

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET ELEKTROTEHNIKE I RAČUNARSTVA

SEMINAR

Utjecaj LSD-a na mozak i primjene u psihoterapiji

Erika Tomakić

Voditelj: *Jelena Božek*

Zagreb, svibanj 2024.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Mjerenje utjecaja psihodelika na aktivnost mozga	1
2. Opis skupa podataka	3
3. Rezultati	4
3.1. Entropija i Lempel-Ziv složenost	4
3.2. Analiza povezanosti regija mozga	6
4. Budućnost psihoterapije	9
5. Zaključak	10
6. Literatura	11
7. Sažetak	14

1. Uvod

Psihodelične droge ili "psihodelici" su grupa halucinogenih droga koje utječu na čovjekovu percepciju, raspoloženje, emocije i kognitivne procese. Utječu na sva osjetila te mogu uzrokovati halucinacije. [1] Psihodelično stanje povezano je s radikalnim promjenama u osjetilima, uključujući vizualna izobličenja te vividne slike sa zatvorenim očima, emocionalne ekstreme euforije i anksioznosti te u ekstremnim slučajevima efekte nalik psihozi [2]. Interes za psihodelike u terapiji počinje ranih 1950-ih otkrićem dietilamida lizergične kiseline (LSD). Osnivači psihodelične terapije, Humphry Osmond i Abram Hoffer, prvotno su koristili LSD za liječenje alkoholizma [3]. Osim toga, pojavio se interes za liječenje ovisnosti i poremećaja ličnosti. Međutim istraživanje je ubrzo prekinuto zbog ilegalizacije psihodelika u kasnim 1960-ima. Ponovna istraživanja počinju tek ranih 2000-ih otkada interes za ovu vrstu terapije postaje sve veći.

LSD terapija je najviše korištena za liječenje alkoholizma i rezultati su općenito bili pozitivni, osim nekoliko istraživanja u kojima rezultati terapije nisu bili dovoljno statistički značajni u odnosu na kontrolnu grupu. Unatoč tome, LSD se smatra obećavajućim u liječenju alkoholizma. Također, pokazano je značajno poboljšanje u vremenu od 6 i 12 mjeseci nakon LSD terapije za neurotične simptome poput anksioznosti, depresije i psihosomatskih bolesti. [4]

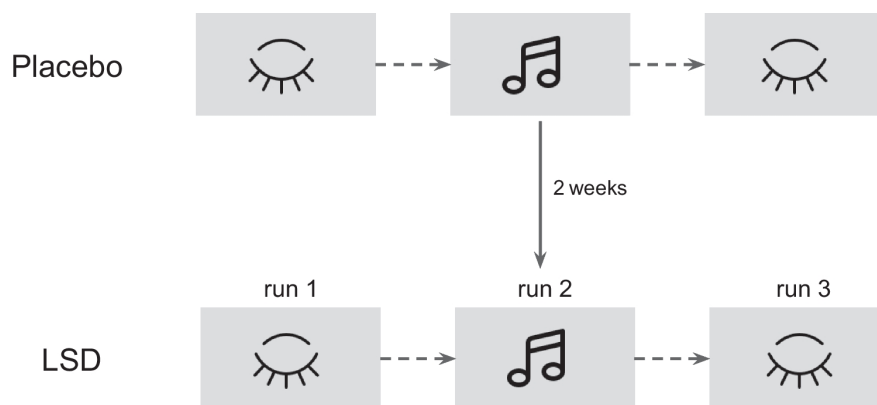
1.1. Mjerenje utjecaja psihodelika na aktivnost mozga

Istraživanja pokazuju da upotreba psihodelika povećava povezanost i kompleksnost mozga, što se može pokazati mjerenjem entropije mozga. Entropija se mjeri iz fMRI slika mozga. Visoka entropija ukazuje na nepredvidivu i neorganiziranu neuralnu aktivnost. Vjeruje se da su upravo promjene u entropiji razlog zašto korisnici psihodelika proživljavaju izmijenjena stanja svijesti. Stanje kada se mozak nalazi u prijelaznoj zoni između dva ekstrema (prijelaz iz reda u kaos) naziva se "kritična točka" mozga. To se naziva hipotezom entropije mozga (engl. *entropic brain hypothesis*). [5]

Lempel-Ziv složenost opisuje raznovrsnost signala u vremenskoj (*temporal*) i prostornoj (*spatial*) domeni. Algoritam radi tako da mjeri koliko je različitih segmenata unutar signala. U istraživanju koje je uključivalo LSD, psilocibin i ketamin, analiza MEG signala pokazala je povećanu Lempel-Ziv složenost, što je povezano s povećanom kompleksnošću aktivnosti mozga [6]. Unatoč različitom farmakološkom djelovanju, za sva tri navedena psihodelika je na razini grupe uočeno povećanje složenosti signala u okcipitalno-parijetalnom dijelu. Parijetalni režanj služi za procesiranje osjetnih informacija iz ostatka tijela, percepciju položaja i orijentaciju u prostoru. Okcipitalni režanj je odgovoran za vizualnu obradu te integraciju vizualne percepcije s prostornim informacijama iz parijetalnog režnja, što bi moglo objasniti psihodelična iskustva. Lempel-Ziv složenost povijesno se koristila za signale velike temporalne rezolucije koji su pogodniji za analizu raznovrsnosti signala (EEG, MEG), iako novija istraživanja ukazuju na primjenjivost za fMRI BOLD signale [7].

2. Opis skupa podataka

Podatci korišteni u ovom seminaru preuzeti su s OpenNeuro (oznaka skupa ds003059 [8]). Preuzeti skup podataka sadrži pretprocesirane fMRI slike 15 subjekata. Svaki od subjekata sudjelovao je u dvije grupe, placebo i LSD. Snimanja između grupa napravljena su u razmaku od minimalno 14 dana. Za obje grupe provedena su tri snimanja: prije, tijekom i nakon slušanja glazbe. Dakle, prvo i treće snimanje su resting state. To čini šest fMRI snimanja po subjektu. Prilikom svakog snimanja, ispitanike se tražilo da imaju zatvorene oči i budu opušteni. Glazba izabrana za ovo istraživanje je elektroničkog žanra te ambijentalnog i klasično indijskog stila. Detaljniji opis skupa podataka i provedenih procedura nalazi se u članku Carhart-Harris et al [9]. Zbog tehničkih poteškoća s puštanjem glazbe, tri subjekta su izbačena iz daljnje analize, što nas ostavlja s 12 subjekata.

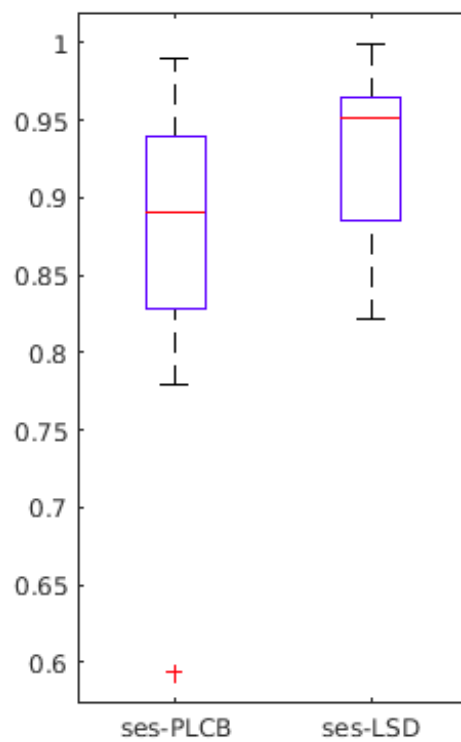


Slika 2.1: Skica postupka snimanja [10]

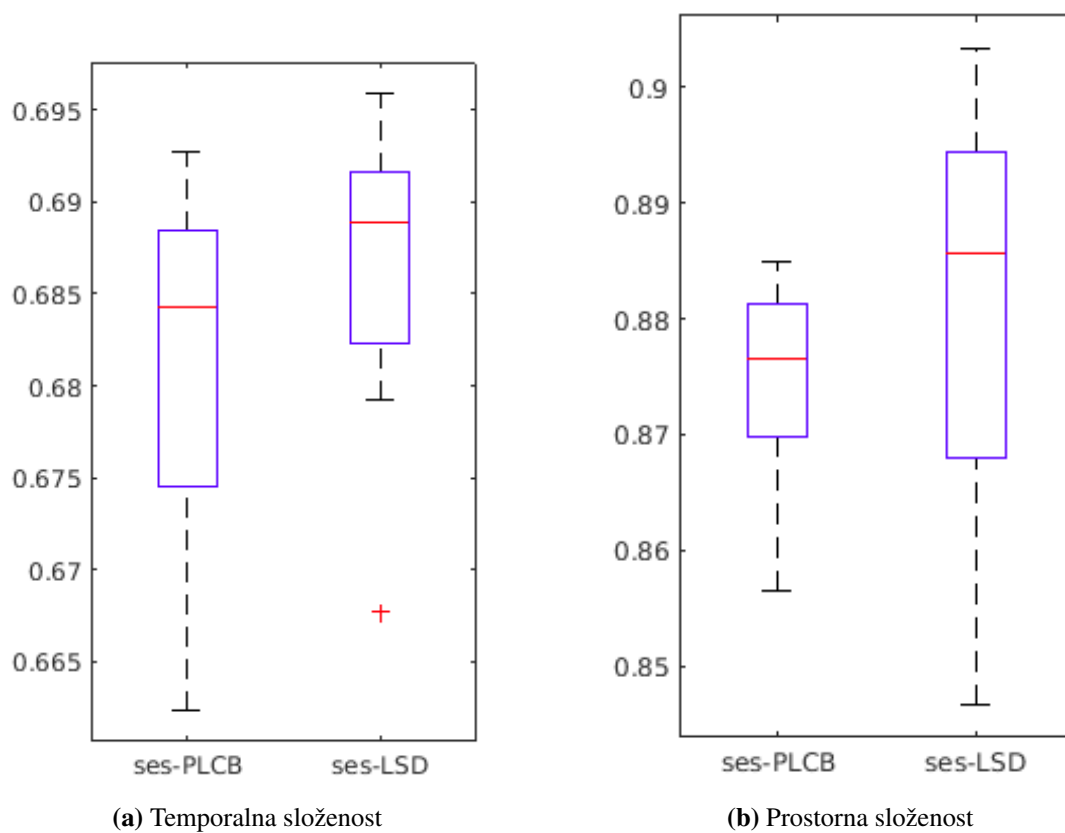
3. Rezultati

3.1. Entropija i Lempel-Ziv složenost

Za računanje entropije i Lempel-Ziv složenosti u ovom radu je korišten Copenhagen Brain Entropy Toolbox [11] koji se koristi unutar MATLAB-a. Na slici 3.1 dobivena je nešto veća temporalna entropija za LSD skupinu u odnosu na placebo skupinu. Na slici 3.2 se može vidjeti povećana Lempel-Ziv složenost za LSD grupu i za temporalnu i za prostornu domenu.



Slika 3.1: Temporalna entropija

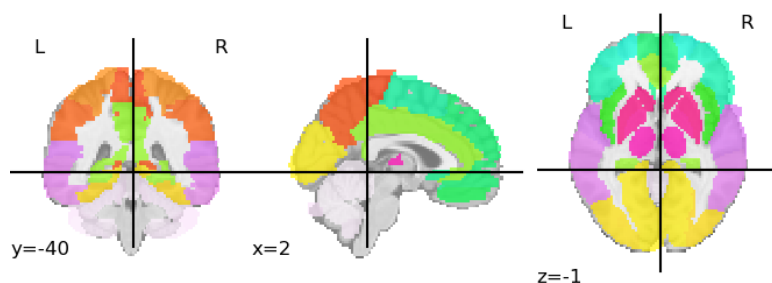


Slika 3.2: Lempel-Ziv složenost

3.2. Analiza povezanosti regija mozga

Korelacija je korištena kao mjera povezanosti različitih regija mozga. Matrice korelacije konstruirane su pomoću Python paketa Nilearn, koji se koristi u analizi *neuroimaging* podataka.

Definiranje regija za ekstrakciju signala naziva se parcelacija mozga i za nju je potrebno odabrati atlas koji će se koristiti. U ovom radu izabran je Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas sa 116 regija (slika 3.3). Iz dobivenih vremenskih serija zatim je izračunata korelacijska matrica odvojeno za placebo i LSD grupu te za svaku vrstu snimanja. Grafički prikaz rezultatnih korelacijskih matrica nalazi se na slici 3.4.



Slika 3.3: AAL parcelacija

U konačnoj procjeni povezanosti regija mozga uspoređivale su se korelacijske matrice placebo i LSD. Budući da tema ovog rada ne uključuje utjecaj glazbe, za obje grupe su uzeta snimanja 1 i 3 (resting state) te je zanemareno snimanje 2 (aktivno slušanje glazbe). Korišten je alat NBS Connectome koji se pokreće u MATLAB-u [12]. Osim izračunatih matrica korelacije, za pokretanje alata još je potrebno definirati matricu dizajna i kontrast. Budući da su u placebo i LSD grupama isti subjekti, korišten je upareni t-test. Unutar alata korištena je metoda False Discovery Rate (FDR) koja rezultira pojedinim parovima regija koje su pokazale statistički značajnu razliku između grupa placebo i LSD, na razini značajnosti 0.05.

Pod utjecajem LSD-a uočeno je povećanje povezanosti inferiornog frontalnog girusa sa srednjim okcipitalnim girusom (početna vizualna obrada i percepcija oblika [13]), lingvalnim girusom (prepoznavanje riječi i vividna vizualizacija [14]) i kalcarinskim korteksom (percepcija boje [15]), što može ukazivati na promjene u kognitivnoj kontroli i vizualnoj percepciji. Uočena je veća povezanost između paracentalnog lobula i malog mozga, što može ukazivati na poboljšanu motoričku koordinaciju i veću

svijest o vlastitom tijelu i položaju. Smanjena povezanost uočena je između hipokampusa i parahipokampusa, regijama koje su povezane s pamćenjem i selektivnom pažnjom [16]. Uočena je slabija povezanost temporalnog pola (funkcije više razine u prepoznavanju vizualnih informacija, procesiranju govora i semantičkom pamćenju [17]) s Heschl girusom (razumijevanje i stvaranje govora [18]) i inferiornim okcipitalnim girusom (prepoznavanje lica [19]), što može ukazivati na ometanje integriranog procesiranja auditornog i vizualnog stimulansa te potencijalno objašnjava halucinacije lica.

Ove promjene sugeriraju da LSD može utjecati na način kako različiti dijelovi mozga međusobno komuniciraju i povezuju se, što može pomoći pri razumijevanju neurobioloških učinaka LSD-a i njegovog utjecaja na kognitivne procese i percepciju. Važno je napomenuti da se zbog malog skupa ispitanika ne može provesti statistički značajna analiza.



Slika 3.4: Matrice korelacije

4. Budućnost psihoterapije

Psihodelici se neće nužno koristiti kao standardni lijekovi, nego kao alat koji poboljšava psihoterapijske procese putem introspektivnih doživljaja. Korištenje psihodelika uzrokuje promjene u neuralnim putevima, što ukazuje na to da su mogući dugotrajni učinci ovakve terapije. Terapija psihodelicima mogla bi poboljšati introspekciju pacijenta tako što poboljšava vizualno zamišljanje te smanjuje kognitivnu kontrolu, posebno mehanizme obrane (engl. *defense mechanisms*). [20] Poboljšana introspekcija spomenuta je u jednom pokušaju psihoterapije pomoću LSD-a [21]. Pacijent je uspio prijeći preko društvenih normi i očekivanja. Poboljšao je odnos sa sobom i postao svjestan svojih mogućnosti za psihički razvoj.

Pošto je riječ o psihoterapiji, pacijent je taj koji odgovara na pitanja i opisuje svoje mentalno stanje. Zbog toga ovakva istraživanja ne mogu biti u potpunosti objektivna. Kako bi istraživanje bilo što objektivnije, potrebno je odabrati prikladne kandidate i kontrolnu grupu. Testiranje ljudi koji imaju prethodno iskustvo sa psihodelicima ima svoje prednosti i mane. S jedne strane je dobro jer su upoznati s procesom, zbog čega bi vjerojatno bili opušteniji i mogli bolje opisati svoje doživljaje. S druge strane, postoji problem subjektivnosti i njihovih očekivanja jer već "znaju" što bi trebali doživjeti. Uzorak ljudi u kliničkom istraživanju bi trebao biti dovoljno velik kako bi napravili statistički značajne zaključke. Problem mnogih dosadašnjih istraživanja je upravo mali skup ispitanika, zbog čega nije moguće generalizirati. Još jedan problem je što je više od pola objavljene literature bazirano na dva skupa podataka [22].

Osim nekih iznimaka, psihodelici generalno ne izazivaju nuspojave. LSD ne izaziva ovisnost. Psihodelici u zdravih ljudi uzrokuju simptome nalik psihozi (halucinacije, neorganizirane misli, intenzivne emocije). Zbog toga terapija psihodelicima nije dobra za ljude sa psihozom jer bi mogli imati nepredvidive reakcije.

5. Zaključak

Psihodelične tvari izazivaju kompleksne promjene u ljudskoj percepciji, emocijama i kognitivnim procesima. Istraživanja pokazuju obećavajuće rezultate u korištenju psihodelične terapije za tretiranje depresije, anksioznih poremećaja i ovisnosti. Različite tehnike mjerenja utjecaja psihodelika na aktivnost mozga, poput entropije i fraktalne dimenzije, pružaju uvid u kompleksnost ovih stanja svijesti. Analizom korelacijske matrice uočeno je da LSD može utjecati na povezanost različitih regija mozga te tako utjecati na kognitivne procese.

6. Literatura

- [1] Nichols D. Psychedelics. *Pharmacological Reviews* 2016;68:264–355
- [2] Studerus E, Komater M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies
- [3] Tomsovic M, Edwards RV. Lysergide treatment of schizophrenic and nonschizophrenic alcoholics: a controlled evaluation. *Q J Stud Alcohol* 1970; 31: 932-949
- [4] Fuentes J.J., Fonseca F., Elices M., Farré M., Torrens M. Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*. Volume 10. 2020
- [5] Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, Chialvo DR, Nutt D. The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*. Volume 8, February 2014, Article number 20 J. *Psychopharmacol.* November 2011, pp. 1434-1452
- [6] Schartner, M., Carhart-Harris, R., Barrett, A. et al. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Sci Rep* 7, 46421 (2017).
- [7] Varley, T.F., Luppi, A.I., Pappas, I. et al. Consciousness & Brain Functional Complexity in Propofol Anaesthesia. *Sci Rep* 10, 1018 (2020).
- [8] R. Carhart-Harris et al. (2020). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *OpenNeuro*. [Dataset] doi: 10.18112/openneuro.ds003059.v1.0.0

- [9] Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, Tagliazucchi E, Schenberg EE, Nest T, Orban C, Leech R, Williams LT, Williams TM, Bolstridge M, Sessa B, McGonigle J, Sereno MI, Nichols D, Hellyer PJ et al (2016) Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci* 113(17):4853–4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>
- [10] Adamska, I., Finc, K. Effect of LSD and music on the time-varying brain dynamics. *Psychopharmacology* 240, 1601–1614 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06394-8>
- [11] Anders S Olsen: Copenhagen Brain Entropy Toolbox (2023), <https://github.com/anders-s-olsen/CopBET/tree/master>
- [12] Zalesky A, Fornito A, Cocchi L, Bullmore E. Network Based Statistic Toolbox, v1.2, 2012. RRID:SCR_002454, <https://www.nitrc.org/projects/nbs/>
- [13] Beharelle A. R., Small S. L. (2016). “Imaging Brain Networks for Language,” in *Neurobiology of language*, eds Hickok G., Small S. L. (Amsterdam: Elsevier;), 805–814.
- [14] Zhang L, Qiao L, Chen Q, Yang W, Xu M, Yao X, Qiu J, Yang D. Gray Matter Volume of the Lingual Gyrus Mediates the Relationship between Inhibition Function and Divergent Thinking. *Front Psychol.* 2016 Oct 3;7:1532. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01532. PMID: 27752250; PMCID: PMC5047031.
- [15] Meadows, ME. (2011). Calcarine Cortex. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.
- [16] Salzmann E. Zur Bedeutung von Hippocampus und Parahippocampus hinsichtlich normaler und gestörter Gedächtnisfunktionen [Importance of the hippocampus and parahippocampus with reference to normal and disordered memory function]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1992 Apr;60(4):163-76. German. doi: 10.1055/s-2007-999137. PMID: 1601385.
- [17] Herlin B, Navarro V, Dupont S. The temporal pole: From anatomy to function—A literature appraisal. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, Volume 113, 2021, 101925, ISSN 0891-0618.

- [18] Fernández, L., Velásquez, C., García Porrero, J. A., de Lucas, E. M., Martino, J. (2020). Heschl's gyrus fiber intersection area: a new insight on the connectivity of the auditory-language hub. *Neurosurgical Focus FOC*, 48(2), E7.
- [19] de Haas B, Sereno M, Schwarzkopf DS. Inferior Occipital Gyrus Is Organized along Common Gradients of Spatial and Face-Part Selectivity. *Journal of Neuroscience* 23 June 2021, 41 (25) 5511-5521.
- [20] Kraehenmann R. Dreams and Psychedelics: Neurophenomenological Comparison and Therapeutic Implications. *Curr Neuropharmacol*. Oct 2017; 15(7): 1032–1042.
- [21] Soskin R.A. Short-term psychotherapy with LSD: a case study. *J. Relig. Health*. 1973;12(1):41–62.
- [22] McCulloch DE, Knudsen GM, Barrett FS, Doss MK, Carhart-Harris RL, Rosas FE, Deco G, Kringelbach ML, Preller KH, Ramaekers JG, Mason NL, Müller F, Fisher PM. Psychedelic resting-state neuroimaging: A review and perspective on balancing replication and novel analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. Jul 2022

7. Sažetak

Psihodelična terapija, koja je doživjela ponovni interes od početka 21. stoljeća, pokazuje obećavajuće rezultate u tretiranju depresije, anksioznosti, PTSP-a i ovisnosti. Ovaj rad bavi se usporedbom placebo i LSD grupe. Navedene su mjere aktivnosti mozga koje pomažu u objašnjavanju psihodeličnog stanja. Izračunate su korelacijske matrice koje uspoređuju povezanost svih parova regija mozga dobivenih parcelacijom mozga iz AAL atlasa.