetti tra i 30 e i 60 minuti, con un picco di intensità che si raggiunge generalmente tra le 2 e le 4 ore successive. La durata complessiva dell'esperienza psichedelica può estendersi fino a 8-12 ore, rendendola, come già detto, una sostanza a lunga durata d'azione. Tale estensione temporale, sebbene utile in alcuni contesti sperimentali, può però risultare logisticamente complessa nei protocolli clinici e impegnativa per i pazienti, richiedendo una supervisione prolungata (Nichols, 2018).

La psilocibina, al contrario, si caratterizza per un profilo farmacocinetico più breve e gestibile. Gli effetti iniziano a manifestarsi già entro 20-40 minuti dall'assunzione orale, con un picco raggiunto intorno ai 90 minuti, e una durata totale dell'esperienza compresa tra le 4 e le 6 ore. Questo la rende particolarmente adatta a contesti clinici, dove sessioni più brevi permettono un migliore gestione dell'esperienza, una maggiore sostenibilità operativa e un minor impatto fisico ed emotivo sul paziente (Glatfelter et al., 2023).

Dal punto di vista della tollerabilità soggettiva, la psilocibina tende a provocare meno ansia, panico e disturbi affettivi rispetto all'LSD, ed è generalmente associata a effetti vegetativi (come nausea o variazioni pressorie) di entità più lieve. Questo profilo di effetti collaterali più contenuti, unito alla durata più breve, contribuisce a renderla una sostanza particolarmente promettente per l'uso psicoterapeutico, soprattutto in contesti in cui la sicurezza e la gestibilità dell'esperienza sono elementi fondamentali.

Infine, studi epidemiologici indicano che, sebbene la psilocibina sia classificata come sostanza psichedelica, il suo uso è associato a un rischio di danno percepito molto basso, sia da parte degli utenti che da parte degli esperti. I casi di necessità di intervento medico sono rari, soprattutto se confrontati con quelli di altre sostanze psicoattive comunemente usate a scopo ricreativo. Tali caratteristiche ne hanno incentivato l'interesse da parte della comunità scientifica, posizionandola tra le sostanze psichedeliche più studiate e impiegate nei trial clinici attuali.

Effetti neurobiologici e psicologici

2.1 Modulazione della neuroplasticità e del BDNF

Una delle proprietà più interessanti e attualmente oggetto di intensa ricerca nel campo degli psichedelici è la loro capacità di stimolare la neuroplasticità, ovvero la capacità del cervello di modificare la propria struttura e funzione in risposta all'esperienza. In particolare, LSD e psilocibina si sono dimostrati capaci di promuovere sia la plasticità strutturale (attraverso la crescita e la ramificazione dei neuriti) sia quella funzionale (favorendo il rafforzamento delle sinapsi e la comunicazione tra diverse aree cerebrali).

A livello molecolare, numerosi studi indicano che una parte significativa di questi cambiamenti è mediata da un aumento nell'espressione del *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), una proteina fondamentale per la sopravvivenza, la differenziazione e la maturazione dei neuroni. Il BDNF favorisce la formazione di nuove sinapsi e la modulazione delle connessioni esistenti, supportando così l'apprendimento, la memoria e il recupero da condizioni patologiche. Il ruolo centrale del BDNF nella neuroplasticità ha reso questa molecola un biomarcatore chiave nei modelli sperimentali di depressione e nei meccanismi d'azione degli antidepressivi (Olson, 2022).

Nel dettaglio, l'attivazione del recettore 5-HT_{2A} sembra favorire l'attivazione del recettore tirosin-chinasico TrkB, il recettore ad alta affinità del BDNF. Questo legame attiva a sua volta la via PI3K/Akt, che promuove la sopravvivenza neuronale e la crescita dendritica, e la via mTOR, un regolatore centrale della sintesi proteica, della proliferazione cellulare e dell'assemblaggio delle sinapsi. È proprio l'attivazione di mTOR che viene considerata uno dei meccanismi chiave alla base degli effetti rapidi e duraturi di LSD e psilocibina sulla plasticità neuronale. Parallelamente, l'attivazione della via ERK/MAPK contribuisce alla regolazione dell'espressione genica e all'induzione di proteine sinaptiche, amplificando ulteriormente gli effetti strutturali e funzionali degli psichedelici. L'insieme di queste vie di segnalazione sostiene non solo la crescita e il rimodellamento delle connessioni sinaptiche, ma anche una maggiore resilienza neuronale allo stress ossidativo e agli insulti neuroinfiammatori (Olson, 2022).

In modelli preclinici, l'azione di LSD e psilocibina ha portato a un incremento della densità delle spine dendritiche – piccole protrusioni situate lungo i neuroni, che rappresentano il punto di contatto con altri neuroni – e a un aumento del numero di sinapsi funzionali, confermando la loro efficacia nel rimodellamento delle reti neurali. Durante i loro studi Olson e collaboratori (2022) hanno introdotto il termine "psicoplastogeni" per descrivere queste molecole in grado di promuovere la plasticità sinaptica in modo rapido e sostenuto, evidenziando il potenziale terapeutico degli psichedelici come nuove classi di farmaci neuroplastici.

Questa azione rigenerativa è particolarmente rilevante in condizioni cliniche in cui la plasticità è compromessa, come nei casi di depressione maggiore resistente, dove si osserva una ridotta espressione di BDNF nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo o PTSD.

2.2 Alterazioni della percezione e della coscienza e sulla connettività cerebrale (neuroimaging)

Gli effetti soggettivi degli psichedelici come LSD e psilocibina sono profondi e spesso descritti come trasformativi. Come già abbiamo visto l'elemento centrale di questi stati alterati di coscienza è l'attivazione dei recettori serotoninergici, nello specifico il 5-HT_{2A}, che induce una serie di modificazioni nella percezione sensoriale, nel senso del tempo e dello spazio, e nella consapevolezza di sé. Tali modifiche possono includere allucinazioni visive e uditive, sinestesia, esperienze di unità con l'ambiente circostante e stati mistici. Queste esperienze non sono solamente effetti collaterali del farmaco, ma sembrano essere elementi centrali del suo potenziale terapeutico, poiché facilitano l'accesso a emozioni represses, riflessioni esistenziali e ristrutturazioni cognitive profonde (Olson, 2022).

Un ruolo chiave in queste alterazioni è giocato dalla Default Mode Network (DMN), una rete cerebrale che integra regioni corticali distanti ed è attiva prevalentemente quando la mente è rivolta verso l'interno, come durante la meditazione, l'autonarrazione, la memoria autobiografica o la ruminazione. È proprio questa rete che tende a dominare la nostra coscienza quotidiana, contribuendo alla costruzione del senso di identità e continuità nel tempo (Heilman, 2022).

La DMN agisce come una sorta di “centro narrativo dell'io”, contribuendo alla costruzione e al mantenimento di narrazioni personali stabili. Tuttavia, quando queste narrazioni diventano rigide, autolimitanti o patologiche – come nel caso della depressione, delle dipendenze o dell'ansia cronica – la DMN può finire per rinforzare schemi mentali negativi e ostacolare il cambiamento. Gli psichedelici, temporaneamente, interrompono il normale funzionamento di questa rete, disgregandone la connettività e aprendo lo spazio per un'esplorazione interiore più fluida, plastica e libera da automatismi cognitivi (Pollan, 2018).

Per dare un'altra definizione del DMN, in linea con quella di Pollan, Carhart-Harris e Friston la descrivono come il vertice di una gerarchia funzionale nel cervello umano, responsabile della coerenza narrativa del sé, ma anche potenzialmente responsabile della sua rigidità patologica. L'attività della DMN, infatti, non scompare mai del tutto, ma può essere intensificata o ridotta a seconda delle condizioni fisiologiche e psicologiche dell'individuo (Raichle, 2015).

Durante l'esperienza psichedelica, la riduzione dell'attività della DMN – in particolare delle sue componenti principali, come la corteccia cingolata posteriore e la corteccia prefrontale mediale – è stata associata alla cosiddetta dissoluzione dell'ego, ovvero la temporanea perdita del senso di sé come entità separata. Questa esperienza, spesso descritta come estatica o mistica, può portare a un senso di unità col mondo, a una profonda connessione con gli altri o con il “divino”, ed è stata correlata a migliori esiti terapeutici nei pazienti trattati con psichedelici (Smigielski et al., 2019).

Uno studio pionieristico condotto da Carhart-Harris et al. (2012) ha utilizzato la psilocibina in combinazione con una risonanza magnetica funzionale (fMRI) a riposo, per osservare il passaggio dalla coscienza ordinaria allo “stato psichedelico”, monitorando il flusso sanguigno cerebrale e i cambiamenti nell’ossigenazione venosa, prima e dopo infusioni endovenose di placebo e psilocibina su soggetti umani.

Gli autori hanno osservato che:

“Sembra rilevante il fatto che l’attività e la connettività della corteccia prefrontale mediale (mPFC) siano elevate nella depressione, e si normalizzino in seguito a trattamenti efficaci” Carhart-Harris et al. (2012, p. 2412).

Gli studi compiuti da Carhart-Harris e collaboratori hanno dimostrato che la somministrazione di psilocibina riduce in modo marcato l’attività della DMN, soprattutto nella corteccia prefrontale mediale, regione spesso iperattiva nei soggetti depressi. Tale deattivazione è risultata strettamente correlata all’intensità degli effetti soggettivi sperimentati. In questa cornice, la depressione viene concettualizzata come uno stato “iperordinato”, dominato da schemi cognitivi rigidi e da un’attività cerebrale eccessivamente stabile, che gli psichedelici sarebbero in grado di “decontrarre” favorendo una maggiore flessibilità mentale e neurobiologica.

In parallelo, studi più recenti (James et al., 2020) hanno mostrato che gli psichedelici facilitano una maggiore integrazione globale delle reti cerebrali, rompendo i confini funzionali tra le diverse aree del cervello. Questo fenomeno – visibile nelle scansioni con fMRI – si manifesta come una sorta di “iperconnessione transitoria” tra regioni normalmente poco comunicanti. È proprio questo incremento nella connettività globale a permettere un’esperienza percettiva amplificata, e in molti casi, sinestetica, in cui i confini tra i sensi, le emozioni e i pensieri si fanno più fluidi.

Una descrizione suggestiva di questo fenomeno è stata fornita dal filosofo Alan Watts, che descrisse la percezione psichedelica come un continuum sensoriale in cui luce, suono, tatto, odore e gusto si fondono in un’esperienza unica, vibrante e ineffabile (Watts, 1962/2013, p. 20). Questa sinestesia riflette la temporanea riorganizzazione delle reti sensoriali e associative del cervello sotto l’effetto degli psichedelici.

In definitiva, l’alterazione della coscienza prodotta da LSD e psilocibina non è una semplice distorsione della realtà, ma una profonda riorganizzazione della dinamica cerebrale e dell’esperienza soggettiva della realtà. Questa apertura temporanea a nuovi stati mentali e a una maggiore flessibilità cognitiva rappresenta probabilmente uno dei meccanismi terapeutici più importanti alla base dell’efficacia degli psichedelici nei contesti clinici.

2.3 Effetti a breve e lungo termine

Come abbiamo visto LSD e psilocibina inducono effetti acuti profondi, caratterizzati da alterazioni percettive, emotive e cognitive che, nella maggior parte dei casi, si risolvono completamente con il termine dell'azione farmacologica. Nonostante l'intensità dell'esperienza psichedelica, queste sostanze mostrano un profilo di sicurezza relativamente favorevole, soprattutto in contesti controllati. Tuttavia, ciò che rende particolarmente interessante l'uso di questi composti in ambito clinico è la capacità di produrre benefici psicologici persistenti anche dopo una sola somministrazione.

Numerosi studi clinici hanno infatti evidenziato che l'assunzione di psilocibina o LSD può generare miglioramenti duraturi nel tono dell'umore, nella regolazione emotiva e nella riduzione dell'ansia e di comportamenti compulsivi o dipendenti. Tali benefici possono perdurare per settimane o addirittura mesi, e sembrano essere correlati ai meccanismi di neuroplasticità indotti dalle sostanze visti in precedenza, in particolare a livello della corteccia prefrontale. Questo effetto prolungato rappresenta una significativa differenza rispetto ai trattamenti farmacologici convenzionali, i quali necessitano di somministrazioni regolari e continuative per mantenere i benefici.

Dal punto di vista soggettivo, come abbiamo visto, gli effetti acuti della psilocibina variano sensibilmente in base al dosaggio e alle caratteristiche individuali del soggetto, come la personalità, lo stato mentale e il contesto dell'esperienza. In generale, le reazioni comprendono modificazioni percettive visive e uditive, alterazioni della percezione del tempo e dello spazio, intensificazione emotiva e, talvolta, esperienze di tipo mistico o transpersonale. L'effetto più caratteristico di cui abbiamo già ampiamente parlato è la sinestesia. Inoltre, alcuni soggetti riportano sensazioni corporee particolarmente intense, come un senso di leggerezza, formicolio diffuso o un'euforia fisica avvolgente.

Gli effetti della psilocibina sono marcatamente dose-dipendenti. A basse dosi, l'effetto tende a essere più sottile, con un lieve potenziamento sensoriale e uno stato mentale rilassato e introspettivo. Le alte dosi, invece, amplificano notevolmente le distorsioni visive, il senso di trascendenza e la riorganizzazione dell'identità, dando spesso luogo a esperienze profonde e trasformative.

Come già visto la durata complessiva dell'esperienza psichedelica per l'LSD può estendersi fino a 8-12 ore, quella della psilocibina tra le 4 e le 6 ore. Gli effetti residuali—che possono includere introspezione prolungata, maggiore empatia o affaticamento—possono persistere da qualche ora fino a 24 ore, in base alla dose e alla sensibilità individuale.

Sicurezza e potenziale di dipendenza

2.1 Effetti collaterali e studi comparativi sulla dipendenza rispetto ad altre sostanze

LSD e psilocibina, pur essendo sostanze psicoattive potenti, presentano un profilo di sicurezza relativamente favorevole, soprattutto se utilizzate in contesti controllati e sotto supervisione clinica. Gli effetti avversi più comuni dell'ingestione di funghi contenenti psilocibina includono sintomi fisiologici e psicologici come tachicardia, nausea, vomito, diarrea, ansia, frequenti cambi d'umore, confusione e, in alcuni casi, sensazioni di catastrofe imminente o deliri transitori. La nausea, in particolare, è uno degli effetti collaterali più frequentemente riportati e, secondo alcune ipotesi, potrebbe essere dovuta più all'ingestione del corpo del fungo che alla psilocibina stessa—anche se è stata riscontrata anche con formulazioni purificate.

Tra gli eventi avversi più gravi, anche se rari, figura il Hallucinogen Persisting Perception disorder (HPPD), caratterizzato dal ritorno improvviso di immagini o sensazioni tipiche dell'esperienza psichedelica, i cosiddetti “flashback”. Questo disturbo è stato associato a utilizzi frequenti o esperienze particolarmente intense. Altri effetti potenzialmente rischiosi includono le convulsioni, rare ma possibili in presenza di condizioni di stress fisiologico (come disidratazione e affaticamento estremo) o di interazioni farmacologiche sfavorevoli, come nel caso del tramadolo. Quest'ultimo, noto per le sue proprietà serotoninergiche e noradrenergiche, può abbassare la soglia convulsiva e aumentare il rischio di crisi epilettiche.

Un ulteriore rischio, sebbene ipotetico e ancora poco studiato, riguarda la possibile valvulopatia cardiaca in caso di uso cronico e ad alte dosi. La psilocina, infatti, mostra affinità per i recettori 5-HT_{2B} presenti nel cuore, che, se stimolati in maniera prolungata, possono indurre la proliferazione dei fibroblasti e un irrigidimento delle valvole cardiache. Questo meccanismo è noto in farmacologia per altri composti serotoninergici, ed è attualmente oggetto di studio nella ricerca cardiovascolare (Geiger, 2018).

Va sottolineato che, nonostante la percezione diffusa, gli psichedelici classici non sembrano aumentare il rischio di disturbi mentali gravi. Studi recenti di ampio respiro non hanno trovato correlazioni significative tra l'uso di psilocibina, LSD o mescalina e l'insorgenza di patologie psichiatriche. Anzi, un'indagine condotta nel 2015 ha rilevato una riduzione del 36% nel rischio di tentativi di suicidio tra coloro che avevano fatto uso di uno psichedelico nell'anno precedente.

Numerosi studi hanno evidenziato che LSD e psilocibina presentano un bassissimo potenziale di dipendenza, soprattutto se confrontati con sostanze come alcol, nicotina, oppiacei o stimolanti. Questa caratteristica distintiva è attribuita principalmente al loro meccanismo d'azione, che non coinvolge in modo diretto il sistema dopaminergico mesolimbico, considerato il principale circuito cerebrale della

ricompensa e del rinforzo alla base dei comportamenti di dipendenza. A differenza di droghe come la cocaina o l'eroina, che stimolano in maniera massiva il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens, LSD e psilocibina agiscono prevalentemente sui recettori serotoninergici (come il già pluri-citato 5-HT_{2A}), modulando la percezione, la coscienza e l'elaborazione emotiva, ma senza generare rinforzo positivo diretto. Questo spiega perché queste sostanze non inducano "craving", né comportamenti compulsivi di assunzione. Un ulteriore fattore protettivo è rappresentato dalla rapida tolleranza che si sviluppa già dopo una singola esposizione. Dopo l'assunzione, infatti, i recettori 5-HT_{2A} vengono rapidamente desensibilizzati e downregolati, rendendo inefficace o molto attenuata una successiva somministrazione nei giorni immediatamente successivi. Ciò rende difficile o poco motivante l'uso ripetuto in breve tempo e limita la possibilità di abuso continuativo (Glatfelter et al., 2023).

Sul fronte delle interazioni farmacologiche, sono stati documentati alcuni casi potenzialmente pericolosi, sebbene la letteratura clinica sia ancora limitata. L'interazione con tramadolo, già menzionata, è tra le più critiche per via del rischio convulsivo. Farmaci come gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) possono potenziare gli effetti della psilocibina in modo imprevedibile, aumentando la durata e l'intensità dell'esperienza. Altre sostanze, come la caffeina o gli oppiacei, possono alterare il tono dell'esperienza—rispettivamente rendendola più stimolante o più sedativa—senza necessariamente intensificarne l'effetto psichedelico.

Farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina, l'Acido γ -idrossibutirrico (noto come GHB), l'etanolo o le benzodiazepine, possono attenuare o sopprimere l'effetto della psilocibina. Le benzodiazepine, in particolare, sono utilizzate in ambito clinico per gestire esperienze psichedeliche difficili o indesiderate. Un'attenzione particolare va prestata anche all'associazione con cannabis e amfetamine. Mentre la cannabis può modulare l'esperienza in senso rilassante o, al contrario, indurre ansia intensa a seconda della sensibilità individuale, le amfetamine possono accentuare il rischio di loop di pensiero, ovvero la ripetizione ossessiva e incontrollata di concetti o idee (Geiger, 2018).

In conclusione, LSD e psilocibina, sebbene non prive di rischi, mostrano un profilo di sicurezza favorevole, soprattutto se somministrate in ambienti strutturati e con adeguato supporto terapeutico. Il loro basso potenziale di dipendenza, unito agli effetti terapeutici promettenti e alla rarità degli eventi avversi gravi, ne fa oggetto di crescente interesse nella ricerca clinica e nella psicoterapia assistita da psichedelici.

2.2 Sicurezza d'uso

La sicurezza d'impiego di sostanze psichedeliche come LSD e psilocibina dipende fortemente dal contesto in cui avviene l'assunzione ("setting") e dallo stato mentale, motivazionale ed emotivo del soggetto ("set"). In ambienti clinici controllati, sotto la supervisione di personale esperto, gli effetti avversi che abbiamo citato nel capitolo precedente sono generalmente rari, lievi e gestibili, mentre l'uso in contesti ricreativi, senza una preparazione adeguata o in assenza di supporto, può generare esperienze destabilizzanti (Glatfelter et al., 2023).

Gli studi clinici condotti negli anni '50 e '60 negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno evidenziato una bassa incidenza di effetti avversi gravi, suggerendo un buon profilo di sicurezza delle sostanze se somministrate in condizioni adeguate. Con la classificazione dell'LSD come sostanza di classe 1 (Schedule I), ovvero priva di uso terapeutico riconosciuto e con alto potenziale di abuso, nel Controlled Substances Act del 1970, molte di queste ricerche furono interrotte, in particolare negli Stati Uniti, mentre in Europa negli ultimi anni si è assistito a una rinascita della sperimentazione clinica con LSD e psilocibina. Questi studi recenti, condotti con protocolli rigorosi, confermano i risultati storici: le reazioni avverse restano rare, e nella maggior parte dei casi transitorie e ben controllabili.

Dal punto di vista fisiologico, l'LSD è considerato estremamente sicuro se utilizzato in dosaggi moderati (solitamente tra 50 e 200 µg). Gli effetti corporei si limitano, nella maggior parte dei casi, a lievi aumenti della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della temperatura corporea. Non sono stati segnalati danni organici permanenti in seguito a dosi ricreative, né casi confermati di dipendenza fisica o tolleranza compulsiva.

A riprova della relativa sicurezza, si stima che circa il 10% della popolazione statunitense abbia fatto uso di LSD almeno una volta nella vita, pari a oltre 30 milioni di persone, senza che sia stato documentato alcun decesso riconducibile a dosi ricreative. I pochi casi di morte riportati in letteratura sono attribuibili a comportamenti pericolosi intrapresi sotto l'effetto della sostanza (ad esempio, attraversamenti stradali imprudenti o arrampicate) oppure all'assunzione di dosi massicce, in genere decine di volte superiori a quelle usuali.

Dalle informazioni in nostro possesso quindi, se assunte in ambienti controllati, con adeguata preparazione e selezione dei partecipanti, LSD e psilocibina sembrano essere sostanze sicure. Tuttavia, la vulnerabilità individuale, l'assunzione di specifici farmaci (ad esempio contenenti tramadolo), lo stato mentale al momento dell'assunzione e il contesto ambientale restano variabili critiche che devono essere considerate con attenzione, specialmente in ambito terapeutico.

Capitolo 3 - Applicazioni Terapeutiche e Studi Clinici

Ricerche storiche e interruzione della sperimentazione

3.1 Studi clinici degli anni '50 e '60

Negli anni Cinquanta e Sessanta, LSD e psilocibina furono oggetto di un'intensa attività di ricerca clinica, che ne esplorò il potenziale terapeutico in ambiti come la depressione, l'ansia, le dipendenze e i disturbi ossessivo-compulsivi. L'interesse verso queste sostanze era tale che, come visto nel capitolo 1, la casa farmaceutica Sandoz commercializzò sia l'LSD, con il nome di *Delysid*, proponendolo come strumento innovativo per la psicoterapia, sia la psilocibina con il nome *Indocybin*, anch'essa con l'intento di esplorarne l'utilizzo in ambito clinico.

Uno dei centri nevralgici di questa fase pionieristica fu l'Università di Harvard, dove il giovane psicologo Timothy Leary, affiancato da Richard Alpert e Ralph Metzner, diede vita a uno dei progetti più noti nella storia degli psichedelici. Dopo una prima esperienza con i funghi "allucinogeni" in Messico nel 1960, Leary tornò ad Harvard entusiasta, coinvolgendo colleghi e studenti in un ambizioso programma di ricerca. Grazie al supporto della Sandoz, il gruppo ottenne psilocibina sintetica e avviò una serie di studi, tra cui il celebre esperimento di Concord, condotto in un carcere del Massachusetts. Qui, i ricercatori somministrarono psilocibina a un gruppo di detenuti, riportando un tasso di recidiva significativamente inferiore rispetto alla norma: solo il 25% dei partecipanti commise nuovi reati, a fronte dell'80% registrato abitualmente (Heilman, 2022).

Un altro esperimento di grande risonanza fu il *Good Friday Experiment*, che mirava a suscitare un'esperienza religiosa in studenti di teologia attraverso l'uso della psilocibina. I risultati furono sorprendenti: la maggior parte dei partecipanti che aveva ricevuto la sostanza riportò vissuti di intensa natura spirituale, mentre tali esperienze furono molto più rare nel gruppo di controllo. Questi dati iniziarono a suggerire la possibilità che le esperienze psichedeliche potessero avere un impatto profondo sulla percezione del sé e sul vissuto esistenziale, con potenziali implicazioni terapeutiche (Heilman, 2022).

Nel corso degli anni l'LSD entrò a far parte dei protocolli sperimentali del gruppo di Harvard, grazie a Michael Hollingshead. Le sostanze venivano somministrate a studenti e volontari, in un clima di crescente apertura ma anche con minore rigore metodologico rispetto agli standard attuali. La diffusione informale delle sostanze e l'utilizzo al di fuori dei protocolli ufficiali provocarono tensioni crescenti con l'amministrazione universitaria, che culminarono nell'allontanamento di Leary e Alpert nel 1963 e nella chiusura definitiva del progetto (Heilman, 2022).

Al di fuori del contesto accademico di Harvard, l'LSD veniva studiato anche in ambienti clinici strutturati. In Svizzera, presso l'ospedale psichiatrico Burghölzli di Zurigo, vennero condotte numerose somministrazioni sia su soggetti sani che su pazienti schizofrenici, con l'obiettivo di studiare gli effetti psicologici della sostanza. Le dosi variavano tra i 20 e i 130 µg, e venivano annotate con grande attenzione le reazioni soggettive. Nei volontari sani si riscontravano comunemente euforia, visualizzazioni complesse, percezioni musicali amplificate e sensazioni di rinascita. Nei pazienti schizofrenici, al contrario, gli effetti risultavano attenuati e meno marcati, suggerendo una possibile resistenza agli stimoli psichedelici (Nichols, 2018).

Nel corso degli anni Sessanta si svilupparono due approcci principali alla psicoterapia con LSD: la terapia psicotitica, più diffusa in Europa, e la terapia psichedelica, sviluppata soprattutto in Canada e negli Stati Uniti. La prima prevedeva l'utilizzo di dosi moderate (50–200 µg) somministrate regolarmente prima delle sedute terapeutiche, allo scopo di facilitare l'emersione di materiale inconscio. L'LSD fungeva da coadiuvante della psicoterapia classica, potenziando l'insight e accelerando i processi analitici. Al contrario, la terapia psichedelica puntava a provocare un'esperienza mistica trasformativa attraverso una singola somministrazione ad alta dose (400 µg o più), preceduta da settimane di preparazione psicologica e ambientata in uno spazio sicuro e suggestivo. Questo approccio fu applicato con particolare successo nel trattamento delle dipendenze, soprattutto da alcol, e nella gestione del dolore e dell'angoscia esistenziale nei pazienti oncologici terminali (Nichols, 2018).

Sono stati condotti anche studi su pazienti terminali o comunque malati di cancro, un esempio significativo è rappresentato dagli studi del Dr. Eric Kast, che osservò come l'LSD, oltre a possedere proprietà analgesiche superiori a quelle degli oppioidi, favorisse nei pazienti terminali un atteggiamento più sereno e riflessivo nei confronti della morte. Questi risultati incoraggiarono ulteriori sperimentazioni presso il Maryland Psychiatric Research Center, dove centinaia di pazienti oncologici furono trattati con LSD tra il 1963 e il 1976, riportando miglioramenti dell'umore, riduzione dell'ansia e maggiore accettazione della condizione terminale (Nichols, 2018).

Nonostante l'entusiasmo iniziale e la mole crescente di pubblicazioni, oltre 1000 articoli scientifici sugli effetti dell'LSD pubblicati entro il 1963, la mancanza di standardizzazione, l'assenza di follow-up rigorosi e l'insufficienza di controlli statistici limitarono l'impatto scientifico di questi studi. Come detto, l'entrata in vigore del Controlled Substances Act negli Stati Uniti pose un brusco arresto a questa fase della ricerca. Da quel momento, per quasi quattro decenni, l'utilizzo clinico di queste sostanze venne sospeso, e la loro sperimentazione relegata ai margini del dibattito scientifico.

3.2 Effetti terapeutici osservati

Le esperienze psichedeliche indotte da LSD e psilocibina sono spesso associate a trasformazioni profonde e durature nello stato mentale dei pazienti. In numerosi studi clinici, molti individui hanno riportato una riduzione significativa dei sintomi di ansia e depressione, un miglioramento dell'umore e della qualità della vita, nonché una diminuzione della paura della morte. Particolarmente nel caso della psilocibina, si è osservato come le esperienze di tipo mistico o trascendentale fossero strettamente correlate ai benefici terapeutici percepiti.

Inizialmente, negli anni Quaranta e Cinquanta, queste sostanze venivano definite “psicotomimetici”, poiché si riteneva che inducano uno stato simile alla psicosi. L'ipotesi era che, sperimentando temporaneamente questi stati, i terapeuti potessero comprendere in modo diretto i vissuti dei pazienti psicotici. Tuttavia, con l'avanzare della ricerca, divenne evidente che queste sostanze non provocavano una psicosi vera e propria, ma uno stato alterato di coscienza qualitativamente distinto. Di conseguenza, il termine “psicotomimetico” fu abbandonato in favore di “psichedelico”, coniato da Humphry Osmond nel 1956 per indicare un composto “che manifesta la mente” (Pollan, 2018).

Nel contesto della psicoterapia assistita da psichedelici, oggi è ampiamente riconosciuto che gli effetti soggettivi dell'esperienza giocano un ruolo centrale nel determinare gli esiti terapeutici. I fattori psicologici e ambientali, già nominati in precedenza “set” e “setting”, risultano cruciali per il successo del trattamento. Per riprendere brevemente i concetti il “set” riguarda lo stato mentale, le aspettative e l'intenzione della persona che assume la sostanza, mentre il “setting” fa riferimento all'ambiente fisico e relazionale in cui avviene l'esperienza. La combinazione di questi due elementi consente di creare le condizioni per un'apertura profonda al cambiamento interiore.

Il modello contemporaneo di psicoterapia assistita da psilocibina prevede tre fasi fondamentali: una fase preparatoria in cui si costruisce l'alleanza terapeutica e si chiariscono le intenzioni del paziente, una fase di somministrazione svolta in un contesto protetto e supportato da terapeuti, e infine una fase di integrazione, durante la quale l'esperienza vissuta viene elaborata e incorporata nel percorso di crescita personale (Heilman, 2022).

Gli studi già citati in precedenza e visti nel capitolo hanno contribuito a chiarire gli effetti dell'LSD e della psilocibina, non solo a livello comportamentale ma anche sul piano neurobiologico. L'LSD è stato associato a un aumento della connettività cerebrale tra regioni normalmente meno comunicanti tra loro, un fenomeno frequentemente associato alla riduzione dell'attività del Default Mode Network (DMN), che in letteratura neuroscientifica è stato correlato a esperienze soggettive di dissoluzione dell'identità personale o senso dell'Io e della ristrutturazione del senso di sé. Inoltre, ha mostrato di potenziare l'empatia, il comportamento prosociale, la suggestionabilità e l'emozione evocata dalla

musica. Quest'ultima, in particolare, è stata oggetto di studi che ne hanno dimostrato la capacità di intensificare l'esperienza psichedelica e facilitarne l'elaborazione emotiva.

L'uso combinato di musica e psichedelici è risultato particolarmente efficace nell'attivare aree cerebrali coinvolte nell'immaginazione visiva, nella memoria autobiografica e nel significato personale degli stimoli. Alcuni studi di neuroimaging hanno mostrato che l'LSD può favorire forme di pensiero e immaginazione riconducibili al "processo primario", un concetto chiave della psicologia dinamica. Nello specifico il processo primario fa riferimento a modalità di pensiero inconscia, associativa, simbolica, immaginifica, dominata da principi di piacere, non da logica razionale; è tipica del sogno, dei lapsus, della fantasia, e dei contenuti allucinatori. In contrapposizione al processo secondario, che è razionale, lineare e conscio. (Heilman, 2022).

In ambito clinico, gli effetti dell'LSD e della psilocibina sulla personalità, in particolare sul tratto dell'apertura mentale, sono stati osservati anche a distanza di settimane o mesi dall'assunzione. Tali cambiamenti sembrano correlati a modifiche nell'attività cerebrale, come l'aumento dell'entropia neurale e la riorganizzazione delle dinamiche funzionali del cervello (Heilman, 2022).

Gli studi condotti con tecniche di risonanza magnetica funzionale, magnetoencefalografia e altre metodologie avanzate hanno evidenziato alterazioni significative nella connettività talamo-corticale, nell'elaborazione delle emozioni, nella risposta agli stimoli sensoriali e nella regolazione dell'affettività. È stato dimostrato, ad esempio, che l'LSD riduce la reattività dell'amigdala agli stimoli paurosi, un effetto potenzialmente utile nella gestione dell'ansia e dei disturbi post-traumatici (Olson, 2022).

Non meno rilevanti sono gli effetti osservati sulla suggestionabilità: l'LSD aumenta la suscettibilità alla suggestione in modo proporzionale al tratto di personalità della coscienziosità, aprendo nuove prospettive sull'integrazione di interventi guidati durante l'esperienza psichedelica (Nichols, 2018).

Infine, esperienze mistiche indotte da dosi elevate di LSD o psilocibina sono state associate a trasformazioni interiori significative e a miglioramenti della salute mentale. Questi stati di coscienza alterata, come già visto, sembrano legati all'attivazione dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A} e a una profonda ristrutturazione delle reti cerebrali che sottendono la percezione del sé, l'elaborazione del significato e l'integrazione emozionale.

Secondo le evidenze più recenti, l'efficacia terapeutica di LSD e psilocibina non è riconducibile unicamente ai loro effetti farmacodinamici, ma risiede nella complessa interazione tra modificazioni neurofisiologiche ed esperienza soggettiva, coerente con una visione psicobiologica integrata del funzionamento umano.

3.3 Cause della proibizione e interruzione della ricerca

Nonostante i risultati incoraggianti ottenuti negli anni Cinquanta e Sessanta sull'uso terapeutico dell'LSD e della psilocibina, l'interesse scientifico verso queste sostanze fu bruscamente interrotto all'inizio degli anni Settanta. La crescente diffusione degli psichedelici al di fuori dei contesti clinici, spesso in ambienti ricreativi e contro-culturali, suscitò infatti preoccupazioni crescenti a livello politico e sociale. L'uso informale, non regolamentato e associato a movimenti giovanili di contestazione, come le proteste contro la guerra del Vietnam e la nascente cultura hippie, trasformò rapidamente queste molecole da potenziali strumenti terapeutici a simboli di disordine sociale e disobbedienza civile. Nel 1970, sotto l'amministrazione del presidente Richard Nixon, il governo statunitense approvò il Controlled Substances Act, un provvedimento legislativo che inserì LSD, psilocibina e altre sostanze psichedeliche nella Tabella I (Schedule I) delle sostanze controllate. Come già visto questa categoria, la più restrittiva, comprende sostanze ritenute prive di un valore terapeutico riconosciuto, con un elevato potenziale di abuso e nessuna garanzia di sicurezza anche sotto supervisione medica (Heilman, 2022).

Dal punto di vista storico, l'inserimento degli psichedelici nella Schedule I appare oggi motivato più da considerazioni politiche e ideologiche che da evidenze scientifiche. L'impatto degli psichedelici sui movimenti giovanili, il loro legame con le esperienze spirituali e mistiche fuori dal controllo istituzionale, e la sfida implicita che rappresentavano per le norme culturali dell'epoca, contribuirono in modo determinante a una risposta normativa di tipo repressivo.

Come abbiamo già visto, la conseguenza immediata di questa classificazione fu la sospensione pressoché totale della ricerca clinica su LSD e psilocibina. Ottenere l'approvazione per studi sperimentali divenne estremamente complesso, e per decenni le potenzialità terapeutiche di queste sostanze rimasero inesplorate. Solo negli ultimi anni, grazie a un rinnovato interesse scientifico e al crescente numero di studi rigorosi, la ricerca psichedelica sta vivendo una nuova fase di rinascita, con risultati che sembrano confermare, e in alcuni casi superare, le aspettative formulate più di mezzo secolo fa.

Studi recenti e applicazioni attuali

3.1 LSD e Psilocibina nel trattamento della depressione, ansia e PTSD

Studi recenti hanno evidenziato come LSD e psilocibina possano rappresentare strumenti terapeutici promettenti nel trattamento di condizioni psichiatriche complesse, come la depressione resistente ai trattamenti convenzionali e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD). Entrambe le sostanze sembrano esercitare effetti antidepressivi e ansiolitici duraturi, spesso rilevabili anche a distanza di settimane o mesi dalla somministrazione, talvolta già dopo una singola dose (Olson, 2022).

Come visto nel capitolo 2, una delle ipotesi più accreditate è che tali benefici terapeutici siano legati alla capacità di questi composti di stimolare la plasticità neuronale, ossia la riorganizzazione strutturale delle reti cerebrali, compromesse nei disturbi dell'umore e da stress. Come sottolinea Olson nei suoi lavori, l'effetto antidepressivo delle sostanze psichedeliche potrebbe derivare proprio dalla loro azione rigenerativa sui circuiti cerebrali alterati.

In questo contesto, la psilocibina ha assunto un ruolo centrale nella nuova stagione di studi clinici, soprattutto negli Stati Uniti, a partire dai primi anni Duemila. Le pubblicazioni in merito si sono moltiplicate, confermando il potenziale terapeutico della sostanza non solo nel trattamento della depressione e del PTSD, ma anche nella gestione dell'ansia, delle dipendenze e nella modifica di tratti della personalità considerati disfunzionali.

A differenza dei farmaci psichiatrici tradizionali, la psilocibina non viene somministrata in modo continuativo, ma si integra all'interno di un percorso di psicoterapia strutturato. In questo modello, la sostanza funge da catalizzatore esperienziale che favorisce l'elaborazione emotiva e l'emergere di nuove prospettive di vita (Heilman, 2022).

Lo studio che ha segnato la riapertura ufficiale della ricerca clinica sulla psilocibina è stato pubblicato nel 2011 da Grob e colleghi con il titolo *Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients with Advanced-Stage Cancer*. Questo trial pilota ha valutato la sicurezza e l'efficacia della psilocibina in pazienti oncologici in stadio avanzato, affetti da ansia reattiva. Lo studio prevedeva un disegno in doppio cieco, controllato con placebo, in cui metà dei partecipanti riceveva la psilocibina e l'altra metà un placebo, senza che né i ricercatori né i pazienti sapessero quale trattamento fosse stato somministrato. I risultati, basati su misure di ansia, umore e benessere psicologico, hanno mostrato una riduzione significativa dei sintomi, senza eventi avversi rilevanti, fino a sei mesi dopo la somministrazione. Lo studio ha riconosciuto limiti metodologici da affrontare in ricerche future. Tuttavia, Grob e il suo team hanno concluso che, nonostante tali limiti, questo trattamento potrebbe rappresentare un modello valido per il trattamento dell'ansia esistenziale e della disperazione associate al cancro in fase terminale (Grob et al., 2011).

L'impatto di questo studio è stato tale da gettare le basi per ricerche più ampie e metodologicamente rigorose. Griffiths e colleghi (2016), ad esempio, hanno condotto uno studio su 51 pazienti oncologici affetti da ansia e depressione, evidenziando un netto miglioramento del benessere psicologico in seguito a una singola dose elevata di psilocibina. Analogamente, Ross e colleghi (2016) hanno ottenuto risultati comparabili in uno studio indipendente, dimostrando che gli effetti benefici persistevano fino a sei mesi nel 60–80% dei partecipanti.

Un ulteriore follow-up a lungo termine, condotto da Agin-Liebes e colleghi (2020), ha confermato l'efficacia duratura del trattamento, con benefici psicologici che si estendevano fino a 4,5 anni dopo la somministrazione. La maggioranza dei pazienti riportava la seduta con psilocibina come una delle esperienze più significative della propria vita.

Nel contesto delle cure palliative, questi risultati assumono particolare rilevanza, in quanto ansia, depressione e demoralizzazione sono fattori che peggiorano significativamente la qualità della vita nei pazienti terminali. Alcuni ricercatori hanno iniziato a considerare la psicoterapia assistita da psilocibina come un possibile intervento anti-suicidario, grazie alla sua capacità di alleviare la sofferenza esistenziale e favorire la costruzione di senso (Ross et al., 2021).

Come detto in precedenza un aspetto che distingue nettamente questo approccio dai trattamenti farmacologici convenzionali è la sua intensità esperienziale e la durata prolungata degli effetti benefici. Mentre antidepressivi e ansiolitici richiedono somministrazioni quotidiane, la psilocibina ha mostrato risultati positivi anche dopo una o due sole sessioni.

L'efficacia della psilocibina è stata inoltre studiata nei pazienti con depressione maggiore resistente. Erritzoe et al. (2018) hanno rilevato cambiamenti significativi nei tratti di personalità, come una riduzione del nevroticismo e un aumento dell'estroversione e dell'apertura mentale. Questi effetti, se confermati, potrebbero indicare un ampio potenziale trasformativo, non solo in termini sintomatici ma anche nella struttura più profonda del funzionamento psichico.

In sintesi, la psilocibina e, in misura minore, l'LSD, stanno dimostrando un notevole potenziale nel trattamento della depressione, ansia e del PTSD. Sebbene siano ancora necessarie ulteriori ricerche per consolidare i risultati ottenuti, i dati disponibili indicano chiaramente che gli psichedelici possono rappresentare una nuova frontiera nella cura della sofferenza psicologica.

3.2 Psicoterapia assistita da psichedelici

La psicoterapia assistita da psichedelici si configura come un approccio terapeutico innovativo, in cui l'assunzione controllata di sostanze come psilocibina o LSD viene integrata all'interno di un percorso psicoterapeutico strutturato. L'obiettivo non è solo farmacologico, ma esperienziale: la sostanza funge da catalizzatore per accedere a stati di coscienza alterati che possono favorire introspezione profonda, rielaborazione emotiva e trasformazioni significative nella percezione di sé e del mondo.

Questo tipo di approccio ha mostrato particolare efficacia nel trattamento di disturbi psichiatrici resistenti ai metodi tradizionali, come la depressione maggiore, il PTSD, le dipendenze e l'ansia esistenziale. L'efficacia della psicoterapia assistita da psichedelici sembra essere strettamente legata alla qualità dell'esperienza soggettiva vissuta dal paziente, nonché alla preparazione pre-seduta (set e setting) e alla successiva fase di integrazione. È proprio attraverso questo lavoro integrato che le intuizioni emerse durante l'esperienza psichedelica possono essere comprese, elaborate e trasformate in cambiamenti duraturi a livello emotivo e comportamentale (Heilman, 2022).

Piuttosto che agire semplicemente su sintomi, questo modello terapeutico mira a facilitare un processo di cambiamento profondo, che coinvolge il vissuto personale, la biografia e la dimensione esistenziale dell'individuo, restituendo un senso di coerenza, apertura e possibilità di crescita interiore.

3.3 Potenziale uso contro dipendenze

Oltre agli effetti antidepressivi e ansiolitici già descritti, la psilocibina si sta dimostrando promettente anche nel trattamento delle dipendenze da sostanze, in particolare alcol e nicotina. Diversi studi clinici recenti hanno evidenziato come l'assunzione controllata di psilocibina, in un contesto terapeutico strutturato, possa favorire l'interruzione dell'uso di sostanze e il mantenimento dell'astinenza a lungo termine.

Un elemento chiave emerso da queste ricerche, dato che in questo caso l'utilizzo della psilocibina avviene durante la terapia, riguarda come visto in precedenza, la qualità soggettiva dell'esperienza psichedelica: i pazienti che riferiscono esperienze più intense, significative o trasformative mostrano una maggiore probabilità di successo terapeutico. In questo senso, la componente esperienziale della terapia psichedelica non è semplicemente accessoria, ma sembra costituire uno dei principali predittori dell'esito clinico positivo. È stato osservato che vissuti interiori di tipo mistico, profondamente emotivi o spiritualmente rilevanti, possono innescare cambiamenti duraturi nella percezione di sé, nelle abitudini di vita e nella motivazione al cambiamento (Heilman, 2022).

Questi risultati aprono nuove prospettive per il trattamento di condizioni spesso resistenti alle terapie convenzionali, come le dipendenze, suggerendo che l'impiego controllato della psilocibina possa offrire un'alternativa efficace, soprattutto nei casi in cui approcci farmacologici o comportamentali tradizionali si rivelano insufficienti.

Prospettive future

3.1 Possibili nuovi ambiti di applicazione

Il crescente interesse scientifico verso gli psichedelici ha aperto la strada a nuove prospettive di ricerca, che vanno oltre l'impiego terapeutico tradizionale di sostanze come l'LSD e la psilocibina. Tra le direzioni più promettenti si colloca lo studio di composti psicoplastogenici non allucinogeni, capaci di stimolare la neuroplasticità senza indurre le intense esperienze psichedeliche tipiche di LSD e psilocibina. Questi composti potrebbero rendere il trattamento accessibile anche a pazienti che, per motivi clinici o personali, non sono adatti a vivere stati alterati di coscienza, ampliando così le potenzialità di intervento terapeutico (Olson, 2021).

Oggi, l'uso combinato di psichedelici e tecnologie avanzate di neuroimaging offre un potente strumento per indagare la dinamica cerebrale e i meccanismi alla base della coscienza. L'LSD e la psilocibina, in particolare, stanno contribuendo a una comprensione più profonda delle reti neurali, dei processi di comunicazione tra le regioni cerebrali e della loro influenza su percezione, emozioni e comportamento.

Il termine "psichedelico" — letteralmente "che manifesta la mente" — si rivela oggi più che mai adatto a descrivere questa classe di sostanze. Anche se non è ancora certo se gli psichedelici diventeranno strumenti terapeutici diffusi, è indubbio che essi stiano già plasmando nuovi approcci alla salute mentale.

Il potenziale trasformativo dell'LSD, inizialmente accolto con grande entusiasmo negli anni '50 e '60, ha trovato nuova linfa grazie ai risultati ottenuti con la psilocibina in studi recenti. Questi dati suggeriscono che le sostanze psichedeliche possano offrire un'opzione concreta per il trattamento di depressione, ansia e dipendenze, soprattutto in un contesto in cui lo sviluppo di nuovi farmaci psichiatrici si è progressivamente rallentato. Gli psichedelici potrebbero rappresentare un'alternativa innovativa, capace di rispondere al bisogno sempre più urgente di terapie efficaci per i disturbi mentali.

3.2 Etica e regolamentazione

Un aspetto cruciale nello sviluppo della psicoterapia assistita da psichedelici riguarda le implicazioni etiche e regolatorie legate al loro impiego. Nonostante il crescente riconoscimento del loro potenziale terapeutico, rimangono importanti sfide da affrontare in termini di sicurezza dei pazienti, standardizzazione dei protocolli clinici e gestione degli effetti avversi. Per questo motivo, la comunità scientifica sottolinea l'urgenza di stabilire linee guida rigorose e di promuovere un approccio etico, sicuro e scientificamente fondato per qualunque futura applicazione clinica.

Uno degli attori principali nel processo di legittimazione e regolamentazione dell'uso terapeutico degli psichedelici è la Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), un'organizzazione farmaceutica no-profit fondata nel 1986 da Rick Doblin. L'interesse di Doblin per la ricerca psichedelica risale già al 1972, quando, appena diciottenne, intraprese la missione di riportare la psicoterapia psichedelica in un contesto legale e clinicamente riconosciuto. Nei primi anni '80, Doblin e altri attivisti si organizzarono per opporsi alla criminalizzazione della metildiossimetanfetamina (nota come MDMA) da parte della Drug Enforcement Administration (DEA), riattivando l'organizzazione Earth Metabolic Design Lab, che in seguito divenne il nucleo operativo da cui nacque MAPS. L'obiettivo dell'associazione fu da subito quello di promuovere la ricerca scientifica sugli effetti terapeutici dell'MDMA, e successivamente anche su LSD, psilocibina, DMT e altre sostanze affini (Heilman, 2022).

Un passo fondamentale verso il riconoscimento clinico dell'LSD fu compiuto nel 2007, quando MAPS avviò uno studio in Svizzera per valutare l'efficacia della psicoterapia assistita da LSD nel trattamento dell'ansia esistenziale in pazienti affetti da malattie terminali. Lo studio ricevette l'approvazione dalle autorità svizzere competenti (BAG, SwissMedic e comitato etico), e nel 2008 fu accettato anche dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, che autorizzò la validazione dei dati clinici raccolti in Svizzera. Questo evento rappresentò un punto di svolta simbolico nella cosiddetta *rinascita psichedelica*, poiché sancì ufficialmente la riapertura alla sperimentazione clinica con LSD negli Stati Uniti (Heilman, 2022).

Dal punto di vista normativo, affinché una sostanza classificata nella Tabella I (Schedule I) del Controlled Substances Act (CSA), come attualmente lo sono LSD e psilocibina, possa essere utilizzata legalmente in ambito medico, è necessario che un farmaco contenente tale sostanza riceva l'approvazione per uso terapeutico da parte della FDA. Tale approvazione implica una valutazione rigorosa da parte dell'agenzia, che analizza otto fattori specifici previsti dal CSA:

1. Il potenziale di abuso della sostanza;

2. Le evidenze scientifiche disponibili sui suoi effetti farmacologici;
3. Le attuali conoscenze scientifiche;
4. La storia e le modalità dell'abuso;
5. La diffusione e la durata dell'abuso stesso;
6. Il rischio per la salute pubblica;
7. Il potenziale di dipendenza psicologica o fisiologica;
8. L'eventuale ruolo come precursore immediato di altre sostanze controllate (Heilman, 2022).

In una delle analisi più autorevoli in materia, Johnson e colleghi (2017) hanno concluso che, alla luce degli otto criteri, la psilocibina presenta un profilo di rischio e di abuso relativamente basso, non tale da giustificare l'inserimento nella Tabella I. Anzi, secondo gli autori, una classificazione nella Tabella IV sarebbe più appropriata, in linea con quella di farmaci già approvati con effetti simili e rischio contenuto (Heilman, 2022).

Il riconoscimento ufficiale del valore terapeutico della psilocibina e dell'LSD comporterebbe, dunque, non solo un cambio di paradigma nella psichiatria contemporanea, ma anche un'importante revisione normativa, rendendo queste sostanze legalmente accessibili nell'ambito di protocolli medici controllati. Tale prospettiva, tuttavia, potrà realizzarsi solo attraverso una solida base di evidenze scientifiche e una scrupolosa attenzione agli aspetti etici, clinici e regolatori.

3.3 Esperienze soggettive e meccanismi neurobiologici: sono necessari gli effetti psichedelici per l'efficacia terapeutica?

Prima di concludere ci tenevo a mettere a confronto i due studi, quello di Olson (2021) e quello di Yaden e Griffiths (2021) circa la necessità degli effetti psichedelici per l'efficacia terapeutica di LSD e psilocibina.

Le malattie neuropsichiatriche come la depressione, il PTSD e le dipendenze rappresentano alcune delle principali cause di disabilità a livello globale. Tuttavia, i trattamenti convenzionali mostrano spesso significative limitazioni, inclusi lunghi tempi di latenza terapeutica e resistenza in una parte considerevole della popolazione clinica. Recentemente, gli psicoplastogeni, sono emersi come potenziali strumenti innovativi per il trattamento di queste patologie.

Come già visto nei capitoli precedenti, sostanze come la psilocibina e l'LSD hanno dimostrato effetti terapeutici duraturi per depressione, ansia e dipendenze, con miglioramenti che perdurano ben oltre la durata della sostanza nell'organismo. Ciò ha aperto un intenso dibattito scientifico riguardo al ruolo svolto dagli effetti soggettivi, come le esperienze mistiche o trascendentali, nella determinazione dell'efficacia terapeutica di queste sostanze.

Da una parte, numerosi studi evidenziano come gli effetti soggettivi intensi, spesso descritti dai pazienti come esperienze tra le più significative della loro vita, siano positivamente correlati a miglioramenti clinici rilevanti. Esperienze di tipo mistico, caratterizzate da un senso di unità, trascendenza e profonda introspezione, sono risultate frequentemente associate a riduzioni durature dei sintomi depressivi, ansiogeni e di dipendenza. Questa osservazione ha portato a ipotizzare che tali esperienze possano svolgere un ruolo causale e fondamentale nella risposta terapeutica (Yaden e Griffiths 2021).

D'altra parte, una crescente corrente di ricerca sostiene che gli effetti neuroplastici, mediati principalmente dall'attivazione dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, possano essere sufficienti a spiegare gran parte dei benefici clinici osservati. Esperimenti recenti con analoghi non allucinogeni dei psichedelici, come il tabernantalog, hanno mostrato che è possibile ottenere effetti terapeutici simili senza necessariamente provocare esperienze psichedeliche intense. Questi risultati suggeriscono che la plasticità neuronale indotta da tali sostanze, più che gli stati alterati di coscienza, possa essere il meccanismo chiave della loro efficacia (Olson, 2021).

Per chiarire ulteriormente questo dibattito, alcuni ricercatori, tra cui Olson, hanno proposto studi sperimentali innovativi, come la somministrazione di psichedelici a pazienti sotto anestesia generale. Questo approccio consentirebbe di dissociare chiaramente gli effetti neurobiologici da quelli

soggettivi, offrendo una prova più conclusiva sulla necessità o meno degli stati alterati di coscienza per ottenere risultati clinici significativi.

Alla luce di queste evidenze, il futuro della terapia psichedelica potrebbe svilupparsi lungo due direzioni complementari: da un lato, l'utilizzo di composti psichedelici in contesti terapeutici specifici dove le esperienze soggettive intense potrebbero massimizzare l'efficacia, specialmente nei casi refrattari ai trattamenti tradizionali; dall'altro, lo sviluppo di analoghi non allucinogeni che promuovano la plasticità neuronale senza effetti soggettivi marcati, ampliando significativamente l'accessibilità e la sicurezza del trattamento per una platea più ampia di pazienti.

Conclusione

Prima di tirare le somme rispetto quello che è il tema principale di questa tesi è giusto fare presente che, oltre al valore terapeutico immediato, l'LSD ha rivestito un ruolo fondamentale nello sviluppo delle neuroscienze. La sua scoperta, avvenuta in modo fortuito nel 1943, precedette di circa un decennio l'identificazione della serotonina nel cervello dei mammiferi. Quando nel 1953 fu scoperta la presenza di serotonina a livello cerebrale, gli scienziati notarono subito che la struttura dell'LSD, basata sul nucleo della triptamina, era sorprendentemente simile a quella della serotonina stessa.

Va ricordato che, fino a quel momento, la psichiatria era dominata da modelli psicoanalitici e da una concezione dei disturbi mentali come prodotti di traumi familiari o carenze affettive, in particolare nella relazione madre-figlio. L'intuizione che i disturbi psichiatrici potessero avere una base neurochimica rappresentò una vera e propria rivoluzione concettuale. In questo senso, l'LSD può essere considerato uno dei catalizzatori principali della nascita delle neuroscienze moderne, e in particolare dello studio del ruolo della serotonina nel cervello.

La storia e l'analisi degli psichedelici, in particolare LSD e psilocibina, presentate in questa tesi evidenziano il complesso rapporto tra società, scienza e sostanze psicotrope. Dopo decenni di interruzione causata da preoccupazioni politiche e sociali, la recente rinascita della ricerca clinica ha dimostrato che questi composti possiedono un significativo potenziale terapeutico, specialmente per disturbi neuropsichiatrici come depressione, ansia, PTSD e dipendenze.

Le evidenze contemporanee indicano che LSD e psilocibina agiscono promuovendo una rapida e duratura neuroplasticità, ovvero una capacità di rimodellare i circuiti cerebrali compromessi, portando a cambiamenti comportamentali significativi. Tuttavia, permane un acceso dibattito scientifico sul ruolo degli effetti soggettivi, mistici o trascendentali, nella mediazione dei benefici terapeutici osservati. Sebbene molteplici studi confermino che esperienze soggettive intense siano correlate a migliori risultati clinici, recenti ricerche suggeriscono che effetti terapeutici duraturi possano manifestarsi anche in assenza di tali esperienze.

La psicoterapia assistita da psichedelici, che combina somministrazione farmacologica e supporto psicologico strutturato, si è dimostrata promettente, mostrando risultati clinici positivi anche dopo singole sessioni terapeutiche. Tuttavia, la necessità di supervisione professionale e la complessità delle esperienze psichedeliche limitano significativamente l'accessibilità e l'applicabilità diffusa di questi trattamenti.

In risposta a tali limitazioni, la ricerca futura si orienta verso lo sviluppo di psicoplastogeni non allucinogeni, sostanze capaci di promuovere neuroplasticità e benefici terapeutici simili agli

psichedelici tradizionali, senza necessariamente indurre intensi stati alterati di coscienza. Questo approccio potrebbe ampliare notevolmente l'accessibilità delle terapie e mitigare le preoccupazioni relative alla sicurezza, ai costi sanitari e alle problematiche etiche.

Non parliamo quindi di sostanze che si limitano a indurre stati alterati di coscienza: la loro azione si estende in profondità fino a promuovere una riorganizzazione strutturale e funzionale del cervello, rendendoli strumenti particolarmente promettenti per il trattamento di disturbi psichiatrici complessi, attraverso un approccio che unisce farmacologia, psicoterapia e neurobiologia.

Dal punto di vista regolatorio, è necessario affrontare con attenzione le sfide etiche e legali, lavorando alla definizione di protocolli clinici rigorosi, alla formazione specifica dei terapeuti e alla gestione accurata degli eventuali effetti avversi. Solo attraverso uno sforzo coordinato e responsabile sarà possibile sfruttare pienamente il potenziale terapeutico di queste sostanze.

In conclusione, LSD e psilocibina rappresentano strumenti promettenti e innovativi per la psichiatria moderna, capaci di aprire nuove strade terapeutiche per condizioni altrimenti difficili da trattare. Tuttavia, a parer mio, affinché questo potenziale possa essere realizzato pienamente, è fondamentale continuare la ricerca scientifica multidisciplinare, affrontando in parallelo le sfide etiche, regolatorie e sociali che inevitabilmente accompagnano la reintegrazione degli psichedelici nella pratica clinica contemporanea.

Bibliografia

Paraceto. (1658). *Opera omnia*.

Nichols, D. E. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Lysergic acid diethylamide (LSD). *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2331–2343. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.8b00043>

Hofmann, A. (1959). Psychotomimetic drugs. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, 8, 273–286.

Geiger, H. A., Wurst, M. G., & Daniels, R. N. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2344–2357. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.8b00186>

Heilman, J. E. (2022). *The history, legalization, and potentials of psilocybin-assisted psychotherapy*.

Pollan, M. (2018). *How to change your mind: What the new science of psychedelics teaches us about consciousness, dying, addiction, depression, and transcendence*. Penguin.

Krippner, S. (2000). The epistemology and technologies of shamanic states of consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, 7(11–12), 91–118.

Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (1998). A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. 189–280.

Walsh, R. (1989). What is a shaman? Definition, origin and distribution. *Journal of Transpersonal Psychology*, 21(1), 1–11.

Carod-Artal, F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.07.010>

Miller, M. J., Albarracin-Jordan, J., Moore, C., & Capriles, J. M. (2019). Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(23), 11207–11212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>

Glatfelter, G. C., Naeem, M., Pham, D. N. K., Golen, J. A., Chadeayne, A. R., Manke, D. R., & Baumann, M. H. (2023). Receptor binding profiles for tryptamine psychedelics and effects of 4-propionoxy-N,N-dimethyltryptamine in mice. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2023, 6, 4, 567–577 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acspsci.2c00222>

- Klette, K. L., Anderson, C. J., Poch, G. K., Nimrod, A. C., & ElSohly, M. A. (2000). Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD) to 2-oxo-3-hydroxy LSD (O-H-LSD) in human liver microsomes and cryopreserved human hepatocytes. *Journal of Analytical Toxicology*, *24*(7), 524–529. <https://doi.org/10.1093/jat/24.7.550>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, *38*, 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, *196*, 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., ... & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- James, E., Robertshaw, T. L., Hoskins, M., & Sessa, B. (2020). Psilocybin occasioned mystical-type experiences. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *35*(3), e2732. <https://doi.org/10.1002/hup.2742>
- Watts, A. (2013). *The joyous cosmology: Adventures in the chemistry of consciousness*. New World Library. (Lavoro originale pubblicato nel 1962)
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Ross, S., Agin-Liebes, G., Lo, S., Zeifman, R. J., Ghazal, L., Benville, J., ... & Mennenga, S. E. (2021). Acute and sustained reductions in loss of meaning and suicidal ideation following psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in life-threatening cancer. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *4*(2), 553–562. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00020>

- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., ... & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(2), 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *138*(5), 368–378. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Olson, D. E. (2022). Biochemical mechanisms underlying psychedelic-induced neuroplasticity. *Current Opinion in Pharmacology*, *62*, 1–8. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00812>
- Olson, D. E. (2021). The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 729606. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00192>
- Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2021). The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *Journal of Psychopharmacology*, *35*(4), 397–399. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>