

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET ELEKTROTEHNIKE I RAČUNARSTVA

SEMINAR

# Primjena psihodelika u terapiji

*Erika Tomakić*

Voditelj: *Jelena Božek*

Zagreb, siječanj 2024.

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b>	<b>1</b>
<b>2. Vrste psihodelika</b>	<b>2</b>
<b>3. Mjerenje utjecaja psihodelika na aktivnost mozga</b>	<b>4</b>
<b>4. Psihodelici, snovi i emocije</b>	<b>6</b>
<b>5. Budućnost psihoterapije</b>	<b>7</b>
<b>6. Zaključak</b>	<b>8</b>
<b>7. Literatura</b>	<b>9</b>
<b>8. Sažetak</b>	<b>11</b>

# 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.

Danas se provode razna istraživanja koja upućuju na učinkovitost psihodelične terapije u liječenju depresije, anksioznosti, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i ovisnosti. Psihodelici koji se koriste su LSD, psilocibin i ayahuasca/dimetiltriptamin (DMT) koji se još zovu serotoniniski ili "klasični" psihodelici. U ovom seminaru predstavljen je kratak uvod u psihodeličnu terapiju, opis svakog od navedenih psihodelika te načini mjerenja njihovog utjecaja na mozak.

## 2. Vrste psihodelika

Serotoninski ili klasični psihodelici stimuliraju serotoninske 5-HT<sub>2</sub> receptore. U ovu grupu spadaju LSD, psilocibin i DMT, glavni sastojak ayahuasce. Sva tri psihodelika imaju sličnu kemijsku strukturu, što objašnjava njihova slična svojstva u utjecaju na raspoloženje i percepciju.

LSD je najstarije istraživani halucinogen u kontekstu psihoterapije. 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]

Psilocibin je psihodelična tvar koja se prirodno pojavljuje u gljivama roda *Psilocybe*. Zasad se pokazao učinkovit u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja, depresije i anksioznosti. Trenutno je na putu da bude odobren za liječenje velikog depresivnog poremećaja (MDD, engl. *major depressive disorder*).

Ayahuasca je tradicionalni psihodelični napitak koje su povijesno pripremali šamani u Amazoniji kao dio svoje kulturne i vjerske prakse. U posljednjih deset godina ayahuasca je zbog potencijalnih terapijskih učinaka privukla pozornost alternativne psihologije. Glavni psihoaktivni sastojci ayahuasce su DMT i MAOI (*Monoamine Oxidase Inhibitors*). DMT je halucinogen koji se sam po sebi konzumira pušenjem. Problem oralne konzumacije DMT-a je što ga enzimi probavnog sustava vrlo brzo probave. Zbog toga se u ayahuasci kombinira s MAOI kako bi iskustvo bilo intenzivnije i duže. Rezultat je kao i ostala psihodelična iskustva, uz naglasak da je povraćanje često spomenut simptom konzumiranja ayahuasce. [5] U jednom istraživanju [6] subjekti su prvo imali zadatak pasivno gledati slike ljudi, životinja ili drveća (stanje percepcije). Zatim su imali zadatak zatvorenih očiju zamisliti slike koje su vidjeli ranije (stanje mentalne vizualizacije). Rezultati članka pokazali su da ayahuasca značajno poboljšava aktivaciju dijela mozga zaslužnog za mentalnu vizualizaciju. Štoviše, pokazano

je da je korištenjem ayahuasce aktivacija u primarnom vizualnom korteksu tijekom mentalne vizualizacije usporediva s aktivacijom tijekom obične percepcije. Drugim riječima, korištenje ayahuasce i zamišljanje slika zatvorenih očiju imalo je isti efekt kao gledanje slika otvorenih očiju. Istraživanja pokazuju učinkovitost ayahuasce u liječenju ovisnosti, s najboljim rezultatima za kokain. Međutim, pošto je konzumacija ayahuasce često povezana s religijskim skupinama, teško je reći je li pozitivan utjecaj na psihički rezultat ayahuasce ili jednostavno rezultat pripadanja spiritualnoj zajednici.

Osim klasičnih psihodelika, važno je spomenuti MDMA, poznatiji kao "ecstasy" ili "molly". To je sintetička droga koja utječe na raspoloženje i percepciju te je trenutno na putu da bude odobrena za liječenje PTSP-a.

### 3. 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*). [7]

Fizičari su otkrili da u blizini ove kritične točke različiti sustavi, od magneta do ekosustava, imaju fraktalnu strukturu. Stoga se fraktalna dimenzija mozga javlja kao još jedna mjera aktivnosti mozga pod utjecajem psihodelika. Ona pruža uvid u kritičnost psihodeličnog stanja i opisuje kompleksnost mozga. Ako se pod utjecajem psihodelika mozak približava kritičnom stanju, prema hipotezi entropije mozga, možemo očekivati veću fraktalnu dimenziju. Fraktali su geometrijski objekti s necjelobrojnom dimenzijom, što se može zamisliti kao nepravilan i kompleksan oblik. Definirani su svojstvom samosličnosti, odnosno očuvanjem simetrije na različitim skalama. Samosličan objekt je takav da unutar sebe sadrži dijelove koji su slični velikom izvornom dijelu. Postoje dokazi efekta simetrije u stanjima bez svijesti. Tijekom spavanja ili anestezije, fraktalna dimenzija aktivnosti mozga značajno padne. Iznimka je REM faza sna, tijekom koje fraktalna dimenzija opet raste. [8]

U EEG i MEG analizi poznat je *Higuchijev* algoritam za računanje fraktalne dimenzije vremenske serije. Algoritam uzima vremensku seriju od  $N$  uzoraka. Iz zadane vremenske serije  $X(t)$  definira se nova vremenska serija  $X(t)_k^m$  definirana kao:

$$X(t)_k^m = x_m, x_{m+k}, x_{m+2k}, \dots, x_{m+\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor k}$$

gdje je  $m = 1, 2, \dots, k$ . Za svaku vremensku seriju  $X(t)_k^m$ , duljina serije dana je for-

mulom:

$$L_m(k) = \frac{\sum_{i=1}^{\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor} |x_{im+k} - x_{(i-1)k}| \cdot \frac{N-1}{\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor k}}{k}$$

Prosječna duljina serije definirana je na intervalu  $[k, L_m(k)]$ :

$$\langle L(k) \rangle = \sum_{m=1}^k \frac{L_m(k)}{k}$$

Ako početna vremenska serija  $X(t)$  ima fraktalna obilježja, onda vrijedi:

$$\langle L(k) \rangle \propto k^{-(D)}$$

gdje  $D$  označava fraktalnu dimenziju koja se procjenjuje kao gradijent pravca linearne regresije točaka  $\ln(\langle L(k) \rangle)$  i  $\ln(k^{-1})$ . [9] Ovaj algoritam može se provoditi u Matlabu korištenjem funkcije *hfd()* kojoj se kao ulazni parametar zadaje samo signal za koji se želi izračunati fraktalna dimenzija ili pomoću Python modula PyEEG kojem je osim signala potreban parametar  $k_{max}$ .

Lempel-Ziv složenost opisuje raznovrsnost signala. 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 kompleksnosti aktivnosti mozga [10]. 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 [11].

## 4. Psihodelici, snovi i emocije

Psihodelično stanje najbliže je lucidnom sanjanju. Lucidno sanjanje je rijetko stanje sna gdje je osoba svjesna da sanja, ima sposobnost razmišljanja i ima potpuni pristup svojim sjećanjima. U oba ova stanja događaju se promjene u doživljavanju sebe (engl. *sense of self*), što može dovesti do depersonalizacije - osjećajem odvajanja od vlastitog tijela. [12] Osim vizualnog efekta, najizraženije obilježje snova je aktivacija emocija, za koju je zadužen limbički sustav. Istraživanja pokazuju da tijekom REM faze sna dolazi do povećanja aktivnosti u limbičkom sustavu, uključujući amigdalnu, hipokampus i prednji cingularni korteks.

Dokazano je da korištenje psihodelika utječe na povezanost amigdale i ostalih dijelova mozga tako što neke dijelove čini više povezanima, a neke manje. Takve promjene impliciraju veću kognitivnu kontrolu, bolje reguliranje emocija, smanjen utjecaj skretanja misli ili *overthinking* te smanjena osjetljivost na emocionalni stimulans. Hiperaktivacija amigdale povezana je sa stresom i anksioznim poremećajima. Pronađena je korelacija između psihodeličnih iskustava i rezultata psihoterapije te su uviđene pozitivne promjene u raspoloženju i ponašanju. Mistična iskustva i smrt ega povezani su s poboljšanim rezultatima za anksioznost i depresiju. [13] Promjene u amigdali i kortikalnim regijama ostale su i do mjesec dana nakon primanja terapije psihodelicima [14].



## 5. 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*). [12] Poboljšana introspekcija spomenuta je u jednom pokušaju psihoterapije pomoću LSD-a [15]. 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 [16].

Osim nekih iznimaka, psihodelici generalno ne izazivaju nuspojave. LSD i ayahuasca ne izazivaju ovisnost, dok kod psilocibina postoji taj rizik. Psihodelici u zdravih ljudi uzrokuju simptome nalih psihozi (halucinacije, neorganizirane misli, intenzivne emocije). Zbog toga terapija psihodelicima nije dobra za ljude sa psihozom jer bi mogli imati nepredvidive reakcije.

## 6. Zaključak

Psihodelične tvari poput LSD-a, psilocibina i ayahuasce/DMT-a, 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.

Utjecaj psihodelika na amigdalnu ukazuje na moguće poboljšanje emocionalne regulacije i smanjenje anksioznosti. Psihodelična iskustva, bliska lucidnom sanjanju, također otvaraju put ka boljem razumijevanju sebe i mogućnosti psihičkog razvoja.

## 7. 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 non-schizophrenic 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] Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol*. 2019
- [6] de Araujo D.B., Ribeiro S., Cecchi G.A., Carvalho F.M., Sanchez T.A., Pinto J.P., de Martinis B.S., Crippa J.A., Hallak J.E., Santos A.C. Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum. Brain Mapp*. 2012;33(11):2550–2560.
- [7] 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
- [8] Varley TF, Carhart-Harris R, Roseman L, Menon DK, Stamatakis EA. Serotonergic psychedelics LSD & psilocybin increase the fractal dimension of cortical brain activity in spatial and temporal domains, *NeuroImage*, Volume 220, 2020.

- [9] Higuchi T., Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1988; Volume 31, Issue 2, Pages 277-283
- [10] 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).
- [11] Varley, T.F., Luppi, A.I., Pappas, I. et al. Consciousness & Brain Functional Complexity in Propofol Anaesthesia. *Sci Rep* 10, 1018 (2020).
- [12] Kraehenmann R. Dreams and Psychedelics: Neurophenomenological Comparison and Therapeutic Implications. *Curr Neuropsychopharmacol*. Oct 2017; 15(7): 1032–1042.
- [13] Stoliker D, Novelli L, Vollenweider FX, Egan GF, Preller KH, Razi A. Neural Mechanisms of Resting-State Networks and the Amygdala underlying the Cognitive and Emotional Effects of Psilocybin. *Biol Psychiatry*. Jan 2024
- [14] Barrett F.S., Doss M.K., Sepeda N.D., Pekar J.J., Griffiths R.R. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*. 2020
- [15] Soskin R.A. Short-term psychotherapy with LSD: a case study. *J. Relig. Health*. 1973;12(1):41–62.
- [16] 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

## 8. Sažetak

Ovaj rad istražuje psihodelike poput LSD-a, psilocibina i ayahuasce/DMT-a, s fokusom na njihov utjecaj na ljudsku percepciju, emocije i kognitivne procese. Navedene su različite mjere aktivnosti mozga koje pomažu u objašnjavanju psihodeličnih stanja. Psihodelična terapija, koja je doživjela ponovni interes od početka 21. stoljeća, pokazuje obećavajuće rezultate u tretiranju depresije, anksioznosti, PTSP-a i ovisnosti.