

ZA I PRZECIW POTENCJALNEJ PRZYDATNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ MUSCYMOLU DLA LUDZI I ZWIERZĄT

MUSCYMOL TO POTENCJALNIE TOKSYCZNA SUBSTANCJA WYSTĘPUJĄCA W GRZYBACH Z RODZAJU MUCHOMOR (*AMANITA*). W ORGANIZMIE DZIAŁA JAKO AGONISTA WSZYSTKICH TYPÓW RECEPTORÓW GABA. ZASTĘPUJĄC NEUROPRZEKAŹNIK GABA, NASILA ON HAMOWANIE PRE- I POSTSYNAPTYCZNE W STRUKTURACH MÓZGU. UŁATWIA TO ZASYPIANIE, A W FORMACH HOMEOPATYCZNYCH WYKAZUJE DZIAŁANIE USPOKAJAJĄCE, PRZECIWBÓLOWE I PRZECIWDRGAWKOWE.

Bogdan Feliks Kania¹, Danuta Wrońska², Izabela Szpręgiel²

¹ Emerytowany profesor Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie

² Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie

Utarło się od dawna przyjmować, że gatunki grzybów z rodzaju muchomorów (muchomor sromotnikowy (czerwony) – *Amanita muscaria* (ryc. 1), muchomor plamisty – *Amanita pantherina*, muchomor zielonawy – *Amanita phalloides* czy muchomor jadowity – *Amanita virosa*), to gatunki silnie lub bardzo silnie trujące. Etymologicznie nazwa ich pochodzi od dawnego stosowania tych grzybów w celu przygotowania mikstur zabijających (morzących) muchy. Zawierają one alkaloid muskarynę o działaniu parasympatykominetycznym oraz neurotoksyny, w tym szczegól-

nie toksyczny kwas ibotenowy i muscymol (panteryne), metabolit kwasu (30). Wprawdzie ani same grzyby, ani ich przetwory nie widnieją w wykazach lekospisowych danego kraju, jednak mimo wszystko budzą społeczne zainteresowanie jako grzyby o cechach leczniczych. Zwłaszcza zawarty w nich muscymol. To lekarstwo z lasu, naturalny psychodelik, czy grzyb szamański w postaci suszonej nie ma zatwierdzonych wskazań do stosowania medycznego. Ale... według badanych grup ochotników powodem przyjmowania *Amanita muscaria* są redukcja stresu (74 osoby) 29,6 %, osłabienie odczuwania bólu (46 osób) 18,4 %,

bezsenna (56 osób) 22,4 %, zmniejszenie stopnia objawów depresyjnych (51 osób) 20,4 %, osłabienie świądów skórnych (14 osób) 5,6 % oraz hamowanie kolek jelitowych (9 osób) 3,6 %. Znamiennym objawem przyjmowanych przetworów są halucynacje jako wynik zaburzonej czynności mózgu w ośrodkach przekazywania sensorycznego, takich jak kora słuchowa, często powiązanej z nieodpowiednimi przewidywaniami i brakiem równowagi między wewnętrznymi sygnałami mózgowymi a zewnętrznymi bodźcami sensorycznymi. Dochodzi do dysregulacji w relacji neuroprzekazników, zwłaszcza dopaminy (DA), co przy-





czynia się do zaburzeń percepcji i postrzegania, a czynniki genetyczne, uszkodzenia mózgu i przyjmowanie narkotyków również mogą wywoływać te zjawiska (7). U zwierząt muscymol hamuje stres, zmniejsza napięcie mięśniowe, poprawia stan snu, ale stosowany jest głównie w badaniach oraz w kontekście toksykologii klinicznej. I tak stosowany jest *i.p.* często u gryzoni w pracach nad zachowaniem ogólnym i zapaleniem. U szczurów stosowany jest *s.c.* w analizie zachowania, pragnienia i uspokojenia. Dożylnie (*i.v.*) stosowany głównie w ostrych testach farmakologicznych lub pomocy w nagłych wypadkach w przy-

padku zatrucia muchomorem zwierząt domowych oraz w badaniach jego roli jako „fałszywego transmittera” (false transmitter) (15). Miejscowo, np. dokomorowo (*intracerebroventricularis* – *i.c.v.*) w celu ominięcia bariery krew/mózg. Stosowany w postaci mikroiniekcji w wybrane regiony mózgowia (np. *hypothalamus*, *hippocampus*, *cortex frontalis pars intermedialis*, etc.) (10). Dane powyższe wskazują na pilną potrzebę zaznajomienia czytelników z biologicznymi aspektami działania muscymolu, zwłaszcza jako neurotoksyny o różnym powinowactwie do tkanek w zestawieniu z kwasem gamma-aminomasłowym (GABA).

Muscymol

Toksyna zawarta w muchomorze czerwonym (*Amanita muscaria*) (ryc. 1) jest hydrokyskwasem (3-hydroksyizoksazol) występującym w grzybie obok kwasu ibotenowego i muskazonu. Jest silnym, niekompetycyjnym (niewespółzawodniczącym) agonistą (pobudzaczem) receptora kwasu gamma-aminomasłowego typu GABAA. Powstaje z glutaminianu (Glu) pod wpływem dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD) w obecności kofaktora (koenzymu), którym jest witamina B₆ (ryc. 2). Głównie w neuronach wstawkowych (dawniej interneuronach)

GABA-ergicznym, które stanowią np. 20–25 % wszystkich neuronów kory mózgowej. Powstaje po przekształceniu kwasu ibutenowego, który *per se* może powodować nieprzyjemne odczucia i omamy, ale po przekształceniu w muscimol u ludzi działa głównie halucynogennie. W mózgu jest on strukturalnie podobny do Glu i wysyca oraz nadmiernie stymuluje (pobudza) receptory Glu-ergiczne (glutaminowe), co zaburza przekazywanie Glu-ergiczne, działając jako neurotoksyna (Okhovat i wsp., 2023). Mechanizmy glutaminianergicznego działania muscimolu przedstawia rycina 3.

Działanie

Muscimol działa łagodnie uspokajająco i może powodować depresję oddechową, sedację, senność (hipnagogiczne sny zwane omamami, czyli przejściowe, realistyczne halucynacje zmysłowe), zaburzenia czynności poznawczych i ruchowych, a w większych dawkach halucynacje oraz zaburzenia percepcji i drżenia mięśniowe u ludzi, stany podobne do upojenia alkoholowego, silne halucynacje, złudzenia, zaburzenia mowy, zmiany postrzegania kształtów (25). W dużych dawkach wymienione wcześniej związki powodują nudności, wymioty, przejściowy głęboki sen i bóle głowy. Pierwsze objawy mają miejsce po 30 minutach od spożycia 6 mg substancji, a maksymalne działania występują po 2–3 godzinach i trwają do 24 godzin od intoksykacji (26).

Mechanizmy molekularnego działania muscimolu są konsekwencją pobudzania – jako agonisty – wszystkich podtypów receptora GABA_A (5), hamowania jego wychwytu oraz tego, że jest substratem dla transaminazy, enzymu metabolizującego GABA w mózgu (6).

Toksyna ta zwiększa stężenie jednego z najważniejszych transmiterów impulsów nerwowych hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jako że muscimol jest strukturalnie podobny – analog – do działania hamującego pre- i postsynaptycznego neurotransmitera GABA (18). Muscimol podany w dużych dawkach powoduje zawroty głowy, zmiany w percepcji (stany odurzenia i euforii), bradykardię, tachykardię, wymioty, biegunki, halucynacje, omamy wzrokowe i słuchowe, niepokój i obniżony próg reakcji, nasilony popęd psychomotoryczny, depresję endogenną, ataksję, stany dezorientacji i depersonalizacji u człowieka (23).

Ciągła stymulacja receptorów GABA-ergicznym może prowadzić do wyczerpania zapasów energetycznych komórek neuronów Glu-ergicznym, a więc



Ryc. 1. Grzyby *Amanita muscaria*.

do apoptozy i do dysfunkcji ośrodków mózgu, takich jak ciała migdałowe (amygdala), przyśrodkowa kora przedczołowa czy kora hipokampa (4). Jako niewybiórczy agonista receptora GABA_A może wykazywać działanie przeciwléśowe i analgetyczne w nadwrażliwości bólowej lub termicznej (7, 1). Może działać przeciwléśowo oraz przeciwléśowo, zmniejszając aktywność neuronów oraz hamując uwalnianie hormonu stresu (kortyzolu) przez obniżenie aktywności układu współczulnego (noradrenergicznego – NE i epinefrynergicznego – E), a zmniejszając napięcie mięśni i stabilizując rytm serca, może hamować nadmierną aktywność neuronów i zmniejszając pobudliwość komórek nerwowych, a ograniczając wydzielanie kortyzolu równa się odzyskaniu równowagi w układzie nerwowym. Zapobiegać temu działaniu może antagonist receptoru GABA_A (16, 27).

Wykazano, że adrenolektomia (usunięcie nadnerczy) hamuje zdolność wychwytu muscimolu przez receptory GABA-ergiczne o 30–50 % w korze mózgowej, mózdzku, wzgórzu oraz hipokampie, ale zwiększyła wychwyty neurotoksyny o 38 % w podwzgórzu szczurów, pozostając bez wpływu na jej wiązanie w układzie most-rdzeni (pons-medulla) (21). Steroidy powodują zwiększenie wiązania muscimolu przez receptory GABA-ergiczne z powodu nasilania powinowactwa trucizny do tych receptorów. Również metabolity kortyzolu mogą powodować antagonistyczne działania GABA-ergiczne.

Kwas ibotenowy zaś jest w organizmie prekursorem muscimolu. Działa jako analog Glu, najsilniejszego neuroprzekaznika pobudzającego w strukturach OUN wysycając receptory Glu-ergiczne. Jest też równocześnie agonistą receptora GABA_A z tego konsekwencjami (20, 12).

Jeśli muscimol faktycznie działa pobudzająco na wiele ośrodkowych podtypów receptorów GABA-ergicznym typu A, a poza tym hamuje jego zwrotne wchłanianie, to stosownym wydaje się przypomnienie praktykującym osobom aktualnych danych zarówno o funkcji całego układu GABA-ergicznym jak też czołowego jego transmittera hamującego jakim jest GABA.

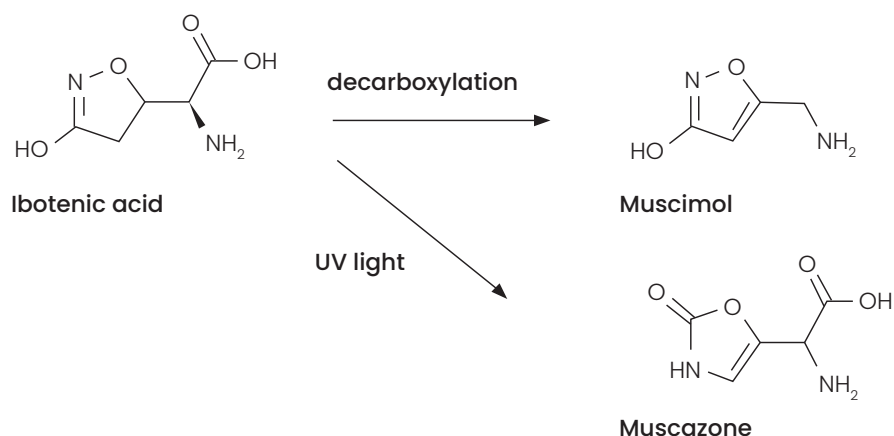
Ośrodkowy układ GABA-ergicznym

Transmitterem tego systemu jest γ -aminobutyran jako sól kwasu γ -aminomasłowego (GABA), który działa jako presynaptyczny i postsynaptyczny przekazyk hamujący nie tylko w OUN. Hiperpolaryzuje on błonę komórkową neuronów, hamując w ten sposób przewodnictwo synaptyczne, czyli obniża ich próg pobudliwości. GABA jest syntetyzowany z kwasu glutaminowego (Glu) pod wpływem specyficznej dekarboksylazy (GAD). Neurony GABA-ergiczne znajdują się we wszystkich strukturach OUN, większość z nich w postaci krótkich interneuronów (neuronów pośredniczących). Neurony z długimi aksonami tworzą szlaki przewodzące procesy hamowania między strukturami OUN – korą mózgową, korą mózdzku, prądkowiem, gałką

bladą, opuszką węchową, wzgórzem, istotą czarną i istotą szarą wodociągu Sylwiusza i istotą szarą rdzenia kręgowego, zwłaszcza jego rogami tylnymi (9). Również neurony kory mózdzku o kształcie gruszki są GABA-ergiczne. Uwalniając GABA, hamują aktywność neuronów jąder przedśionkowych w moście (szlak mózdkowo-mostowy – *tractus cerebello-pontis*). Aksony neuronów GABA-ergicznych prążkowie i gałki bladej biegną w kierunku istoty czarnej (*substantia nigra* – SN) i docierają do niej, tworząc szlak nigrostriatalny (*tractus nigrostriatalis*), który po stymulacji hamuje aktywność neuronów dopaminergicznych (DA-ergicznych) w SN (19). Neurony GABA-ergiczne, zlokalizowane w istocie szarej rdzenia kręgowego, hamują przewodzenie impulsów nerwowych aferentnych przez neurony czuciowe w rogach tylnych rdzenia kręgowego, a GABA uwalniany z neuronów pośredniczących hamuje aktywność neuronów ruchowych w rogach przednich rdzenia kręgowego (19, 17).

GABA

Jako aminokwas GABA jest głównym neurotransmiterem hamującym pre- i postsynaptycznie transmisję impulsów nerwowych w organizmie. Wiążąc się z receptorami typu GABA_A (receptory jonotropowe) i GABA_B (receptory metabotropowe), otwiera kanały chlorkowe w błonie komórkowej neuronu. Reakcja ta pozwala na przepływ ujemnych jonów chlorkowych do wnętrza neuronów doprowadzając do ich hiperpolaryzacji, czyli zniesienia wrażliwości na bodźce pobudzające. Reguluje aktywność neuronów w strukturach nerwowych mózgu odpowiedzialnych za rytm dobowy (podwzgórze, wzgórze), sen i czuwanie. To zmniejsza możliwość wywołania potencjału czynnościowego przez co prowadzi do hamowania pobudliwości komórki neuronu. Wpływa w ten sposób na regulację natężenia stresu i lęku, kontroluje napięcie mięśniowe powodując relaksację mięśni, wspomaga odporność na stres przez obniżanie stężenia kortyzolu, stabilizuje rytm serca, moduluje procesy poznawcze oraz reguluje nastrój (16). Hamuje nadczynność neuronów w podwzgórzu, ciele migdałowatym mózgu, czyli znajdujących się w nich strukturach zawiadujących stanami lęku. Ułatwiając hamowanie nadczynności neuronów zmniejsza odczuwanie lęku (17), działając antagonistycznie w odniesieniu do KA i Glu, z którego jest syntetyzowany (2). GABA wpływa na funkcje poznawcze, wykazuje potencjalne działanie



Ryc. 2. Schemat syntezy muscimolu (u góry) oraz podobieństw strukturalnych GABA i muscimolu (u dołu) sugerujących też podobieństwa w powinowactwie do transporterów i receptorów GABA-ergicznych.

przeciwzapalne polegające na zmniejszeniu produkcji prozapalnych cytokin i hamowaniu proliferacji limfocytów T, co może mieć znaczenie dla chorób zapalnych i autoimmunologicznych; suplementacja GABA może wpływać na regulację ciśnienia krwi, wykazując działanie obniżające nadciśnienie, oraz na metabolizm glukozy, wspierając trzustkę w produkcji insuliny i glukagonu, co jest istotne przy cukrzycy typu 1 i 2 (29). GABA uczestniczy w kontrolowaniu wydzielania hormonu insuliny oraz hormonu wzrostu, wpływa korzystanie na leczenie zaburzeń snu (m.in. bezsenności), padaczki, stanów depresyjnych oraz alkoholizmu u ludzi. Przyspiesza gojenie ran przez aktywację namnażania fibroblastów, pobudza wytwarzanie kolagenu i kwasu hialuronowego, zwiększa elastyczność skóry oraz ogranicza powstawanie zmarszczek u ludzi.

GABA, hamując stężenie kortyzolu, który w reakcji na stres zwiększa stężenia uwalnianych KA oraz glukozy, poprawia jakość snu oraz hamuje lęk ograniczając również impulsywne zachowania w stanach stresowych (13, 8). W pniu mózgowia, w jego jądrze grzbietowym, podwzgórzu oraz układzie pozapiramidowym posadowione są liczne neurony GABA-ergiczne, które hamują neurony serotonergiczne (5-HT-ergiczne) tego jądra (16). Największa liczba neuronów GABA-ergicznych i ich receptorów znajduje się poza ww. strukturą, w korze mózgowej (20 %; 80 % stanowią neurony Glu-ergiczne jako tak zwani „rozmówcy mózgu”), jądrach podstawnych (prążkowie, gałka biała – jako „moderatorzy aktywności”), podwzgórzu i hipokampie. Znacznie mniejszą liczbę neuronów GABA-ergicznych stwierdzono w rdzeniach przedłużonym oraz kręgowym (8).

Niedawno wykazano, że neurony uwalniające kortykoliberynę (CRH) są regu-

lowane przez wrażliwe na neurosteroidy receptory GABA_AR, zawierające podjednostkę GABA_AR- δ , co stanowi nowy mechanizm sprzężenia zwrotnego w działaniu na oś HPA. Ponadto wykazano, że neurosteroidogeneza i działanie neurosteroidów na receptory GABA_AR- δ na neuronach CRH są niezbędne do wywołania fizjologicznej reakcji na stres (14).

Z niedoborem GABA czy dysfunkcjami jego receptorów wiążą się takie stany pobudzenia, jak lęk, bezsenność, depresja, agresja, panika, padaczka czy też zaburzenia spektrum autyzmu (18). Pośrednio GABA wpływa też na neurony monoaminergiczne (KA-ergiczne) będące tak zwanymi „modulatorami” nastroju i motywacji (dopamina – DA, norepinefryna – NE, 5-hydrokstryptamina – 5-HT). DA zawiaduje motywacją, nagrodą i kontrolą ruchu, NE uwagę, stanem pobudzenia oraz reakcją na stres. Z kolei 5-HT kontroluje nastrój, sen, apetyt i funkcje społeczne organizmów (16).

Należy podkreślić, że hamujące działania GABA w organizmach sprawia, że w stanach zaburzonej homeostazy przywraca równowagę stanów pobudzenia i hamowania jako dwóch podstawowych czynników zaburzających stan homeostazy. Ta decyduje o prawidłowym ich funkcjonowaniu. Jej zaburzenie z kolei prowadzi do szeregu ośrodkowych patologii neurologicznych. Do określania *in vivo* nieinwazyjnego ilościowego transmittorów pobudzających i hamujących – jako biomarkerów diagnostycznych – wykorzystywana może być spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS). Do oznaczania tej równowagi często wykorzystuje się Glu oraz glutaminę (Glx). Istotny jest stosunek między stężeniami GABA a Glx w korze potylicznej u ludzi, a nie w korze przedczołowej, a istnieje wzajemna zależność między GABA

a Glu zarówno w korze przedczołowej, jak i w potylicznej korze mózgu (24).

Stosowanie GABA i muscymolu

GABA nie jest stosowana jako lek dla ludzi, lecz podawana jest jako suplementacja w przypuszczalnych niedoborach tej substancji w organizmie. Doustnie podaje się 100 mg/osobę. Dawka 50-250 mg/osobę obniża stężenie kortyzolu we krwi. Inne dane podają, że GABA wpływa na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, pełniąc kluczową rolę w reakcji fizjologicznej na stres. Sama ma nie wpływać na stężenie kortyzolu, ale może regulować reakcje organizmu na działanie stresorów, hamując nadmierną reakcję organizmu, co pozwala na szybsze przywrócenie stanu zachwianej homeostazy. Słowem GABA zwiększa odporność na stresory emocjonalne oraz środowiskowe (29).

Muscymol penetruje barierę krew/mózg; po doustnym przyjęciu go w dawce 6 mg/osobę działa już po 20-30 min. Pełne działanie psychodeliczne wykazuje po 1-3 godz., a działanie to utrzymuje się od 2 do 8 godz. Niektóre objawy działania trucizny mogą być obserwowane w ciągu 24 godz. i dłużej (28, 30). Po dawce dootrzewnowej wynoszącej 3.0 mg·kg⁻¹ m.c. u szczurów stwierdzano zwiększenie stężenia 5-HT oraz obniżenie stężeń KA w *caudate nucleus*, *putamen*, *thalamus* et *hippocampus*. Niskie dawki muscymolu t.j. 0,5-1,0 mg·kg⁻¹ m.c. stosowano *i.p.* u królików (3). Dawki dożylnie stosowane wynosiły 0,15-0,20 mg·kg⁻¹ m.c. LD50 dla myszy po iniekcji *i.p.* wynosi 2,5 mg·kg⁻¹ m.c., dla szczurów 4,5 mg·kg⁻¹ m.c. po iniekcji *i.v.* oraz 45,0 mg·kg⁻¹ m.c. po podaniu *per os*. Po dawkach muscymolu wynoszących 7,5-10 mg/osobę stwierdzano takie objawy ze strony układu nerwowego, jak uspokojenie, analgezję oraz działanie przeciwdrgawkowe w 1 godz. po spożyciu. Za dawkę psychoaktywną muscymolu dla człowieka przyjmuje się 8.0-15.0 mg/osobę (28).

Muscymol, bądź jego przetwory, poza badaniami stricte naukowymi, stosuje się w homeopatii, dość kontrowersyjnej dziedzinie z punktu widzenia czystej nauki. Jest to alternatywna gałąź medycyny polegająca na zasadzie „podobne leczy się podobnym”, opracowana w Niemczech w XVIII wieku. Jej zasada polega na tym, że substancje, które wywołują określone objawy chorobowe u zdrowych osób lub zwierząt, należy stosować w terapii tych samych objawów u chorych osób lub zwierząt. Inaczej mówiąc podobne leczy się podobnym.

W mikro dawkach stosowany jest do łagodzenia stresu, lęku, w celu poprawienia snu a badany w kontekście neurologicznym (stany padaczkowe, ból neuropatyczny) (12).

Według niektórych autorów grzyb, po detoksykacji bardziej trującego od muscymolu kwasu ibutenowego np. przez gotowanie i suszenie, staje się jadalny (22). Wydany w 1976 roku atlas grzybów jadalnych (Richard Evans Schults) pozwala na stosowanie muscymolu w homeopatii jako preparatu pod nazwą *Agaricus Muscarius Dose 30H*. Badania dotyczą antyoksydacji i działania przeciwdrgawkowego. Jednakże nie przeszedł III fazy badań klinicznych nad bezsennością. Tym niemniej przygotowywane są herbaty z kilku gramów grzyba suszonego (przez 30 min). Stosowane są też nalewki z amanity: 5 g grzyba to maksymalna dawka dla jednorazowego przetworu. W postaci balsamów amanita bywa też stosowana na bóle reumatyczne, reumatyzm czy artrozy.

Ogólnie można stwierdzić więc, że muscymol może pomagać w zasypianiu (sedatyk), w przeciwdziałaniu uzależnionym od BDA (anksjolityk), jako przeciwdrgawkowy (antyepileptyk) oraz jako lek przeciwbólowy (analgetyk) stosowany *per os* oraz w postaci maści. ●

Piśmiennictwo

- Amini E, Shokrnejad-Namin T, Zarrindast M. H, Khakpai F: Synergistic effect between citalopram and muscimol upon induction of anxiolytic- and antidepressant-like effects in male mice: An isobologram analysis. „JBRO Neurosci. Reports”, 2024, 16, 353-360.
- Arora I, Mal P, Arora P, Paul A, Kumar M: GABAergic implications in anxiety and related disorders. „Biochem. Biophys. Res. Commun.”, 2024, 724, 150218.
- De Carolis F, Lipparini V: Neuropharmacological investigations on muscimol, a psychotropic drug extracted from *Amanita muscaria*. „Psychopharmacologia”, 1969, 15, 186-195.
- Ding Y, Xie L, Chang C. Q, Chen Z. H, Ai H: Activation of γ -aminobutyric acid (A) receptor protects hippocampus from intense exercise-induced synapses damage and apoptosis in rats. „Chin. Med. J. (Engl)”, 2015, 128, 2330-2339.
- Ghit A, Assal D, Al-Shami A. S, Hussein D. E. E: GABA-A Receptors: Structure, function, pharmacology, and related disorders. „J Genet Eng Biotechnol.”, 2021, 19, 123.
- Hardiman M. J, Ramnani N, Yeo, C. H: Reversible inactivations of the cerebellum with muscimol prevent the acquisition and extinction of conditioned nictitating membrane responses in the rabbit. „Exp. Brain Res.”, 1996, 110, 235-247.
- Hare S. M: Hallucinations: A functional network model of how sensory representations become select for conscious awareness in schizophrenia. „Front Neurosci.”, 2021, 15, 733038.
- Houtepen L. C., Schür R. R, Wijnen J. P, Boer V. O, Boks M. P, Kahn R. S, Joëls M, Klomp D. W, Vinkers C. H: Acute stress effects on GABA and glutamate levels in the prefrontal cortex: A 7T 1H magnetic resonance spectroscopy study. „Neuroimage Clin.”, 2017, 14, 195-200.
- Kania B. F: Glutamate as a neural factor for stressor disorders. Warsaw Life Sci. Press, Warsaw, 2020, p. 52.
- Kim J. K, Koo Ja W, Goo H. J, Han J-S: Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. „J. Neurosci.”, 2005, 25, 1532-1539.
- Meisel E. M, Morgan B, Schwartz M, Kazzi Z, Cetin H, Sahin A: Two cases of severe *Amanita muscaria* poisoning including a fatality. „Wilderness Environ. Med.” 2022, 33, 412-416.
- Michelot D, Melendez-Howell L. M: *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. „Mycol. Res.”, 2003, 107, 131-146.
- Miczek K. A: Monoamines, GABA, glutamate and aggression. *Biology of Aggression*, Nelson R. J. (Ed.), Oxford Univ. Press, 2006.
- Mody I, Maguire J: The reciprocal regulation of stress hormones and GABA receptors. „Front. Cell. Neurosci.”, 2012, 30, 6, 4.
- Monda M, Viggiano A, De Luca V: Administration of muscimol into the posterior hypothalamus reduces hyperthermia induced by hippocampal neostigmine injection. „Brain Res.”, 2000, 87, 344-349.
- Narvaes R, de Almeida R. M: Aggressive behavior and three neurotransmitters: dopamine, GABA, and serotonin – a review of the last 10 years. „Psychol. Neurosci.”, 2014, 7, 601-607.
- Netteroff C. B: The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. „Psychopharmacol. Bull.”, 2003, 37, 133-146.
- Numan M: Neurobiology of social behavior. „Acad. Press”, 2014. <https://www.perlego.com/book/1832582/neurobiology-of-social-behavior-toward-an-understanding-of-the-prosocial-and-antisocial-brain>.
- O'Connor R. M, Cryan J. F: Role of glutamate receptor in CNS disorders. In: S. Siehler, G. Milligan (Eds.). *G Protein-Coupled Receptors, Structure, Signaling and Physiology*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2010, pp. 321-379.
- Okhovat A, Cruces W, Docampo-Palacios M. L, Ray K. P, Ramirez G. A: Psychoactive isoxazoles, muscimol, and isoxazole derivatives from the *Amanita* (Agaricomycetes) Species: Review of new trends in synthesis, dosage, and biological properties. „Int. J. Med. Mushrooms”, 2023, 25, 1-10.
- Penland S. N, Morrow A. L: 3 α , 5 β -Reduced cortisol exhibits antagonist properties on cerebral cortical GABA receptors. „Eur. J. Pharmacol.”, 2004, 506, 129-132.
- Piasecka-Kwiatkowska A: Algorytmy pokarmowe czy możemy czuć się bezpiecznie. „Przemysł Spożywczy”, 2016, 1, 74-77.
- Rampolli F. I, Kamler P, Carlino C. C., Bedussi F: The Deceptive mushroom: Accidental *Amanita muscaria* poisoning. „Eur. J. Case Rep. Intern. Med.”, 2021, 8 (3), 002212. doi: 10.12890/2021_002212. eCollection 2021.
- Rideaux R, Ehrhardt S. E, Wards Y, Filmer H. L, Jin J, Dinesh K, Deelchand D. K, Marjańska M, Jason B, Mattingley J. B, Dux P. E: On the relationship between GABA+ and glutamate across the brain. „Neuroimage”, 2022, 257, 119273.
- Rolland B, Yardi R, Amad A, Pierre Thomas P, Olivier Cottencin O, Bordet R: Pharmacology of hallucinations: Several mechanisms for one single symptom? „Biomed. Res. Int.”, 2014, 4, 2014: 307106.
- Rutkowska-Nadolowska B, Machoń Z: Halucynogeny. Cz. I. Halucynogeny pochodzenia naturalnego. „Toksykologia”, 2009, 65 (2), 138-146.
- Solazzo-Dupont I, Estrada-Camarena E, Carro-Juarez M, Lopez-Rubalcava C.: GABA/benzodiazepine receptor complex mediates the anxiolytic-like effect of *Montanoa tomentosa*. „J. Ethnopharmacol.”, 2015, 162, 278-286.
- Stebelska K: Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol: analytical methods and biologic activities. „Ther. Drug Monit.”, 2013, 35, 420-442.
- Yoto A, Murao S, Motoki M, Yokoyama Y, Horie N, Takeshima K, Masuda K, Kim M, Yokogoshi H: Oral intake of gamma-aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressful conditions induced by mental tasks. „Amino Acids”, 2012, 43, 1331-1337.
- Voynova M, Shkondrov A, Kondeva-Burdina M, Kostyeva I: Toxicological and pharmacological profile of *Amanita muscaria* (L) Lam. – a new rising opportunity for biomedicine. „Pharmacia”, 2020, 67, 317-323.

Bogdan Feliks Kania,
e-mail: bogdan.kania01@gmail.com