

Psychedeliki w leczeniu demencji przy chorobie Alzheimera

(Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia)

by

Simon Andrew Vann Jones* and Allison O'Kelly

Cornwall Partnership NHS Foundation Trust, Liskeard, United Kingdom

Frontiers in Synaptic Neuroscience

© Autorzy 2020

wersja ang. <http://www.en.psilocology.info/vaiuuzjddibuajipcialcbek>

original report: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsyn.2020.00034/pdf>

[tłumaczenie: cjuchu]

Redakcja: Christian Gonzalez-Billault, University of Chile, Chile

Zrecenzowane przez: Yasmin Schmid, University Hospital of Basel, Switzerland Charles D. Nichols, Louisiana State University, United States
Jaime Eduardo Hallak, University of São Paulo, Brazil

***Korespondencja:** Simon Andrew Vann Jones s.vannjones@nhs.net

Otrzymane: 07 maj 2020 / **Zaakceptowane:** 28 lipiec 2020 / **Opublikowane:** 21 sierpień 2020

Cytowanie: Vann Jones SA and O'Kelly A (2020) Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia. *Front. Synaptic Neurosci.* 12:34.
doi: 10.3389/fnsyn.2020.00034

Spis Treści:

Streszczenie

Wprowadzenie

Efekty poznawcze

Efekty długoterminowe

Efekty neurobiologiczne

Efekty neurofizjologiczne

Neuroobrazowanie

Mechanizmy przeciwzapalne

Omówienie

Wkłady autorskie

Odnosiniki

Streszczenie

Obecnie nie ma leków modyfikujących przebieg choroby Alzheimera ani żadnego innego podtypu demencji. Renesans badań nad psychedelikami w ostatnich latach, w szczególności badania nad psilocybiną i dietyloamidem kwasu lizergowego (LSD), w połączeniu z anegdotycznymi doniesieniami o korzyściach poznawczych wynikających z mikrodawkowania, sugerują, że mogą one odgrywać rolę terapeutyczną w szeregu schorzeń psychiatrycznych i neurologicznych ze względu na ich potencjał stymulowania neurogenezy, wywoływania zmian neuroplastycznych i zmniejszania stanu zapalnego układu nerwowego. To nieuchronnie czyni je interesującymi kandydatami w terapii demencji. W tym mini-przeglądzie przyjrzymy się podstawom naukowym i aktualnym dowodom klinicznym na rolę psychedelików w leczeniu demencji, szczególnie wczesnej choroby Alzheimera, ze szczególnym naciskiem na mikrodawkowanie klasycznych psychedelików, LSD i psilocybin.

Słowa kluczowe: psychedelik, choroba Alzheimera, demencja, plastyczność, mikrodawkowanie

Wprowadzenie

Szacuje się, że na całym świecie u 50 milionów osób zdiagnozowano demencję, a częstość występowania tej choroby w populacji stale rośnie (Alzheimer's Society, 2019; Archiwum internetowe rządu Wielkiej Brytanii, 2020). Choroba Alzheimera stanowi około 50-70% przypadków (Draper, 2013).

Choroba Alzheimera to postępujące zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się zewnątrzkomórkowym odkładaniem się białka amyloidowego i wewnątrzkomórkowymi agregatami (splątaniem) białka tau, których akumulacja wiąże się z różnymi procesami patologicznymi, w tym uszkodzeniem mikrotubul, zakłóceniem transportu aksonów i ostatecznie śmiercią komórki. Hipokamp, struktura kluczowa dla zdolności uczenia się i zatrzymywania informacji oraz miejsce neurogenezy, jest szczególnie podatny na patologię choroby Alzheimera i jest jedną z najwcześniejszych części mózgu dotkniętych tą chorobą (Mu i Gage, 2011; Pilly i Grossberg, 2012; Setti *et al.*, 2017).

Obecnie obserwuje się renesans badań nad stosowaniem psychodelików, silnych agonistów receptora 5-HT_{2A}, w zaburzeniach psychiatrycznych i neurologicznych (Nichols, 2004; Halberstadt, 2015; Aday *et al.*, 2020). Receptory 5-HT_{2A} występują w wysokim stężeniu w regionach mózgu podatnych na demencję, takich jak kora przedczołowa i wspomniany hipokamp (Wood *et al.*, 2012; Catlow *et al.*, 2013; Bryson *et al.*, 2017). Psychedeliki indukują plastyczność mózgu i modyfikują łączność między jego obszarami, a także istnieją liczne dowody anegdotyczne odnośnie korzyści poznawczych wynikających z mikrodawkowania - dawka, która nie powoduje zmian percepcyjnych ani nie osłabia funkcjonowania (Carhart-Harris *et al.*, 2012; Wood *et al.*, 2012; Catlow *et al.*, 2013; Muthukumaraswamy *et al.*, 2013; Zhang i Stackman, 2015; Griffiths *et al.*, 2016; Carhart-Harris i Goodwin, 2017a; Carhart-Harris i Nutt, 2017; Johnstad, 2018; Fadiman i Korb, 2019; Kuypers *et al.*, 2019; Lea *et al.*, 2020a).

Ten mini-przegląd zbada rolę klasycznych psychodelików, psilocybiny i dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD) w leczeniu choroby Alzheimera, z uwzględnieniem dawkowania subpercepcyjnego lub „mikro“-dawkowania. Promowanie neuroplastyczności i neurogenezy poprzez receptor 5-HT_{2A} w regionach takich jak hipokamp może teoretycznie pomóc chronić tę, i inne struktury mózgu, a zatem może mieć potencjał w leczeniu choroby Alzheimera.

Efekty poznawcze

Wysoka dawka psilocybiny zmniejsza uwagę na parametry zarówno kliniczne jak i elektrofizjologiczne. Może to jednak wynikać ze zwiększonej świadomości bodźców sensorycznych, które są zwykle odfiltrowywane (koszt uwagi) ze zdolności do koncentracji *per se* a nie zredukowane (Carter *et al.*, 2005; Bravermanová *et al.*, 2018).

U młodszych dorosłych, jedyne kontrolowane badania mikrodawkowania LSD do tej pory ($n = 20$ i $n = 24$, odpowiednio), oba z wykorzystaniem modelu wewnątrzpodmiotowego, nie wykazały żadnych efektów pozytywnych ani negatywnych na funkcje poznawcze zdrowych ochotników przy różnych dawkach subpercepcyjnych (Bershad *et al.*, 2019; Hutten *et al.*, 2020). Wszyscy uczestnicy mieli wcześniejsze doświadczenie z substancjami psychodelicznymi. W pierwszym badaniu użyto placebo, 6,5, 13 i 26 μg , a w drugim placebo, 5, 10 lub 20 μg . W ostatnim badaniu, badani mieli obiektywny wzrost czujności psychomotorycznej (oraz subiektywne wyniki szczęścia i nastroju) w połączeniu z paradoksalnym zmniejszeniem koncentracji i zmniejszoną zdolnością do zmiany nastawienia przy najwyższej mikrodawce (20 μg) kilka godzin po spożyciu. Uczestnicy zgłaszali również subiektywnie większą produktywność przy 10 mikrogramach i brak zauważalnych, subiektywnych lub obiektywnych różnic przy 5 mikrogramach w porównaniu z placebo (Hutten *et al.*, 2020). Co ważne, badani byli świadomi, że byli na aktywnym dragu przy dwóch wyższych dawkach i mieli doświadczenie w rekreacyjnym stosowaniu dragów.

Niekontrolowane, otwarte badanie naturalistyczne z 2018 roku wykazało zwiększoną płynność poznawczą, elastyczność i oryginalność wśród 33 uczestników przy różnych mikrodawkach psilocybiny (Prochazkova *et al.*, 2018). Jednakże wyniki należy interpretować z pewną ostrożnością ze względu na ryzyko błędu selekcji (badanie zostało zorganizowane przez Holenderskie Towarzystwo Psychodeliczne), brak kontrolnego ramienia placebo, ryzyko błędu efektu praktyki oraz brak analizy intencji leczenia.

Ostatnie badanie z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, przeprowadzone na starszych osobach dorosłych ($n = 48$), które nie brały LSD przez co najmniej ostatnie 5 lat, nie wykazało żadnej różnicy w ilości wydarzeń niekorzystnych (wliczając zaburzenia poznawcze) pomiędzy tymi, którzy brali placebo w dawkach 5, 10 lub 20 μg co 5 dni przez 28 dni (Family *et al.*, 2020). Bóle głowy zgłaszano częściej u osób przyjmujących LSD, jednak mała liczba uczestników i nieliniowa reakcja na dawkę utrudniają interpretację. Ogólnie, lek był dobrze tolerowany bez żadnych poważnych wydarzeń niekorzystnych ani rezygnacji.

Efekty długoterminowe

W modelach szczurzych, aktywacja receptora 5-HT_{2A} przy średniej dawce psilocybiny (0,13 mg/kg) wzmacnia zarówno prospektywne, jak i retrospektywne uczenie się z mniejszymi efektami przy małej dawce (0,06 mg/kg; Buchborn *et al.*, 2014; Cini *et al.*, 2019). Kolejne, codzienne dawkowanie zmniejszało korzyści, a uczenie się starszych gryzoni było poprawione wzbogaconym środowiskiem (Buchborn *et al.*, 2014).

Badanie obserwacyjne przeprowadzone na 89 użytkownikach rekreacyjnych mikrodawkujących psychedeliki wykazało zgłaszaną osobiście poprawę w wielu obszarach psychologicznych, w tym kreatywności i uwagi, z trwałą poprawą w ciągu 6 tygodni (Polito i Stevenson, 2019). Badania dotyczące rekreacyjnego mikrodawkowania, które są bardzo podatne na błąd odchylenia, ale zapewne dobierające samodzielnie użytkowników długoterminowych, wykazują poprawę skupienia poznawczego i uwagi (14–61% użytkowników; Anderson *et al.*, 2019; Hutten *et al.*, 2019; Lea *et al.*, 2020b). Jednak tylko w jednym z tych badań podano liczby dotyczące czasu stosowania, z 60,5% respondentów stosujących 3 miesiące lub dłużej (Lea *et al.*, 2020b).

Nie przeprowadzono odpowiednio kontrolowanych badań nad mikrodawkowaniem u ludzi z zaburzeniami funkcji poznawczych ani wpływu na funkcje poznawcze lub nastrój poza fazą dotkliwą. Jednakże badania wysokich dawek LSD i psilocybiny wykazały długoterminowe korzyści dla nastroju. Badanie z udziałem 16 zdrowych osób wykazało subiektywne korzyści z pojedynczej dawki 200 μg LSD 12 miesięcy później, przy czym 10 uczestników oceniło to doświadczenie jako jedno z 10 najistotniejszych w ich życiu (Schmid i Liechti, 2018). U 10 pacjentów z chorobą zagrażającą życiu, psychoterapia wspomagana LSD istotnie zmniejszyła lęk, a efekt ten utrzymywał się przez 12 miesięcy po terapii u 77,7%. Dwie trzecie respondentów stwierdziło również, że doświadczenie to poprawiło jakość ich życia (Gasser *et al.*, 2015).

Podobne wyniki zaobserwowano po zastosowaniu wysokodawkowej psilocybiny zarówno u pacjentów z lękiem związanym z zagrażającym życiu nowotworem, jak i z depresją i lękiem związanymi z nowotworem ($n = 51$ i 29 odpowiednio, w obu przypadkach w modelu krzyżowym [cross-over]; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016). Oba badania wykazały, że u około 60–80% uczestników wystąpiła klinicznie istotna reakcja, która utrzymywała się około 6 miesięcy później. To drugie badanie uzupełniono również 4,5 roku później i stwierdzono, że wyniki te utrzymały się, gdzie 71–100% uczestników określało to doświadczenia jako jedno z najbardziej istotnych w ich życiu (Agin-Liebes *et al.*, 2020).

W depresji odpornej na leczenie, 10 mg i 25 mg psilocybiny podane w odstępie 1 tygodnia ($n = 20$) doprowadziły do reakcji klinicznej lub remisji u 14 uczestników, utrzymującej się przy ocenianiu 5 tygodni później. Efekt ten utrzymywał się przy badaniu uzupełniającym po 6 miesiącach pomimo braku dalszego leczenia (Carhart-Harris *et al.*, 2018).

Te zachęcające wyniki doprowadziły częściowo do zatwierdzenia próby z wysoką dawką psilocybiny, ukierunkowanej w szczególności na depresję we wczesnej chorobie Alzheimera (Clinicaltrials.gov, 2020).

Efekty neurobiologiczne

Specyficzne polimorfizmy receptora 5-HT_{2A} upośledzają przywoływanie pamięci werbalnej i rozpoznawanie obiektów, a zmniejszona gęstość receptora 5-HT_{2A} w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kluczowe procesy pamięci jest związana z gorszą wydajnością poznawczą (Schott *et al.*, 2011). Przed-zadaniowa aktywacja receptora 5-HT_{2A} u myszy zwiększa pozadaniowe, długoterminowe wzmocnienie hipokampowe i umożliwia rekonsolidację warunkowania strachem w ciele migdałowatym, wspierając kluczową rolę w neuroplastyczności

(Catlow *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013). Efekt ten można odtworzyć u szczurów i królików za pomocą psychedelików w bardzo małych dawkach, ale jest on znoszony przez wyższe dawki (Romano *et al.*, 2010; Cameron *et al.*, 2019).

U szczurów, aktywacja receptora 5-HT_{2A} stymuluje neurogenezę i ekspresję neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF - brain-derived neurotrophic factor) w korze nowej, ale wydaje się konsekwentnie hamować ten sam proces w hipokampie (Vaidya *et al.*, 1997). Może to zależeć od dawki, przy czym wyższe dawki hamują neurogenezę powyżej pewnego progu. W hodowanych neuronach szczurów, aktywacja stymuluje również proliferację i wzrost kolców dendrytycznych (Jones *et al.*, 2009; Yoshida *et al.*, 2011). W mysim modelu warunkowania strachem, zarówno niska, jak i wysoka dawka psilocybiny doprowadziła do całkowitego ustąpienia wywołanej reakcji strachu u zwierząt, które były przygotowane na szok tonem słuchowym (Catlow *et al.*, 2013). Proces ten był szybszy przy niższych dawkach, gdy neurogeniza hipokampa była niezaburzona. W hodowlach neuronów korowych szczurów i larwach muszki owocowej, LSD promuje neurogenezę i synaptogenezę w sposób zależny od dawki, co sugeruje zarówno ważną, międzygatunkową ścieżkę ewolucyjną tego efektu, jak i to, że może istnieć optymalna dawka, przy której może to być terapeutyczne dla tego celu (Ly *et al.*, 2018).

Prawdopodobnie istnieje również optymalny odstęp między dawkami. Powtarzane podawanie LSD i/lub psilocybiny prowadzi do szybkiej tolerancji, czyli tachyfilaksji, skutków psychicznych trwających od 24 godzin, które osiągają szczyt po zaledwie czterech kolejnych dawkach dziennych i nie mogą zostać przezwyciężone nawet przy znacznym zwiększeniu dawki lub przejściu na inną substancję (tolerancja krzyżowa) i całkowicie ustępują po 5 dniach abstynencji (Buchborn *et al.*, 2016). U szczurów, wysokie dawki LSD (0,16 mg/kg) podawane co 2 dni przez 90 dni powodowały objawy nadpobudliwości i aspołeczności (Martin *et al.*, 2014). Wspomniane wyżej badanie bezpieczeństwa z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, u starszych osób dorosłych, wykorzystuje schemat dawki co czwarty dzień (Family *et al.*, 2020). Może to być optymalne, ponieważ tachyfilaksja jest mało prawdopodobna przy tej częstotliwości i, co ważne, efekty uboczne były minimalne i nie różniły się istotnie od tych w przypadku placebo.

Efekty neurofizjologiczne

Oscylacje częstotliwości gamma u człowieka (30-100 Hz) w sieciach neuronowych są ważne dla komunikacji między obszarami mózgu, zwłaszcza tymi związanymi z uwagą i pamięcią (Jensen *et al.*, 2007; Verret *et al.*, 2012; Mably i Colgin, 2018). Sieci te ulegają zakłóceniom na dziesiątki lat przed wystąpieniem objawów choroby Alzheimera, co jest prawdopodobnie związane z dysfunkcyjnymi interneuronami hamującymi, prowadzącymi do zakłócenia struktury skroniowej pośredniczonego gamma dla przetwarzania korowego, pozwalającego na spójne pakietowanie informacji sensorycznej (Weber i Andrade, 2010; Palop i Mucke, 2016).

Badania dotyczące łagodnych zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimera wykazują sprzeczne wnioski dotyczące poziomów aktywności gamma, przy czym niektóre wykazują wzrost, a inne spadek wrażliwych obszarów i sieci mózgu (König *et al.*, 2005; Van Deursen *et al.*, 2008; Basar *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017). Jednak ostatnie badanie wykazało, że odpowiedź częstotliwościowa gamma jest spowolniona w reakcji na bodziec u pacjentów z Alzheimerem, co sugeruje, że wzrost mocy gamma obserwowany w niektórych badaniach z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera może zwiększać wykorzystanie zasobów mózgu do utrzymania stanu spoczynku (Basar *et al.*, 2016). Ci sami badacze odkryli, że długodystansowa łączność związana z gamma była podwyższona u pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu z grupą kontrolną (Basar *et al.*, 2017). Możliwe, że ten wzrost aktywności gamma jest początkową reakcją na niewydolność mózgu, ale proces ten jest męczący.

W ostatnich badaniach, wzmocnienie oscylacji częstotliwości gamma za pomocą bodźców zewnętrznych zmniejszyło obciążenie amyloidowe, prawdopodobnie poprzez zwiększoną aktywność mikrogleju oraz poprawiło funkcje poznawcze u gryzoni (Laccarino *et al.*, 2016; Martorell *et al.*, 2019). Agoniści receptora 5-HT_{2A} zwiększają moc odczytów częstotliwości gamma, co sugeruje rolę receptora 5-HT_{2A} zarówno w pośredniczeniu wypustek dalekiego zasięgu, jak i zmniejszaniu ogniskowej patologii Alzheimera (Puig *et al.*, 2010; Athilingam *et al.*, 2017).

Neuroobrazowanie

W chorobie Alzheimera następuje zmniejszenie globalnego metabolizmu glukozy w mózgu, które jest widoczne w obszarach czołowych i skroniowo-ciemieniowych (Garibotto *et al.*, 2017; Rice i Bisdas, 2017). W pojedynczym jak dotąd badaniu psilocybiną FDG-PET, u zdrowych ochotników, spożycie wysokiej dawki 15 mg lub 20 mg zwiększyło globalny metabolizm glukozy w mózgu o około 25%, szczególnie w czołowej i środkowej korze skroniowej (Vollenweider *et al.*, 1997).

Badanie fMRI z 2019 roku wykazało trwałe korzyści 4 miesiące po pojedynczej dawce 315 µg/kg psilocybiną w grupie 38 medytujących osób (Smigielski *et al.*, 2019). Ostre zmiany w MRI - zmniejszona łączność między samopostrzegającymi obszarami przyśrodkowej kory przedczołowej i brzuszno-zakrętu obręczy - były związane z pozytywnymi zmianami po 4 miesiącach. Badanie fMRI z 2020 roku z udziałem 16 pacjentów z depresją, którzy przyjęli pojedynczą dawkę 10 mg psilocybiną i 25 mg tydzień później, wykazało zwiększoną łączność funkcjonalną między brzuszno-przyśrodkową korą przedczołową a siecią trybu domyślnego u respondentów dzień po zakończeniu leczenia, przy czym zmiany utrzymywały się 5 tygodni po dawkowaniu (Carhart-Harris *et al.*, 2017b). Łączność funkcjonalna była zwiększona między obszarami o dużej gęstości receptora 5-HT_{2A}, co sugeruje, że reorganizacja dysfunkcyjnych obwodów neuronalnych jest ważnym składnikiem neuroplastycznych efektów agonistów receptora 5-HT_{2A} (Tagliazucchi *et al.*, 2016; Deco *et al.*, 2018).

Badania sugerują, że przynajmniej część przeciwdepresyjnego efektu psilocybiną może być pośredniczona dzięki polepszonej kontroli odgórnej układu limbicznego, co daje duże nadzieje na kontrolę impulsów i dobre samopoczucie w demencji, gdzie kontrola ta uległa osłabieniu. U zdrowych osób dorosłych wykazano, że wysoka dawka psilocybiną (16 mg/kg) osłabia reaktywność ciała migdałowatego na bodźce emocjonalne (Kraehenmann *et al.*, 2015). U 19 osób dorosłych z depresją oporną na leczenie, 10 mg i 25 mg psilocybiną podane w odstępie tygodnia poprawiło łączność funkcjonalną między korą mózgową a ciałem migdałowatym dzień po wyższej dawce (Mertens *et al.*, 2020). W innym badaniu, również na zdrowych dorosłych, wykazano, że dawki LSD mniejsze od percepcyjnych (13 µg) znacząco wpływają na łączność funkcjonalną między ciałem migdałowatym a innymi kluczowymi obszarami w układzie limbicznym, co sugeruje, że reorganizacja bardziej pierwotnych sieci za pośrednictwem receptora 5-HT_{2A} jest możliwa bez głębokich, ostrych zmian percepcyjnych, chociaż nie jest jasne, czy zmiany te były trwałe (Bershad *et al.*, 2020).

Te badania obrazowaniem ujawniają silną reorganizację dysfunkcyjnych sieci mózgu w stanach afektywnych i lękowych. Takie zmiany mogą również przynieść poprawę w zakresie poznania, nastroju i zachowania poprzez poprawę dysfunkcyjnych obwodów w upośledzeniu funkcji poznawczych i demencji.

W gryzoniowym modelu choroby Alzheimera wywołanym przewlekłą, śródmózgową inokulacją streptozotocyny, agoniści receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} mieli znaczący, niezależny i synergistyczny efekt neuroprotekcyny w neuronach hipokampa po 35 dniach *poprzez* szlaki antyapoptotyczne (Shahidi *et al.*, 2019). Ta neuroprotekcja sugeruje aktywację szlaków przeciwzapalnych, a wnioskiem z tego jest to, że aktywacja receptora 5-HT_{2A} w neuronach gryzoni chroni przed reaktywnymi formami tlenu *poprzez* regulację w górę ekspresji neuroprotekcyny sirtuiny 1 (Fanibunda *et al.*, 2019). Jednocześnie szlak ten stymuluje biogenezę mitochondriów, co prowadzi do większej dostępności trójfosforanu adenozyne i wskazuje na potencjał psychedelików w leczeniu zaburzeń metabolizmu energetycznego, kolejnej kluczowej ścieżki patologicznej w dysfunkcji poznawczej w chorobie Alzheimera (Kapogiannis i Mattson, 2011).

Mechanizmy przeciwzapalne

Wszystkie znane czynniki ryzyka, genetyczne i środowiskowe, dla choroby Alzheimera są związane ze zwiększonym stanem zapalnym, co sugeruje, że zmniejszenie stanu zapalnego może być celem w zapobieganiu chorobie Alzheimera (Jones i Kounatidis, 2017). Wykazano, że psychedeliki mają silne właściwości przeciwzapalne i, biorąc pod uwagę ich powinowactwo do receptora 5-HT_{2A}, mogą stanowić unikalny środek przeciwzapalny, który jest w przeważającej mierze ukierunkowany na tkankę mózgową (Flanagan i Nichols, 2018).

Omówienie

Po dziesięcioleciach powtarzających się niepowodzeń leczenia demencji, istnieje pilna potrzeba opracowania nowych metod leczenia choroby Alzheimera. Potencjał związków psychodelicznych do wpływania na funkcjonalną łączność neuronalną i jej wzmacniania, stymulowania neurogenezy, przywracania plastyczności mózgu, zmniejszania stanu zapalnego i wzmacniania funkcji poznawczych zapewnia nowy cel terapeutyczny i przekonujący argument za dalszym badaniem potencjału psychodelików jako związków modyfikujących chorobę w stanach, w których obecnie nie istnieją.

Modele zwierzęce testujące neurobiologiczne efekty związków psychodelicznych wykazały neurogenezę hipokampa przy niższych dawkach i supresję przy wyższych dawkach oraz silne właściwości neuroprotektoryjne. Badania osób cierpiących na depresję i zaburzenia lękowe wykazały trwałe zmiany neuroplastyczne po zaledwie jednej lub dwóch dużych dawkach. Sugeruje to potencjalną rolę zarówno subpercepcyjnych dawek „mikro” jak i psychodelicznych, jako strategii dla neuroprotekcji i poprawy funkcji poznawczych w prodromalnej chorobie Alzheimera. Nie określono jeszcze idealnej dawki i częstotliwości dla wzmocnienia funkcji poznawczych, jednak szybka desensytyzacja receptorów 5-HT_{2A} przez zarówno psilocybinę jak i LSD sugeruje, że codzienne dawkowanie prawdopodobnie nie jest optymalną strategią.

Pomimo anegdotycznych dowodów na powszechne, rekreacyjne stosowanie mikrodawkowania w celu poprawy funkcji poznawczych, solidne badania naukowe nad efektami poznawczymi mikrodawkowania u ludzi były dotychczas ograniczone do ostrych zmian w bardzo małych badaniach u osób o prawidłowych funkcjach poznawczych, bez raportów o trwałych zmianach poznawczych, ani pozytywnych, ani negatywnych, przy dawkach psychodelicznych. Brakuje badań dotyczących zarówno mikrodawkowania, jak i dawek psychodelicznych, w dłuższej perspektywie, u osób o upośledzonych funkcjach poznawczych, a są one pilnie potrzebne.

Wkłady autorskie

SV wpadł na pomysł przeglądu. Zarówno SV, jak i AO'K byli zaangażowani w przegląd literatury oraz pisanie i edytowanie ostatecznego manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy oświadczają, że badania przeprowadzono pod nieobecność jakichkolwiek powiązań komercyjnych lub finansowych, które można by uznać za potencjalny konflikt interesów.

Odnośniki

1. Aday, J. S., Bloesch, E. K., and Davoli, C. C. (2020). Can psychedelic drugs attenuate age-related changes in cognition and affect? *J. Cogn. Enhanc.* 4, 219-227. doi: 10.1007/s41465-019-00151-6
2. Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., et al. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J. Psychopharmacol.* 34, 155-166. doi: 10.1177/0269881119897615
3. Alzheimer's Society. (2019). *Demography*. Available online at: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=412. Accessed May 20, 2019.
4. Anderson, T., Petranker, R., Christopher, A., Rosenbaum, D., Weissman, C., Dinh-Williams, L. A., et al. (2019). Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook. *Harm Reduct. J.* 16:43. doi: 10.1186/s12954-019-0308-4
5. Athilingam, J. C., Ben-Shalom, R., Keeshen, C. M., Sohal, V. S., and Bender, K. J. (2017). Serotonin enhances excitability and y frequency temporal integration in mouse prefrontal fast-spiking interneurons. *eLife* 6:e31991. doi: 10.7554/elife.31991.022
6. Basar, E., Emek-Savas, D. D., Güntekin, B., and Yener, G. G. (2016). Delay of cognitive y responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 11, 106-115. doi: 10.1016/j.nicl.2016.01.015
7. Basar, E., Femir, B., Emek-Savas, D. D., Güntekin, B., and Yener, G. G. (2017). Increased long distance event-related y band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 14, 580-590. doi: 10.1016/j.nicl.2017.02.021
8. Bershada, A. K., Preller, K. H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremmer, M. P., et al. (2020). Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting state amygdalar functional connectivity. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 5, 461-467. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.12.007
9. Bershada, A. K., Schepers, S. T., Bremmer, M. P., Lee, R., and de Wit, H. (2019). Acute subjective and behavioral effects of microdoses of LSD in healthy human volunteers. *Biol. Psychiatry* 86, 792-800. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.05.019
10. Bravermanová, A., Viktorinová, M., Tyls, F., Novák, T., Androvicová, R., Koršák, J., et al. (2018). Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing - study on P300 and mismatch negativity in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 235, 491-503. doi: 10.1007/s00213-017-4807-2

11. Bryson, A., Carter, O., Norman, T., and Kanaan, R. (2017). 5-HT_{2A} agonists: a novel therapy for functional neurological disorders? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 20, 422-427. doi: 10.1093/ijnp/pyx011
12. Buchborn, T., Grecksch, G., Dieterich, D. C., and Höllt, V. (2016). "Tolerance to lysergic acid diethylamide: overview, correlates, and clinical implications," in *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, ed. V. R. Preedy (San Diego, CA: Academic Press), 846-858.
13. Buchborn, T., Schröder, H., Höllt, V., and Grecksch, G. (2014). Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling. *J. Psychopharmacol.* 28, 545-552. doi: 10.1177/0269881114531666
14. Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O., and Olson, D. E. (2019). Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic *N, N*-Dimethyltryptamine (DMT) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chem. Neurosci.* 10, 3261-3270. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00692
15. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., et al. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* 235, 399-408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x
16. Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., et al. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109, 2138-2143. doi: 10.1073/pnas.1119598109
17. Carhart-Harris, R. L., and Goodwin, G. M. (2017a). The therapeutic potential of psychedelic drugs: past present and future. *Neuropsychopharmacology* 42, 2105-2113. doi: 10.1038/npp.2017.84
18. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., et al. (2017b). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci. Rep.* 7:13187. doi: 10.1038/s41598-017-13282-7
19. Carhart-Harris, R. L., and Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J. Psychopharmacol.* 31, 1091-1120. doi: 10.1177/0269881117725915
20. Carter, O. L., Burr, D. C., Pettigrew, J. D., Wallis, G. M., Hasler, F., and Vollenweider, F. X. (2005). Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory and the serotonin 1A and 2A receptors. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 1497-1508. doi: 10.1162/089892905774597191
21. Catlow, B. J., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L., and Sanchez-Ramos, J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Exp. Brain Res.* 228, 481-491. doi: 10.1007/s00221-013-3579-0
22. Cini, F. A., Ornelas, I., Marcos, E., Goto-Silva, L., Nascimento, J., Ruschi, S., et al. (2019). d-Lysergic acid diethylamide has major potential as a cognitive enhancer. *bioRxiv* [Preprint].doi: 10.1101/866814
23. Clinicaltrials.gov. (2020). *Psilocybin for Depression in People With Mild Cognitive Impairment or Early Alzheimer's Disease*. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04123314?term=psilocybinandcond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>. Accessed June 24, 2020.
24. Deco, G., Cruzat, J., Cabral, J., Knudsen, G. M., Carhart-Harris, R. L., Whybrow, P. C., et al. (2018). Whole-brain multimodal neuroimaging model using serotonin receptor maps explains non-linear functional effects of LSD. *Curr. Biol.* 28, 3065.e6-3074.e6. doi: 10.1016/j.cub.2018.07.083
25. Draper, B. (2013). *Understanding Alzheimer's Disease and Other Dementias*. London: Jessica Kingsley.
26. Fadiman, J., and Korb, S. (2019). Might microdosing psychedelics be safe and beneficial? An initial exploration. *J. Psychoactive Drugs* 51, 118-122. doi: 10.1080/02791072.2019.1593561
27. Family, N., Maillet, E. L., Williams, L. T., Krediet, E., Carhart-Harris, R. L., Williams, T. M., et al. (2020). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology* 237, 841-853. doi: 10.1007/s00213-019-05417-7
28. Fanibunda, S. E., Deb, S., Maniyadath, B., Tiwari, P., Ghai, U., Gupta, S., et al. (2019). Serotonin regulates mitochondrial biogenesis and function in rodent cortical neurons via the 5-HT_{2A} receptor and SIRT1-PGC-1 α axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 116, 11028-11037. doi: 10.1073/pnas.1821332116
29. Flanagan, T. W., and Nichols, C. D. (2018). Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int. Rev. Psychiatry* 30, 363-375. doi: 10.1080/09540261.2018.1481827
30. Garibotto, V., Herholz, K., Boccardi, M., Picco, A., Varrone, A., Nordberg, A., et al. (2017). Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol. Aging* 52, 183-195. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.033
31. Gasser, P., Kirchner, K., and Passie, T. (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J. Psychopharmacol.* 29, 57-68. doi: 10.1177/0269881114555249
32. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., et al. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J. Psychopharmacol.* 30, 1181-1197. doi: 10.1177/0269881116675513
33. Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav. Brain Res.* 277, 99-120. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.016
34. Hutten, N. R., Mason, N. L., Dolder, P. C., and Kuypers, K. P. (2019). Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 22, 426-434. doi: 10.1093/ijnp/pyz029
35. Hutten, N., Mason, N., Dolder, P., Theunissen, E., Liechi, M., Feilding, A., et al. (2020). Cognitive and subjective effects of different low 'micro' doses of LSD in a placebo-controlled study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 31, S63-S64. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.12.086
36. Jensen, O., Kaiser, J., and Lachaux, J.-P. (2007). Human γ -frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 30, 317-324. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.001
37. Johnstad, P. G. (2018). Powerful substances in tiny amounts: an interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Stud. Alcohol Drugs* 35, 39-51. doi: 10.1177/1455072517753339
38. Jones, S. V., and Kounatidis, I. (2017). Nuclear factor- κ B and Alzheimer disease, unifying genetic and environmental risk

- factors from cell to humans. *Front. Immunol.* 8:1805. doi: 10.3389/fimmu.2017.01805
39. Jones, K. A., Srivastava, D. P., Allen, J. A., Strachan, R. T., Roth, B. L., and Penzes, P. (2009). Rapid modulation of spine morphology by the 5-HT_{2A} serotonin receptor through kalirin-7 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 106, 19575-19580. doi: 10.1073/pnas.0905884106
40. König, T., Prichep, L., Dierks, T., Hubl, D., Wahlund, L. O., John, E. R., et al. (2005). Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 26, 165-171. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008
41. Kapogiannis, D., and Mattson, M. P. (2011). Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 10, 187-198. doi: 10.1016/S1474-4422(10) 70277-5
42. Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., et al. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry* 78, 572-581. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.010
43. Kuypers, K. P., Ng, L., Erritzoe, D., Knudsen, G. M., Nichols, C. D., Nichols, D. E., et al. (2019). Microdosing psychedelics: more questions than answers? An overview and suggestions for future research. *J. Psychopharmacol.* 33, 1039-1057. doi: 10.1177/0269881119857204
44. Laccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., et al. (2016). γ frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540, 230-235. doi: 10.1038/nature20587
45. Lea, T., Amada, N., and Jungaberle, H. (2020a). Psychedelic microdosing: a subreddit analysis. *J. Psychoactive Drugs* 52, 101-112. doi: 10.1080/02791072.2019.1683260
46. Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., and Klein, M. (2020b). Microdosing psychedelics: motivations, subjective effects and harm reduction. *Int. J. Drug Policy* 75:102600. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.11.008
47. Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., et al. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep.* 23, 3170-3182. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022
48. Mably, A. J., and Colgin, L. L. (2018). γ oscillations in cognitive disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.* 52, 182-187. doi: 10.1016/j.conb.2018.07.009
49. Martin, D. A., Marona-Lewicka, D., Nichols, D. E., and Nichols, C. D. (2014). Chronic LSD alters gene expression profiles in the mPFC relevant to schizophrenia. *Neuropharmacology* 83, 1-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.03.013
50. Martorell, A. J., Paulson, A. L., Suk, H. J., Abdurrob, F., Drummond, G. T., Guan, W., et al. (2019). Multi-sensory γ stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell* 177, 256-271. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.014
51. Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., and Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J. Psychopharmacol.* 34, 167-180. doi: 10.1177/0269881119895520
52. Mu, Y., and Gage, F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 6:85. doi: 10.1186/1750-1326-6-85
53. Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T. M., Erritzoe, D., et al. (2013). Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J. Neurosci.* 33, 15171-15183. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013
54. Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 101, 131-181. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
55. Palop, J. J., and Mucke, L. (2016). Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 777-792. doi: 10.1038/nrn.2016.141
56. Pilly, P. K., and Grossberg, S. (2012). How do spatial learning and memory occur in the brain? Coordinated learning of entorhinal grid cells and hippocampal place cells. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1031-1054. doi: 10.1162/jocn_a_00200
57. Polito, V., and Stevenson, R. J. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS One* 14:e0211023. doi: 10.1371/journal.pone.0211023
58. Prochazkova, L., Lippelt, D. P., Colzato, L. S., Kuchar, M., Sjoerds, Z., and Hommel, B. (2018). Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology* 235, 3401-3413. doi: 10.1007/s00213-018-5049-7
59. Puig, M. V., Watakabe, A., Ushimaru, M., Yamamori, T., and Kawaguchi, Y. (2010). Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *J. Neurosci.* 30, 2211-2222. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3335-09.2010
60. Rice, L., and Bisdas, S. (2017). The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease - A systematic review. *Eur. J. Radiol.* 94, 16-24. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.014
61. Romano, A. G., Quinn, J. L., Li, L., Dave, K. D., Schindler, E. A., Aloyo, V. J., et al. (2010). Intrahippocampal LSD accelerates learning and desensitizes the 5-HT 2A receptor in the rabbit. *Psychopharmacology* 212, 441-448. doi: 10.1007/s00213-010-2004-7
62. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J. Psychopharmacol.* 30, 1165-1180. doi: 10.1177/0269881116675512
63. Schmid, Y., and Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology* 235, 535-545. doi: 10.1007/s00213-017-4733-3
64. Schott, B. H., Seidenbecher, C. I., Richter, S., Wüstenberg, T., Debska-Vielhaber, G., Schubert, H., et al. (2011). Genetic variation of the serotonin 2a receptor affects hippocampal novelty processing in humans. *PLoS One* 6:e15984. doi: 10.1371/journal.pone.0015984
65. Setti, S. E., Hunsberger, H. C., and Reed, M. N. (2017). Alterations in hippocampal activity and Alzheimer's disease. *Transl. Issues Psychol. Sci.* 3, 348-356. doi: 10.1037/tps0000124
66. Shahidi, S., Hashemi-Firouzi, N., Afshar, S., Asl, S. S., and Komaki, A. (2019). Protective effects of 5-ht1a receptor inhibition and 5-ht2a receptor stimulation against streptozotocin-induced apoptosis in the hippocampus. *Malays. J. Med. Sci.* 26, 40-51. doi: 10.21315/mjms2019.26.2.5
67. Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., and Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training

- modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage* 196, 207-215. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.009
68. Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., *et al.* (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr. Biol.* 26, 1043-1050. doi: 10.1016/j.cub.2016.02.010
69. UK Government Web Archive. (2020). *The National Archives. Life Tables.* Available online at: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/lifetables/historic-and-projected-data-from-the-period-and-cohort-life-tables/2012-based/stb-2012-based.html>. Accessed January 2, 2020.
70. Vaidya, V. A., Marek, G. J., Aghajanian, G. K., and Duman, R. S. (1997). 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci.* 17, 2785-2795. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-08-02785.1997
71. Van Deursen, J. A., Vuurman, E. F., Verhey, F. R., van Kranen-Mastenbroek, V. H., and Riedel, W. J. (2008). Increased EEG γ band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Neural Transm.* 115, 1301-1311. doi: 10.1007/s00702-008-0083-y
72. Verret, L., Mann, E. O., Hang, G. B., Barth, A. M., Cobos, I., Ho, K., *et al.* (2012). Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149, 708-721. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.046
73. Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., and Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 16, 357-372. doi: 10.1016/s0893-133x(96)00246-1
74. Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., and Wang, H. (2017). Enhanced γ activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 9:243. doi: 10.3389/fnagi.2017.00243
75. Weber, E. T., and Andrade, R. (2010). *Htr2a* gene and 5-HT_{2A} receptor expression in the cerebral cortex studied using genetically modified mice. *Front. Neurosci.* 4:36. doi: 10.3389/fnins.2010.00036
76. Wood, J., Kim, Y., and Moghaddam, B. (2012). Disruption of prefrontal cortex large scale neuronal activity by different classes of psychotomimetic drugs. *J. Neurosci.* 32, 3022-3031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6377-11.2012
77. Yoshida, H., Kanamaru, C., Ohtani, A., Li, F., Senzaki, K., and Shiga, T. (2011). Subtype specific roles of serotonin receptors in the spine formation of cortical neurons *in vitro*. *Neurosci. Res.* 71, 311-314. doi: 10.1016/j.neures.2011.07.1824
78. Zhang, G., Ásgeirsdóttir, H. N., Cohen, S. J., Munchow, A. H., Barrera, M. P., and Stackman, R. W. Jr. (2013). Stimulation of serotonin 2A receptors facilitates consolidation and extinction of fear memory in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 64, 403-413. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.007
79. Zhang, G., and Stackman, R. W. Jr. (2015). The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Front. Pharmacol.* 6:225. doi: 10.3389/fphar.2015.00225

[tłumaczenie: cjuchu]