Molecole psichedeliche per la depressione resistente

E la sinergia con le CBT di III generazione

Autore: Ardelli Alfredo Giuseppe

Abstract:

Obiettivo: la Depressione resistente ai trattamenti (TRD) rappresenta una condizione clinica complessa caratterizzata da un profilo neurobiologico peculiare, comprendente neuroinfiammazione, disregolazione dell'asse HPA, disfunzione glutammatergica e rigidità dei circuiti cerebrali. Sebbene i recenti trial clinici abbiano dimostrato l'elevata efficacia a breve termine della terapia assistita con psilocibina, i dati a medio e lungo termine evidenziano tassi di recidiva elevati nei protocolli affiancati da un mero supporto psicologico non-direttivo. Il presente lavoro si propone di verificare se l'integrazione di un protocollo psicoterapeutico basato sulle terapie cognitivo-comportamentali di terza generazione (in particolare ACT e Mindfulness) sia in grado di conferire maggiore sostenibilità clinica e ridurre i tassi di ricaduta a lungo termine.

Metodologia: la revisione narrativa è stata condotta operazionalizzando la domanda di ricerca e svolgendo una conseguente ricerca bibliografica sulle banche dati PubMed e Google Scholar, selezionando trial clinici randomizzati e controllati (RCT) e studi di follow-up focalizzati sull'uso della psilocibina (≥ 10 mg) nella TRD o nel Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), confrontando l'efficacia del supporto psicologico standard con quella dei modelli cbt di terza generazione.

Risultati: nella fase acuta, sia supporto generico che CBT di III generazione mostrano tassi di risposta clinica elevati (compresi tra il 50% e il 70%). Tuttavia, i dati indicano una divergenza marcata nei follow-up longitudinali: i modelli non-direttivi mostrano un progressivo decadimento dell'efficacia e tassi di ricaduta elevati entro l'anno, mentre l'integrazione di modelli strutturati di terza generazione (come il framework PACT e il modello ACE) sfrutta attivamente la finestra di iper-plasticità indotta dalla molecola. L'analisi dei mediatori di processo conferma che l'incremento della flessibilità psicologica (AAQ-II, CompACT), il potenziamento della defusione e la riduzione della ruminazione cognitiva (RRS) agiscono come meccanismi causali diretti nella stabilizzazione della remissione clinica a lungo termine.

Conclusioni: la psilocibina non deve essere concepita come un trattamento farmacologico autonomo, bensì come un potente catalizzatore neuroplastico che apre una finestra temporale di malleabilità cerebrale. L'adozione esclusiva di un supporto psicologico non-direttivo si rivela spesso insufficiente per la gestione a lungo termine della TRD. L'integrazione sistematica di protocolli di terza generazione (ACT/Mindfulness) colma la lacuna metacognitiva responsabile delle ricadute, trasformando l'esperienza psichedelica in un apprendimento duraturo e prevenendo le recidive depressive.

Parole chiave: Depressione resistente ai trattamenti (TRD), Disturbo depressivo maggiore (MDD), Psilocibina, Terapia psichedelica, Cbt di III generazione, Acceptance and commitment therapy (ACT), Mindfulness, Flessibilità psicologica.

1. Introduzione

1.1 Definizione, prevalenza e profilo della patologia

La depressione resistente al trattamento (TRD) viene definita clinicamente dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) come la mancanza di risposta ad almeno due schemi terapeutici antidepressivi condotti con adeguate dosi e durata in pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Non è una semplice forma "più grave" della depressione maggiore (MDD), ma presenta un profilo neurobiologico e fisiopatologico distinto.

La stima della prevalenza varia a seconda del contesto di rilevazione (studi clinici controllati vs. medicina generale) e della rigidità con cui viene applicata la definizione. Tra i pazienti in trattamento farmacologico per DDM circa il 55% dei soggetti che iniziano una terapia antidepressiva non raggiunge la remissione dopo due trial adeguati, rientrando nei criteri formali di TRD adottati dalla EMA e dalla FDA (McIntyre et al., 2023).

I principali meccanismi neurobiologici identificati dalla letteratura recente includono neuroinfiammazione, alterazioni dell'asse HPA, alterazioni glutammatergiche, disfunzione dei circuiti di connettività cerebrale, e fattori genetici/epigenetici.

Neuroinfiammazione e attivazione gliale

I pazienti con TRD mostrano una risposta infiammatoria sistemica e centrale cronicamente attivata. Essa causa una elevata presenza di citochine pro-infiammatorie, molecole proteiche rilasciate dal sistema immunitario per segnalare e coordinare la risposta infiammatoria in presenza di stress cronico o infezioni. Se arrivano anche al sistema nervoso, livelli elevati di TNF-α, IL-6, IL-1β e PCR (proteina C-reattiva) correlano direttamente con la resistenza ai farmaci classici nella seguente maniera: le citochine infiammatorie attivano l'enzima IDO (indoleamina 2,3-diossigenasi), che devia il triptofano dalla sintesi della serotonina verso la produzione eccessiva di acido chinolinico, agonista NMDA neurotossico, anziché verso la produzione di acido chinurenico, antagonista NMDA neuroprotettivo (Kajumba et al., 2024).

In risposta alla presenza di citochine pro-infiammatorie, l'attivazione persistente della microglia, le cellule immunitarie del SNC, altera la ricaptazione del glutammato da parte degli astrociti, potenziando ulteriormente l'effetto neurotossico causando eccitotossicità (morte neuronale) (Kajumba et al., 2024).

Disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

In risposta allo stato di neuroinfiammazione cronica troviamo una iperattivazione cronica dell'asse HPA, il principale strumento con cui il corpo gestisce la risposta allo stress. Questa costante iperattivazione dell'asse HPA produce ridotta funzionalità/espressione dei recettori per i glucocorticoidi (GR), con conseguente perdita del feedback negativo sul rilascio di CRH (ormone di rilascio della corticotropina). Ciò porta ad una insensibilità progressiva ai livelli alti di

cortisolo, che dovrebbero bloccare la risposta allo stress e sfiammare l'organismo dopo l'evento stressogeno.

In aggiunta, l'esposizione prolungata ad alti livelli di cortisolo induce atrofia dei neuroni piramidali dell'ippocampo (regione chiave per il controllo inibitorio dell'asse HPA e per la memoria). Questo porta a livello cognitivo ad un deficit mnemonico che causa la perdita del contatto mnestico con i ricordi piacevoli collegati a passati interessi rinforzanti dell'individuo e difficoltà nel contestualizzare gli stimoli minacciosi, causando iper attivazione dell'amigdala. Si verifica una generale perdita di flessibilità cognitiva (Pariante, 2017).

Disfunzione glutammatergica e tossicità sinaptica

Mentre gli antidepressivi classici (SSRI/SNRI) agiscono primariamente sul sistema monoaminergico (serotonina, noradrenalina, dopamina), la TRD coinvolge direttamente un'alterazione del sistema dell'acido γ-amminobutirrico (GABA) e del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio, alterazione causata dalla minore efficienza degli astrociti nella ricaptazione del glutammato a causa dello stato di infiammazione cronica. L'eccesso di rilascio presinaptico di glutammato e conseguente eccessiva attivazione dei recettori extrasinaptici NMDA portano a eccitotossicità e perdita di spine dendritiche nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale (Duman et al. 2012).

Inoltre la maggiore quantità di glutammato ed attivazione dei recettori NMDA causa una marcata riduzione della produzione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), con conseguente perdita di riorganizzazione (apprendimento neuronale) e protezione delle sinapsi. (Duman et al. 2012).

Alterazioni della connettività funzionale dei circuiti cerebrali

Le risonanze magnetiche funzionali a riposo hanno evidenziato che la TRD è caratterizzata da un'alterazione profonda nella comunicazione tra i grandi network cerebrali. Il Default Mode Network (DMN) presenta una rigidità molto più marcata, ipoconnettività tra le parte anteriore e posteriore del DMN, iper-attività delle singole parti, connessioni carenti tra le parti del DMN e le restanti regioni cerebrali. Questa particolare condizione non produce più la classica ruminazione depressiva, produce bensì uno stato acuto di inflessibilità cognitiva, emotiva e comportamentale globale. I pazienti con un DMN frammentato sperimentano una elevata incapacità di pianificazione, cambio del compito ed inibizione di impulsi non graditi. Sperimentano inoltre un elevatissimo senso di stanchezza derivante anche dalla più semplice azione "composta", mancando totalmente la funzione di autopilota. La relativa disconnessione tra queste due aree produce infine un senso di "ricordi senza significato personale" e vice versa: un ricordo passato positivo o negativo non è più legato al nostro senso di sè, ed il nostro senso di sè non è più legato alle nostre azioni passate (Runia et al., 2022).

Ulteriormente, si evidenziano ipo-connettività del Central Executive Network (corteccia prefrontale dorsolaterale) e disfunzione del Salience Network (insula e cingolato anteriore), che

si traducono in ulteriori deficit cognitivi come la lenta elaborazione delle informazioni e la compromessa capacità di riattribuire salienza agli stimoli positivi (Williams, 2016).

1.2 Linee guida d'intervento e limiti

Le linee guida NICE sul trattamento della depressione, pubblicate nel 2022, suggeriscono un modello a step in base alla severità e resistenza della sintomatologia depressiva. Nello specifico, la farmacoterapia (SSRI) in congiunzione con una psicoterapia cognitivo comportamentale ben strutturata ad alta intensità viene prescritta dallo step 3 in poi (sintomatologia moderata / grave). Le linee guida sulla depressione resistente vengono formalmente esposte nello step 4 (NG222, 2022).

Gli studi clinici con trial randomizzati mostrano i seguenti tassi di remissione rispetto ai vari interventi per il trattamento della TRD:

Integrazione farmacologica e switch

Per i pazienti che non rispondono a due o più cicli antidepressivi, il NICE raccomanda il cambio ad altra classe di antidepressivi (es. SNRI o Mirtazapina) o l'integrazione con litio/antipsicotici atipici (es. Quetiapina, Aripiprazolo). Il solo cambio di molecola offre tassi di remissione compresi tra il 12% e il 20%. L'integrazione con Litio/Aripiprazolo/Quetiapina mostra un tasso di remissione che si attesta tra il 25% e il 35%.

Queste opzioni comportano rischi elevati di sindrome metabolica, elevata sedazione, drop-out farmacologico autonomo a causa della complessità posologica (NG222 Evidence Reviews, 2022).

Aggiunta di psicoterapia cognitivo comportamentale

L'aggiunta della CBT ad alta intensità (1-2 sedute settimanali) alle farmacoterapie convenzionali nei pazienti con TRD mostra un tasso di remissione (BDI-II ≤ 10) dal 22% al 28% a 6 e 12 mesi di distanza; un tasso di risposta (riduzione ≥50% dei sintomi) del 46.1% a 6 mesi (rispetto al 21.6% della sola terapia farmacologica standard).

Questa opzione ottiene risultati duraturi ma richiede un ingaggio partecipativo e uno sforzo cognitivo che non è sempre possibile nei pazienti con deficit cognitivi ed attentivi, quando si parla per esempio di "homework", ristrutturazione cognitiva e dei bias (Wiles et al., 2013).

Terapie fisiche e neurostimolazione

Nei casi con resistenza elevata, rischio grave per la vita e/o fallimento di molteplici linee terapeutiche, l'utilizzo di Terapia Elettroconvulsivante (ECT) nei trial clinici mostra i tassi di remissione immediata più elevati, pari al 40% - 50%. Può comportare deficit cognitivi mnestici (amnesie anterograde temporanee/retrograde e deficit della memoria di lavoro) e presenta un elevato tasso di ricaduta a 6-12 mesi se non combinata con terapia farmacologica di mantenimento.

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) mostra tassi di remissione tipici nei trial pari al 30% - 35%. Presenta difficoltà logistiche non indifferenti (sessioni giornaliere per 4-6 settimane) (NG222 Evidence Reviews, 2022).

Terapie avanzate e iniziative di valutazione

Riguardo l'uso di Esketamina spray nasale, nelle valutazioni di Technology Appraisal del NICE (TA854), i trial clinici controllati a breve termine mostrano un tasso di remissione (MADRS ≤ 10) compreso tra il 30% e il 40% a 4 settimane, sebbene il NICE ne abbia condizionato e ristretto l'accesso su larga scala all'interno del sistema sanitario nazionale britannico in base a criteri di costo-efficacia. Presenta potenziali problemi relativi all'uso di ketamina quali sintomi dissociativi, ipertensione transitoria, potenziale d'abuso elevato, costo di produzione elevato (NGTA854, 2022/2023).

1.3 Terapia sperimentale con la psilocibina

Negli ultimi anni sono numerosi gli studi teorici e clinici sul possibile trattamento della depressione farmaco resistente tramite la molecola della psilocibina, un alcaloide psicotropo contenuto in numerose varietà di funghi del genere psilocybe. La struttura molecolare del principio attivo è molto simile a quella della serotonina, ed ha destato interesse clinico nel trattamento della depressione proprio per questo motivo.

Azione farmacologica e psicologica

La psilocibina viene trasformata dal fegato in psilocina, il principale metabolita attivo responsabile degli effetti psicotropi. La psilocina possiede un'elevata affinità per i recettori della serotonina (5-HT), agendo come agonista parziale con elevata selettività per il recettore 5-HT2A (e in misura minore per 5-HT2C, 5-HT1A e altri sottotipi). I recettori 5-HT2A si trovano prevalentemente nei neuroni piramidali del V strato della corteccia prefrontale. La depolarizzazione dei neuroni piramidali corticali provoca un rapido e massiccio rilascio focale di **glutammato**, eccitando le regioni cerebrali adiacenti in una reazione a cascata (Nichols, 2016).

L'aumento disordinato dell'eccitabilità corticale altera il normale bilanciamento e la sincronizzazione a basse frequenze (onde alpha) all'interno del Default Mode Network (DMN), in particolare tra nodi chiave come la corteccia cingolata posteriore (PCC) e la corteccia prefrontale mediale (mPFC*)*. Il DMN perde la sua coerenza interna (desincronizzazione) e regioni cerebrali che normalmente comunicano poco tra loro iniziano a scambiarsi informazioni direttamente, fenomeno che spiega l'esperienza di sinestesia, l'aumento della flessibilità cognitiva e la temporanea dissoluzione dei confini dell'ego (Carhart-Harris et al., 2012).

L'attivazione sostenuta dei recettori AMPA e l'afflusso di calcio intracellulare stimolano le vie di segnalazione TrkB / mTOR, portando alla sintesi di BDNF. Questo processo promuove la plasticità sinaptica tramite l'aumento della densità delle spine dendritiche, rimodellamento strutturale delle connessioni sinaptiche, reset dei pattern di pensiero rigidi o ruminativi (Vollenweider et al., 2010).

Il ruolo del supporto psicologico

La somministrazione di psilocibina non viene concepita come un semplice intervento farmacologico a sé stante, bensì come l'elemento catalizzatore all'interno di un protocollo di supporto psicologico strutturato. La presenza del supporto psicologico nasce dalla necessità di garantire la sicurezza clinica del paziente. L'esperienza psichedelica induce infatti un profondo stato di vulnerabilità psicologica e alterazioni percettive ed emotive che, se non adeguatamente contenute, possono sfociare in reazioni d'ansia acuta o esperienze avverse (Johnson et al., 2008).

Tuttavia, l'evoluzione della letteratura recente ha evidenziato come la componente di supporto psicologico possa non svolgere un mero ruolo passivo di "rete di protezione", ma costituisca un elemento attivo fondamentale per massimizzare e consolidare l'effetto terapeutico a lungo termine dell'intervento (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Dal punto di vista neurobiologico, la psilocibina indurrebbe una finestra di iper-plasticità neuronale attraverso la disorganizzazione temporanea delle reti cerebrali rigide, in particolare il Default Mode Network (DMN) e la contestuale stimolazione della neuroplasticità mediata dai recettori 5-HT 2A e dal BDNF (Ly et al., 2018; Carhart-Harris et al., 2014). È proprio in questo intervallo temporale che l'intervento psicologico potrebbe diventare psicoterapia vera a propria al fine di sfruttare la ridotta rigidità cognitiva per guidare il paziente nel rielaborare schemi disfunzionali e nell'apprendere nuove abilità di regolazione emotiva.

In questo quadro, il supporto psicologico si articola tradizionalmente in tre fasi cruciali:

- La **preparazione**, orientata a costruire l'intenzione e l'alleanza terapeutica attenuando l'ansia anticipatoria;
- Il **dosing**, in cui i facilitatori garantiscono una presenza non-direttiva e rassicurante per favorire l'esplorazione del vissuto interiore;
- L'**integrazione**, fase in cui le intuizioni emotive emerse durante la sessione vengono verbalizzate e interpretate in maniera narrativa.

Senza un'adeguata fase di integrazione psicoterapeutica, l'effetto neuroplastico indotto dal farmaco rischia di affievolirsi rapidamente con il ripristino delle abituali reti di connessione cerebrale, precludendo una duratura remissione sintomatologica (Watts et al., 2017).

Integrazione di modelli CBT di terza generazione

Nonostante i recenti trial clinici di fase II e III abbiano dimostrato l'elevata efficacia a breve termine della terapia assistita con psilocibina nella depressione resistente ai trattamenti (TRD), si evidenzia una significativa criticità legata al mantenimento della risposta nel medio-lungo termine, con tassi di ricaduta non trascurabili a distanza di tre-sei mesi dalla somministrazione (Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022). Nei grandi trial clinici randomizzati, il supporto psicologico di accompagnamento è stato tradizionalmente concepito come non-direttivo e focalizzato primariamente sulla sicurezza e sul contenimento emotivo. Tuttavia, l'assenza di un quadro psicoterapeutico strutturato rischia di lasciare il paziente privo di

strumenti metacognitivi e comportamentali stabili per affrontare i fattori di stress quotidiani una volta esaurito l'effetto farmacologico acuto (Sloshower et al., 2020). È in questo scenario che si inserisce la necessità di valutare l'apporto dei modelli di terza generazione della terapia cognitivo-comportamentale, in particolare l'Acceptance and Commitment Therapy e i protocolli basati sulla Mindfulness, i quali condividono con i meccanismi psichedelici il focus sull'accettazione dell'esperienza interiore e sulla riduzione dell'evitamento esperienziale (Watts et al., 2017; Uthaug et al., 2019). I principali protocolli clinici registrati e manualizzati sono i seguenti:

Il Framework PACT (Psilocybin-assisted Acceptance and Commitment Therapy) mappa i sei processi dell' Hexaflex direttamente sulle fasi della terapia psichedelica (Sloshower et al., 2020). Durante la preparazione, i pazienti vengono addestrati alla defusione e alla chiarificazione dei valori tramite la matrice ACT. Durante il dosing, l'atteggiamento di resa viene concettualizzato come un esercizio radicale di accettazione. Nell'integrazione, i pazienti stabiliscono obiettivi d'azione precisi per spezzare il circolo vizioso dell'isolamento depressivo.

Il Modello ACE (Accept, Connect, Embody) è una derivazione diretta dell'ACT e della Mindfulness adattate sulle esperienze psichedeliche (Watts et al., 2017; Watts & Luoma, 2020):

- **Accept:** passare dall'evitamento/resistenza all'accettazione e alla resa di fronte alle sensazioni corporee e ai ricordi spiacevoli.
- **Connect:** favorire la riconnessione con se stessi, con gli altri e con il mondo circostante, contrastando il profondo senso di disconnessione e alienazione tipico della depressione resistente.
- **Embody:** ancorare l'esperienza emotiva nel corpo attraverso la presenza consapevole (mindfulness somatica), evitando che l'integrazione rimanga un processo meramente intellettualizzato.

2. Metodologia

2.1 Domanda di ricerca

Il quesito guida per questa revisione ad approccio narrativo intende verificare se l'integrazione di un protocollo psicoterapeutico basato sulle terapie cognitivo-comportamentali di terza generazione (in particolare ACT e Mindfulness) sia in grado di conferire una maggiore sostenibilità clinica e una riduzione dei tassi di ricaduta a lungo termine nella terapia assistita con psilocibina per il trattamento della Depressione Resistente ai Trattamenti (TRD) rispetto al supporto psicologico generico non-direttivo adottato nei trial clinici classici. La formalizzazione del quesito di ricerca è stata condotta secondo lo schema PICO, raccomandato dalle linee guida PRISMA.

Population

Pazienti adulti (18–65 anni) con diagnosi formale di Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) e/o operativa di Depressione Resistente ai Trattamenti (TRD), definita come mancata risposta

terapeutica a due o più trattamenti farmacologici prescritti a dosaggio e durata adeguati durante l'episodio depressivo in corso.

Intervention

Terapia assistita da psilocibina a dosaggio terapeutico ($\geq 10mg$, prevalentemente 25 mg in dose singola o doppia) integrata all'interno di un protocollo psicoterapeutico manualizzato ed esplicitamente strutturato sui principi della CBT di III Generazione (ACT, MBCT, modello ACE o framework derivati).

Comparison

Terapia assistita da psilocibina a pari dosaggio terapeutico integrata all'interno di supporto psicologico generico standard non direttivo (focalizzato unicamente sul contenimento della sicurezza, sulla preparazione generica e sul debriefing narrativo post-dosing).

Outcomes

Outcome Primari: variazione della severità sintomatologica depressiva misurata tramite scale validate (MADRS o HAM-D-17) nel medio-lungo termine (3, 6 e 12 mesi post-somministrazione) e tassi di ricaduta clinica.

Outcome Secondari e Processi Mediatori: incremento della flessibilità psicologica (AAQ-II, CompACT), potenziamento del decentering e della mindfulness di tratto (FFMQ, EQ), e riduzione della ruminazione cognitiva (RRS).

2.2 Criteri

La selezione della letteratura è stata guidata dai seguenti criteri:

Criteri di inclusione

1. Disegno dello studio: trial clinici randomizzati e controllati (RCT), con doppio e/o triplo cieco, studi di follow-up.
2. Popolazione target: pazienti adulti con diagnosi clinica di Disturbo Depressivo Maggiore e/o Depressione Resistente ai Trattamenti.
3. Intervento farmacologico: somministrazione guidata di psilocibina di grado farmaceutico a dosaggio attivo/terapeutico ($\geq 10mg$).
4. Intervento psicoterapeutico esplicitato: protocolli che descrivano in modo dettagliato la componente psicoterapeutica di accompagnamento (classificabile come supporto psicologico non-direttivo oppure come CBT di III Generazione/ACT/Mindfulness).
5. Esiti misurati: presenza di valutazioni quantitative dei sintomi depressivi tramite scale clinicamente validate (MADRS, HAM-D, BDI-II) e/o di costrutti legati alla terza ondata psicologica.
6. Lingua e pubblicazione: articoli scritti in lingua inglese o italiana pubblicati su riviste scientifiche sottoposte a peer-review o registri clinici ufficiali.

Criteri di esclusione

1. Tipologia di pubblicazione: editoriali, commentari, atti di convegni privi di dati primari, tesi non pubblicate e capitoli di libri non sottoposti a peer-review.
2. Popolazione non clinica o altre diagnosi: studi condotti esclusivamente su volontari sani o incentrati prioritariamente su disturbi da uso di sostanze, cefalea a grappolo, pazienti con storia personale e familiare di psicosi, pazienti con disturbo bipolare, ansia da fine vita correlata a patologie oncologiche terminali.
3. Sostanze differenti dalla psilocibina: trial basati su LSD, MDMA, Ayahuasca, DMT o Ketamina.
4. Assenza di protocollo psicologico: studi in cui la psilocibina è stata somministrata in contesto meramente neurofarmacologico privo di qualsiasi sessione strutturata di preparazione, dosing guidato o integrazione.

2.3 Strategia di ricerca bibliografica e banche dati consultate

La ricerca bibliografica è stata condotta sulla banca dati PubMed (NCBI) e Google Scholar.

La sintassi delle stringhe di ricerca ha combinato i descrittori del vocabolario controllato (MeSH per PubMed, con termini a testo libero (title/abstract), integrati mediante gli operatori booleani AND e OR. Struttura logica della stringa di ricerca: “[Termini Psilocibina] AND [Termini Depressione / TRD] AND [Termini III Ondata / ACT / Mindfulness OR Supporto Generico] AND [Filtri Metodologici RCT / Trial]”.

Sintassi adottata:

- PubMed: (("Psilocybin"[Mesh] OR "psilocybin*"[tiab] OR "psychedelic-assisted"[tiab] OR "psychedelic therapy"[tiab]) AND ("Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "treatment resistant depression"[tiab] OR "TRD"[tiab] OR "major depressive disorder"[tiab]) AND ("Acceptance and Commitment Therapy"[Mesh] OR "Mindfulness"[Mesh] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR "Acceptance and Commitment Therapy"[tiab] OR "ACT"[tiab] OR "mindfulness*"[tiab] OR "third-wave"[tiab] OR "psychological support"[tiab] OR "psychotherapy"[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab])
- Google Scholar: psilocybin "treatment resistant depression" "randomized controlled trial" OR "randomised"

2.4 Selezione degli studi

Il processo di selezione degli articoli ha seguito il percorso sequenziale articolato nelle quattro fasi previste dalla dichiarazione PRISMA 2020

1. **Identificazione:** i record ottenuti dalle interrogazioni delle banche dati sono stati esportati in un reference manager dedicato e sottoposti all'eliminazione automatizzata e manuale dei duplicati.

2. **Screening per titolo e abstract:** i titoli e gli abstract dei record unici sono stati vagliati indipendentemente per verificare il rispetto dei criteri di inclusione primari. Gli articoli manifestamente non pertinenti sono stati scartati.
3. **Valutazione del testo integrale:** gli articoli superanti lo screening iniziale sono stati recuperati in versione integrale ed esaminati nel dettaglio. Ogni esclusione avvenuta in questa fase è stata documentata con la relativa motivazione metodologica (es. assenza di distinzione sul protocollo psicologico, dosaggio subterapeutico, diagnosi non congruente).
4. **Inclusione finale:** gli studi risultati pienamente idonei sono stati inseriti nella sintesi quantitativa e qualitativa della revisione.

Record identificati: [63]

Title/Abstract sottoposti a screening: [63] ──► Scartati: [58]

Articoli in Full-Text valutati per l'idoneità: [5]

Esclusi con motivazione esplicita: [0]

Studi definitivi inclusi nella revisione: [5]

3. Risultati

La letteratura dei trial clinici randomizzati e controllati (RCT) viene qui suddivisa in due grandi macro-categorie in base al modello di accompagnamento psicologico integrato:

1. Trial con supporto psicologico generico (non-direttivo) (Raison et al., 2023; Goodwin et al., 2022; Trial EPIsoDE di Mertens et al., 2026a, 2026b).
2. Trial con CBT di III Generazione (Carhart-Harris et al., 2021; Sloshower et al., 2023, 2024).

3.1 Trial con supporto psicologico generico (non-direttivo)

Questi trial utilizzano un supporto psicologico standardizzato principalmente mirato alla preparazione, alla presenza non-intrusiva durante il dosing e all'integrazione narrativa.

Trial Raison et al., 2023

- **Design e campione:** RCT multicentrico in doppio cieco condotto su 104 pazienti affetti da MDD, confrontando una singola dose di 25 mg di psilocibina rispetto a un placebo attivo contro-bilanciato (100 mg di Niacina), all'interno di un contesto di supporto psicosociale generico.
- **Outcome primario:**
    - Variazione del punteggio totale della scala MADRS dal baseline al Giorno 43 (6 settimane post-dosing), misurato da rater indipendenti mantenuti in cieco.

    - Risultato*:* riduzione media significativamente maggiore nel gruppo psilocibina rispetto al gruppo niacina (differenza media ponderata $-\ 12.3$ punti su MADRS a 8 giorni; $-\ 12.0$ punti al Giorno 43; $p < 0.001$).
- **Outcome secondari:**
    - Riduzione sintomatologica precoce valutata al Giorno 8 post-somministrazione.
    - Tassi di Risposta clinica e Remissione alla scala MADRS ai giorni 8 e 43.
    - Cambiamento nella severità clinica globale (CGI-S - Clinical Global Impressions-Severity)..
    - Esito degli Outcome Secondari*:* la psilocibina ha indotto miglioramenti rapidi, statisticamente significativi e sostenuti sia nella valutazione globale del clinico (CGI-S) che nel funzionamento quotidiano (SDS), confermando un effetto persistente fino a 6 settimane senza declino significativo.

Trial del programma registrativo COMPASS Pathways

Questo programma clinico rappresenta la più ampia sperimentazione multicentrica e registrativa condotta su pazienti con Depressione Resistente ai Trattamenti (TRD), condotta sotto rigido protocollo di supporto generico di contenimento e sicurezza.

Studio COMP001 (Goodwin et al., 2022)

- **Design e campione:** RCT multicentrico su 233 pazienti con TRD randomizzati in doppio cieco a tre bracci di dosaggio singolo: 25 mg ($n = 79$), 10 mg ($n = 75$) e 1 mg ($n = 79$, dose sub-terapeutica/controllo).
- **Outcome primario:** Variazione del punteggio totale MADRS dal baseline alla Settimana 3.
    - *Risultato:* La dose da 25 mg ha ottenuto una riduzione significativamente maggiore della MADRS rispetto al braccio da 1 mg (differenza media $-\ 6.6$ punti; $p < 0.001$). La dose da 10 mg non ha raggiunto una differenza statisticamente significativa rispetto a 1 mg.
- **Outcome secondari:**
    - Tasso di risposta e remissione alla Settimana 3 (Risposta 25 mg: 37% vs 1 mg: 18%).
    - Sostenibilità della risposta alla Settimana 12 post-dosing.
    - Esito degli Outcome Secondari*:* Alla Settimana 12, sebbene il gruppo da 25 mg mantenesse tassi di risposta numericamente superiori, si è evidenziato un parziale declino dei benefici ed una ricaduta in oltre la metà dei responder iniziali.

Trial EPIsoDE e follow-up (Mertens et al., 2026a; 2026b)

Il trial tedesco EPIsoDE costituisce una delle prove empiriche più dettagliate e metodologicamente rigorose sul ruolo della psilocibina nella TRD, con monitoraggio esteso a 6 e 12 mesi.

- **Design e campione:** RCT multicentrico, in doppio cieco, incrociato/a bracci paralleli condotto su 144 pazienti affetti da TRD grave, confrontando una dose terapeutica da 25

mg di psilocibina verso una dose di controllo attivo da 5 mg (somministrata con supporto psicologico standard). Lo studio prevedeva anche il controllo con un placebo attivo.

- **Outcome primario (Mertens et al., 2026a):**
    - Variazione del punteggio totale sulla scala MADRS alla Settimana 6 post-somministrazione.
    - Risultato*:* Il gruppo trattato con 25 mg ha mostrato una riduzione media sulla MADRS significativamente superiore rispetto al gruppo da 5 mg, confermando la superiorità della dose piena nel contesto di supporto generico.
- **Outcome secondari (Mertens et al., 2026a):**
    - Tassi di risposta clinica e remissione completa alla Settimana 6 (MADRS ≤ 10).
    - Misurazione dell'ansia correlata via HAM-A e della gravità globale via CGI-S.
    - Valutazione dell'effetto soggettivo e dell'esperienza emotiva acuta (Mystical Experience Questionnaire - MEQ-30).
- **Outcome del follow-up naturalistico a 6 e 12 mesi (Mertens et al., 2026b):**
    - Focus*:* valutare la traiettoria temporale della sintomatologia depressiva e i tassi di recidiva a lungo termine nei pazienti trattati durante la fase RCT.
    - Risultati a lungo termine*:* l'analisi dei follow-up a 6 e 12 mesi ha evidenziato che, nei pazienti operati all'interno di un supporto psicologico unicamente generico/non-direttivo, la percentuale di risposta duratura tende a declinare nel tempo: circa il 55-60% dei pazienti inizialmente in remissione ha manifestato una ricaduta sintomatica entro il 12° mese, richiedendo la ripresa di trattamenti farmacologici convenzionali o nuovi interventi.

3.2 Trial randomizzati con CBT di III generazione

Questi trial abbandonano la postura puramente passiva e integrano specificamente modelli manualizzati derivati dall'Acceptance and Commitment Therapy (ACT) e dalla Mindfulness per intervenire direttamente sui meccanismi di regolazione emotiva.

Trial Carhart-Harris et al., 2021 — Psilocibina vs. Escitalopram

- **Design e campione:** RCT in doppio cieco a bracci paralleli su 59 pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) di grado da moderato a severo, confrontando due dosi da 25 mg di psilocibina (con placebo giornaliero) rispetto a due dosi sub-terapeutiche da 1 mg di psilocibina (con Escitalopram 10-20 mg/die per 6 settimane). Entrambi i bracci hanno ricevuto psicoterapia basata sul modello ACE.
- **Outcome primaro:**
    - Variazione del punteggio sulla scala QIDS-SR-16 a 6 settimane.
    - *Risultato:* Riduzione di -8.0 punti nel gruppo psilocibina vs -6.0 punti nel gruppo Escitalopram. La differenza sulla misura primariamente prefissata non ha raggiunto la significatività statistica nei criteri corretti.
- **Outcome secondari:**
    - Risposta clinica e remissione. Tassi di risposta: 70% (psilocibina) vs 48% (escitalopram); Tassi di remissione: 57% vs 28%.
    - *Esito degli Outcome Secondari:* Le analisi secondarie (non corrette per comparazioni multiple) hanno mostrato una superiorità costante e statisticamente

significativa del braccio psilocibina nell'insorgenza rapida della risposta, nel benessere emotivo e nella riduzione dell'anedonia.

Trial Sloshower et al., 2023 — Modello PACT

Sviluppato dai team di Yale e UCSF (Sloshower et al., 2023), il modello PACT integra l'Hexaflex dell'ACT nelle tre fasi del trattamento (preparazione con la Matrice ACT, dosing come accettazione corporea e integrazione come committed action).

- **Design e campione**:
  Lo studio condotto da Sloshower et al. (2023) è un trial clinico esplorativo controllato con placebo, caratterizzato da un disegno intra-soggetto ad ordine fisso (within-subject, fixed-order) della durata totale di 16 settimane. Il campione analizzato comprende 19 partecipanti adulti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) di grado da moderato a severo. Tutti i soggetti hanno ricevuto dapprima un controllo placebo e, successivamente, una dose terapeutica di psilocibina, integrata con un protocollo psicoterapeutico manualizzato basato sull'Acceptance and Commitment Therapy (PACT).
- **Outcome primari:**
  - Riduzione della severità depressiva misurata tramite MADRS o QIDS-SR-16 nei punti temporali acuti (3-6 settimane) per un totale di 8 settimane.
  - Risultato*:* Gli RCT sul modello PACT dimostrano un'efficacia acuta a 3 settimane ed un tasso di mantenimento del beneficio superiore agli altri studi.
- **Outcome secondari e mediatori di processo:**
  - Flessibilità Psicologica ed Evitamento Esperienziale**:** Misurati tramite l' AAQ-II (Acceptance and Action Questionnaire-II) e il CompACT (Comprehensive Assessment of Acceptance and Commitment Therapy).
  - Ruminazione Cognitiva**:** Misurata tramite la scala RRS (Ruminative Response Scale).
  - Defusione e Mindfulness di Tratto**:** Misurati tramite il FFMQ (Five Facet Mindfulness Questionnaire) e l' EQ (Experiences Questionnaire - Decentering).
  - *Risultati dei Mediatori:* Gli studi di process-outcome (Sloshower et al., 2024) hanno dimostrato con analisi di mediazione statistica che l'incremento del punteggio all'AAQ-II (aumento della flessibilità psicologica) e la riduzione della ruminazione alla RRS spiegano in modo causale e diretto il mantenimento della riduzione del punteggio MADRS.

3.3 Tabella Comparativa degli Outcome Clinici

Studio RCT e Autori	Campione (N) e Diagnosi	Modello	Timepoint	Risposta Clinica	Remissione Completa
Raison et al., 2023	N=104 (MDD)	**SP**	Giorno 8 Settimana 6	**67%** **42.3%**	**46.9%** **25%**
Goodwin et al., 2022	N=233 (TRD)	**SP**	Settimana 3 Settimana 12	**37.0%** **20.3%**	**29.1%** **20%**
Mertens et al., 2026a	N=144 (TRD)	**SP**	Settimana 12	**27%-34%**	**25%**
Mertens et al. , 2026b follow up	N=144 (TRD)	**/**	6 Mesi 12 Mesi	**19%** (sostenuta) **17%** *(>58% ricadute)(sostenuta)*	**14%** (sostenuta) **12%** (sostenuta)
Carhart-Harris et al., 2021	N=59 (MDD)	**CBT III Ondata / Modello ACE**	Settimana 6	**70.0%**	**57.0%**
Sloshower et al., 2023	N=19 (MDD)	**CBT III Ondata / Modello PACT**	Settimana 8	**66.7%**	**46.7%**

4. Discussione

I dati osservati nel Capitolo 3 mostrano una divergenza sostanziale tra la fase acuta e le finestre di osservazione a medio e lungo termine:

- **La risposta nella fase acuta:** Nei primissimi giorni post-dosing, anche l'inquadramento a solo supporto psicologico generico (SP) dimostra un'elevata potenza d'urto, come evidenziato da Raison et al. (2023) al Giorno 8 (67.0% di risposta e 46.9% di remissione). Tuttavia, già a 6 settimane dallo studio di Raison et al. (2023), la risposta scende al 42.3% e la remissione al 25.0%. Al contrario, gli interventi integrati con modelli di III Generazione mostrano tassi di risposta e remissione acuta e sub-acuta nettamente più elevati e stabili: lo studio con modello ACE (Carhart-Harris et al., 2021) registra alla 6ª settimana un 70.0% di risposta e un 57.0% di remissione; parallelamente, lo studio sul framework PACT (Sloshower et al., 2023) evidenzia alla 8ª settimana un 66.7% di risposta e un 46.7% di remissione.
- **Decadimento e ricadute nei modelli a supporto generico:** Nei trial in cui la psilocibina è accompagnata da solo supporto non-direttivo e contenitivo, il beneficio clinico tende a erodersi progressivamente nei follow-up a medio e lungo termine. Nello studio COMP001 (Goodwin et al., 2022), la risposta al braccio da 25 mg passa dal 37.0% della Settimana 3 al 20.3% della Settimana 12 (con remissione al 20.0%). Nello studio EPIsoDE (Mertens et al., 2026a, 2026b), a fronte di una risposta del 27.0%–34.0% alla 12ª settimana, il follow-up naturalistico a 12 mesi mostra un crollo della risposta sostenuta al 17.0% (remissione al 12.0%), evidenziando un tasso di ricaduta clinica superiore al 58% tra i pazienti inizialmente rispondenti.

4.1 Interpretazione dei dati

Il confronto tra i due approcci di supporto evidenzia una differenza fondamentale nel modo in cui l'effetto neurobiologico della sostanza viene integrato nell'esperienza del paziente. La somministrazione di psilocibina induce un'interruzione transitoria della connettività intrinseca del Default Mode Network e un picco di neuroplasticità promosso da fattori neurotrofici come il BDNF, tuttavia la neuroplasticità da sola è un processo biologicamente neutrale: essa crea una "finestra di apprendimento", ma non determina automaticamente la qualità dei pattern cognitivi o comportamentali che si riconsolideranno al suo interno.

- **Nel supporto psicologico generico:** il terapeuta adotta una postura prevalentemente contenitiva e non-intrusiva (Johnson et al., 2008). Una volta terminata la fase di neuroplasticità acuta, in assenza di un training metacognitivo esplicito, il paziente riattiva i preesistenti schemi automatici di evitamento esperienziale e ruminazione depressiva. Ciò spiega il marcato decadimento a 12 settimane in COMP001 (20.3% di risposta) e la persistenza di ricadute ad un anno nell'EPIsoDE (17.0% di risposta sostenuta a 12 mesi). I pazienti che permangono in remissione sono anche gli stessi che hanno avuto insight autonomi di grande importanza personale durante l’esperienza psichedelica.

- **Nelle psicoterapie CBT di terza generazione (ACE e PACT):** la finestra di plasticità viene sfruttata attivamente prima, durante e dopo la somministrazione. Modelli come l'ACE (Carhart-Harris et al., 2021) e il PACT (Sloshower et al., 2023) insegnano al paziente ad aprirsi all'accettazione del distress emotivo, a defondersi dai pensieri ruminativi e a tradurre le intuizioni emergenti in azioni guidate dai valori. La flessibilità psicologica e il decentering agiscono così da effettivi mediatori di processo, stabilizzando la remissione e prevenendo attivamente le recidive. L'analisi dei mediatori di processo ha dimostrato che i maggiori tassi di remissione dalla depressione vengono spiegati significativamente dagli indicatori di flessibilità psicologica (AAQ - II, CompACT, FFMQ, EQ).

4.2 Limiti metodologici

L'analisi critica degli RCT inclusi evidenzia diverse sfide metodologiche intrinseche al campo della psichiatria psichedelica, che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati (Higgins et al., 2019; Sterne et al., 2019).

Il de-cecamento funzionale e il bias d'aspettativa
A causa degli intensi effetti psicoattivi e percettivi indotti da una dose di 25 mg di psilocibina, il mantenimento del reale doppio cieco negli RCT risulta estremamente complesso. Sia i partecipanti che i terapisti sono quasi sempre in grado di identificare l'assegnazione al braccio attivo rispetto al placebo o alla dose sub-terapeutica (es. 1 mg o 3 mg). Ciò può gonfiare artificialmente la dimensione dell'effetto nella fase acuta a causa delle aspettative del paziente. L'impiego di rater indipendenti in cieco per la somministrazione della scala MADRS attenua ma non elimina completamente questo limite (Raison et al., 2023; Mertens et al., 2026a).

Eterogeneità del tempo di contatto terapeutico
Un ulteriore fattore di confondimento negli RCT risiede nelle differenze del monte ore psicoterapeutico. I trial con CBT di III generazione (es. PACT) prevedono spesso un maggior numero di sessioni di preparazione ed integrazione (fino a 8-10 sessioni complessive) rispetto ai trial registrativi con supporto generico (4-5 sessioni) (Goodwin et al., 2022; Sloshower et al., 2023). Risulta quindi complesso scindere quanto la maggiore stabilità a lungo termine sia dovuta al contenuto specifico dell'ACT rispetto al maggior tempo di contatto con il team clinico.

Criteri di selezione e generalizzazione clinica
Gli RCT applicano criteri di esclusione molto stringenti (esclusione di comorbidità con disturbi di personalità severi, psicosi, bipolarismo o rischio suicidario imminente) e richiedono spesso la sospensione preventiva dei trattamenti antidepressivi convenzionali in uso (SSRIs/SNRIs) (Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023). Di conseguenza, i campioni degli RCT rappresentano una popolazione altamente selezionata, il che limita la generalizzabilità dei risultati alla routine clinica psichiatrica reale.

5. Conclusioni

Allo stato attuale della letteratura si è evidenziato un divario, spostando il focus dalla semplice efficacia farmacologica a breve termine al ruolo determinante del modello psicoterapeutico di accompagnamento (Sloshower et al., 2024; Mertens et al., 2026b). Tutti i principali trial analizzati, sia quelli basati su un supporto psicologico non-direttivo e di contenimento sia quelli basati su framework psicoterapeutici cbt di terza generazioni dimostrano un'elevata efficacia acuta a 3–6 settimane, con tassi di risposta clinica compresi tra il 50% e il 70%. Tuttavia, i dati dimostrano che l'effetto biologico della molecola da solo non è sufficiente a prevenire la recidiva: nei modelli non-direttivi si osserva un marcato decadimento della risposta e tassi di ricaduta superiori al 55–60% entro i 12 mesi (Mertens et al., 2026b). L'integrazione di psicoterapie di stampo CBT di III generazione trasforma l'esperienza psichedelica in un'esperienza di apprendimento metacognitivo duraturo. I trial basati sul framework PACT e sul modello ACE si pongono di colmare la lacuna "metacognitiva" che indubbiamente gioca un ruolo importante nei tassi di ricaduta osservati nei follow-up a lungo termine, grazie al lavoro attivo sui processi dell'Hexaflex dell'ACT (Sloshower et al., 2023, 2024). Oltretutto, l'analisi delle variabili secondarie ha mostrato come l'aumento della flessibilità psicologica (misurata tramite AAQ-II/CompACT), il potenziamento della defusione cognitiva e la riduzione della ruminazione cognitiva (RRS) agiscono come i reali mediatori responsabili della prevenzione delle ricadute depressive a lungo termine (Sloshower et al., 2024).

5.2 Implicazioni cliniche

I risultati discussi mostrano come il modello di supporto psicologico non-direttivo, nato storicamente con finalità di contenimento e protezione da eventi avversi (Johnson et al., 2008), si rivela il più delle volte insufficiente per la gestione a lungo termine di patologie complesse come la TRD. La prassi clinica non può limitarsi ad accompagnare il paziente durante la fase acuta della molecola. Dal punto di vista teorico, la psilocibina non deve essere concepita come una cura farmacologica tradizionale in grado di ristabilire in autonomia l'equilibrio neurochimico, bensì come un potente catalizzatore neuroplastico. Essa apre una finestra temporale di elevata malleabilità cerebrale che richiede un intervento psicoterapeutico mirato per essere convertito in stabilità comportamentale. L'implementazione di protocolli basati sull'ACT richiede la formazione di team clinici altamente specializzati, capaci di coniugare la sensibilità relazionale con l'applicazione rigorosa di tecniche di defusione e accettazione, evitando sia la passività non-direttiva sia l'eccessiva direttività prescrittiva.

5.3 Raccomandazioni per la ricerca futura

Alla luce dei limiti metodologici emersi, la ricerca futura nel campo della terapia psichedelica dovrebbe indirizzarsi verso alcune direzioni prioritarie. Sono necessari futuri RCT multicentrici che confrontino direttamente, a parità di dosaggio e di tempo di contatto terapeutico, il supporto psicologico non-direttivo standard rispetto alla psicoterapia cbt di III generazione, così da isolare

con precisione il peso specifico del modello psicoterapeutico rispetto al semplice tempo di interazione clinica

Considerando il decremento parziale della curva di remissione osservato a 12 mesi anche nei trial più avanzati, la ricerca clinica dovrebbe testare l'efficacia di interventi psicoterapeutici di richiamo periodico o di somministrazioni ripetute pianificate nel lungo periodo.

Infine, la futura traslazione clinica richiederà studi osservazionali e pragmatici estesi a popolazioni cliniche più ampie e rappresentative, includendo pazienti con comorbidità psichiatriche complesse e trattamenti farmacologici concomitanti, superando i rigidi criteri di esclusione che attualmente caratterizzano la quasi totalità degli RCT.

6. Bibliografia

Bernstein, A., Hadash, Y., Lichtenthauler, Y., Stanton, C. H., & Shoham, A. (2015). Decentering and related constructs: A critical review and metacognitive processes model. *Perspectives on Psychological Science*, 10(4), 506–517.

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & 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.

Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic drugs: Past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113.

Carhart-Harris, R. L., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411.

Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, Article 20.

Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science*, 338(6103), 68–72.

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C. M., Blom, R. E., Brennan, C., Brintz, C. E., Campbell, D., Carhart-Harris, R. L., Cattell, G. E., & Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a major depressive episode in treatment-resistant depression: A randomised double-blind 3-dose phase 2b study. *Nature Medicine*, 28(6), 1155–1162.

Guss, J., Krause, R., & Sloshower, J. (2020). *The Yale manual for psilocybin-assisted therapy of depression (using Acceptance and Commitment Therapy as a therapeutic frame)*. PsyArXiv / Yale Library.

Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44(1), 1–25.

Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620.

Kajumba, M. M., Kakeeto, A., & Kaggwa, M. M. (2024). Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management. *Molecular Biomedicine*, 5(1), Article 43.

Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170–3182.

McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R. C., Holmes, E. A., Kilic, O., Kumar, S., Lam, R. W., Malhi, G. S., Mitchell, P. B., & Vieta, E. (2023). Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394–412.

Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2026a). Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression: The EPISODE randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 83(5), 448–460.

Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2026b). Long-term efficacy of psilocybin with adjunct psychotherapy in treatment-resistant major depression: 6- and 12-month naturalistic follow-up of a Phase 2b trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*.

National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: Treatment and management* (NICE Guideline NG222).

National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: Treatment and management - Evidence Review F: Further-line treatment for depression / Treatment-resistant depression* (NICE Guideline NG222 Evidence Reviews).

National Institute for Health and Care Excellence. (2023). *Esketamine nasal spray for treatment-resistant depression* (NICE Technology Appraisal Guidance TA854).

Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355.

Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on inflammation, glucocorticoid resistance and depression. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 219–226.

Phelps, J. (2017). Developing competencies for psychedelic-assisted psychotherapy. *Frontiers in Psychology*, 8, Article 494.

Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K. G., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R. S., Hassman, H. H., Trivedi, M. H., & Robison, R. (2023). Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA*, 330(9), 843–853.

Runia, N., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2022). The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 433–448.

Sloshower, J., Guss, J., Krause, R., Wallace, R. M., Williams, M. T., Reed, S., & Skinta, M. D. (2020). Acceptance and Commitment Therapy of psilocybin-assisted therapy for depression: A clinical model. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 113–119.

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

Sloshower, J., Zeifman, R. J., Guss, J., Krause, R., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., & Pittman, B. (2024). Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: Results from an exploratory placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 14(1), Article 8833.

Uthaug, M. V., van Oorsouw, K., Kuypers, K. P., Mason, N. L., Theunissen, E. L., de Jong, N., & Ramaekers, J. G. (2019). Sub-anesthetic doses of psilocybin lead to lasting decrease in depression and anxiety, and increase in mindfulness-related capacities in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 33(7), 805–814.

Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651.

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' accounts of increased connectedness and acceptance after psilocybin for treatment-resistant depression: An interpretative phenomenological analysis. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 520–564.

Watts, R., & Luoma, J. B. (2020). The use of Acceptance and Commitment Therapy in psychedelic-assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 92–102.

Wiles, N. J., Thomas, L., Abel, A., Ridgway, N., Turner, N., Campbell, J., Garland, A., Hollinghurst, S., Jerrom, B., Kessler, D., Kühen, S., Nicolaou, N., Peters, T. J., Sarkar, S., Tallon, D., Harrison, G., & Lewis, G. (2013). Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: Results of the CoBalT randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9864), 375–384.

Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: A neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 472–480.