MIND FOUNDATION

Die Zukunft von Psychedelika in der Behandlung von Alzheimer

VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

11. Juni 2021



> *Unter den potenziellen Einsatzgebieten von Psychedelika bei neurodegenerativen Erkrankungen könnte die Neuroinflammation das vielversprechendste sein. Psychedelika-Forscherinnen sammeln immer mehr Informationen darüber, wie diese Substanzen verschiedene Entzündungsprozesse beeinflussen.*

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass psychedelische Substanzen wie LSD, Psilocybin und DMT erfolgreich zur Behandlung von affektiven Störungen wie Angstzuständen und Depressionen eingesetzt werden können. Neben ihrem psychologischen Nutzen, haben jüngste Einblicke in die physiologischen Wirkmechanismen dieser Substanzen, einschließlich positiver Effekte auf Neuroinflammation und Neuroplastizität, eine neue Welle der Psychedelika-Forschung ausgelöst. ForscherInnen untersuchen nun, ob psychedelische Therapien breiter eingesetzt werden können, nicht nur zur Behandlung affektiver Störungen, sondern auch zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie Demenz und Alzheimer.

Werden Psychedelika eine hoffnungsvollere Ära für PatientInnen mit neurodegenerativen Erkrankungen einleiten? Es gibt derzeit nur zwei laufende Studien, die den Einsatz von Psychedelika zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit erforschen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über ihre wissenschaftlichen Hintergründe.

Alzheimer: Die Krankheit und verfügbare Behandlungen

Mit über 30 Millionen Fällen weltweit ist die Alzheimer-Krankheit (AD) eine der Hauptursachen für die Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit. Die Krankheit verursacht Zell- und Konnektivitätsverluste im Gehirn. Mit dem Krankheitsverlauf verschlechtern sich stetig wichtige geistige Fähigkeiten, wie die Funktion des Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit, sowie die Planung und Selbstkontrolle.1 Die Ursachen von Alzheimer

sind komplex und vielfältig. Obgleich festgestellt werden konnte, dass bestimmte genetische Varianten mit der Krankheit korrelieren, können diese nicht alle Fälle der Krankheit in der Bevölkerung erklären. Neben Mutationen wurden auch Aspekte des Lebensstils wie eine von industriell verarbeiteten Lebensmitteln geprägten Ernährung, körperliche Inaktivität, Rauchen und Alkoholkonsum sowie soziale Isolation als Risikofaktoren identifiziert.2

Alzheimer wird ursächlich mit der pathologischen Aggregation verschiedener Proteine in Verbindung gebracht, die zwischen Nervenzellen zu Plaques verklumpen (ß-Amyloid- oder Aß-Protein) oder sich in der Zelle selbst zu Fasern, sogenannten "Neurofibrillenbündeln", verdrehen (Tau-Protein). Besonders ausgeprägt ist die abnorme Ablagerung dieser Proteine im Hippocampus (einem der wichtigsten Gedächtniszentren des Gehirns) sowie im Kortex und im basalen Vorderhirn.3 Wie genau diese Moleküle neurodegenerative Prozesse fördern, ist jedoch noch nicht endgültig geklärt. Bisher lässt sich sagen, dass übermäßige Plaques und Neurofibrillenbündel den Zelltod vorantreiben können, indem sie grundlegende Zellfunktionen wie die Stressreaktion oder den Nährstofftransport stören.4,5

Die cholinerge Hypothese – die Idee, dass Alzheimer durch eine Störung der neuronalen Signalübertragung über den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) verursacht wird – ist seit langem das vorherrschende Paradigma bei der Entwicklung von Alzheimer Behandlungen.3 Tatsächlich produzieren nämlich die Gehirnzellen von Alzheimer PatientInnen weniger von diesem Neurotransmitter und dies führt dazu, dass cholinerge (ACh-haltige) Neuronen absterben.6 Die meisten klinisch zugelassenen Medikamente wirken, indem sie den Abbau von ACh stoppen, und obwohl sie nachweislich die kognitiven Funktionen verbessern, können sie den Krankheitsverlauf nicht vollständig aufhalten.6,7

Die cholinerge Hypothese geht nicht auf die zugrundeliegenden Ursachen der Alzheimer-Krankheit ein – Aß-Plaques oder Neurofibrillenbündel aus Tau-Protein. Es gibt derzeit keine zugelassenen Medikamente, die auf diese Strukturen abzielen, obwohl sich viele in klinischen Studien befinden oder geprüft werden.7 WissenschaftlerInnen erforschen jedoch auch andere Möglichkeiten: Viele konzentrieren sich jetzt auf die Behandlung chronischer Neuroinflammation (Entzündung von Nervengewebe) und zellulären Stresses.8

Die Entzündungshypothese bei Alzheimer

Eine inzwischen populär gewordene Betrachtungsweise von Alzeimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder Multipler Sklerose ist, dass diese durch chronische Entzündungen vorangetrieben werden. Im letzten Jahrzehnt wurde deutlich, dass die Gehirne von Alzheimer-PatientInnen anhaltende Entzündungsreaktionen aufzeigen.9 Die Hauptakteure dieser Reaktion sind Mikroglia – die mobilen "Reinigungszellen" des Gehirns, welche ständig nach Anzeichen von geschädigten Zellen, Infektionserregern oder auch Plaques, wie sie von Aß gebildet werden, suchen. Wenn sie auf solche Bedrohungen stoßen, beseitigen sie diese, indem sie sie aufnehmen und abbauen. Neben dem "fressen" von solchen entzündungsfördernden Objekten, scheiden sie auch viele verschiedene Chemikalien aus, die als Entzündungssignale für den Rest des Immunsystems dienen und mehr Reinigungszellen anlocken.

Entzündungen im Gehirn verschlimmern praktisch jeden Aspekt von Alzheimer, einschließlich der Krankheitsentwicklung.9 Einige der von den Mikroglia abgesonderten Moleküle verursachen chemische Veränderungen des Tau-Proteins und verschlimmern so sogar die Bildung von Neurofibrillenbündeln. Außerdem ist Aß untrennbar mit der Immunantwort verbunden: Im gesunden Alter trägt es zu nicht-pathologischen Entzündungsreaktionen bei und wird anschließend von Mikroglia abgebaut. Bei Alzheimer-PatientInnen wird jedoch mehr Aß produziert – möglicherweise durch bereits vorab verstärkte Entzündungen im Gehirn – und die Mikroglia sind weniger in der Lage, es zu beseitigen. Entzündungen verschlimmern auch die Symptome

und das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit: Sie beeinträchtigen das Lernen und das Gedächtnis und reduzieren die synaptische Plastizität (die Fähigkeit der Neuronen, ihre Verbindungen zu modifizieren).10

Die Rolle von Serotonin bei Alzheimer

Die Alzheimer-Forschung hat sich hauptsächlich auf die Rolle des Acetylcholin-Systems konzentriert, da ein Großteil des Krankheitsverlaufs auf den Verlust der Acetylcholin-Signalübertragung und das Absterben cholinerger Neuronen zurückgeführt werden kann. Aber spielen auch andere Neurotransmitter eine Rolle?

Es wird nun immer deutlicher, dass Veränderungen in der Signalübertragung durch Serotonin die cholinergen Defizite beim Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit verschlimmern könnten.8 Serotonin ist einer der am häufigsten vorkommenden Neurotransmitter im Gehirn und wird von Neuronen ausgeschüttet, die in der Hirnrinde und im Hippocampus nah an cholinergen Neuronen gefunden werden. Dort, so nimmt man an, regulieren sie die Funktion des jeweils anderen. Im Hirnstamm wurde bei Alzheimer-PatientInnen ein Verlust serotonerger Neuronen gefunden, was mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergeht.11 Darüber hinaus wurde gezeigt, dass SSRI-Antidepressiva, welche die Menge an verfügbarem Serotonin im Gehirn modulieren, die Symptome von Gedächtnisstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie die durch Mikroglia vermittelten Entzündungsreaktionen reduzieren.12,13

Neue Forschung hat gezeigt, dass klassische Psychedelika wie LSD und Psilocybin bei der Behandlung von Depressionen und Angstzuständen wirksam sein könnten.14 Derzeit laufen mehrere klinische Studien, die LSD und Psilocybin sowie DMT und Ayahuasca (ein DMT-haltiges Gebräu) als Behandlungen für diese und andere psychiatrische Erkrankungen untersuchen. Wie SSRIs sind Psychedelika serotonerge Medikamente, d.h. sie üben ihre Wirkung hauptsächlich durch Beeinflussung des Serotonin-Systems aus. Doch beide Medikamentenklassen bewirken im Gehirn mehr als nur eine Veränderung der serotonergen Signalübertragung. Umfangreiche Untersuchungen in Zellkulturen und in Tieren haben gezeigt, dass 5-HT2A-Agonisten (Substanzen, die den Serotonin-5-HT2A-Rezeptor aktivieren, wie z.B. LSD und Psilocybin) entzündungshemmende Wirkungen haben.15 Eine aktuelle Studie in Menschen hat zudem gezeigt, dass niedrige Dosen LSD den Blutplasmaspiegel von BDNF erhöhen, einem Molekül, das an der Neuroplastizität beteiligt ist.16 Bedeutet dies, dass Psychedelika bei der Behandlung von Alzheimer-Symptomen sowohl auf psychologischer als auch auf physiologischer Ebene genauso wirksam sein könnten wie SSRIs?14 Außerdem bringt eine Behandlung mit SSRIs oft negative Nebenwirkungen mit sich (chronische Müdigkeit, Gewichtszunahme und sexueller Funktionsstörungen).17 Was würde es also bedeuten, wenn es eine Gruppe von Medikamenten gäbe, die ähnlich auf das Serotonin-System wirken, aber weniger akute Nebenwirkungen haben?18

Neurodegenerative Erkrankungen: Neue Horizonte in der psychedelischen Forschung

Im letzten Jahrzehnt haben sich die Beweise dafür verdichtet, dass psychedelische Drogen positive physiologische Effekte haben können. Es dauerte nicht lange, bis die Entdeckung der entzündungshemmenden Wirkung von 5-HT2A-Agonisten15 ForscherInnen dazu inspirierte, psychedelische Verbindungen als potenzielle Medikamente gegen Neurodegeneration zu untersuchen. Stand 2021 gibt es zwei laufende Studien, die das Potenzial von Psychedelika bei Alzheimer und bei leichter kognitiver Beeinträchtigung untersuchen.

Eleusis, ein Unternehmen, das den therapeutischen Nutzen von Psychedelika erforscht, führt derzeit eine klinische Studie durch, die die Auswirkungen von niedrig dosiertem LSD (“microdosing”) bei Alzheimer-PatientInnen untersucht. Diese Studie baut auf den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen einer Phase-I-Studie auf, in der sie gezeigt haben, dass wiederholte Mikrodosierungen (an insgesamt 21 nicht aufeinanderfolgenden Tagen) bei gesunden Probanden gut vertragen werden und nur unerhebliche unerwünschte Nebenwirkungen

haben.19 Diese Ergebnisse ermöglichten Eleusis den Übergang zu Phase II, in der sie die Auswirkungen von LSD-Mikrodosierungen bei Alzheimer-PatientInnen untersuchen.

In den USA ist die Johns Hopkins University eine der Pionierinstitutionen bei der Erforschung psychedelischer Therapien für psychische Erkrankungen. Ihr Center for Psychedelic and Consciousness Research hat kürzlich eine Studie gestartet, in der untersucht wird, ob eine Psychedelika-unterstützte Therapie bei der Behandlung von Depressionen bei Menschen mit Alzheimer helfen kann – eine Störung, die häufig mit der Krankheit einhergeht und von der schätzungsweise fast 40% der Alzheimer-PatientInnen betroffen sind.1 Wenn man allerdings weiß, dass Psychedelika positive Auswirkungen auf Neuroplastizität und Neuroinflammation haben, könnten sie dann auch bei mehr als nur Depressionen helfen?

Was können Psychedelika bewirken?

Eleusis hat vor kurzem White Paper veröffentlicht, die den wissenschaftlichen Hintergrund ihrer laufenden LSD-Studie für Alzheimer erläutern. Etwa zur gleichen Zeit wurde in Frontiers in Synaptic Neuroscience eine Fachartikel veröffentlicht, in der erklärt wird, warum sich ForscherInnen für Psychedelika als Mittel zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen interessieren.20 Was ist ihr Grundgedanke? Die von beiden Forschungsgruppen vorgeschlagenen Hauptmechanismen lassen sich in drei Hauptkategorien zusammenfassen.

Psychedelika reduzieren Entzündungen im Gehirn. 5-HT2A-Rezeptor-Agonisten wirken als potente entzündungshemmende Mittel, vor allem durch die Verringerung von zellulärem Stress und die Modulation der Aktivität entzündungsfördernder Moleküle, wie z.B. denen, die von Mikroglia abgesondert werden (obwohl Forschung direkt in Bezug auf Mikroglia noch nicht durchgeführt wurde).20,21

Psychedelika könnten Neurogenese und Neuroplastizität beeinflussen. Der Verlust von Neuronen und den Verbindungen zwischen ihnen wurde mit allen Symptomen der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Es ist noch unklar, ob Psychedelika einige dieser Prozesse umkehren oder doch eher verschlimmern könnten. Einerseits hemmten in Ratten hohe Dosen von 5-HT2A-Agonisten wie Psilocybin und LSD das Wachstum neuer Neuronen im Hippocampus (dem Bereich, der für den Neuronenverlust bei Alzheimer am wichtigsten ist).22 Andererseits zeigte eine andere Rattenstudie, dass niedrige Dosen den Zelltod in dieser Hirnregion hemmen.23 Daher ist es unklar, ob der Nettoeffekt beim Menschen positiv oder negativ wäre. Abgesehen vom Neuronenwachstum wurde jedoch festgestellt, dass eine Reihe von Psychedelika die neuronale Konnektivität verbessern. Studien an im Labor gezogenen menschlichen Gehirnzellen, die mit verschiedenen psychedelischen Substanzen behandelt wurden, zeigten erhöhtes Wachstum von den Ausstülpungen der Nervenzellen, welche die Signale von anderen Neuronen empfangen (Dendriten), sowie eine erhöhte Anzahl von Verbindungsstellen mit anderen Neuronen (Synapsen).24

Können Psychedelika Lernen und Gedächtnis verbessern? Den kognitiven Verfall zu reduzieren ist eine der höchsten Prioritäten bei der Entwicklung von Interventionen für neurodegenerativen Erkrankungen. Derzeit gibt es keine Studien, die schlüssig belegen, dass 5-HT2A-Agonisten die Kognition signifikant verbessern können, obwohl die Datenlage zu diesem Thema begrenzt ist. Obwohl viele, die regelmäßig Psychedelika in niedrigen Dosen einnehmen (sogenanntes microdosing), behaupten, dass diese Praxis ihr Gedächtnis verbessere, haben Studien bisher keine Vorteile für das Gedächtnis durch LSD und Psilocybin in diesen Dosen gefunden.19,25,26 ForscherInnen weisen allerdings auf Folgendes hin: “Auch wenn diese Ergebnisse im Widerspruch zu Berichten über eine verbesserte Kognition im Zusammenhang mit Freizeitkonsum stehen, sollte beachtet werden, dass nicht alle pharmazeutischen Medikamente, die auf kognitive und verhaltensbezogene Störungen abzielen, nootrope [*kognitiv-verbessernde*] Wirkungen auf gesunde Teilnehmer haben.”19

Gehirn und Verstand bei Alzheimer

So vielversprechend Psychedelika auch sein mögen, wir kennen noch kein Medikament, das abgestorbene Neuronen nachwachsen lassen kann. Es ist unwahrscheinlich, dass psychedelische Therapien die Alzheimer heilen können und da ihre Wirkmechanismen nicht primär auf die wichtigsten Systeme der Krankheitsentwicklung von Alzheimer gerichtet sind, wird ihr physiologischer Nutzen wahrscheinlich begrenzt bleiben.

Da sie jedoch bei psychischen Erkrankungen außerordentlich vielversprechend sind, sollten sie als potenzielle Hilfsmittel bei der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und insbesondere ihrer psychologischen Komorbiditäten nicht außer Acht gelassen werden. Neurodegeneration und psychische Gesundheit könnten sogar über die Depression als Begleiterscheinung von Alzheimer hinaus miteinander verbunden sein. Zum Beispiel, hat es sich gezeigt, dass Achtsamkeitstraining der psychischen Gesundheit von Alzheimer-PatientInnen im Frühstadium helfen kann, indem es Depressionen und Stress reduziert, aber auch positiv für die körperliche Gesundheit sein kann, indem es Neuroinflammation verringert.27 Viele der Vorteile von Achtsamkeit können ebenso von Psychedelika geboten werden und es wird angenommen, dass sich diese beiden Behandlungen gut ergänzen.28

Unter den potenziellen Einsatzgebieten von Psychedelika bei neurodegenerativen Erkrankungen könnte die Neuroinflammation das vielversprechendste sein. ForscherInnen gewinnen immer mehr Informationen darüber, wie diese Substanzen verschiedene Entzündungsprozesse modulieren. Mit der Zeit könnte dies WissenschaftlerInnen erlauben, das Potenzial psychedelischer Drogen in einer Vielzahl von therapeutischen Kontexten zu maximieren. Dies mag bedeuten, Dosierungen in Bezug auf Häufigkeit und Konzentration zu optimieren, aber könnte auch heißen, biochemischen Studien durchzuführen, welche andere Substanzen und Rezeptoren untersuchen.Psilocybin und LSD sind nicht die einzigen psychedelischen Substanzen.

Andere Moleküle, darunter bekannte und natürlich vorkommende wie DMT, aber auch völlig neuartige synthetische Moleküle, könnten in Zukunft eine Rolle bei der Behandlung von psychischen Störungen und neurodegenerativen Erkrankungen spielen. Zusätzlich zu den positiven Auswirkungen von DMT auf die psychische Gesundheit,29 wurden in verschiedenen Studien gezeigt, dass diese Substanz immunprotektive und entzündungshemmende Eigenschaften haben kann.30 Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass DMT möglicherweise nicht über dessen Aktivität am 5-HT2A-Rezeptor sondern durch anderen, relativ neu entdeckten Rezeptor mit dem Namen Sigma1 positiv auf das Immunsystem wirkt.

In der rasant wachsenden Welt der synthetischen psychedelischen Moleküle gibt es einige, die große Innovation bringen könnten. Laborstudien haben bereits psychedelische Moleküle mit entzündungshemmenden Eigenschaften identifiziert, die weitaus stärker sind als die von LSD.15 Anderen ist es gelungen, herauszufinden wo an den Rezeptoren die entzündungshemmende Aktivität von Psychedelika zu isolieren. So

könnten Psychedelika-ähnliche Moleküle erzeugt werden, die ihre bewusstseinsverändernden Eigenschaften verlieren, während sie ihre physiologischen Vorteile beibehalten.31 So könnten diese Substanzen in der Zukunft für ihre therapeutischen Qualitäten von Psychiatern und Neurologen gleichermaßen geschätzt werden.

Disclaimer: Dieser Blogpost wurde von Volontären übersetzt und editiert. Die Mitwirkenden repräsentieren nicht die MIND Foundation. Wenn Ihnen Fehler oder Unklarheiten auffallen, lassen Sie es uns bitte wissen – wir sind für jede Verbesserung dankbar (mailto:blog-translation@mind-foundation.org). Wenn Sie unser Projekt zur Mehrsprachigkeit unterstützen wollen, kontaktieren Sie uns bitte um der MIND Blog Translation Group beizutreten!

Referenzen

1. Scheltens, P.*et al.*Alzheimer's disease.*Lancet* 388, 505–517 (2016).
2. Rosenberg, A., Mangialasche, F., Ngandu, T., Solomon, A. & Kivipelto, M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From {FINGER} to {World-Wide} {FINGERS}.*J Prev Alzheimers Dis*7, 29–36 (2020).
3. Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R. & Ribeiro, F. M. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System.*Curr. Neuropharmacol.* 14, 101–115 (2016).
4. Kadowaki, H.*et al.*Amyloid beta induces neuronal cell death through {ROS-mediated} {ASK1} activation.-*Cell Death Differ.* 12, 19–24 (2005).
5. Feinstein, S. C. & Wilson, L. Inability of tau to properly regulate neuronal microtubule dynamics: a loss-of-function mechanism by which tau might mediate neuronal cell death. *Biochim. Biophys. Acta*1739, 268–279 (2005).
6. Martorana, A., Esposito, Z. & Koch, G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease?*CNS Neurosci. Ther.*16, 235–245 (2010).
7. Fish, P. v, Steadman, D., Bayle, E. D. & Whiting, P. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease.*Bioorg. Med. Chem. Lett.*29, 125–133 (2019).
8. Kandimalla, R. & Reddy, P. H. Therapeutics of Neurotransmitters in Alzheimer's Disease.*J. Alzheimers. Dis.* 57, 1049–1069 (2017).
9. Kinney, J. W.*et al.*Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 4, 575–590 (2018).
10. Mancini, A.*et al.*Hippocampal neuroplasticity and inflammation: relevance for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*2, 1–12 (2017).
11. Rodriguez, J. J., Noristani, H. N. & Verkhratsky, A. The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*vol. 99 15–41 (2012).
12. Ma, J.*et al.*Fluoxetine attenuates the impairment of spatial learning ability and prevents neuron loss in middle-aged {APPswe/PSEN1dE9} double transgenic Alzheimer's disease mice.*Oncotarget* 8, 27676–27692 (2017).
13. Zhang, Q.*et al.*Citalopram restores short-term memory deficit and non-cognitive behaviors in {APP/PS1} mice while halting the advance of Alzheimer's disease-like pathology.*Neuropharmacology* 131, 475–486 (2018).
14. Muttoni, S., Ardissino, M. & John, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review.*J. Affect. Disord.*258, 11–24 (2019).

15. Flanagan, T. W. & Nichols, C. D. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int. Rev. Psychiatry*30, 363–375 (2018).
16. Hutten, N. R. P. W.*et al.* Low Doses of {LSD} Acutely Increase {BDNF} Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers.*ACS Pharmacol. Transl. Sci.*(2020).
17. Cascade, E., Kalali, A. H. & Kennedy, S. H. {Real-World} Data on {SSRI} Antidepressant Side Effects.*Psychiatry* 6, 16–18 (2009).
18. Carhart-Harris, R.*et al.*Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression.*New England Journal of Medicine*384, 1402–1411 (2021).
19. Family, N.*et al.*Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide ({LSD}) in healthy older volunteers.*Psychopharmacology* 237, 841–853 (2020).
20. Vann Jones, S. A. & O'Kelly, A. Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia.*Front. Synaptic Neurosci.* 12, 34 (2020).
21. Szabo, A. Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities.*Front. Immunol.* 6, 358 (2015).
22. Catlow, B. J., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L. & Sanchez-Ramos, J. Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning.*Exp. Brain Res.* 228, 481–491 (2013).
23. Shahidi, S., Hashemi-Firouzi, N., Afshar, S., Asl, S. S. & Komaki, A. 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 (2019).
24. Ly, C.*et al.*Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity.*Cell Rep* .23, 3170–3182 (2018).
25. Hutten, N. R. P. W.*et al.*Mood and cognition after administration of low {LSD} doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*(2020).
26. Szigeti, B.*et al.*Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing.*Elife* 10, (2021).
27. Larouche, E., Hudon, C. & Goulet, S. Potential benefits of mindfulness-based interventions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an interdisciplinary perspective.*Behav. Brain Res* .276, 199–212 (2015).
28. Heuschkel, K. & Kuypers, K. P. C. Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review.*Front. Psychiatry* 11, 224 (2020).
29. Palhano-Fontes, F.*et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial.*Psychol. Med.* 49, 655–663 (2019).
30. Szabo, A., Kovacs, A., Frecska, E. & Rajnavolgyi, E. Psychedelic {N,N-dimethyltryptamine} and {5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine} modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells.*PLoS One* 9, e106533 (2014).
31. Flanagan, T. W.*et al.*{Structure–Activity} Relationship Analysis of Psychedelics in a Rat Model of Asthma Reveals the {Anti-Inflammatory} Pharmacophore.*ACS Pharmacol. Transl. Sci.* (2020).