

Doznania duchowe i wglądowość wywołane psilocybiną są związane z synchronizacją oscylacji neuronalnych

(*Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations*)

by

Michael Kometer¹ & Thomas Pokorny¹ & Erich Seifritz² & Franz X. Volleinweider¹

© 2015 Michael Kometer

wersja ang. www.en.psilosophy.info/qkvobuijashpasjnclagbnhj

original report: <http://www.ouramazingworld.org/uploads/4/3/8/6/43860587/kometer2015.pdf>

backup source: <http://www.psilosophy.info/resources/kometer2015.pdf>

[tłumaczenie: cjuchu]

1. Neuropsychopharmacology and Brain Imaging Research Unit, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Psychiatry Zurich, Lenggstrasse 31, CH-8032 Zurich, Switzerland 2
2. Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Psychiatry Zurich, Lenggstrasse 31, CH-8032 Zurich, Switzerland

Michael Kometer - mikometer@gmail.com

Otrzymano: 22 wrzesień 2014

Zaakceptowano: 6 lipiec 2015

Opublikowano online: 01 sierpień 2015

Spis Treści:

Streszczenie

Wprowadzenie

Materiały i metody

Badani

Substancja i dawkowanie

Projekt eksperymentalny

Ostre subiektywne efekty lekowe

Zapisy EEG

Analiza EEG

Wstępne przetwarzanie danych EEG

Gęstość źródłowa prądu oscylacji neuronalnych

Synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych

Wyniki

Ostre zmieniające świadomość efekty psilocybiny

Gęstość źródłowa prądu oscylacji neuronalnych

Synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych

Omówienie

Podziękowania

Odnosiniki

Streszczenie

Uzasadnienie W ostatnich latach, poczyniono znaczne postępy ku zrozumieniu neuronalnego podłoża świadomości poprzez stosowanie wyrafinowanych zadań behawioralnych, technik obrazowania mózgu, i różnych leków psychoaktywnych. Niemniej jednak, neuronalne mechanizmy leżące u podstaw niektórych najbardziej intrygujących stanów świadomości, wliczając doznania duchowe, pozostają nieznane.

Cele By wyjaśnić stan mechanizmów neuronalnych powiązanych ze świadomością, badanym podano psilocybinę, naturalnie występującego serotonergicznego agonistę i halucynogen, który był stosowany przez wieki do wywoływania doświadczeń duchowych w rytuałach religijnych i medycznych.

Metody W tym podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, 50 zdrowych ochotników otrzymało umiarkowaną dawkę psilocybinę, natomiast podczas stanów spoczynku przy oczach otwartych i zamkniętych pobrano zapisy elektroencefalogramu o wysokiej gęstości (EEG). Gęstość źródłowa prądu i synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych na rozrzuconych regionach mózgu zostały obliczone i skorelowane z odmiennymi stanami świadomości wywołanymi psilocybiną.

Wyniki Psilocybinę zmniejszyła gęstość źródłową prądu oscylacji neuronalnych na 1,5-20 Hz w sieci neuronalnej obejmującej kory przedniego i tylnego zakrętu obręczy i regiony parahipokampu. Najbardziej intrygujące jest to, że poziomy intensywności doznania duchowego, wywołanego psilocybiną oraz wglądowość, korelowały z synchronizacją opóźnionej fazy oscylacji delta (1,5-4 Hz) między korą retrosplenialną, parahipokampem, i bocznymi obszarami oczodołowymi.

Wnioski Wyniki te dostarczają systematycznych dowodów na bezpośredni związek specyficznego neuronalnego mechanizmu czasoprzestrzennego z doznaniem duchowym i wzmocnionym wglądem w życie i egzystencję. Zidentyfikowany mechanizm może stanowić drogę do modulowania zdrowia psychicznego, gdyż doznania duchowe mogą sprzyjać długotrwałemu dobremu samopoczuciu i odporności psychicznej.

Słowa kluczowe: Psilocybinę, Świadomość, Duchowość, Oscylacje, Serotonina, EEG, Stan spoczynku, Kora przedniego zakrętu obręczy, Kora tylnego zakrętu obręczy, Delta.

Wprowadzenie

Doznania duchowe są rzadkimi lecz bardzo istotnymi fenomenami świadomości, mającymi zdolność sprzyjania długotrwałemu dobremu samopoczuciu i prężności (Maselko i Kubzansky 2006; Southwick i Charney 2012). W związku z tym, doznania te były, w ludzkiej historii, przedmiotem niezliczonych dyskusji psychologicznych, religijnych, socjologicznych i filozoficznych. Niemniej jednak, ich neuronalne korelaty są w większości nieznane, ponieważ systematyczna ocena jest utrudniona ich nieczęstym i nieprzewidywalnym występowaniem. Na przykład analizy kwestionariuszowe ujawniły, że w zależności od definicji doznań duchowych, jedynie około jednej trzeciej, do połowy zdrowych badanych ludzi, miało kiedykolwiek intensywne doznanie duchowe w trakcie całego swojego życia (Levin 1993). Dlatego kilka systematycznych badań neuronaukowych, dotyczących duchowości, skupiło swą uwagę na neuronalnych cechach, które predysponują badanych do doświadczenia transcendentnego (Urgesi *et al.* 2010; Tenke *et al.* 2013; Miller *et al.* 2014). Jednakże badania te nie podnoszą kwestii, które procesy neuronalne dominują podczas doznania duchowego i są tym samym prawdopodobnie bezpośrednio związane z tym doświadczeniem?

Co ciekawe, ostatnie badania kontrolowane placebo wykazały, że doznania duchowe, odnoszące się do gruntownych doznań podziwu i łączności z nadrzędną mocą, mogą być zależnie od dawki wywoływane przez serotonergiczną halucynogenną psilocybinę, często w połączeniu z wyraźnym doznaniem jedności, wglądowości i błogości (Dittrich 1998; Studerus *et al.* 2010; Kometer *et al.* 2012). W ostatnim badaniu stwierdzono, że wyższe dawki psilocybinę, jakich użyto w niniejszym badaniu, wywołują stan, który spełniał,

zgodnie ze Stace (1961), wszystkie kryteria wymagane do zakwalifikowania jako "kompletne doświadczenie mistyczne" (Griffiths *et al.* 2006). Na 14-miesięcznym uzupełnieniu, badani ocenili te doznania jako zarówno autentyczne (Griffiths *et al.* 2006) jak i będące wśród najbardziej duchowo istotnych wydarzeń ich życia (Griffiths *et al.* 2008). Zatem psilocyбина stanowi unikalne narzędzie badawcze, które może być użyte do wyzwolenia wybranych i uprzednio niebadanych stanów świadomości, wliczając doświadczenia duchowe i stany powiązane, w kontrolowanych warunkach eksperymentalnych. Dlatego w połączeniu z technikami neuroobrazowania, lek ten pozwala na systematyczną ocenę procesów neuronalnych leżących za tymi odmienionymi stanami umysłu.

Szczególne znaczenie dla zrozumienia stanów świadomości wywoływanych psilocybiną mogą mieć oscylacje neuronalne i ich synchronizacja fazowa w różnych regionach mózgu, ponieważ uważa się, że oscylacje neuronalne są kluczowym mechanizmem integracji neuronalnej (Buzsáki i Draguhn 2004; Womelsdorf *et al.* 2007; Siegel *et al.* 2012), które kształtują świadomość (Varela *et al.* 2001; Alkire *et al.*). Zgodnie z tym poglądem, utrata świadomości wywołana znieczuleniem jest związana ze zmianami w oscylacjach neuronalnych, wliczając wystąpienie wysokoamplitudowych fal alfa w czołowych obszarach korowych (Ching *et al.* 2010), jak również ze wzrostem w fazowej synchronizacji gamma między przednimi a tylnymi korami zakrętu obręczy (Murphy *et al.* 2011). Jednakże, mimo obfitego wsparcia eksperymentalnego dla kluczowej roli oscylacji w regulowaniu poziomów świadomości, niewiadomym pozostaje, czy neuronalne oscylacje pośredniczą również w specyficznych stanach świadomości (Shushruth 2013), których przykładem są doświadczenia duchowe.

Opracowania badające wpływ halucynogenów serotonergicznych na oscylacje neuronalne niewątpliwie przyczynią się do zrozumienia tej kwestii, gdyż halucynogeny serotonergiczne niezawodnie wywołują charakterystyczne stany świadomości. Niemniej jednak, niejasny jest wpływ serotonergicznych halucynogenów na oscylacje neuronalne, a zwłaszcza na powiązanie tych oscylacji z rozpoznawalnymi stanami świadomości. Początkowe badania na zwierzętach przeprowadzane z halucynogennym agonistą serotoniny (5-HT) 2A/2C, 1-[2,5-dimetoksy-4-jodofenylo]-2-aminopropanem (DOI), poinformowały o zmniejszonych przez DOI oscylacjach delta (0,3-4 Hz) i gamma (30-80 Hz) w przedczołowych obszarach mózgu (Celada *et al.* 2008; Puig *et al.* 2010), oprócz tendencji ku wzrostowi oscylacji o wyższej częstotliwości (70-90 Hz) w strukturach podkorowych (Goda *et al.* 2013). U ludzi, oscylacje zmalały w szerokim zakresie częstotliwości (do 20 Hz) podczas stanu spoczynku przy zamkniętych oczach po podaniu ayahuaski, wywaru roślinnego zawierającego *N,N*-dimetylotryptaminę (DMT), kolejny naturalnie występujący halucynogen serotonergiczny (Riba *et al.* 2002; Riba *et al.* 2004). Ponadto, psilocyбина zmniejszyła powiązane przedbodźcowo ciemieniowo-potyliczne oscylacje alfa (8-12 Hz), które z kolei uniemożliwiały dalszą modulację oscylacji alfa wywołanych bodźcem wzrokowym podczas przetwarzania wzrokowego (Kometer *et al.* 2013). Analiza magnetoencefalograficzna (MEG) ukazała ostatnio, że psilocyбина zmniejsza moc wszystkich oscylacji neuronalnych ≤ 100 Hz podczas stanu spoczynku z otwartymi oczami (Muthukumaraswamy *et al.* 2013).

Zebrane ze sobą, początkowe dowody dostarczone badaniami opisanymi powyżej sugerują, że wpływ halucynogenów serotonergicznych na oscylacje neuronalne jest, do pewnego stopnia, zarówno gatunkowo- jak i lekowo-zależny. Jednakże, u ludzi, serotonergiczne halucynogeny mają powszechną tendencję do zmniejszania mocy oscylacji niskiej częstotliwości, zwłaszcza oscylacji alfa (8-12 Hz). Spadek ten może nie być jednakowy we wszystkich obszarach korowych, może różnić się w stanach z oczami otwartymi i oczami zamkniętymi, i może mieć różne konsekwencje funkcjonalne w zależności od interesującego obszaru korowego. Konkretny wzorzec spadku mocy może potencjalnie być podstawą różnych stanów świadomości wywołanych psilocybiną. Wreszcie, i co najważniejsze, coraz więcej dowodów wskazuje, że fazowa synchronizacja oscylacji neuronalnych odgrywa kluczową rolę funkcjonalną w różnych obszarach mózgu w powstawaniu świadomości (Varela *et al.* 2001; Melloni *et al.* 2007; Busch *et al.* 2009; Dehaene i Changeux 2011; Hipp *et al.* 2011; Fahrenfort *et al.* 2012; Steinmann *et al.* 2014). Z tego powodu, sugerujemy, że nie tylko regionalne zmiany mocy oscylacji lecz także fazowa synchronizacja oscylacji w różnych obszarach mózgu może być odpowiedzialna za pewne stany świadomości wywołane halucynogenem.

By zbadać tę hipotezę, przeprowadziliśmy podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo i podaliśmy psilocybinę 50 zdrowym ludzkim ochotnikom by zmienić świadomość i wywołać doświadczenia duchowe. Następnie użyliśmy elektrofizjologicznych metod neuroobrazowania by scharakteryzować zmiany spowodowane psilocybiną w gęstości źródłowej prądu neuronalnych oscylacji podczas stanów spoczynku przy otwartych i zamkniętych oczach. Oceniliśmy ponadto dynamiczną koordynację oscylacji w rozrzuconych

obszarach mózgu poprzez obliczenie synchronizacji opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych. W porównaniu z innymi pomiarami koordynacji (np. łączność chwilowa [instantaneous connectivity]), synchronizacja opóźnionej fazy zapewnia nowy pomiar, który może uchwycić nieliniowe związki neuronalne. Ponadto, na synchronizację opóźnionej fazy nie wpływają artefakty pochodzące z przewodnictwa objętościowego, aktywności elektromiograficznej, lub z towarzyszącej i niezwiązanej modulacji mocy w dwóch regionach (Pascual-Marqui *et al.* 2011). Wreszcie, skorelowaliśmy wartości synchronizacji opóźnionej fazy z subiektywną intensywnością stanów świadomości wywołanych psilocybiną poprzez zastosowanie nieparametrycznych testów permutacyjnych.

Materiały i metody

Badani

Zakwalifikowano pięćdziesięciu pięciu zdrowych badanych. Zdrowie fizyczne badanych zostało potwierdzone badaniem lekarskim, które obejmowało elektrokardiografię i szczegółową analizę krwi. Kobiety w ciąży zostały zidentyfikowane przy pomocy testu moczu a następnie wykluczone. Do zidentyfikowania badanych z obecnymi lub poprzednimi zaburzeniami psychiatrycznymi lub historią głównych zaburzeń psychiatrycznych u krewnych pierwszego stopnia użyto Krótkiego Międzynarodowego Wywiadu Neuropsychiatrycznego dla DSM-IV [Mini-International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV] (Sheehan *et al.* 1998), Specjalistycznego Systemu do Diagnozowania Zaburzeń Psychiczych [Expert System for Diagnosing Mental Disorders] (Wittchen i Pfister 1997), Zrewidowanej 90-pozycyjnej Listy Kontrolnej Systemu Hopkinsa [Hopkins System Checklist 90-Revised] (Derogatis 1994), i badani ci zostali wykluczeni. W celu stwierdzenia braku uzależnienia od narkotyków zastosowano odsiewanie testem moczu i samodzielnie sprawozdawanym kwestionariuszem o stosowaniu narkotyków.

Badani zostali poinformowani o procedurach badania oraz o efektach i możliwych ryzykach podania tych substancji. Zostali następnie poproszeni o powstrzymanie się od kofeiny i spożywania innych substancji psychoaktywnych podczas wszystkich dni eksperymentalnych. Ponadto, nie wolno im było pić alkoholu w ciągu 48 godzin przed pomiarami lub spożywać jakichkolwiek nielegalnych substancji psychoaktywnych w ciągu 3 tygodni przed pomiarami. Procedurę tę wybrano w celu uniknięcia wpływu tych farmakologicznych substancji na oscylacje neuronalne. Wszyscy badani zostali następnie poproszeni o wyrażenie na piśmie świadomej zgody na uczestniczenie. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki Departamentu Zdrowia Publicznego Cantonu w Zurichu, w Szwajcarii, a użycie psilocybiny zatwierdził Szwajcarski Urząd Federalny Zdrowia Publicznego, Departament Farmakologii i Narkotyków, w Bern, Szwajcaria. Pięciu badanych zostało wykluczonych z analizy z powodu artefaktów zanieczyszczających większość danych w warunku psilocybinowym lub placebo. Tak więc w analizie statystycznej objętych zostało łącznie 50 badanych (28 mężczyzn, 22 kobiety, średnia wieku 24.8 ± 4.0 lata).

Substancja i dawkowanie

Każdy badany wziął udział w jednym z trzech podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wewnątrzobiektywnych, randomizowanych badań farmakologicznych. W każdym z tych trzech badań, badani byli testowani w ciągu czterech różnych dni, oddzielonych od siebie przynajmniej o 2 tygodnie. Czterema sesjami testowymi były placebo + placebo, placebo + psilocybiną, lek 1 + placebo, oraz lek 1 + psilocybiną, gdzie lek 1 reprezentuje ketanserin, ergotaminę, lub buspiron stosownie do badania. W pierwszym badaniu (badanie 1), badani ($N=15$) otrzymali placebo lub ketanserin (50 mg doustnie (p.o.)) po czym placebo lub psilocybinę (215 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o.) po 1 godzinie. W drugim badaniu (badanie 2), badani ($N=18$) otrzymali placebo lub ergotaminę (3 mg p.o.), po czym placebo lub psilocybinę (170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o.) po 1 godzinie, a w trzecim badaniu (badanie 3), badani ($N=17$) otrzymali placebo lub buspiron (20 mg p.o.) po czym placebo lub psilocybinę (170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o.) po 1 godzinie. Zatem, każdy z 50 badanych otrzymał placebo + placebo i placebo + psilocybinę w dwóch oddzielnych dniach, a do analizy zastosowane zostały tylko dane z tych dwóch sesji testowych. Ta duża ilość badanych pozwoli obliczyć stabilne korelacje między wywołanymi psilocybiną odmiennymi stanami świadomości a oscylacjami neuronalnymi. Ponadto, dawki psilocybiny (170 i 215 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o.) są raczej umiarkowane w porównaniu z niektórymi poprzednimi zachowaniowymi badaniami z psilocybiną (Griffiths *et al.* 2006), ponieważ możliwe, że wywołane psilocybiną napięcia mięśni twarzy przy wysokich

dawkach wprowadzają zbyt wiele artefaktów EEG by mogły zostać one prawidłowo usunięte.

Projekt eksperymentalny

Każdego eksperymentalnego dnia, badani przychodzili do laboratorium między 8 a 9 rano i potwierdzali, że nie spożyli tego ranka kofeiny. Odczytywano elektroencefalograf (EEG) w dźwięko, światło i elektrycznie ekranowanym pomieszczeniu 60 minut po podaniu psilocybiny/placebo. Badanych poinstruowano aby albo zamknęły oczy (warunek przy zamkniętych oczach) albo trzymali wzrok skupiony na krzyżyku, który pojawił się po środku ekranu komputera (warunek przy otwartych oczach). Ten krzyżyk fiksacyjny został zastosowany do zmniejszenia ruchów oczu a zatem artefaktów mięśniowych. Te dwa warunki przeprowadzono dwa razy w kolejności randomizowanej w badaniu 1 przez 2 minuty każdy oraz w badaniach 2-3 przez 2,5 minuty każdy. By zapobiec zaśnięciu badanego podczas eksperymentu, główny badacz werbalnie powiadamiał badanego jeśli w oznakach zachowaniowych i EEG pojawiały się jakiegokolwiek oznaki silnej senności. Procedura ta była wymagana dla dwóch badanych w warunku placebo. Po ustąpieniu wszystkich efektów subiektywnych leku, podawany był samodzielnie wypełniany kwestionariusz do retrospektywnego ocenienia stanu świadomości wywołanego lekiem.

Ostre subiektywne efekty lekowe

Do oszacowania subiektywnych psychologicznych efektów psilocybiny został zastosowany kwestionariusz Odmiennych Stanów Świadomości (5DASC), dobrze zweryfikowana skala samooceny z 94 wizualnymi elementami analogowymi (Dittrich 1998). Kwestionariusz ten i jego krótka forma OAV są do dziś najpowszechniej stosowanymi kwestionariuszami do oceny struktury i komponentów odmiennych stanów świadomości, wliczając doświadczenia duchowe (Dittrich 1998). Struktura wymiarowa 5D-ASC/OAV została ustanowiona w serii eksperymentów i zatwierdzona na podstawie ponad 1000 pojedynczych prób stosujących różne nefarmakologiczne i farmakologiczne metody wywołujące OSS (Dittrich 1998; Studerus *et al.* 2010). Potwierdzającego czynnika analiza 5DASC/OAV ujawniła 11 podskal, które mogą być zmierzone względem warunków lekowych, otoczeń, oraz płci: doznanie jedności, doświadczenie duchowe, stan błogości, wglądowość, zmienione znaczenie postrzeganych obiektów, odcieleśnienie, osłabiona kontrola i poznawanie, niepokój, elementarna obrazowość, złożona obrazowość, synestezja słuchowo-wzrokowa (Studerus *et al.* 2010). Przedmiotem szczególnego zainteresowania w odniesieniu do niniejszego badania była podskala doświadczenia duchowego, oceniająca doznania podziwu i bycia połączonym z wyższą mocą. Uważa się, że doznanie to reprezentuje rdzeń doświadczeń duchowych, gdyż niemal wszystkie definicje doznań duchowych obejmują ten aspekt. W dodatku, przedmiotem zainteresowania były podskale powiązane, wliczając doznanie jedni, obejmujące doznanie jedności z otoczeniem i sobą, wglądowości, mierzącej głębokie wglądy w życie i egzystencję, stan błogości, mierzący doświadczenie przyjemności, wewnętrzny spokój, oraz miłość (Studerus *et al.* 2010). Co ważne, te dodatkowe podskale związane są z podskalą doświadczenia duchowego, lecz analiza czynnika potwierdzającego wskazuje wyraźnie, że nie mogą one być połączone w podskalę doświadczenia duchowego i dlatego powinny być traktowane jako oddzielny komponent odmiennych stanów świadomości.

Zapisy EEG

Dane EEG były rejestrowane z 64 elektrod skórnych przy użyciu systemu elektrod BioSemi ActiveTwo (BioSemi, Holandia). Dodatkowe elektrody były przyłączone na zewnętrznym kąci każdego oka oraz pod- i nadoczołowo do lewego oka by rejestrować odpowiednio horyzontalne i wertykalne elektrookulogramy. Sygnały elektrofizjologiczne były próbkowane przy częstotliwości 512 Hz.

Analiza EEG

Wstępne przetwarzanie danych EEG

Dane EEG zostały przefiltrowane offline przy niskim odcięciu 0,5 Hz. Artefakty z ruchu oczu, mrugnięć, lub napięć mięśniowych zostały usunięte przy pomocy algorytmu analizy niezależnego komponentu infomax (ICA - infomax independent component) (Bell i Sejnowski 1995; Lee *et al.* 1999). Błędne kanały były interpolowane przy pomocy krzywych sklepanych (Perrin *et al.* 1989). Dane zostały powtórnie odniesione do średniej i posegmentowane w epoki 2-s. Następnie dane zostały starannie sprawdzone przez wyszkolonego badacza by usunąć epoki, które były skażone przez pocenie i techniczne, lub pozostałe artefakty mięśniowe. Średnia \pm SD liczba epok pozbawionych artefaktów na warunek wynosiła 124 ± 26 dla placebo przy zamkniętych oczach, 124 ± 25 dla placebo przy otwartych oczach, 121 ± 25 dla psilocybin przy zamkniętych oczach, oraz 116 ± 28 dla psilocybin przy otwartych oczach. Liczba epok pozbawionych artefaktów nie różniła się istotnie między warunkiem lekowym lub przy otwartych/zamkniętych oczach (wszystkie $P_s=n.s.$), co oceniono ANOVA powtórzonego pomiaru, stosując wewnątrz obiektowy czynnik lekowy (placebo vs. psilocybin) oraz warunek (oczy otwarte vs. zamknięte).

Gęstość źródłowa prądu oscylacji neuronalnych

Do obliczenia trójwymiarowych wartości wewnątrzmożgowej gęstości prądu ($\mu A/mm^2$) rytmów EEG zarejestrowanych na skórze czaszki (Pascual-Marqui *et al.* 2011) została zastosowana dokładna niskorozdzielcza elektromagnetyczna tomografia mózgu (eLORETA [exact low resolution brain electromagnetic tomography]; darmowe oprogramowanie akademickie dostępne publicznie na <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>). eLORETA jest najnowszą wersją LORETA, odwrotnym rozwiązaniem linearnej normy minimalnej, które nie wymaga żadnych wcześniejszych założeń odnośnie ilości lub pozycji dipoli będących podstawą danych EEG zarejestrowanych na skórze czaszki (Pascual-Marqui *et al.* 1994; Pascual-Marqui 2002; Pascual-Marqui *et al.* 2011). Odwrotne rozwiązanie LORETA jest oparte na założeniu, że do wytworzenia korowych rytmów EEG wymagane jest rozładowanie zsynchronizowane, założenie to zostało skonsolidowane w wielu badaniach wewnątrzmożgowych (Buzsáki *et al.* 2012). LORETA zostało zastosowane w prawie tysiącu specjalistycznie zrecenzowanych publikacji (Thatcher *et al.* 2012) i otrzymało znaczną walidację krzyżową w kilku badaniach łączących LORETA z bardziej uznanymi metodami lokalizowania, takimi jak funkcjonalne MRI (Vitacco *et al.* 2002; Mulert *et al.* 2004; Mulert *et al.* 2005; Olbrich *et al.* 2009; Neuner *et al.* 2014), strukturalne MRI (Worrell *et al.* 2000; Babiloni *et al.* 2011; Babiloni *et al.* 2013; Vecchio *et al.*, 2015), obrazowanie rezonansem magnetycznym o rozproszonym widmie (Thatcher *et al.* 2012), lub pozytonowa tomografia emisyjna (Pizzagalli *et al.* 2004; Horacek *et al.* 2007). Stosujemy eLORETA, które nie ma błędu lokalizacyjnego nawet przy obecności szumu strukturalnego (Pascual-Marqui *et al.* 2011) i w związku z tym stwierdzono, że ma nieznaczny wzrost wydajności lokalizacji w porównaniu z wersją poprzednią zwaną sLORETA (Jatoi *et al.* 2014).

Zastosowaliśmy eLORETA z trójskorupowym sferycznym modelem głowy zarejestrowanym w zdigitalizowanej wersji atlasu MRI Talairacha i Tournouxa (Centrum Obrazowania Mózgu, Neurologiczny Instytut Montrealu). Współrzędne elektrod zostały obliczone poprzez rejestrację krzyżową sferycznej i realistycznej geometrii głowy (Towle *et al.* 1993). Przestrzeń rozwiązań była ograniczona do korowej istoty szarej oraz hipokampa i obejmowała łącznie 6239 wokseli przy rozdzielczości przestrzennej $5\times 5\times 5$ -mm. Wewnątrzczaszkowa gęstość widmowa eLORETA została obliczona oddzielnie dla warunków przy oczach otwartych i zamkniętych z rozdzielczością 0,5 Hz dla każdego z ośmiu pasm częstotliwości: delta (1,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa1 (8-10,5 Hz), alfa2 (10,5-13 Hz), beta1 (13-20 Hz), beta2 (20-30 Hz), gamma1 (30-45 Hz), i gamma2 (55-100 Hz).

By statystycznie oszacować wszystkie pasma częstotliwości w obu warunkach, przy otwartych i zamkniętych oczach, przeprowadzono mapowanie nieparametryczne za pomocą pakietu oprogramowania eLORETA (Pascual-Marqui *et al.* 2011; Pascual-Marqui *et al.* 2014) w trakcie korygowania wielokrotnych porównań na wskroś wokseli i częstotliwości. Różnicę statystyczną trójwymiarowej gęstości źródłowej prądu między warunkiem placebo a psilocybinowym, oraz korelację między gęstością źródłową prądu w warunku psilocybinowym a 11 stanami świadomości oceniono dla każdego pasma częstotliwości w każdym warunku. W tym celu, różnice w wartościach gęstości prądu między placebo a warunkiem psilocybinowym dla każdego

pasma częstotliwości zostały obliczone testami- t (dwuczynnikowymi) woksel po wokselu [voxel-by-voxel-dependent]. Ponadto, korelacje wokselowe iloczynu momentu (voxel-wise product-moment correlations) między gęstością źródłową prądu w warunku psilocybinowym a 11 wynikami podskali 5D-ASC zostały obliczone analizami regresji. By określić woksele korowe o istotnym wpływie, empirycznie oceniliśmy rozkład prawdopodobieństwa przy pomocy 5000 permutacji dla maksymalnych statystyk przy hipotezie zerowej, procedura, która nie opiera się na gaussowskim rozkładzie zmiennych zależnych (Nichols i Holmes 2002; Nichols 2012). Ogólna hipoteza zerowa była odrzucana jeśli wartość t próbki zależnej (dwuczynnikowa) przynajmniej jednego wokselu była większa od progu krytycznego $p=0.05$.

Synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych

Dynamiczną synchronizację fazową oscylacji neuronalnych w różnych obszarach korowych oceniano obliczając synchronizację fazy opóźnionej w przestrzeni lokalizacji źródłowej eLORETA (Pascual-Marqui *et al.* 2011). Synchronizacja fazy opóźnionej jest nowym wskaźnikiem opartym na znormalizowanych przekształceniach Fouriera, a zatem jest związana z nieliniową łącznością funkcjonalną. Synchronizacja opóźnionej fazy mierzy synchronizację fazową między dwoma regionami zainteresowania (ROIs - regions of interests) po usunięciu udziału opóźnienia zerowego (zero-lag). Zatem usuwa ona komponent chwilowy, napędzany efektami нефизjologicznymi i nieodłącznymi artefaktami fizycznymi, które występują na skutek przewodzenia objętościowego i niskiej rozdzielczości przestrzennej (Nolte *et al.* 2004; Stam *et al.* 2007; Schoffelen i Gross 2009; Pascual-Marqui *et al.* 2011). Tak więc synchronizacja opóźnionej fazy była coraz częściej stosowana w ostatnich badaniach (Canuet *et al.* 2011; Hilty *et al.* 2011; Canuet *et al.* 2012; Guggisberg *et al.* 2014; Kühnis *et al.* 2014; Olbrich *et al.* 2014; Ramyead *et al.* 2014; Steinmann *et al.* 2014; Elmer *et al.* 2015; Vecchio *et al.*, 2015) i otrzymała walidację krzyżowo modalną dzięki badaniom łączącym pomiary synchronizacji opóźnionej fazy na bazie EEG z obrazowaniem tensora dyfuzji na bazie MRI (Vecchio *et al.* 2015).

Aby uniknąć stronniczości przy wyborze regionów zainteresowania dla analizy synchronizacji opóźnionej fazy, użyliśmy podejścia całomózgowych obszarów Brodmanna (BAs - Brodmann areas) poprzez wybranie centroidów ze wszystkich 42 BAs w każdej półkuli jako regionów zainteresowania i obliczenie synchronizacji opóźnionej fazy między wszystkimi parami regionów zainteresowania (Canuet *et al.* 2011; Pascual-Marqui *et al.* 2011).

Różnice statystyczne w synchronizacji opóźnionej fazy między warunkami placebo a psilocybinowym zostały oszacowane oddzielnie dla każdego pasma częstotliwości oraz dla warunków przy oczach zamkniętych i otwartych, za pomocą zależnych prób testów- t (dwuczynnikowych). By odpowiednio skorygować porównania wielokrotne zastosowano strategię randomizacji z 5000 permutacjami. Ostatecznie, związek między synchronizacją opóźnionej fazy a stanem świadomości został oceniony, po pierwsze, poprzez obliczenie korelacji iloczynu momentu między wartościami synchronizacji opóźnionej fazy a wynikami 11 podskal 5D-ASC w warunku psilocybinowym, a po drugie, poprzez użycie strategii randomizacji (5000 permutacji) do określenia wartości progu krytycznego prawdopodobieństwa dla $p=0.05$.

Wyniki

Ostre zmieniające świadomość efekty psilocybiny

Subiektywne efekty psilocybiny oceniono powtarzanymi pomiarami ANOVA na kwestionariuszu Odmiennych Stanów Świadomości (5D-ASC) punktowanym z lekiem (psilocybiną, placebo) i podskalą 5D-ASC (doznanie duchowe, doznanie jedności, stan błogości, wglądowość, odcieleśnienie, osłabiona kontrola i poznanie, niepokój, złożona obrazowość, elementarna obrazowość i synestezja audiowizualna, zmienione znaczenie postrzeżeń) jako wewnątrzobiektywne czynniki i dawkę (170 i 215 µg/kg p.o) jako czynnik międzyobiektywny. Wystąpił istotny główny wpływ leku ($F(1,48)=64,23$, $p<0,00001$) i podskali ($F(10,480)=20,57$, $p<0,00001$), lecz nie dawki ($F(1,48)=0,23$, $p=0,63$). Istotna interakcja między lekiem×podskalą ($F(10,480)=19,90$, $p<0,00001$) i Fischer'a post hoc analizą LSD dla tej interakcji ujawniła, że psilocybiną istotnie zwiększyła wyniki wszystkich podskal (wszystkie $p<0,05$), wliczając doznania duchowe ($p<0,00001$), doznania jedności ($p<0,00001$), stan błogości ($p<0,00001$), oraz wglądowość ($p<0,00001$). Wreszcie, post hoc analiza LSD odnośnie istotnej interakcji między lekiem×podskalą×dawką ($F(10,480)=2,00$, $p<0,05$) ujawniła, że tylko podskale halucynacje elementarne ($p<0,05$) oraz stany błogości ($p<0,01$) ujawniły wysokie wyniki przy wyższych dawkach. Było to oczekiwane gdyż te dwie dawki są bardzo podobne.

Gęstość źródłowa prądu oscylacji neuronalnych

W warunkach przy zamkniętych oczach, psilocybiną istotnie zwiększyła gęstość źródłową prądu oscylacji na wszystkich pasmach częstotliwości do 20 Hz ($p_{\max}=0,00020$, skorygowana; Ryc. 1), a w warunkach przy otwartych oczach, psilocybiną istotnie zmniejszyła gęstość źródłową prądu oscylacji na wszystkich pasmach częstotliwości do 30 Hz ($p_{\max}=0,00020$, skorygowana; Ryc. 2). W obu warunkach przy oczach otwartych i zamkniętych, istniało spójne, wywołane psilocybiną, istotne zmniejszenie gęstości źródłowej prądu na pasmach niskiej częstotliwości (<20 Hz) w PCC (obszar Brodmanna (BA) 23 i BA31) i w korze retrosplenialnej (RSC; BA30) (Ryciny 1 i 2). W dodatku, w obu warunkach przy otwartych i zamkniętych oczach, miało miejsce istotne zmniejszenie gęstości źródłowej prądu wywołane psilocybiną na większości pasm częstotliwości w przedniej korze zakrętu obręczy (BA24), przedklinku (BA31), klinku (BA30), zakręcie parahipokampowym (BA27 i BA30), i w dodatkowych obszarach RSC (BA29) (Ryciny 1 i 2). W obu warunkach przy otwartych i zamkniętych oczach, wywołany psilocybiną spadek w gęstości źródłowej prądu dla pasm częstotliwości teta (4-8 Hz) i alfa1 (8-10,5 Hz) był bardziej powszechny niż w innych pasmach częstotliwości i obejmował korę wyspowa (BA13), obszar potyliczno-skroniowy (BA37), oraz regiony parahipokampowe (BA35 i BA36) (Ryciny 1 i 2). W paśmie częstotliwości alfa1 a zwłaszcza w paśmie częstotliwości alfa2 (10,5-13 Hz), wywołany psilocybiną spadek w gęstości źródłowej prądu również wystąpił na dużych obszarach tylnej kory potyliczno-ciemiennicowej (BA7, BA17, BA18, i BA19), zwłaszcza w półkuli prawej (Ryciny 1 i 2).

W przeciwieństwie do tych silnych spadków w oscylacjach niskiej częstotliwości, nie było wywołanego psilocybiną wpływu na gęstość źródłową prądu w paśmie częstotliwości gamma1 (30-45 Hz; Ryciny 1 i 2). Oscylacje wysokoczęstotliwościowe (55-100 Hz) były istotnie zwiększone przez psilocybinę w lewym RSC (BA29) podczas warunków przy zamkniętych oczach ($p_{\max}=0,020$, skorygowana; Ryc. 1). Na poziomie trendu ($p=0,1$, skorygowana), ten wywołany psilocybiną wzrost rozciągał się na zakręt parahipokampowy (BA27, BA30). W warunkach przy otwartych oczach, był trend ($p_{\max}=0,054$, skorygowana) ku wywołanemu psilocybiną wzrostowi gęstości źródłowej prądu w oscylacjach wysokoczęstotliwościowych (55-100 Hz) w RSC (BA29).

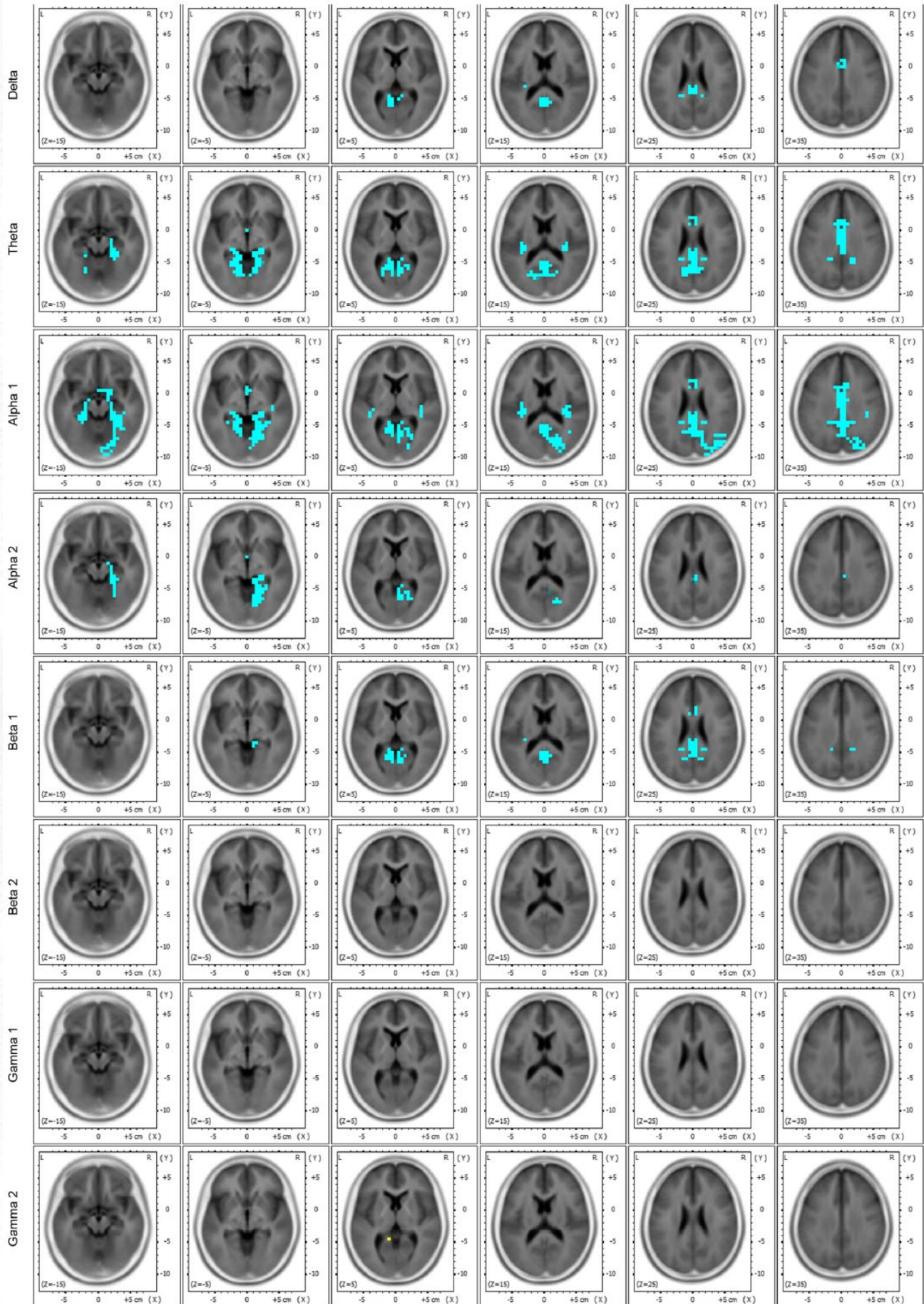
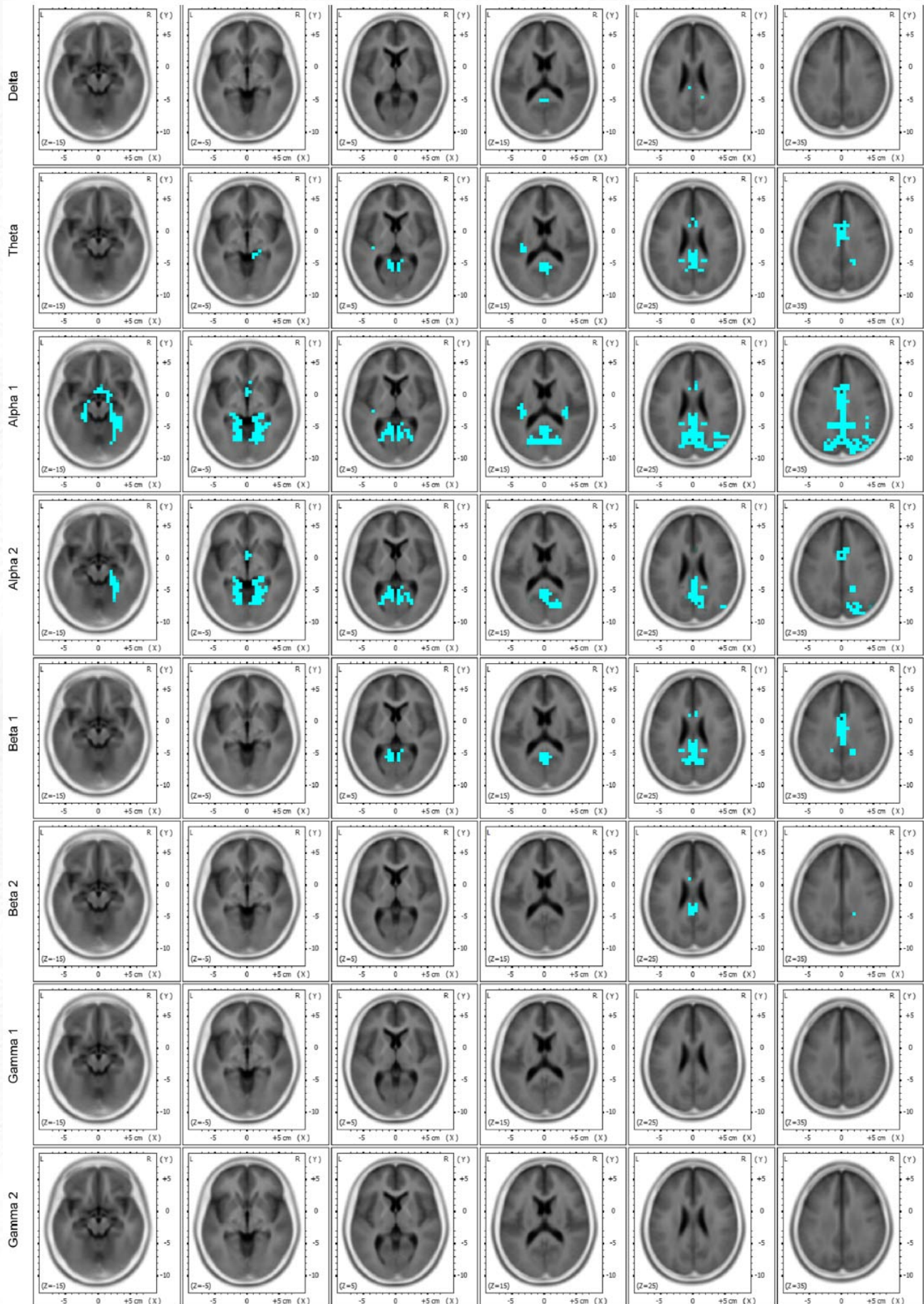
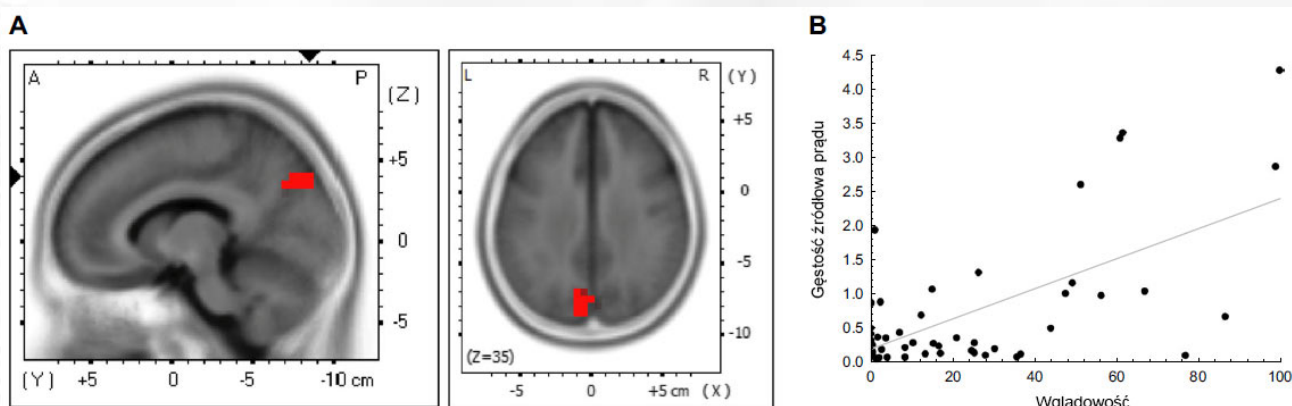


Fig. 1 - Mapy statystyczne woksellowego wpływu psilocybiny na oscylacje neuronalne przy 1,5-4 Hz (delta; *górný rzqd*), 4-8 Hz (teta; *drugi rzqd*), 8-10,5 Hz (alfa1; *trzeci rzqd*), 10,5-13 Hz (alfa2; *czwarty rzqd*), 13-20 Hz (beta1; *piąty rzqd*), 20-30 Hz (beta2; *szósty rzqd*), 30-45 Hz (gamma1; *siódmy rzqd*), i 55-100 Hz (gamma2; *dolny rzqd*) w warunkach przy zamkniętych oczach. *Niebieski* przedstawia woksle, w których neuronalne oscylacje były istotnie zmniejszone przez psilocybinę ($p < 0.05$, skorygowana). *Żółty* przedstawia woksle, w których neuronalne oscylacje były istotnie zwiększone przez psilocybinę ($p < 0.05$, skorygowana).



Ryc. 2 - Mapy statystyczne wokselowego wpływu psilocybiny na oscylacje neuronalne przy 1,5-4 Hz (delta; *górnny rzqd*), 4-8 Hz (teta; *drugi rzqd*), 8-10,5 Hz (alfa1; *trzeci rzqd*), 10,5-13 Hz (alfa2; *czwarty rzqd*), 13-20 Hz (beta1; *piąty rzqd*), 20-30 Hz (beta2; *szósty rzqd*), 30-45 Hz (gamma1; *siódmy rzqd*), oraz 55-100 Hz (gamma2; *dolny rzqd*) w warunku przy otwartych oczach. Niebieski przedstawia woksele, w których neuronalne oscylacje były istotnie zmniejszone przez psilocybinę ($p < 0,05$, skorygowana).

Analiza korelacji ujawniła, że tylko wynik wglądowości istotnie korelował z gęstością źródłową prądu oscylacji neuronalnych podczas warunku przy otwartych oczach. To jest, gęstość źródłowa prądu w paśmie częstotliwości alfa2 właśnie w tylnych, środkowych obszarach ciemieniowo potylicznych (maksymalna przy $x=-10, y=-85, z=40, p=0,012$, skorygowana) w warunku psilocybinowym korelowała z wynikiem na podskali wglądowości 5D-ASC (Ryc. 3). Co ciekawe, gęstość źródłowa prądu w paśmie częstotliwości alfa2 w tym obszarze nie została zmniejszona przez podanie psilocybiny na poziomie grupowym (Ryc. 1 i 2), w przeciwieństwie do otaczających obszarów korowych, w szczególności obszarów bardziej przednich. Wskazuje to, że wglądowość podczas warunku przy otwartych oczach była wykluczona gdy wywołany psilocybiną spadek w oscylacjach alfa obejmował całą korę ciemieniowo-potyliczną. Nie było korelacji między żadną inną interesującą podskala w 5D-ASC a gęstością źródłową oscylacji neuronalnych.



Ryc. 3 - a) Mapy statystyczne korelacji wkselowej między oscylacjami alfa2 (10,5-13 Hz) a wynikiem na podskali wglądowości z 5D-ASC w warunku przy otwartych oczach. Czerwień przedstawia wkselę gdzie korelacja osiągnęła istotność ($p < 0,05$, skorygowana). **b)** Wykres punktowy relacji między gęstością źródłową prądu oscylacji alfa2 (10,5-13 Hz) w $x=-10, y=-85, z=40$ a wynikiem na podskali wglądowości z 5D-ASC w warunku przy otwartych oczach.

Synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji neuronalnych

Analiza synchronizacji opóźnionej fazy ujawniła, że psilocybiną zwiększyła nieznacznie wewnątrzpółkulową synchronizację opóźnionej fazy oscylacji delta (1,5-4 Hz) podczas warunku przy otwartych oczach, osiągając istotność między prawym BA7 a lewym BA39 ($p_{\max}=0,017$, skorygowana). Podobnie istniał trend ku wywołanemu psilocybiną wzrostowi synchronizacji opóźnionej fazy oscylacji delta podczas warunku przy oczach zamkniętych ($p_{\max}=0,063$, skorygowana). Co ciekawe, zakres synchronizacji opóźnionej fazy w sieci głębokich struktur korykalnych wyraźnie i dodatnio korelował z wynikiem na podskali wglądowości z 5D-ASC ($p_{\max}=0,0028$, skorygowana) i na podskali doświadczeń duchowych z 5D-ASC ($p_{\max}=0,029$, skorygowana) podczas warunku przy zamkniętych oczach. Dokładniej, wynik na podskali wglądowości z 5D-ASC korelował z synchronizacją opóźnionej fazy oscylacji delta między BA27 i BA34, BA29 i BA34, oraz BA28 i BA47, a wynik na podskali doświadczeń duchowych z 5D-ASC korelował z synchronizacją opóźnionej fazy oscylacji delta między BA28 i BA29, BA34 i BA29, oraz BA20 i BA41 (Ryc. 4). Wyniki pozostałych dziewięciu podskal z 5D-ASC nie korelowały istotnie z oscylacjami neuronalnymi na żadnym paśmie częstotliwości ($p_{\max}=n.i.$), sugerując, że wspomniana powyżej korelacja między oscylacjami neuronalnymi a doświadczeniami duchowymi/wglądowością jest wysoce specyficzna.

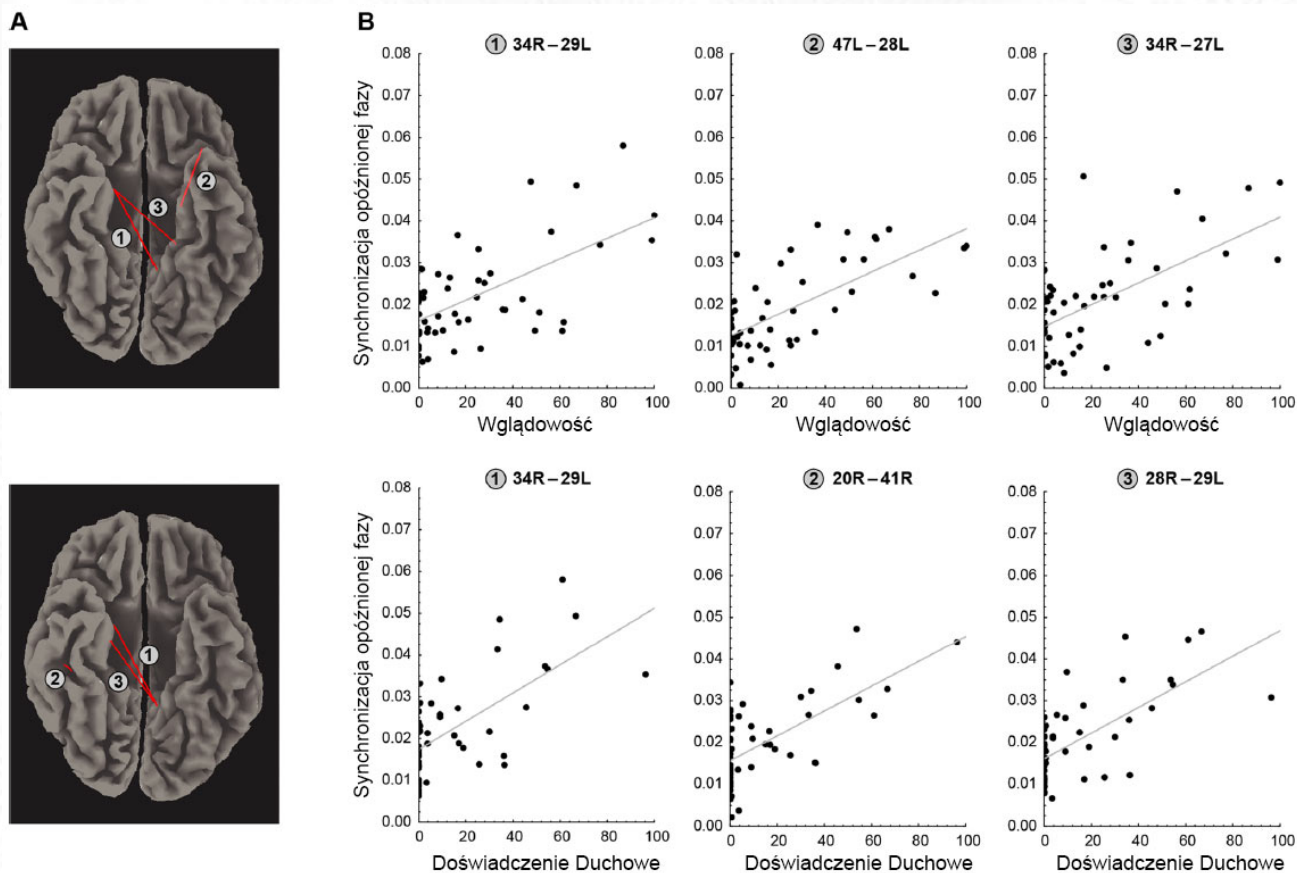


Fig. 4 - a) Linie czerwone łączą te pary obszarów Brodmanna, gdzie korelacje między wartościami faza-synchronizacja oscylacji delta (1,5-4 Hz) oraz wynik na podskalach wglądowości (*górny rząd*) i doświadczeń duchowych (*dolny rząd*) z 5D-ASC osiągnęły istotność podczas warunku przy zamkniętych oczach ($p < 0,05$, skorygowana). Istotne korelacje ponumerowane są od jednego do trzech odnosząc się do odpowiadających im wykresów punktowych przedstawionych na **b.** **b)** Wykresy punktowe istotnych korelacji.

Omówienie

Nasze dane demonstrują, że serotonergiczny halucynogen psilocybiną, obniżył oscylacje 1,5-20 Hz zachodzące w PCC, RSC, przedniej korze zakrętu obręczy (ACC - anterior cingulate cortex), oraz w regionach parahipokampowych podczas stanu spoczynku. Spadek ten był przestrzennie najbardziej rozszerzony w pasmach częstotliwości alfa i teta i osiągnął swe maksimum w PCC, kluczowej strukturze sieci trybu domyślnego. W przeciwieństwie do tego, oscylacje wysokiej częstotliwości (55-100 Hz) w RSC były nieco zwiększone przez psilocybinę. Wreszcie, co najciekawsze, synchronizacja opóźnionej fazy oscylacji delta (1,5-4 Hz) w sieci obejmującej RSC, parahipokamp, oraz boczny obszar oczodołowy była związana z doświadczeniami duchowymi i wglądowością.

Zgodnie z zaobserwowanymi spadkami w oscylacjach przy 1,5-20 Hz, uprzednio sprawozdano, że serotonergiczny halucynogen wywar ayahuaska osłabił zachodzące oscylacje do 20 Hz, z podobnymi maksymalnymi efektami w zakresie częstotliwości teta/alfa (Riba *et al.* 2002; Riba *et al.* 2004). Uważa się, że zarówno psilocybiną jak i główny psychoaktywny składnik ayahuaski, DMT, wywołują swój psychologiczny wpływ głównie poprzez aktywację receptorów 5-HT_{2A} (Vollenweider *et al.* 1998; Nichols 2004; Kometer *et al.* 2012), a aktywacja tych receptorów pośredniczyła w wywołanym psilocybiną zmniejszeniu w trwających oscylacjach alfa (Kometer *et al.* 2013). Zatem nasze wnioski dołączają do dowodów, że zmniejszenie trwających oscylacji poniżej 20 Hz, zwłaszcza oscylacji teta/alfa, może być wspólnym mechanizmem działania halucynogenów serotonergicznych takich jak psilocybiną i DMT.

Za pomocą lokalizacji źródła, wykazaliśmy później, że ten wywołany psilocybiną spadek w oscylacjach niższych częstotliwości był zlokalizowany w sieci rozszerzonej, która obejmowała PCC, RSC, ACC, oraz regiony parahipokampowe. Co ciekawe, ta sieć mocno pokrywa się z siecią trybu domyślnego (DMN - default-mode network), która okazała się być modulowana przez psilocybinę w badaniach PET oraz fMRI (Vollenweider *et al.* 1997; Gouzoulis-Mayfrank *et al.* 1999; Carhart-Harris *et al.* 2012). Aktywność w DMN została powiązana z oscylacjami niższej częstotliwości (Lu *et al.* 2007) i z odmienionymi stanami świadomości wywołanymi na

przykład przez anestetyki (Boly *et al.* 2008), halucynogeny serotonergiczne (Carhart-Harris *et al.* 2012), oraz medytację (Brewer *et al.* 2011). Zatem nasze wnioski wskazują, że psilocybiną moduluje funkcje trybu domyślnego poprzez zmniejszenie zachodzących oscylacji niższej częstotliwości w tej sieci, co może przyczyniać się do zmian stanu świadomości wywoływanych psilocybiną. Dokładniej, oscylacje niższej częstotliwości, zwłaszcza w zakresie alfa, pośredniczą rytmicznemu hamowaniu korowemu zespołów neuronalnych (Klimesch *et al.* 2007; Schroeder i Lakatos 2009; Buschman *et al.* 2012). Zatem, silny spadek oscylacji niższej częstotliwości obserwowany w tym badaniu może wskazywać na wywołane psilocybiną przesunięcie spoczynkowej równowagi pobudzenia/hamowania (E/I - excitation/inhibition balance) ku pobudzeniu. Interpretacja ta jest również wspierana niewielkim wzrostem indukowanym psilocybiną oscylacji wysokiego gamma, ponieważ oscylacje gamma są silnie związane z pobudzeniem neuronalnym (Merker 2013). Biorąc pod uwagę kluczową rolę oscylacji niższej częstotliwości w procesach strukturyzacyjnych na poziomie komórkowym (Haegens *et al.* 2011), poziomie systemicznym (Hanslmayr *et al.* 2013), i w świadomości (VanRullen i Koch 2003; Schroeder i Lakatos 2009), każdy głęboki spadek w oscylacjach niższej częstotliwości może zakłócić zwyczajną strukturę czasową procesów neuronalnych.

Zebrane ze sobą, wnioski te sugerują, że psilocybiną podwyższa równowagę E/I i zakłóca strukturę czasową procesów neuronalnych poprzez obniżenie oscylacji niższych częstotliwości (<20 Hz) w rozszerzonej DMN. Sieć ta została wciągnięta w przetwarzanie autoreferencyjne (Gusnard *et al.* 2001); dlatego zwiększona pobudliwość i zakłócona struktura czasowa procesów neuronalnych może zmienić procesy autoreferencyjne a tym samym doprowadzić do wywołanych psilocybiną zmian w stanie świadomości, takich jak zwiększone poczucie jedności z otoczeniem. Choć zmiany te mogą jednak odgrywać rolę w zmienianiu świadomości, analiza korelacji wskazała, że zmiany te nie są wystarczające do zmieniania świadomości, ponieważ tylko korelacja między wglądowością wywołaną psilocybiną a oscylacjami alfa2 (10,5-13 Hz) w tylnym regionie potyliczno-ciemieniowym podczas warunku przy otwartych oczach była istotna po skorygowaniu dla porównań wielokrotnych.

W przeciwieństwie do słabych związków między gęstością źródłową prądu a stanem świadomości, synchronizacja opóźnionej fazy była silnie związana ze stanem świadomości powodowanym psilocybiną. Biorąc pod uwagę kluczową rolę synchronizacji fazy w koordynowaniu aktywności w różnych obszarach mózgu (Buzsáki i Draguhn 2004; Siegel *et al.* 2012), wniosek ten wspiera pogląd, że to raczej integracja neuralna niż aktywność, leży u podstaw tego stanu świadomości (Alkire *et al.* 2008). Stwierdziliśmy zwłaszcza, że intensywność wywołanej psilocybiną wglądowości była związana z synchronizacją opóźnionej fazy oscylacji delta między regionami parahipokampowymi, między regionami parahipokampowymi a RSC a także między regionami parahipokampowymi a boczną korą oczodołową. Ponieważ fazowa synchronizacja oscylacji parahipokampowych w tym zakresie częstotliwości została poprzednio powiązana z odzyskiwaniem pamięci autobiograficznej (Fell i Axmacher 2011; Foster *et al.* 2013) i z przypisywaniem wartościowości w pamięci (Wallis 2007), nasz wniosek sugeruje, że wglądowość wywołana psilocybiną może być związana ze zwiększonym odnajdywaniem i reatrybucją wspomnień autobiograficznych. W dodatku, wyniki podskali doświadczeń duchowych z kwestionariusza 5D-ASC były związane ze zwiększoną synchronizacją opóźnionej fazy oscylacji delta między regionami parahipokampowymi a RSC. RSC brał uprzednio udział w kodowaniu położenia siebie w globalnym kontekście przestrzennym (Bar i Aminoff 2003; Vann *et al.* 2009), i dlatego nasz wniosek może sugerować, że wraz ze wzrostem intensywności doświadczeń duchowych, ja jest reorganizowane w globalnym kontekście przestrzennym poprzez fazową synchronizację oscylacji delta.

Interpretacje te dobrze pasują do fenomenologicznych opisów wglądowości i duchowych doświadczeń wywołanych halucynogenem. Wglądowość wywołana halucynogenem charakteryzuje się głębokim zrozumieniem życia osobistego oraz istnienia (Cott i Rock 2008), co może dobrze wyjaśniać dlaczego podczas wglądowości mogą być obecne zwiększone autobiograficzne procesy odnajdywania i reatrybucji. Ponadto, doświadczenia duchowe powodowane halucynogenem obejmują zmianę postrzegania siebie samego i swej egzystencji (Grob *et al.* 2013) i zostały określone w naszym badaniu według kwestionariusza 5D-ASC jako gruntowne doświadczenie podziwu i łączności z najwyższą mocą (Studerus *et al.* 2010). Te opisy fenomenologiczne dobrze pasują do naszej interpretacji, że doświadczenia duchowe wywołane psilocybiną są powiązane reorganizacją jaźni w globalnym kontekście przestrzennym pośredniczoną przez fazową synchronizację oscylacji delta. Wreszcie, badania fenomenologiczne stwierdziły, że wywoływana psilocybiną wglądowość oraz doświadczenie duchowe często występują razem (Studerus *et al.* 2011), co dobrze pasuje do naszego wniosku, że stany te są pośredniczone przez fazową synchronizację w częściowo nakładającej się sieci.

Co ciekawe, ukazane procesy fazowej synchronizacji sieci były swoiście związane z wglądowością i doświadczeniami duchowymi, jak określono kwestionariuszem 5D-ASC, lecz nie z innymi zjawiskami powodowanymi psilocybiną, takimi jak stany błogości lub depersonifikacja. Ponadto, po korekcie dla porównań wielokrotnych, korelacja była widoczna tylko podczas warunku przy zamkniętych oczach. Wnioski te sugerują po pierwsze, że ujawnione skojarzenia są specyficzne dla tych dwóch doświadczeń, lecz prawdopodobnie procesy sieciowe są powiązane z pełnowartościowym mistycznym/duchowym doznaniem, które spełnia wszystkie kryteria według Stace (1961) i jest kwantyfikowane według kwestionariuszy SOCQ (Griffiths *et al.* 2006). Po drugie, nasze wyniki sugerują, że warunki przy zamkniętych oczach mogą być szczególnie korzystne do zbadania procesów neuronalnych związanych z wglądowością i doświadczeniami duchowymi, co jest zgodne ze stosowaniem opasek na oczy w niektórych poprzednich badaniach fenomenologicznych, które specjalnie miały na celu zbadanie wywołanych psilocybiną doświadczeń duchowych (Griffiths *et al.* 2006).

Procesy sieci neuronalnej, które zidentyfikowaliśmy jako leżące u podstaw doświadczeń duchowych i wglądowości mogą stanowić istotny szlak, który może być modulowany przez receptory serotonergiczne by regulować zdrowie psychiczne. Pogląd ten jest podparty raportami, że doświadczenia duchowe sprzyjały trwałemu dobremu samopoczuciu i żywotności (McClain *et al.* 2003; Southwick i Charney 2012) oraz że psilocybina miała terapeutyczny wpływ w leczeniu zaburzeń nastroju (Vollenweider i Kometer 2010) oraz w zmniejszaniu niepokoju u pacjentów z nieuleczalnym rakiem (Grob *et al.* 2011). Zatem w przyszłych badaniach, interesujące będzie przetestowanie, czy synchronizacja opóźnionej fazy między RSC, parahipokampem a bocznym obszarem oczodołowym może sprzyjać zdrowiu psychicznemu poprzez aktywację i reatrybucję wspomnień autobiograficznych oraz realokację jaźni w globalnym kontekście czasoprzestrzennym.

Podziękowania

Praca ta została wsparta przez Szwajcarską Fundację Neuromatrix oraz Instytut Badawczy Hefftera. Dziękujemy Petra Schäfle za jej pomoc przy rekrutowaniu i pomiarowaniu.

Konflikt interesów - Prof. Vollenweider jest członkiem zarządu Instytutu Badawczego Hefftera. Żaden z autorów nie ma konfliktu interesów w odniesieniu do tego badania.

Odnośniki

1. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G (2008) Consciousness and anesthesia. *Science* 322:876-880
2. Babiloni C, Lizio R, Carducci F, Vecchio F, Redolfi A, Marino S, Tedeschi G, Montella P, Guizzaro A, Esposito F (2011) Resting state cortical electroencephalographic rhythms and white matter vascular lesions in subjects with Alzheimer's disease: an Italian multicenter study. *J Alzheimers Dis* 26:331-346
3. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, Cavado E, Bozzao A, Buttinelli C, Esposito F (2013) Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 34:1427-1446
4. Bar M, Aminoff E (2003) Cortical analysis of visual context. *Neuron* 38: 347-358
5. Bell AJ, Sejnowski TJ (1995) An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 7:1129- 1159
6. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, DangVu TT, Moonen G, Hustinx R, Maquet P, Laureys S (2008) Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 1129:119-129
7. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang Y-Y, Weber J, Kober H (2011) Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci* 108:20254- 20259
8. Busch NA, Dubois J, VanRullen R (2009) The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci* 29:7869-7876
9. Buschman TJ, Denovellis EL, Diogo C, Bullock D, Miller EK (2012) Synchronous oscillatory neural ensembles for rules in the prefrontal cortex. *Neuron* 76:838-846
10. Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926-1929
11. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13:407-420
12. Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Iwase M, Kurimoto R, Aoki Y, Ikeda S, Takahashi H, Nakahachi T, Takeda M (2011) Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS ONE* 6:e27863
13. Canuet L, Tellado I, Couceiro V, Fraile C, Fernandez-Novoa L, Ishii R, Takeda M, Cacabelos R (2012) Resting-state network disruption and APOE genotype in Alzheimer's disease: a lagged functional connectivity study. *PLoS ONE* 7, e46289
14. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden

- P, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ (2012) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:2138-2143
15. Celada P, Puig MV, Díaz-Mataix L, Artigas F (2008) The hallucinogen DOI reduces low-frequency oscillations in rat prefrontal cortex: reversal by antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry* 64:392-400
 16. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ (2010) Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 22665-22670
 17. Cott C, Rock A (2008) Phenomenology of *N,N*-dimethyltryptamine use: a thematic analysis. *J Scientific Exploration* 22:359-370
 18. Dehaene S, Changeux JP (2011) Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 70:200-227
 19. Derogatis L (1994) SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, scoring and procedures manual. National Computer Systems Inc, Minneapolis
 20. Dittrich A (1998) The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry* 31: 80-84
 21. Elmer S, Rogenmoser L, Kühnis J, Jäncke L (2015) Bridging the gap between perceptual and cognitive perspectives on absolute pitch. *J Neurosci* 35:366-371
 22. Fahrenfort JJ, Snijders TM, Heinen K, van Gaal S, Scholte HS, Lamme VA (2012) Neuronal integration in visual cortex elevates face category tuning to conscious face perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:21504-21509
 23. Fell J, Axmacher N (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12:105-118
 24. Foster BL, Kaveh A, Dastjerdi M, Miller KJ, Parvizi J (2013) Human retrosplenial cortex displays transient theta phase locking with medial temporal cortex prior to activation during autobiographical memory retrieval. *J Neurosci* 33:10439-10446
 25. Goda SA, Piasecka J, Olszewski M, Kasicki S, Hunt MJ (2013) Serotonergic hallucinogens differentially modify gamma and high frequency oscillations in the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 228:271-282
 26. Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, Kovar KA, Hermle L, Büll U, Sass H (1999) Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxylethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [¹⁸F]FDG. *Neuropsychopharmacology* 20:565-581
 27. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R (2006) Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)* 187:268-283, discussion 284-292
 28. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R (2008) Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol* 22:621-632
 29. Grob C, S., Bossis A, P., Griffiths R, R. (2013) Use of the classic hallucinogen psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer. In: Carr BI, Steel J (eds) *Psychological Aspects of Cancer*. Springer, USA
 30. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 68:71-8
 31. Guggisberg AG, Rizk S, Ptak R, Di Pietro M, Saj A, Lazeyras F, Lovblad K-O, Schnider A, Pignat J-M (2014) Two intrinsic coupling types for resting-state integration in the human brain. *Brain Topogr* 1-12
 32. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4259- 4264
 33. Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O (2011) α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19377-19382
 34. Hanslmayr S, Volberg G, Wimber M, Dalal SS, Greenlee MW (2013) Prestimulus Oscillatory Phase at 7 Hz Gates Cortical Information Flow and Visual Perception. *Curr Biol* 23(22):2273-8
 35. Hilty L, Langer N, Pascual-Marqui R, Boutellier U, Lutz K (2011) Fatigue-induced increase in intracortical communication between mid/anterior insular and motor cortex during cycling exercise. *Eur J Neurosci* 34:2035-2042
 36. Hipp JF, Engel AK, Siegel M (2011) Oscillatory synchronization in largescale cortical networks predicts perception. *Neuron* 69:387-396
 37. Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Skrdlantova L, Klirova M, Bubenikova-Valesova V, Krajca V, Tislerova B, Kopecek M, Spaniel F (2007) Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 55:132-142
 38. Jatoi MA, Kamel N, Malik AS, Faye I (2014) EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australas Phys Eng Sci Med* 37:713-721
 39. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007) EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63-88
 40. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX (2012) Psilocybin biases facial recognition, goaldirected behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 72:898-906
 41. Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX (2013) Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci* 33:10544-10551
 42. Kühnis J, Elmer S, Jäncke L (2014) Auditory evoked responses in musicians during passive vowel listening are modulated by functional connectivity between bilateral auditory-related brain regions. *J Cogn Neurosci* 26:2750-2761
 43. Lee TW, Girolami M, Sejnowski TJ (1999) Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian and supergaussian sources. *Neural Comput* 11:417-441
 44. Levin JS (1993) Age differences in mystical experience. *Gerontologist* 33:507-513
 45. Lu H, Zuo Y, Gu H, Waltz JA, Zhan W, Scholl CA, Rea W, Yang Y, Stein EA (2007) Synchronized delta oscillations correlate with the restingstate functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18265-8269
 46. Maselko J, Kubzansky LD (2006) Gender differences in religious practices, spiritual experiences and health: results from the US General Social Survey. *Soc Sci Med* 62:2848-2860
 47. McClain CS, Rosenfeld B, Breitbart W (2003) Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. *Lancet* 361:1603-1607
 48. Melloni L, Molina C, Pena M, Torres D, Singer W, Rodriguez E (2007) Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci* 27:2858-2865

49. Merker B (2013) Cortical gamma oscillations: the functional key is activation, not cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 37:401-417
50. Miller L, Bansal R, Wickramaratne P, Hao X, Tenke CE, Weissman MM, Peterson BS (2014) Neuroanatomical correlates of religiosity and spirituality: a study in adults at high and low familial risk for depression. *JAMA Psychiatry* 71:128-135
51. Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller HJ, Juckel G, Hegerl U (2004) Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and timecourse of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22:83-94
52. Mulert C, Jäger L, Propp S, Karch S, Störmann S, Pogarell O, Möller H-J, Juckel G, Hegerl U (2005) Sound level dependence of the primary auditory cortex: simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI. *Neuroimage* 28:49-58
53. Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, Boveroux P, Noirhomme Q, Landsness EC, Brichant JF, Phillips C, Massimini M, Laureys S, Tononi G, Boly M (2011) Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep* 34:283-291A
54. Muthukumaraswamy SD, Carhart-Harris RL, Moran RJ, Brookes MJ, Williams TM, Erritzoe D, Sessa B, Papadopoulos A, Bolstridge M, Singh KD, Feilding A, Friston KJ, Nutt DJ (2013) Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J Neurosci* 33:15171-15183
55. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W, Shah NJ (2014) The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study. *PLoS ONE* 9:e88214
56. Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101:131-181
57. Nichols TE (2012) Multiple testing corrections, nonparametric methods, and random field theory. *Neuroimage* 62:811-815
58. Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15:1-25
59. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M (2004) Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 115:2292-2307
60. Olbrich S, Mulert C, Karch S, Trenner M, Leicht G, Pogarell O, Hegerl U (2009) EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage* 45:319-332
61. Olbrich S, Tränkner A, Chittka T, Hegerl U, Schönknecht P (2014) Functional connectivity in major depression: increased phase synchronization between frontal cortical EEG-source estimates. *Psychiatry Res Neuroimaging* 222:91-99
62. Pascual-Marqui RD (2002) Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24(Suppl D):5-12
63. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18:49-65
64. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, Tanaka H, Hirata K, John ER, Prichep L, Biscay-Lirio R, Kinoshita T (2011) Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 369:3768-3784
65. Pascual-Marqui RD, Biscay RJ, Bosch-Bayard J, Lehmann D, Kochi K, Kinoshita T, Yamada N, Sadato N (2014) Assessing direct paths of intracortical causal information flow of oscillatory activity with the isolated effective coherence (iCoh). *Front Hum Neurosci* 8
66. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF (1989) Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72:184-187
67. Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Benca RM, Davidson RJ (2004) Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry* 9(325):393-405
68. Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y (2010) Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci* 30:2211-2222
69. Ramey A, Komater M, Studerus E, Koranyi S, Ittig S, Gschwandtner U, Fuhr P, Riecher-Rössler A (2014) Aberrant current source-density and lagged phase synchronization of neural oscillations as markers for emerging psychosis. *Schizophr Bull* 41(4):919-929
70. Riba J, Anderer P, Morte A, Urbano G, Jané F, Saletu B, Barbanoj MJ (2002) Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53:613-628
71. Riba J, Anderer P, Jané F, Saletu B, Barbanoj MJ (2004) Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology* 50:89-101
72. Schoffelen JM, Gross J (2009) Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp* 30:1857-1865
73. Schroeder CE, Lakatos P (2009) Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci* 32:9-18
74. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59:22-33
75. Shushruth S (2013) Exploring the neural basis of consciousness through anesthesia. *J Neurosci* 33:1757-1758
76. Siegel M, Donner TH, Engel AK (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 13:121-134
77. Southwick SM, Charney DS (2012) The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science* 338: 79-82
78. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A (2007) Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 28: 1178-1193
79. Steinmann S, Leicht G, Ertl M, Andreou C, Polomac N, Westerhausen R, Friederici AD, Mulert C (2014) Conscious auditory perception related to long-range synchrony of gamma oscillations. *Neuroimage* 100:435-443
80. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX (2010) Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS ONE* 5, e12412
81. Studerus E, Komater M, Hasler F, Vollenweider FX (2011) Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in

- healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 25:1434-1452
82. Tenke CE, Kayser J, Miller L, Warner V, Wickramaratne P, Weissman MM, Bruder GE (2013) Neuronal generators of posterior EEG alpha reflect individual differences in prioritizing personal spirituality. *Biol Psychol* 94:426-432
 83. Thatcher RW, North DM, Biver CJ (2012) Diffusion spectral imaging modules correlate with EEG LORETA neuroimaging modules. *Hum Brain Mapp* 33:1062-1075
 84. Towle VL, Bolaños J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin DN, Cakmur R, Frank SA, Spire JP (1993) The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:1-6
 85. Urgesi C, Aglioti SM, Skrap M, Fabbro F (2010) The spiritual brain: selective cortical lesions modulate human self-transcendence. *Neuron* 65:309-319
 86. Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA (2009) What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci* 10:792-802
 87. VanRullen R, Koch C (2003) Is perception discrete or continuous? *Trends Cogn Sci* 7:207-213
 88. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239
 89. Vecchio F, Miraglia F, Curcio G, Altavilla R, Scrascia F, Giambattistelli F, Quattrocchi CC, Bramanti P, Vernieri F, Rossini PM (2015) Cortical brain connectivity evaluated by graph theory in dementia: a correlation study between functional and structural data. *J Alzheimers Dis* 45(3):745-756
 90. Vitacco D, Brandeis D, Pascual-Marqui R, Martin E (2002) Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp* 17:4-12
 91. Vollenweider FX, Kometer M (2010) The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 11:642-651
 92. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J (1997) Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 16: 357-372
 93. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D (1998) Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9:3897-3902
 94. Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30:31-56
 95. Wittchen H-U, Pfister H (1997) DIA-X-Interviews: Manual für ScreeningVerfahren und Interview. Swets & Zeitlinger, Frankfurt, Hesse
 96. Womelsdorf T, Schoffelen JM, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P (2007) Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* 316:1609-1612
 97. Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brien TJ (2000) Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr* 12:273-282

[tłumaczenie: cjuchu]