

REBUS i mózg anarchiczny - w kierunku ujednoczonego modelu działania psychodelików na mózg

(*REBUS and the Anarchic Brain - Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics*)

by

R. L. Carhart-Harris and K. J. Friston

Współredaktor: Eric L. Barker
Pharmacol Rev 71:316-344, lipiec 2019

<https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>

© 2019 The Author(s)

wersja ang. <http://www.en.psilocosy.info/ptbeeytydqahaziuccarcefm>
original report: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/71/3/316.full.pdf>
backup source: <http://www.psilocosy.info/resources/316.full.pdf>

[tłumaczenie: cjuchu]

Centre for Psychedelic Research, Division of Brain Sciences, Imperial College London, London, United Kingdom (R.L.C.-H.); and Institute of Neurology, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, United Kingdom (K.J.F.)

Spis Treści:

Streszczenie

Deklaracja znaczenia

I. Wprowadzenie

II. Model REBUS

- A. Podstawowa neurofarmakologia psychodelików
 - 1. Podsumowanie tymczasowe
- B. Rytm, sieci i relaksacja priorów wysokiego poziomu
 - 1. Podsumowanie tymczasowe
- C. Plastyczność i rozpuszczenie priorów (wysokiego poziomu) na psychodelikach
- D. Dowody behawioralne na zrełaxowane priory na psychodelikach
- E. Porównania z innymi odmiennymi stanami i cechami
 - 1. Psychza
 - 2. Przewlekłe halucynogenne zaburzenie percepcji
 - 3. Autyzm
 - 4. Inne zaburzenia
 - 5. Stany medytacyjne
- F. Psychodeliki a wgląd
 - 1. Wprowadzenie
 - 2. Mechanika wglądu
 - 3. Krytyczność i optymalność
 - 4. Transformacja terapeutyczna i epistemiczna
 - 5. Czy wglądy po psychodelikach są wiarygodne?
- G. Co zrobić z "u-uu"?²⁹
- H. Mózg anarchiczny
- I. Podsumowanie

III. Wnioski

Podziękowania

Wkład autorski

Odnośniki

Adres korespondencyjny: Dr. R. L. Carhart-Harris, Centre for Psychedelic Research, Department of Brain Sciences, Imperial College London, United Kingdom. E-mail: r.carhart-harris@imperial.ac.uk

R.L.C.-H. jest wspierany przez Ad Astra Chandaria Foundation, Singhal Health Foundation, Tim Ferriss, Anton Bilton, Tamas family, a Alex Mosley Trust. K.J.F. jest wspierany przez Wellcome Trust.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Streszczenie

W artykule tym sformułowano działanie psychodelików poprzez integrację zasady wolnej energii i hipotezy mózgu entropicznego. Sformułowanie to nazywamy zrelaksowanymi przekonaniem na psychodelikach (REBUS - relaxed beliefs under psychedelics) i mózgiem anarchicznym, opartymi na zasadzie, że - poprzez swój entropiczny wpływ na spontaniczną aktywność korową - psychodeliki działają na rzecz rozluźnienia precyzji priorów lub przekonań wysokiego poziomu, uwalniając w ten sposób oddolny przepływ informacji, zwłaszcza poprzez źródła wewnętrzne, takie jak układ limbiczny. Gromadzimy dowody na rzecz tego modelu i pokazujemy, jak może on wyjaśnić szeroki zakres zjawisk związanych z doświadczeniem psychodelicznym. W odniesieniu do ich potencjalnego zastosowania terapeutycznego proponujemy, że psychodeliki działają relaksująco na precyzję wagowania patologicznie przeciążonych priorów leżących u podstaw różnych przejawów chorób psychicznych. Proponujemy, że proces ten pociąga za sobą zwiększone uwrażliwienie priorów wysokiego poziomu na sygnalizację oddolną (wychodzącą ze źródeł wewnętrznych), i że ta podwyższona wrażliwość umożliwia potencjalny przegląd i odciążenie przeciążonych priorów. Kończymy omówieniem dalszych implikacji tego modelu, takich jak to, że psychodeliki mogą doprowadzić do przeglądu innych mocno obciążonych priorów wysokiego poziomu, niezwiązanych bezpośrednio ze zdrowiem psychicznym, jak tych, które leżą u podstaw stronnicych i/lub nadmiernie pewnych siebie poglądów politycznych, religijnych, i/lub perspektyw filozoficznych.

Deklaracja znaczenia

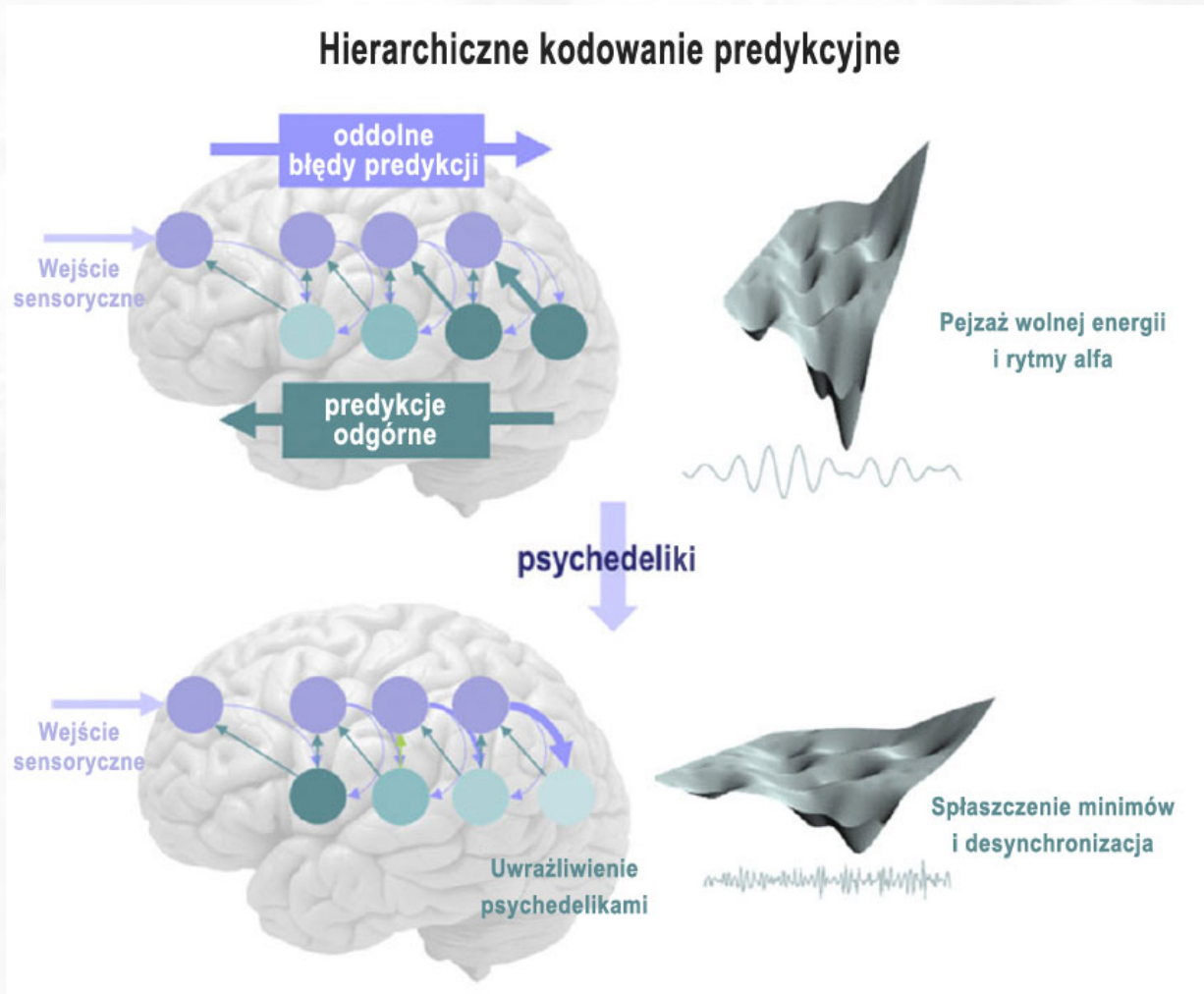
Psychodeliki cieszą się zainteresowaniem i trwają wysiłki mające na celu dopuszczenie terapii psilocybinowej do obrotu i legalny do niej dostęp w ciągu dekady, napędzane wynikami serii badań fazy drugiej. W klimacie tym, atrakcyjny byłby ujednoczony model tego, *jak* psychodeliki zmieniają funkcjonowanie mózgu przy zmianie świadomości. W tym celu staraliśmy się zintegrować wiodący model globalnej funkcji mózgu, *hierarchiczne kodowanie predykcyjne*, z często przytaczanym modelem ostrego działania psychodelików, *hipotezą mózgu entropicznego*. Powstała synteza stwierdza, że psychodeliki działają na rozluźnienie priorów wysokiego poziomu, uwrażliwiając je na wyzwolony oddolny przepływ informacji, który przy właściwej intencji, zapewnieniu opieki i kontekście może pomóc w pokierowaniu i kultywowaniu przeglądu głęboko zakorzenionych priorów patologicznych.

Skróty: 5-HT_{2A}R, receptor serotoninowy 2A; BMR, bayesowski model redukcji; BMS, bayesowski model selekcji; DMN, sieć trybu domyślnego; EEG, elektroencefalogram; HPPD, przewlekłe halucynogenne zaburzenie percepcji; LSD, dietyloamid kwasu d-lizerginowego; MDMA, 3,4-metylenodioksymetamfetamina; MEG, magnetoencefalografia; REBUS, zrelaksowane przekonania na psychodelikach.

I. Wprowadzenie

Dragi psychodeliczne (manifestujące umysł), takie jak dietyloamid kwasu d-lizerginowego (LSD) i psilocybina, pobudzają wyobraźnię ludzi i przenikają kulturę popularną na skalę niespotykaną od lat 1960 (Hanks, 2010; Keshavan i Sudarshan, 2017; Bayne i Carter, 2018; Pollan, 2018). Osobom zaangażowanym w badania nad tymi związkami wydaje się prawdopodobne, że w nadchodzących dziesięcioleciach wywrą one istotny wpływ na psychologię i psychiatrię - ale wciąż jest wiele niewiadomych. W obecnym klimacie szybkiego rozwoju, istotne znaczenie miałby przekonujący, ujednoczony model mózgowych mechanizmów psychodelików.

W pracy tej proponujemy taki ujednoczający model. Nazywamy go zrelaksowanymi przekonaniem na psychodelikach (REBUS)¹ i mózgiem anarchicznym, w skrócie "REBUS". Model ten czerpie inspirację z dwóch sformułowań funkcjonowania mózgu, a mianowicie: 1) zasady wolnej energii² (Friston, 2010) i 2) hipotezy mózgu entropicznego³ (Carhart-Harris, 2018a). Zasada wolnej energii zapewnia ujednoczony opis zachowania systemów autopoietycznych lub żywych (tj. samoprodukujących się i utrzymujących) - który wyjaśnia ich rozwój, przetwarzanie i zachowanie w oparciu o ich wrodzoną tendencję do przeciwstawiania się nieuporządkowaniu i do minimalizowania niepewności. Ten opis (samopotwierdzających się) systemów odwołuje się do ich nieodłącznego dążenia do optymalizacji wewnętrznych reprezentacji probabilistycznych - i próbkowania - ich środowisk (Friston, 2010). Hierarchiczne kodowanie predykcyjne stanowi główną część zasady wolnej energii, a zatem także modelu REBUS (patrz Ryc. 1, oraz Słownik Uzupełniający w celu ujednoznacznienia terminów).



Ryc. 1. Schemat ten ilustruje proponowany wpływ psychodelików na hierarchiczne kodowanie predykcyjne, dominującą teorię procesu dla wnioskowania bayesowskiego i wariacyjnej minimalizacji wolnej energii w mózgu. W ramach tych architektur obliczeniowych, sensoryczne dane wejściowe docierają do nabłonków czuciowych i są porównywane z malejącymi przewidywaniami. Wynikający z tego błąd przewidywania (niebieskie kółka; np. populacje neuronalne powierzchniowych komórek piramidowych) jest następnie przekazywany do hierarchii, aby zaktualizować oczekiwania na wyższych poziomach (niebieskie strzałki). Te późniejsze oczekiwania (turkusowe kółka, np. głębokie komórki piramidowe) generują następnie przewidywania reprezentacji na niższych poziomach, poprzez malejące przewidywania (turkusowe strzałki). Nawracające przekazywanie komunikatów neuronalnych (tj. dynamika neuronalna) próbuje zminimalizować amplitudę błędów przewidywania na każdym poziomie hierarchii, dostarczając w ten sposób najlepszego wyjaśnienia dla wejścia danych sensorycznych na wielu poziomach abstrakcji hierarchicznej. Co najważniejsze, proces ten zależy od precyzji (przypisanej ważności lub istotności) przyznawanej rosnącym błędom przewidywań (zaskoczenie) i precyzji (odczuwana pewność) późniejszych przekonań. Podstawową ideą - rozwijaną w tym artykule - jest to, że psychodeliki działają preferencyjnie poprzez stymulowanie receptorów 5-HT_{2A} w głębokich komórkach piramidowych w korze wzrokowej, jak również na wyższych poziomach hierarchii korowej. Uważa się, że neurony piramidowe głębokiej warstwy kodują późniejsze oczekiwania, priory lub przekonania. Wynikające z tego odhamowanie lub uwrażliwienie tych jednostek zmniejsza precyzję oczekiwań wyższego poziomu, tak że (poprzez implikację modelu) są one wrażliwsze na rosnące błędy przewidywań (zaskoczenie/informacja rosnąca), jak wskazuje gruba niebieska strzałka na dolnym panelu. Obliczeniowo, proces ten odpowiada zmniejszeniu precyzji wcześniejszych przekonań wyższego poziomu i ukrytemu zmniejszeniu krzywizny pejzażu wolnej energii, zawierającej dynamikę neuronalną. W rzeczywistości, można to traktować jako spłaszczenie lokalnych minimów, umożliwiające dynamice neuronalnej ucieczkę z basenów przyciągania i - w przypadku płaskich minimów - wyrażenie korelacji dalekiego zasięgu i zdesynchronizowanej aktywności. Schemat ten wykorzystuje format z Bastos *et al.* (2012), do którego odsyłamy czytelnika po szczegóły.

Hipoteza mózgu entropicznego zakłada, że w górnych i dolnych granicach, tj. strefie krytycznej (Hilgetag i Hutt, 2014), entropia spontanicznej aktywności mózgu wskazuje na bogactwo (tj. różnorodność i żywość) subiektywnego doświadczenia w każdym dowolnym stanie świadomości i że psychodeliki ostro zwiększają jedno i drugie (Carhart-Harris *et al.*, 2014; Carhart-Harris, 2018a). Co najważniejsze, zarówno koncepcje mózgu opartego na wolnej energii, jak i entropii opierają się na wymiernych środkach z teorii informacji, które nadają się do badań empirycznych.

Hipoteza mózgu entropicznego i zasada wolnej energii są ze sobą powiązane, między innymi ze względu na ich wspólne odwoływanie się do teoretycznych metryk informacyjnych, ściśle powiązanych z klasyczną entropią (Shannona). W swej najbardziej podstawowej formie informacyjno-teoretycznej entropia jest bezwymiarową miarą niepewności dotyczącą zjawiska dynamicznego (Ben-Naim, 2007). Mózg entropiczny mierzy niepewność fluktuacji neuronalnych w czasie, podczas gdy wolna energia mierzy niepewność przekonań zakodowanych przez fluktuacje neuronalne. Hipoteza mózgu entropicznego proponuje, że głównym działaniem psychodelików jest zwiększenie entropii spontanicznej aktywności mózgu, i że takie efekty znajdują odzwierciedlenie na poziomie subiektywnym poprzez wzrost bogactwa świadomego doświadczenia, zakładając, że mózg i umysł są odwrotnymi stronami tej samej monety, czyli stanowiskiem współmiernym z tzw. "monizmem dwóch aspektów" (Solms i Turnbull, 2003).

Hipoteza mózgu entropicznego miała początkowo charakter głównie koncepcyjny (Carhart-Harris *et al.*, 2014), ale od tego czasu została potwierdzona szeregiem empirycznych badań neuroobrazowania i analiz ilościowych (Carhart-Harris, 2018a). Zamiarem jest uzupełnienie neurobiologicznej podstawy dowodowej dla hipotezy mózgu entropicznego o towarzyszące miary subiektywnej i behawioralnej złożoności/entropii - jakie zastosowano w kontekście rozwoju i starzenia się (Gauvrit *et al.*, 2017) oraz języka naturalnego (Hoffman *et al.*, 2013). Zatem entropiczny umysł i zachowanie są naturalnym przedłużeniem hipotezy mózgu entropicznego.

W badaniu tym integrujemy hipotezę mózgu entropicznego ze strukturą zasady wolnej energii, a w szczególności wykorzystujemy ściśle powiązania tej ostatniej z przetwarzaniem predykcyjnym lub kodowaniem oraz tak zwaną bayesowską hipotezą mózgu. Mówiąc prościej, te ściśle powiązane perspektywy odnośnie funkcjonowania mózgu i umysłu utrzymują, że mózg instancjonuje, w ramach swej hierarchicznej architektury, najtrafniejsze statystyczne przybliżenia (modele generatywne) przyczyn jego sensorium, w oparciu o bayesowskie zasady empirycznie przekazywanego aktualizowania przekonań (Rao i Ballard, 1999). Kodowanie predykcyjne jest neuronalnie wiarygodną teorią tego aktualizowania przekonań - i zostało wykorzystane do wyjaśnienia szerokiego zakresu zjawisk subiektywnych i behawioralnych: od złudzeń percepcyjnych u zdrowych osób (Zeller *et al.*, 2015) po szeroką gamę stanów i zaburzeń psychopatologicznych (Fletcher i Frith, 2009; Edwards *et al.*, 2012). W rzeczywistości, rozsądnym jest stwierdzenie, że hierarchiczne kodowanie predykcyjne stanowi obecnie dominującą ramę neurobiologiczną i obliczeniową do opisu zjawisk psychologicznych w zdrowiu i chorobie.

Niniejsza praca proponuje, że głównym działaniem klasycznych psychodelików jest zrelaksowanie precyzji wagowania⁴ wcześniejszych przekonań zakodowanych w spontanicznej aktywności hierarchii neuronalnej. Statystycznie, precyzja jest odpowiednikiem odwrotnej wariancji (tj. ujemnej entropii) a subiektywnie i intuicyjnie można ją uznać za współmierną z odczuwaną pewnością, tj. im dane są bliższe danemu modelowi, tym mniejsze będą nasze błędy przewidywań, a zatem tym silniejsza będzie nasza odczuwana pewność w naszym modelu. Mówiąc dokładniej, badanie to proponuje, że wpływ tego procesu relaksacji jest najgłębiej odczuwany, gdy zachodzi na najwyższym lub najgłębszym poziomie funkcjonalnej architektury mózgu, tj. na poziomach, które szczególnie instancjonują modele wysokiego poziomu, takie jak te związane z jestestwem, tożsamością lub ego. Ponadto, jak wskazano poniżej, ze względu na odrębną farmakologię psychodelików - efekty na wysokich lub głębokich poziomach funkcjonalnej hierarchii mózgu występują dość łatwo (być może w sposób ostateczny) w przypadku tej kategorii dragów, szczególnie w wysokich dawkach (Milliere, 2017).

Funkcjonalnie, efektem zrelaksowania precyzji wagowania priorów wysokiego poziomu jest stworzenie stanu, w którym priory te są przesycone mniejszą pewnością. Jak już wspomnieliśmy, ważnym przykładem prioru wysokiego poziomu jest przekonanie, że ma się określoną osobowość oraz zestaw cech i poglądów. To (parasolowe) przekonanie jest współmierne do jaźni narracyjnej (Milliere, 2017) lub ego (Carhart-Harris i Friston, 2010). W pracy tej proponuje się, że rozpuszczenie priorów wysokiego poziomu ma konsekwencje dla funkcjonowania reszty hierarchii - a nawet dla integralności samej hierarchii. Mówiąc dokładniej, proponujemy, że ogólnym (entropicznym) działaniem psychodelików jest spłaszczenie lub otwarcie pejzażu

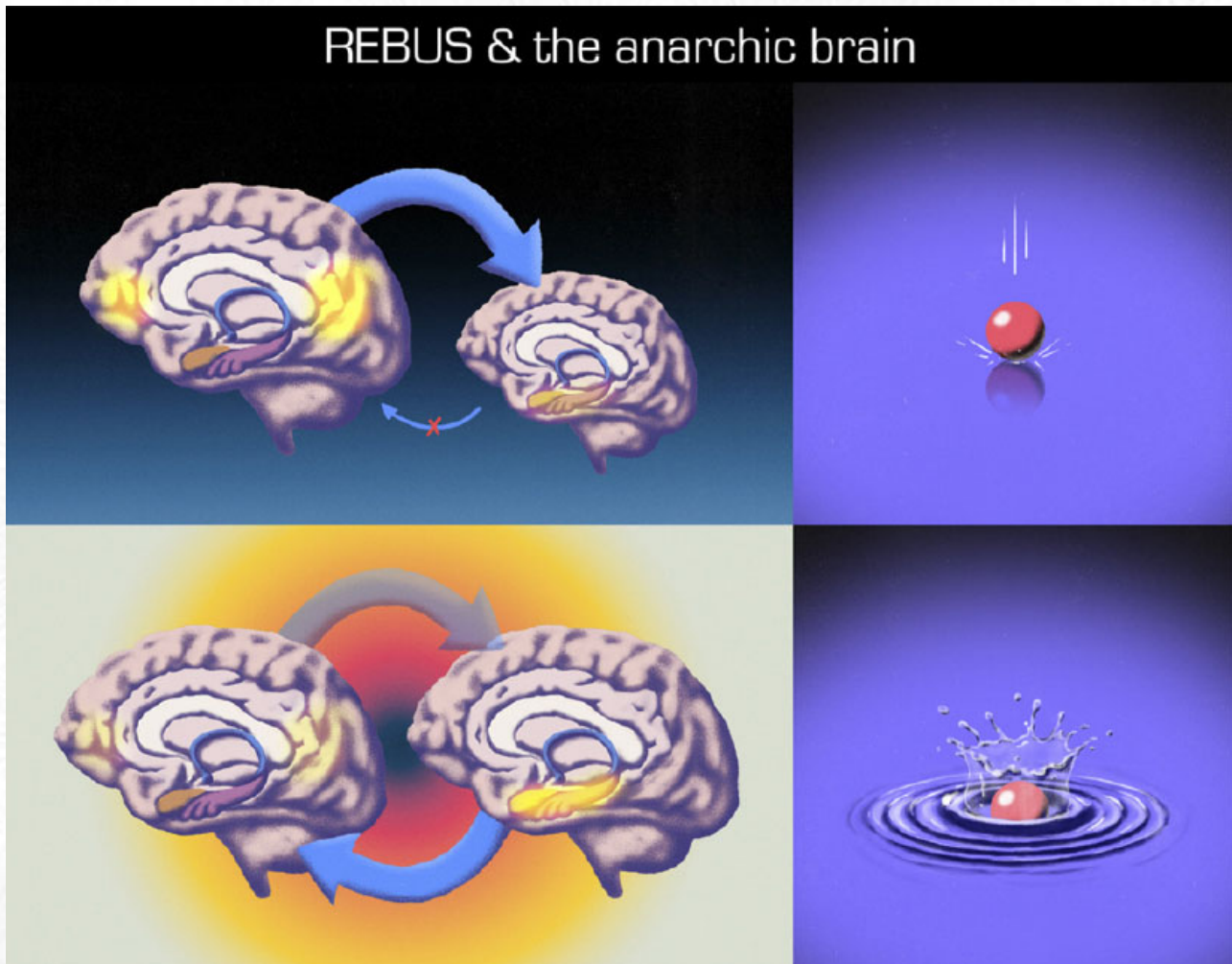
energii mózgu/umysłu (wariacyjnie wolnego). Z hierarchicznego kodowania predykcyjnego wynika, że precyzyjne priory wysokiego poziomu lub przekonania mają zwykle istotny, ograniczający wpływ na resztę hierarchii, kanalizując niższe komponenty i hamując ich ekspresję oraz wpływ.

Następstwem zrelaksowania priorów lub przekonań wysokiego poziomu na psychodelikach jest to, że rosnące błędy przewidywań z niższych poziomów systemu (które zwykle nie są w stanie zaktualizować przekonań z powodu odgórnego, tłumiącego wpływu mocno obciążonych priorów) mogą znaleźć swobodniejszy rejestr w świadomym doświadczeniu, poprzez docieranie i wywieranie wrażenia na wyższych poziomach hierarchii. W pracy tej proponujemy, że ten prosty model może wyjaśnić pełen zakres subiektywnych zjawisk związanych z doświadczeniem psychodelicznym, wliczając: rozpuszczenie ego (Nour *et al.*, 2016; Milliere, 2017), jednolite, i w dużej mierze synonimiczne doświadczenie szczytowe (Roseman *et al.*, 2018b), doświadczenia bliskie śmierci (Timmermann *et al.*, 2018), poczucie niepokoju i niepewności (Carhart-Harris *et al.*, 2014), zwiększoną sugestywność (Carhart-Harris *et al.*, 2015), wrażliwość na kontekst (Carhart-Harris *et al.*, 2018c), labilność emocjonalną (Carhart-Harris *et al.*, 2016b), wgląd (Carbonaro *et al.*, 2018), paranoję i myślenie urojeniowe (Carhart-Harris *et al.*, 2016b), psychologiczną regresję wieku i żywe wspomnienia autobiograficzne (Grof, 1979), uciekanie się do myślenia magicznego (Carhart-Harris *et al.*, 2014), zmienioną percepcję czasu (Wackermann *et al.*, 2008), poczucie niewysłowionego (Pollan, 2018), napotkanie istot i wyczuwalnej obecności (Timmermann *et al.*, 2018), marzycielskie wizje przy zamkniętych oczach (de Araujo *et al.*, 2012), halucynacje geometryczne (Bressloff *et al.*, 2002) i wiele więcej.

Hipotetyczne spłaszczenie (wariacyjnie wolnego) energetycznego pejzażu mózgu⁵ pod wpływem psychodelików można postrzegać jako analogiczne do zjawiska symulowanego wyżarzania w informatyce - które samo w sobie jest analogiczne do wyżarzania w metalurgii, gdzie system zostaje podgrzany (tj. zainicjowany zwiększoną pobudliwością neuralną), tak że osiąga stan podwyższonej plastyczności, w którym odkrycie nowych minimów energii (stosunkowo stabilnych miejsc/trajektorii, w których układ wizytuje/rezyduje przez pewien okres czasu) jest przyspieszone (Wang i Smith, 1998). Następnie, gdy lek jest metabolizowany i układ się ochładza, jego dynamika zaczyna się stabilizować, a baseny atraktorów zaczynają ponownie zwiększać stromość (Carhart-Harris *et al.*, 2017). Proces ten może skutkować wyłonieniem się nowego pejzażu energetycznego o poprawionych właściwościach (Ryc. 1).

W przejściowym, gorącym stanie doświadczenia psychodelicznego, spłaszczony pejzaż oznacza, że przyciągające stany mózgu (i towarzyszące im stany umysłu) kodujące przekonania są mniej stabilne i wpływowe, co sugeruje, że przejścia między stanami mogą zachodzić swobodniej. Zatem zamiast ograniczać umysł i mózg do niewielkiej liczby dominujących grawitacyjnie atraktorów (tj. stanów lub sekwencji stanów), umysł i mózg spontanicznie przechodzą między stanami z większą swobodą i w mniej przewidywalny sposób. Ta zmieniona dynamika może być odczuwana jako wzbogacony lub poszerzony globalny stan świadomości - i poczucie otwierania się umysłu (Atasoy *et al.*, 2017). Jednak w równym stopniu mogą być one odczuwane jako odpychające i niepokojące (Carhart-Harris *et al.*, 2016b), zwłaszcza biorąc pod uwagę, że niewielkie zakłócenia w systemie mogą mieć duże reperkusje w tak spłaszczonym pejzażu energetycznym, zobacz np. powiązane tematy wrażliwości kontekstowej (Carhart-Harris *et al.*, 2018c) i krytycznego spowolnienia (Cocchi *et al.*, 2017); zobacz Ryc. 2.

Globalne funkcjonowanie mózgu pod wpływem psychodelików można postrzegać jako wejście w tryb lub stan, który: 1) charakteryzuje się rozjaśnieniem lub relaksacją precyzji wagowania priorów i 2) pozwala na (potencjalnie trwałą) rewizję takich priorów poprzez uwolnienie błędów przewidywań, który wpływa na uwrażliwione priory. Empirycznie⁶, ustalenia dotyczące wzbogaconego repertuaru motywów łączności (Tagliazucchi *et al.*, 2014) i konektomów harmonicznych pod wpływem psychodelików (Atasoy *et al.*, 2017) można postrzegać jako zgodne z koncepcją spłaszczonego pejzażu energetycznego pod wpływem tych drogów. Idziemy również dalej, spekulując, że wpływ uprzednio dominujących atraktorów - wliczając te, które mogą być patologiczne - być może powstałych w odpowiedzi na niepewność lub niejednoznaczność związaną z traumą, zarówno ostrą, jak i przewlekłą (Carhart-Harris, 2019), może zostać złagodzony w trwały sposób po udanej terapii psychodelicznej, odpowiadając potencjalnie za tak zwany okres poświaty (Majic *et al.*, 2015) i później.



Ryc. 2. Schematy te przedstawiają: w górnym rzędzie, organizację mózgu w psychopatologiach, takich jak depresja, w której priory wysokiego poziomu (np. instancjonowane przez DMN) są przeciążone (gruba strzałka góra-dół), powodując tłumienie i niewrażliwość na sygnałowanie oddolne (np. pochodzące z układu limbicznego). Na rycinie tej przedstawiamy naruszoną sygnalizację oddolną za pomocą cienkiej strzałki z czerwonym krzyżykiem po środku. Grafika w prawym górnym rogu przedstawia patologicznie sztywny lub zamrożony system, niewrażliwy na perturbację, przedstawiony na rycinie jako ciężka kulka upuszczona na twardą powierzchnię, mająca minimalny wpływ na system, tj. kulka ląduje z cichym stukotem. Dolny rząd przedstawia organizację mózgu pod wpływem psychodeliku. Na rycinie tej, strzałka góra-dół stała się przezroczysta, aby odzwierciedlić odciążenie lub zrelaksowanie priorów lub przekonań wysokiego poziomu (ten element modelu jest określany akronimem REBUS). Efektem tego odciążenia jest umożliwienie oddolnym informacjom właściwym dla układu, przemieszczenie się w górę hierarchii o większym rozstawie i współrzędnych. Ten element modelu określamy mózgiem anarchicznym. To, że dwa mózgi w dolnym rzędzie są na tym samym poziomie i tej samej wielkości, ma odzwierciedlać uogólniony spadek ograniczeń hierarchicznych pod wpływem psychodeliku. Grafika w prawym dolnym rogu przedstawia zjawisko znane jako spowolnienie krytyczne, tj. systemy w stanie krytycznym wykazują maksymalną wrażliwość na perturbację. Na rycinie tej widać zmarszczki pojawiające się po upuszczeniu ciężkiej kulki na ciekłą powierzchnię, co odzwierciedla sposób, w jaki w tym konkretnym układzie, w przeciwieństwie do jego zamrożonego odpowiednika powyżej, nastąpi powolny powrót do tej samej perturbacji. Ilustracje: Pedro Oliveira, dzięki uprzejmości Favio Studio.

W skrócie, nasza propozycja jest taka, że psychodeliki zakłócają funkcjonowanie na poziomie systemu (czułość neuronów piramidowych w głębokich warstwach, moc rytmów o niskiej częstotliwości oraz integralność sieci wielkoskalowych), który koduje precyzję priorów, przekonań lub założeń. Przy małych dawkach, subiektywne efekty mogą być odczuwalne najbardziej namacalnie na poziomie percepcji, a zwłaszcza w obszarze wzroku [receptor serotoninowy 2A (5-HT_{2A}) występuje w wysokim stopniu w korze wzrokowej], ale w wyższych dawkach skutki staną się głębsze, gdy funkcjonowanie wyższych poziomów globalnej hierarchii zostanie znacząco zakłócone, tłumacząc potencjalnie takie zjawiska, jak zanik granic ego⁷ i potencjalną (długoterminową) rewizję priorów, perspektyw lub przekonań wysokiego poziomu.

W pracy tej można poruszyć (a później bardziej szczegółowo), mechanizmy symulowanego wyżarzania, niszczenia ostrych minimów i bayesowski model redukcji (BMR - Bayesian model reduction), aby uwzględnić szybkie, wyraźne i trwałe zmiany przekonań, które można zobaczyć po (wysokodawkowym) doświadczeniu psychodelicznym (Friston *et al.*, 2017; Lyons i Carhart-Harris, 2018a) - i na którym bazuje rosnąca ilość dowodów na terapię psychodeliczną (Carhart-Harris i Goodwin, 2017; Rucker *et al.*, 2018). Proponujemy, że wiele, jeśli nie większość, psychopatologii rozwija się poprzez stopniowe (lub szybkie - w przypadku ostrej traumy) utrwalenie patologicznych myśli i zachowań oraz anormalnych przekonań utrzymywanych na wysokim

poziomie, np. w postaci negatywnego postrzegania siebie i/lub lękliwych, pesymistycznych, a czasem paranoicznych poglądów. Proponujemy również, że te patologiczne przekonania są przypisane nadmiernej precyzji, wadze lub wpływowi w wielu zaburzeniach psychiatrycznych (Clark *et al.*, 2018). Pogląd ten pokrywa się w pewnym stopniu z tak zwaną teorią ujęcia cierpienia psychicznego (Kessler, 2016), a także z bayesowskimi perspektywami na powstawanie urojeniowych przekonań w psychozie (Adams *et al.*, 2018; Sterzer *et al.*, 2018).

Proces zdobywania (Kessler, 2016) lub zacieśniania przekonań (i zachowań) pod obecność niepewności (Carhart-Harris, 2019) może rozpocząć się od urazu psychicznego (Hovens *et al.*, 2015; Peters *et al.*, 2017)⁸, a następnie rozwijać się stopniowo, prawdopodobnie jako (funkcjonalna) próba złagodzenia niechęci wynikającej z odczuwanej niepewności lub niejednoznaczności wywołanej przez odpowiedni szok(i) i/lub uraz(y) psychiczny. W tym sensie, tworzenie anormalnych przekonań ma charakter samoobronny i defensywny (tj. jest mechanizmem zaradczym) i chociaż jest patologiczny, może działać w celu zmniejszenia odczuwanej niepewności osoby. Faktycznie, jako strategia tłumienia niepewności, nawet tworzenie nieprawidłowych przekonań jest zgodne z imperatywami rozwiązywania niepewności według zasady wolnej energii. Ponieważ jednak odpowiednie przekonanie czy przekonania obronne stają się definicją patologii, wynika z tego, że należy je zrewidować, aby uniknąć ugruntowania a tym samym odporności na leczenie. Co więcej, ponieważ przekonanie(a) ma charakter samoobrony, naturalnym jest, że opór psychiczny będzie odczuwany jeśli jego integralność zostanie zagrożona, np. farmakologicznie poprzez środek psychodeliczny lub w kontekście psychoterapii psychodynamicznej. Wynika z tego również, że należy najpierw zrelaksować precyzję wagowania odpowiednich priorów lub przekonań wysokiego poziomu, zanim będzie można je zrewidować, oraz że dla takiego potencjalnie destabilizującego procesu niezbędna jest bezpieczna obwoluta (Carhart-Harris *et al.*, 2018c).

Idealnym rezultatem procesu relaksowania i rewidowania przekonań jest rekalicacja odpowiednich przekonań, tak aby mogły lepiej dostosować się lub zharmonizować z innymi poziomami systemu oraz z informacjami oddolnymi - czy to pochodzącymi z wewnątrz (np. poprzez układy wewnętrzne i powiązaną interocepcję) czy, przy niższych dawkach, z zewnątrz osoby (tj. poprzez bodźce zmysłowe lub ekstrapcję). Taka funkcjonalna harmonia lub reorganizacja może wyglądać jak system, który lepiej potrafi kierować myślami i zachowaniem w otwarty, niestrzeżony sposób (Watts *et al.*, 2017; Carhart-Harris *et al.*, 2018b). Poniżej przedstawiamy pewne spekulacje na temat tego, w jaki sposób proponowane, górne obciążenie leżące u podstaw większości psychopatologii⁹ jest biologicznie instancjonowane w ludzkim mózgu - i potencjalnie łagodzone przez terapię psychodeliczną.

W pracy tej zostanie podjęta próba wyjaśnienia szerokiego zakresu zjawisk związanych z doznaniem psychodelicznym, poprzez przedstawienie najpierw neurobiologicznego uzasadnienia hipotezy, że precyzja wagowania przekonań jest relaksowana pod wpływem tych związków (REBUS). Następnie skupimy się na fenomenologii doznania psychodelicznego i jego konsekwencjach - oraz na tym, jak wiąże się ono ze stosowną neurobiologią. Mamy nadzieję wyjaśnić, w jaki sposób potencjalne relaksowanie precyzji wagowania priorów czy przekonań wysokiego poziomu i późniejsze otwarcie treści umysłowych pod wpływem psychodeliku jest logicznie implikowane przez nasze dwa główne sformułowania przewodnie: hipotezę mózgu entropicznego i zasadę wolnej energii. Ważnym tematem uzupełniającym, zainspirowanym tak zwaną algorytmiczną teorią informacji dotyczącą świadomości (Ruffini, 2017), jest to, że najwyższe poziomy mózgu w naturalny sposób otaczają zawartość poziomów poniżej, skutecznie tłumiąc w ten sposób ich potencjalną zawartość informacyjną poprzez działanie modelu sumarycznego¹⁰. Takie modele określa się jako kompresyjne, ponieważ kompresują zawartość poziomów poniżej, skutecznie powodując, że ich treści znikają lub przynajmniej nie są słyszane. Przez implikację, rozkład modelu kompresyjnego powinien mieć ekspansywny wpływ na potencjalną zawartość informacyjną systemu, ponieważ uwalniałby stłumione informacje, umożliwiając im przemieszczanie się w wyższą hierarchii, wywierając wpływ, jak ma to miejsce, na wyższe poziomy.

Nasze empirycznie zakomunikowane, teoretyczne potraktowanie psychodelików rozpoczyna się od przeglądu ich farmakologii i powiązanych badań behawioralnych, zarówno u zwierząt, jak i ludzi, ze szczególnym odniesieniem do efektów zwiększających skuteczność synaptyczną (Ly *et al.*, 2018). Następnie zajmujemy się ważnym związkiem pomiędzy ich kluczowym działaniem farmakologicznym, a mianowicie agonizmem receptora 5-HT_{2A} i wrażliwością na kontekst (Carhart-Harris *et al.*, 2018c). Kładziemy szczególny nacisk na interakcję pomiędzy postrzeganą (lub rzeczywistą) zmiennością środowiskową, powiązaniem stresem, regulacją w górę funkcjonowania receptora 5-HT_{2A} i powiązaną plastycznością.

Twierdzimy, że ta regulacja w górę funkcjonowania receptora 5-HT_{2A} ułatwia adaptację do zmienności środowiska (Carhart-Harris i Nutt, 2017). Właściwość tę przypisywano także innym układom neuromodulacyjnym, takim jak noradrenalinowy i acetylocholinowy (Yu i Dayan, 2002, 2005), ale może to być szczególnie wyraźna cecha układu receptora 5-HT_{2A} (Carhart-Harris i Nutt, 2017). Następnie zwracamy się ku badaniom funkcjonalnego obrazowania mózgu z psychodelikami i tego, co nam mówią o ostrym działaniu psychodelików i ich potencjalnych skutkach długoterminowych. Konkludujemy, skupiając się na najnowszych dowodach potwierdzających terapeutyczny potencjał psychodelików i przedstawiamy ujednoczony opis ich ostrych i terapeutycznych mechanizmów w oparciu o integrację hipotezy mózgu entropicznego i zasady wolnej energii.

¹ REBUS jest akronimem na "Zrelaksowane przekonania na psychodelikach" ("RElaxed Beliefs Under pSychedelics").

² Zjawisko wolnej energii w odniesieniu do funkcjonowania mózgu zostało po raz pierwszy wprowadzone przez Karla Fristona w 2005 roku [Friston K (2005) A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1456):815-36], a później rozwinęło się w "zasadę wolnej energii" [Friston K, Kilner J, Harrison L (2007) A free-energy principle for the brain. *J Physiol Paris* 100(1-3):70-87]. Zasada wolnej energii jest ściśle związana z hierarchicznym kodowaniem predykcyjnym i mózgiem bayesowskim. Obszerne teksty na temat tych modeli można znaleźć w: (Andy Clark, *Surfing Uncertainty*) i [Hohwy J (2014) *The Predictive Mind*] - oraz tutaj: [Tappin BM, Gadsby S (2019) Biased belief in the Bayesian brain: A deeper look at the evidence. *Conscious Cogn* 68:107-114] jako użyteczną krytykę i wskazanie solidności modelu w kontekście urojeń psychotycznych. Zgodnie z prostą, nietechniczną zasadą, wolną energię można traktować jako miarę zaskoczenia. Jest zatem ściśle powiązana z entropią teorii informacji, która jest miarą niepewności lub średniego zaskoczenia.

³ Hipoteza mózgu entropicznego (EBH - entropic brain hypothesis) została po raz pierwszy wprowadzona w 2014 roku (Carhart-Harris *et al.*, 2014), a później zrewidowana i zaktualizowana w 2018 (Carhart-Harris, 2018a). Surowym testem EBH byłaby ocena specyfiki związku pomiędzy entropią mózgu a bogactwem treści świadomych, a jednym ze sposobów by to zrobić byłaby ocena, czy leki stymulujące, które zwiększają pobudzenie, ale prawdopodobnie nie treść świadomą, zwiększają entropię mózgu. Jeśli zwiększają entropię mózgu (w podobnym stopniu jak psychodeliki), wtedy byłoby to sprzeczne i potencjalnie fałszowałoby EBH.

⁴ Precyzja jest formalnie odwrotną wariancją i można ją uważać za synonim odczuwanej pewności.

⁵ Technicznie rzecz biorąc, utrata precyzji (pewności) w późniejszych przekonaniach, odpowiada zmniejszeniu krzywizny lub spłaszczeniu pejzażu wolnej energii związanych z aktywnością neuronową kodującą te przekonania. Minimalizacja wolnej energii skutecznie próbuje znaleźć płaskie minima zgodnie z zasadą Ockhama i zasadą maksymalnej entropii Jaynes'a (Jaynes, 1957). Co ciekawe, problem ostrych minimów jest nadal obszarem aktywnych badań w zakresie uczenia maszynowego (Hochreiter i Schmidhuber, 1997). Płaskie minima nadają aktywności neuronowej swobodę fluktuacji, która charakterystycznie skutkuje krytycznym spowolnieniem, z rodzaju związanego z hipotezą mózgu entropicznego. "Powolne" w spowolnieniu krytycznym można traktować jako powolne wychodzenie z perturbacji, tj. system ma wolniejsze tempo regeneracji. Po omówienie techniczne, zobacz Friston *et al.* (2012a).

⁶ Uważa się, że z fizjologicznego punktu widzenia, precyzja jest kodowana przez czułość lub wzmocnienie postsynaptycznej populacji neuronalnej kodującej przewidywania i błędy przewidywań. Ogólnie rzecz biorąc, utrata precyzji odpowiada zwiększonej wrażliwości na aferentny, presynaptyczny sygnał wejściowy. To z kolei umożliwia zrewidowanie lub zaktualizowanie przekonań zakodowanych neuronalnie. Zobacz Kanai *et al.* (2015).

⁷ Uwaga: nie czynimy rozróżnienia na różne typy rozpuszczenia ego. Argumentowano na przykład, że rozpuszczenie ego może przebiegać następująco: 1) niecałkowite: z powodu oporu psychicznego i/lub niewystarczającej dawki leku, wynikające z tego rozpuszczenie ego jest doświadczane jako stan wysokiego niepokoju i dystresu lub 2) całkowite: odczuwane jako stan całkowitego poddania się, związana z nim błogość i zjednoczenie ze wszystkimi rzeczami. Obecnie opracowujemy odpowiednią, inwentaryzującą skalę oceny przełomu emocjonalnego, aby lepiej rozróżnić te dwa typy rozpuszczenia ego. Można wysunąć argument, że tylko to drugie jest prawdziwym rozpuszczeniem ego, ponieważ jest to zjawisko niemal binarne, jakościowe, tj. albo się wydarza, albo nie. Oczywiście interesujące jest lepsze zrozumienie neuronalnych korelatów tych odrębnych doświadczeń. Być może istotne jest, że najnowsze obrazowanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej obłożenia receptora 5-HT_{2A} i jego związek z efektami subiektywnymi potwierdza założenie, że krzywa dawka-reakcja dla psychodelików jest nieliniowa: Madsen *et*

al. (2019).

⁸ Nie pomijając znaczenia zróżnicowanej wrażliwości lub podatności na skutki urazu, takich jak rola genetycznych czynników ryzyka.

⁹ A być może osoby żyjące w społeczeństwach zaawansowanych technologicznie i przemysłowo.

¹⁰ Technicznie rzecz biorąc, imperatyw ten jest identyczny z imperatywem stosowanym w kodowaniu predykcijnym i wariacyjnej minimalizacji wolnej energii, a mianowicie, kompresji informacji poprzez minimalizację redundancji lub złożoności (Hinton i Zemel, 1993; MacKay, 1995; Schmidhuber, 2010).

II. Model REBUS

A. Podstawowa neurofarmakologia psychodelików

Niektóre klasyczne psychodeliki, takie jak LSD, mają bogatą farmakologię (Nichols, 2004, 2016), istnieją jednak przekonujące dowody, że aktywacja określonego podtypu receptora serotoninowego, 5-HT_{2A}, jest niezbędna dla późniejszych efektów psychodelicznych tych związków. Powinowactwo psychodelików do receptora 5-HT_{2A} silnie koreluje z ich subiektywnym i behawioralnym potencjałem u ludzi i zwierząt (Glennon *et al.*, 1992), a wstępne potraktowanie antagonistami receptora 5-HT_{2A} wyraźnie osłabia ich charakterystyczne efekty psychologiczne u ludzi (Vollenweider *et al.*, 1998)¹¹. Receptory 5-HT_{2A} wyrażone są najgęściej w korze mózgowej, a zwłaszcza w regionach asocjacyjnych wysokiego poziomu, takich jak te należące do tzw. sieci trybu domyślnego (DMN) (Beliveau *et al.*, 2017). Niedawno odkryto, że obłożenie receptora 5-HT_{2A} i stężenie psylocyny (aktywnego metabolitu psilocybiny) w osoczu koreluje z subiektywnymi efektami psilocybiny - w sposób nieliniowy, który odpowiada nieliniowej naturze zjawisk psychologicznych, takich jak rozpuszczenie ego (Madsen *et al.*, 2019).

Sieć DMN to sieć mózgowa wysokiego poziomu, która jest wyjątkowa z kilku powodów, wliczając: 1) jej wysoki metabolizm podstawowy (Raichle, 2015), 2) gęstą łączność międzyregionalną (Hagmann *et al.*, 2008), 3) ekstremalną heteromodalność (Margulies *et al.*, 2016) oraz 4) powiązanie z zachowaniami o wysokim poziomie funkcjonalnym - mieszczącymi się w szeroko pojętych konstruktach przyjmowania perspektywy i metapoznania (Soto *et al.*, 2018). DMN wiązano z zachowaniami, które prawdopodobnie definiują gatunek, takimi jak mentalne podróże w czasie (Ostby *et al.*, 2012), podejmowanie decyzji moralnych (Kaplan *et al.*, 2017), myślenie kontrfaktyczne (Van Hoek *et al.*, 2013) i samoświadomość (Fingelkurts *et al.*, 2012). Kilka lat temu uznaliśmy DMN za podstawowy substrat biologiczny freudowskiego ego (Carhart-Harris i Friston, 2010), a także za kluczowy system podtrzymywania wtórnego procesu poznawania (Carhart-Harris *et al.*, 2014). Z pewnymi zastrzeżeniami (Lebedev *et al.*, 2015) i uznaniem luźności tego ćwiczenia atrybucyjnego (głównie z powodu wewnętrznej abstrakcji omawianych konstruktów, co jest wyzwaniem do pokonania), nadal w dużej mierze podtrzymujemy te poglądy (patrz również Davey *et al.*, 2016; Davey i Harrison, 2018). Jednakże w prostszych, bardziej mechanistycznych terminach, ludzką DMN można uznać za znajdującą się na najwyższym krańcu - lub w centrum - wyjątkowo głębokiego systemu hierarchicznego, tj. ludzkiego mózgu, instancjonującego wyjątkowo głęboki i ogólny dla danej domeny model samego ucieleśnionego podmiotu (Friston, 2018; Friston *et al.*, 2018). Zobacz Becker (2011), po przypomnieniu wyjątkowej głębi ludzkich modeli mentalnych i ich psychologicznych i socjologicznych implikacji.

Ważnym aspektem niniejszej tezy jest to, że potencjalne efekty psychodelików w zrewidowaniu przekonań występują poprzez działanie na górny kraniec (lub najgłębszy aspekt) funkcjonalnej architektury mózgu, przy czym szczególnie zaangażowana jest kora mózgowa wysokiego poziomu. To górne miejsce działania jest wspierane przez szczególnie gęstą ekspresję receptorów 5-HT_{2A} w korze mózgowej wysokiego poziomu (Beliveau *et al.*, 2017). Funkcjonalna dezintegracja DMN¹² i zmiany w innych sieciach wysokiego poziomu (Lebedev *et al.*, 2015; Tagliazucchi *et al.*, 2016) zostały powiązane z najbardziej abstrakcyjnymi cechami fenomenologicznymi doświadczenia psychodelicznego, takimi jak rozpuszczenie ego (Carhart-Harris *et al.*, 2016c); proponujemy jednak również, że wyraźne efekty percepcyjne psychodelików obejmują efekty zarówno wewnątrz, jak i powyżej odpowiednich modułów sensorycznych. Zgodnie z zasadą wolnej energii proponujemy, że najwyższe poziomy mózgu zapewniają niejawną, centralizującą i uogólnioną kompresję (potencjalnych) informacji przechowywanych wewnątrz i przetwarzanych przez poziomy podrzędny; tj. wysokie lub głębokie

poziomy hierarchiczne dostarczają przekonania o abstrakcyjnych, ogólnych narracjach dotyczących światowych cech jaźni i stanów bycia. Co więcej, przekonania te oferują również najlepsze wyjaśnienie wniosków na niższych poziomach (Ruffini, 2017), regułę, która ma również zastosowanie do rozległej architektury dedykowanej wnioskowaniu percepcyjnemu (Gregory, 1980). W związku z tym, chociaż sieć DMN jest charakterystycznie oddalona od bezpośredniego przetwarzania sensorycznego (Margulies *et al.*, 2016), dowody sugerują, że kontekstualizuje ona przetwarzanie sensoryczne, szczególnie w modalności wizualnej (Huang i Sereno, 2013; Griffis *et al.*, 2017), co sugeruje, że niewiele dzieje się poza zasięgiem sieci DMN (nawet jeśli jej wpływ jest nieco oderwany), czego można by oczekiwać od szczególnie wysoko poziomowego komponentu systemu, tj. wyjątkowo szerokiego zasięgu lub wpływu wykonawczego.

Przypuszcza się, że zakłócenie szerokiej funkcji kompresyjnej DMN i powiązanych sieci wysokiego poziomu ma wpływ skapujący (ang. trickle-down) na funkcjonalną organizację systemu globalnego. Oprócz najwyższych poziomów hierarchicznych mózgu, podkreślamy, jak psychodeliki prawdopodobnie wpływają na pośrednie poziomy hierarchiczne (tj. te związane z poznaniem, percepcją i emocjami). Chociaż zasada ta może dotyczyć dużej części mózgu, działanie jego najbardziej podstawowych, specyficznych dla domeny poziomów (np. tych związanych z funkcjami motorycznymi i autonomicznymi) może pozostać w dużej mierze odporne na wpływ psychodelików - przynajmniej na poziomie implementacji. Na przykład pod wpływem dużej dawki psychodeliku osoba może zgłaszać uczucie, jakby nie mogła się poruszać, wydawać głos, a nawet prawidłowo oddychać, ale w praktyce może zazwyczaj wykonywać te funkcje prawie normalnie.

1. Podsumowanie tymczasowe

Zgodnie z hierarchicznym przetwarzaniem predykcyjnym utrzymujemy, że najwyższy poziom funkcjonalnej architektury mózgu zwykle wywiera istotny, ograniczający i kompresujący wpływ na percepcję, poznawanie i emocje, tak że anomalie i niejasności percepcyjne - a także dysonans i niespójność - można łatwo i bez wysiłku wyjaśnić poprzez odwoływanie się do szerokich, kompresyjnych narracji domeny ogólnej. W pracy tej sugerujemy, że psychodeliki upośledzają tę funkcję kompresyjną, powodując dekompresję całego umysłu - i że jest to ich najbardziej ostateczne działanie manifestujące umysł.

Nie można pominąć możliwości, że w przypadku psychodelików następuje bezpośrednie zakłócenie priorów instancjonowanych przez niższe poziomy hierarchii funkcjonalnej, i w rzeczy samej, umiejscowienie pośredniego poziomu działania jest wspierane przez dominującą ekspresję receptorów 5-HT_{2A} na warstwie 5 neuronów piramidowych w większej części kory, np. ze szczególnie wysoką ekspresją w pierwotnej korze wzrokowej (Beliveau *et al.*, 2017). To powiedziawszy, nadal utrzymujemy, że prawdopodobnie ważna jest szczególnie wysoka ekspresja receptorów 5-HT_{2A} w korze wysokiego poziomu. Ponadto, ten hierarchiczny pogląd jest spójny z asymetrią funkcjonalną (hierarchicznym i cyklicznym przekazywaniem wiadomości), od której zależy kodowanie predykcyjne. Krótko mówiąc, chociaż pośrednie działanie psychodelików jest wiarygodne - jeśli nie prawdopodobne - ostatecznym działaniem psychodelików może być rozregulowanie najwyższego poziomu hierarchicznego. Zobacz Pink-Hashkes *et al.* (2017) po omówienie powiązanego i w dużej mierze spójnego, hierarchicznego modelu działania psychodelików, opartego na przetwarzaniu predykcyjnym.

Aby zilustrować tę kwestię, rozważmy przykład halucynowanego ruchu, np. postrzeganie ruchu w scenach, które są w rzeczywistości statyczne, jak na przykład widzenie oddychających ścian, co jest klasycznym przeżyciem przy umiarkowanych dawkach psychodelików. Zjawisko to można słusznie postrzegać jako będące stosunkowo niskiego poziomu, tj. jako anomalię percepcji wzrokowej. Proponujemy jednak, że jego podstawa w mózgu niekoniecznie jest całkowicie niskiego poziomu, ale może również wynikać z niezdolności kory wysokiego poziomu do skutecznego ograniczania odpowiednich niższych poziomów układu (wzrokowego). Poziomy te obejmują obszary korowe, które wysyłają informacje do V5, wrażliwego na ruch modułu układu wzrokowego. Zwykle założenie "ściany nie oddychają" jest tak mocno obciążone, że staje się ukryte (a zatem efektywnie bezgłośnie) przez pewien (mocno obciążony) prior podsumowujący lub model kompresyjny. Jednakże, pod wpływem psychodeliku, V5 może być zmuszony do interpretowania zwiększonej sygnalizacji wynikającej z jednostek niższego poziomu z powodu zaniedbania funkcjonalnego, nie tylko w samym V5, ale także wyżej w hierarchii. Ustalenia dotyczące zaburzonej percepcji ruchu na wysokim, ale nie na niskim poziomie po psilocybinie można interpretować jako zasadniczo spójne z tym modelem, a mianowicie umiejscowieniem głównego źródła zakłóceń wysoko w hierarchii funkcjonalnej mózgu (Carter *et al.*, 2004). Wyjątkowo wysoka ekspresja receptorów 5-HT_{2A} na najwyższych poziomach hierarchicznych mózgu zapewnia

solidną, anatomiczną podstawę dla tego założenia, chociaż uznajemy, że ekspresja jest również szczególnie wysoka w pierwotnej korze wzrokowej (Beliveau *et al.*, 2017). Wreszcie, przeważnie wysoki poziom ekspresji receptorów 5-HT_{2A} może również wyjaśniać zjawisko mikrodawkowania, mianowicie, przyjmowania podzmysłowo odczuwalnych dawek psychodelików, które mimo to (rzekomo) wytwarzają zauważalny wpływ poznawczy/emocjonalny (Waldman, 2017) - prawdopodobnie ponownie, poprzez (subtelne) spłaszczenie hierarchii funkcjonalnej mózgu i powiązane (subtelne) zwiększenie sygnalizacji oddolnej.

B. Rytm, sieci i relaksacja priorów wysokiego poziomu

Aktywacja receptorów 5-HT_{2A} indukuje wzrost pobudzających prądów postsynaptycznych i szybkości wyładowań w neuronach piramidowych (Celada *et al.*, 2008), wywołując asynchroniczny tryb uwalniania glutaminianu (Aghajanian i Marek, 1999), znany również jako nawracająca aktywność sieci (Aghajanian, 2009) oraz czasową dysocjację pomiędzy odpaleniem piramidowych komórek korowych a aktywną fazą lokalnych potencjałów pola, tj. dekoherencją pola spajkowania (spike-field) (Celada *et al.*, 2008). To nieregularne wzbudzenie neuronów piramidowych w głębokich warstwach wyjaśnia prawdopodobnie wysoce wiarygodny wniosek o wywołanych psychodelikami spadkach aktywności oscylacyjnej (szczególnie w jej najważniejszych pasmach częstotliwości, takich jak alfa) w korze zwierzęcej i ludzkiej (Muthukumaraswamy *et al.*, 2013; Riga *et al.*, 2014), pogląd, który jest uzasadniony naszym zastosowaniem dynamicznego modelowania przyczynowego do danych z psilocybinowej magnetoencefalografii (MEG), co wskazało wzbudzenie warstwy 5 neuronów piramidowych jako przyczynę szerokopasmowego spadku mocy oscylacyjnej (Muthukumaraswamy *et al.*, 2013). Z punktu widzenia kodowania predykcyjnego te selektywne efekty na głębokich komórkach piramidowych są szczególnie przewidywalne, ponieważ uważa się, że te populacje kodują oczekiwania dotyczące utajonych lub ukrytych przyczyn sensorium. Wybiórcze uwrażliwianie ich na rosnące dane wejściowe (np. błędy przewidywania) jest właśnie zmianą neuromodulacyjną, która zmniejsza precyzję wagowania kodowanych przez nie oczekiwań. Innymi słowy, większa pobudliwość jest mechanizmem fizjologicznym, który niszczy ostre minima i powoduje osłabienie wcześniejszych oczekiwań.

Powszechnie wiadomo, że widmo mocy spoczynkowej mózgu wykazuje wyraźne niejednorodności w swoich składowych oscylacyjnych, w tym sensie, że pewne rytmy są szczególnie wyraźne. Wydaje się, że ma to szczególne znaczenie w przypadku rejestrowania aktywności kory na poziomie populacji. Być może najbardziej rzucającym się w oczy przykładem dominującego rytmu jest rytm α lub fala Bergera o częstotliwości około 10 Hz, która wykazuje uderzającą siłę, zwłaszcza, choć nie wyłącznie, podczas odpoczynku na jawie z zamkniętymi oczami. Rytm α powiązany z szeregiem funkcji, w tym z hamowaniem odgórnym (Klimesch *et al.*, 2007). Gromadzone są jednak dowody, że α odgrywa również bardziej specyficzną rolę w przekazywaniu odgórnych oczekiwań dotyczących bodźców percepcyjnych (Mayer *et al.*, 2016), które skutecznie wyciszają bardziej szczegółowe informacje przetwarzane przez aspekty systemu niższego poziomu. Wiadomo, że moc α koreluje dodatnio z aktywnością DMN (Mantini *et al.*, 2007), podobnie jak moc β (Mantini *et al.*, 2007). Podobnie jak alfa, rytm β również został powiązany z funkcją odgórną, aczkolwiek w obrębie układu motorycznego (Fries, 2015).

Inna interpretacja α oznacza, że wiąże się ona z odpoczywającym, reflektującym mózgiem, który reaguje - mówiąc elektrofizjologicznie - pojawieniem się wyższych częstotliwości na stymulację. Nazywa się to desynchronizacją związaną ze zdarzeniami (Pfurtscheller *et al.*, 1996; Singh *et al.*, 2002) i zazwyczaj wiąże się z przejściem na aktywność szerokopasmową. W skrócie, wysoka aktywność α zdawałaby się odpowiadać stanowi neurofizjologicznemu o niskiej entropii i silnych lub precyzyjnych (tj. mocno obciążonych) ograniczeniach odgórnych - zgodnie z zasadą wolnej energii (Boly *et al.*, 2012; Bauer *et al.*, 2014; Bastos *et al.*, 2015).

Co najważniejsze, odkryto, że psychodeliki radykalnie zmniejszają widoczne rytmy mózgowo o niskiej częstotliwości, a zatem i o wysokim poziomie, takie jak α i β , i efekt ten wydaje się zarówno niezawodny, jak i ściśle powiązany z intensywnością ich subiektywnych efektów (Muthukumaraswamy *et al.*, 2013; Carhart-Harris *et al.*, 2016c). Być może w związku z tym odkryto również, że psychodeliki dostrajają aktywność mózgu bliżej krytyczności (Atasoy *et al.*, 2017; Muthukumaraswamy i Liley, 2018; Varley *et al.*, 2019), tak że wykazuje to bardziej organizację bez skalowania (Muthukumaraswamy i Liley, 2018), efekt, który może być pośredniczony modulacją α (Muthukumaraswamy i Liley, 2018).

Stosując MEG stwierdziliśmy zmniejszoną moc α pod wpływem psychodelików w tylnej korze obręczy, głównym węźle DMN, i efekt ten istotnie korelował z subiektywnymi ocenami rozpuszczenia ego pod wpływem zarówno psilocybin (Muthukumaraswamy *et al.*, 2013) jak i LSD (Carhart-Harris *et al.*, 2016c). Wiadomo, że rytm α jest szczególnie silnie wyrażany u ludzi w porównaniu z innymi zwierzętami, a zwłaszcza w okresie dojrzałości, ze szczytem w wieku około 20 lat (Basar i Guntekin, 2009), co w sposób intrygujący ma miejsce w przybliżeniu wtedy, gdy złożoność poznawania została uznana za maksymalną (Gauvrit *et al.*, 2017). Choć można je krytykować, ciekawe międzykulturowe badanie elektroencefalogramem (EEG) próbujące aktywność mózgu przy zamkniętych oczach u ponad 400 osób, wykazały, że α jest najbardziej widoczny w kulturach najbardziej rozwiniętych i zaawansowanych technologicznie (Parameshwaran i Thiagarajan, 2017).

1. Podsumowanie tymczasowe

Podsumowując, dowody, że psychodeliki wywierają szczególne działanie na wysokopoziomowe cechy komórkowe, oscylacyjne i regionalne/sięciowe funkcjonalnej architektury mózgu, w połączeniu z dowodami, że cechy te są powiązane z odgórną funkcją predykcyjną, zbiegają się w jedną kluczową hipotezę tej pracy, a mianowicie, że psychodeliki mają ważny, dysregulacyjny wpływ na najwyższe poziomy mózgu, osłabiając zdolność mózgu do wciągania i ograniczania emocji i percepcji w centralną narrację:

"Centrum nie wytrzyma." (Yeats, 1865-1939) Utrzymujemy, że ważny jest hierarchicznie wysoki poziomowy charakter kluczowych miejsc działania psychodelików, np. receptory 5-HT_{2A} na neuronach piramidowych głębokich warstw w korze/układach wysokiego poziomu, i że aktywacja tych receptorów powoduje, że składniki wysokiego poziomu, na których się znajdują, stają się uwrażliwione i funkcjonalnie rozregulowane. Proponujemy, że to rozregulowanie najwyższych poziomów hierarchii funkcjonalnej mózgu jest współmierne do odciążenia precyzji wagowania zakodowanej przez te poziomy i związanych z nimi dynamik. Efektem tego, jak proponujemy, jest zmniejszenie górnego obciążenia ludzkiego poznawania poprzez (tymczasowe) spłaszczenie hierarchicznej organizacji, która je wspiera. Choć to spekulacje, rzekomy pozytywny nastrój i prokognitywne skutki mikrodawkowania mogą zależeć od tego samego (tymczasowego) efektu antyhierarchicznego, wyzwalającego funkcje mózgu i umysłu, aczkolwiek z dużo większą subtelnością niż w przypadku wyższych dawek.

Na przeciwnym biegunie, poczucie tracenia siebie przy wyższych dawkach psychodelików może wyjaśniać, dlaczego można czuć się tak, jakby się umierało pod wpływem tych dragów (Timmermann *et al.*, 2018), pomimo faktu, że fizjologia obwodowa pozostaje w dużej mierze nienaruszona. Żywe systemy przestrzegają zasady wolnej energii, ale umierające systemy nie (Friston, 2018). W rzeczywistości, umierający lub martwy mózg/ciało jest uosobieniem entropicznego mózgu/ciała. Tak zwany efekt mózgu entropicznego (Carhart-Harris, 2018a), którego przykładem są odkrycia dotyczące zwiększonej złożoności/entropii mózgu (Schartner *et al.*, 2017) i zmniejszonego różnicowania modułowego (Petri *et al.*, 2014), stanowi ikonowy obraz rozregulowanej, globalnej funkcji mózgu pod wpływem psychodelików, z receptorem 5-HT_{2A} jako punktem wyzwalań.

C. Plastyczność i rozpuszczenie priorów (wysokiego poziomu) na psychodelikach

W tej sekcji zajmujemy się dowodami neurobiologicznymi i behawioralnymi na hipotezę, że psychodeliki działają poprzez osłabianie precyzji wagowania priorów wysokiego poziomu, a zatem ich zdolności do rozpościerania kontroli hierarchicznej i bycia odpornymi na wpływ komponentów mózgu niższego poziomu. Czytelnicy zauważą, że psychodeliki wydają się wpływać na przetwarzanie predykcyjne na szerokim zakresie poziomów funkcjonalnych. Naszym zdaniem psychodeliki wpływają nie tylko na priory wysokiego poziomu, ale także na priory średniego poziomu (np. te instancjonowane w korze wzrokowej). Podtrzymujemy jednak, że zrelaksowanie precyzji na wysokich poziomach hierarchicznych ma najbardziej dramatyczne konsekwencje psychologiczne. Jednym z powodów tego może być to, że te wysokie poziomy kodują poznawanie na poziomie abstrakcji, który jest bardziej oddalony od (zakotwiczonego i wciągającego wpływu) statystycznych regularności w obrębie sensorium - i dlatego są podatniejsze do zmiany lub zrewidowania. Innym powodem, dla którego zakłócenia na najwyższych poziomach mogą mieć szczególne implikacje, jest to, że te wysokie poziomy

wspierają narracje niespecyficzne dla domeny, które wpływają na całą hierarchię. Zasada jest taka, że wpływ wysokich poziomów sięga głęboko, tak że wpływanie na nie ma szczególnie duże lub ogólne implikacje.

Wracając do poziomu niższego, ostatnie badanie wykorzystało optogenetykę na myszach do selektywnego pomiaru aktywności komórek serotonergicznym w grzbietowych jądrach szwu (Matias *et al.*, 2017). Autorzy odkryli, że wyładowania komórek grzbietowych jąder szwu znacznie wzrosły w warunkach niepewności, będąc wrażliwymi na zaskakujące zdarzenia niezależnie od ich wartości nagrody (tj. błędu predykcji niespecyficznego dla wartości). Autorzy wywnioskowali z tych wyników, że transmisja serotoniny odgrywa ważną rolę w zwiększaniu adaptacyjności w obliczu niepewności, co dobrze współgra z modelem, który prezentujemy w tej pracy, a także z innym, przedstawionym niedawno (Carhart-Harris i Nutt, 2017), który specyficznie wiąże sygnalizację receptora 5-HT_{2A} ze zwiększoną adaptacyjnością, szczególnie w sytuacjach kryzysowych. Zatem zrozumienie modelu REBUS/mózg anarchiczny może mieć istotne implikacje dla naszego rozumienia funkcjonowania serotoniny w mózgu (Carhart-Harris i Nutt, 2017), istotnej zagadki w psychofarmakologii.

Rola serotoniny (Matias *et al.*, 2017), a dokładniej sygnalizacji receptora 5-HT_{2A} (Boulougouris *et al.*, 2008), w elastyczności poznawczej, została potwierdzona licznymi badaniami na zwierzętach i ludziach, po przegląd patrz np. Carhart-Harris i Nutt (2017). Wykazano, że psychodeliki promują myślenie dywergencyjne (Kuypers *et al.*, 2016) - kluczowy składnik myślenia kreatywnego - a także ekspansję przetwarzania asocjacyjnego (Spitzer *et al.*, 1996), natomiast (co nie jest zaskakujące) upośledzają poznawanie konwencjonalne (Bayne i Carter, 2018), w tym poznawanie konwergencyjne/dyskryminacyjne (Kuypers *et al.*, 2016). Najnowsze prace (Berthoux *et al.*, 2018; Ly *et al.*, 2018) i starsze (Vaidya *et al.*, 1997) dostarczają przekonujących dowodów, że sygnalizacja receptora 5-HT_{2A} może zwiększać plastyczność neuronalną, a także uczenie niskopoziomowe i uczenie wygaszania, co omówiono w tym badaniu (Carhart-Harris i Nutt, 2017), co sugeruje, że psychodeliki promują uogólnioną plastyczność poprzez swoje działania agonistyczne w receptorze 5-HT_{2A} (Carhart-Harris *et al.*, 2016b; Carhart-Harris i Nutt, 2017).

Wiadomo, że przekąźnictwo serotoninowe odgrywa ważną rolę w prawidłowym rozwoju mózgu (Azmitia, 2001; Maya Vetencourt *et al.*, 2008) i jest coraz częściej wiązane ze zwiększoną wrażliwością na wpływy środowiskowe (Branchi, 2011; Alboni *et al.*, 2017). W związku z tym psychodeliki zdają się indukować stan regresywny, zarówno behawioralnie (Grof, 1979), jak i pod względem funkcjonowania mózgu (Roseman *et al.*, 2014; Carhart-Harris *et al.*, 2016c). Co więcej, podobnie jak w dzieciństwie, wpływ kontekstu odgrywa przesadną rolę pod wpływem psychodelików (Carhart-Harris *et al.*, 2018c), co jest charakterystyczną właściwością systemów krytycznych¹³ powiązanych z krytycznym spowolnieniem¹⁴ (więcej informacji na temat krytyczności można znaleźć w sekcji II.F.3. Krytyczność i optymalność). Warto również zauważyć, że gęstości receptora 5-HT_{2A} są najwyższe na początku życia i znacząco spadają po osiągnięciu dorosłości (Sheline *et al.*, 2002). Złożoność behawioralna również maleje w podobnym wieku, po osiągnięciu szczytu w wieku około 25 lat (Gauvrit *et al.*, 2017). Wreszcie to, że zarówno dzieci, jak i osoby na psychodelikach są nadmiernie sugestywne (Nicolas *et al.*, 2011; Carhart-Harris *et al.*, 2015) jest zgodne z zasadą, że w tych - prawdopodobnie powiązanych - stanach mózgu aktywność mózgu jest bardziej dostrojona do krytyczności.

Podsumowując, cytowane powyżej odkrycia przemawiają za poglądem, że pod wpływem psychodelików mózg wchodzi w entropiczny stan gorący, w którym wydajność synaptyczna i plastyczność są podwyższone (Ly *et al.*, 2018). Rezultatem tego okna wyjątkowo wysokiej plastyczności może być pozostawienie po sobie dziedzictwa potencjalnie trwałych zmian funkcjonalnych i być może anatomicznych (Ly *et al.*, 2018). Gdy ostre działanie dragu zacznie ustępować, system (mózg) powróci do swego domyślnego schematu efektywnej minimalizacji wolnej energii, odzwierciedlonego przez odnowione, subiektywne poczucie znajomości i pewności, ale może nie powrócić całkowicie jak wcześniej.

Niedawne prace z obrazowaniem funkcjonalnym z psychodelikami sugerują, że wielkoskalowe, wewnętrzne sieci mózgowe, takie jak DMN, rzeczywiście reintegrują się po doświadczeniu psychodelicznym (Carhart-Harris *et al.*, 2017). Kuszące jest spekulowanie, że głębokie doświadczenia psychodeliczne mają szcątkowy wpływ na DMN, przyczynając być może niektóre jej (zbędne) parametry, w sposób zgodny z homeostazą synaptyczną i BMR (Tononi i Cirelli, 2006; Friston *et al.*, 2017). Psychodeliki mogą również w trwały sposób zmniejszyć precyzję wagowania priorów wysokiego poziomu związanych z DMN. Aby przetestować te hipotezy, potrzebne są dalsze prace; przewidujemy jednak, że długoterminowe zmiany w funkcjonowaniu DMN mogą odpowiadać za powszechne raporty o lżejszym, swobodniejszym stanie umysłu po intensywnych doświadczeniach psychodelicznych (Watts *et al.*, 2017), szczególnie w kontekście terapii psychodelicznej. Ten

pointensywny okres dobrego samopoczucia jest często określany jako poświata psychodeliczna (Sampedro *et al.*, 2017) i został opisany na różne sposoby: "Poczułem się wolny, beztroski, naenergetyzowany" (Watts *et al.*, 2017); "Zerwała się warstwa betonu" (Watts *et al.*, 2017); "Przez cały ten dzień i długo przez następny, nad moją psychiczną pogodą dominował układ wysokiego ciśnienia dobrego samopoczucia" (Pollan, 2018)¹⁵.

D. Dowody behawioralne na zrelaksowane priory na psychodelikach

Zrelaksowanie precyzji wagowania priorów wysokiego poziomu na psychodelikach jest motywem przewodnim modelu REBUS. Ale jakie mamy dowody behawioralne na dorozumiane rozpuszczenie wcześniejszych przekonań? Chociaż nie dotyczy to bezpośrednio priorów wysokiego poziomu¹⁶, jednym z miejsc, w którym możemy znaleźć pewne istotne dane, jest przetwarzanie percepcyjne, a zwłaszcza dziwne paradygmaty, takie jak niezgodność przewidywania (mismatch negativity), która bezpośrednio angażuje mechanizmy kodowania predykcyjnego (Garrido *et al.*, 2009), oraz zaangażowanie priorów niższego poziomu i błędu przewidywania sensorycznego. Stosując słuchową niezgodność przewidywania podczas skanowania MEG, stwierdzono przytępioną reakcję zaskoczenia na odbiegające od normy tony pod wpływem LSD w porównaniu z placebo, podobnie jak zmniejszoną adaptację neuronalną (Timmermann *et al.*, 2017). Wynik ten ma sens w oparciu o zasadę, że psychodeliki osłabiają oczekiwania dotyczące standardowych tonów w tym paradygmacie, sprawiając tym samym, że tony odbiegające wydają się mniej anomalne lub zaskakujące. Korzystając z dynamicznego modelowania predykcyjnego, okazało się, że zmniejszone sygnały zaskoczenia można najlepiej wytłumaczyć zmniejszonym, ogólnym przepływem informacji z kory czołowej (Timmermann *et al.*, 2017) - co ponownie jest zgodne z REBUS, modelem zrelaksowanych priorów na psychodelikach. Spójne są również wnioski z badania mierzącego wizualne reakcje wywołane trójkątami Kanizsy, wizualną iluzję percepcyjną wymagającą uzupełniania obiektowego za pomocą ogólnych priorów percepcyjnych. Wyniki ujawniły zmniejszone uzupełnianie obiektowe i powiązane, wzbudzone potencjały pod wpływem psilocybiny (Kometer *et al.*, 2011), i efekty te korelowały z intensywnością spontanicznych halucynacji wzrokowych. Kolejnym wizualnym zjawiskiem percepcyjnym, które bada kodowanie predykcyjne, jest rywalizacja obuoczna, w której prezentacja każdemu oku dwóch różnych bodźców wzrokowych wywołuje zazwyczaj naprzemiennosc między jedną percepcją a drugą. Pod wpływem psilocybiny, uczestnicy częściej postrzegali zmieszane percepcje i przełączali się między nimi, zgodnie ze zmniejszonymi ograniczeniami percepcji, prawdopodobnie z powodu upośledzonego ogólnego rozrządzenia niepewności percepcyjnej (Carter *et al.*, 2005, 2007). Wiele innych badań wykazało zmniejszone hamowanie przedpulsowe pod wpływem psychodelików (Quednow *et al.*, 2012; Schmid *et al.*, 2015) i pośredniczone receptorem 5-HT_{2A} wzmocnienie reakcji zaskoczenia (Jiang *et al.*, 2011), zgodne ze zredukowanym ogólnym hamowaniem sensorycznym lub bramkowaniem (Vollenweider i Geyer, 2001). Zaobserwowaliśmy nieco powiązane zjawisko zwiększonego przepływu informacji z przyhipokampa do kory wzrokowej podczas słuchania muzyki wzmocnionego LSD (Kaelen *et al.*, 2016), które można powiązać z hipotetycznym uwrażliwieniem kory na sygnalizację oddolną na psychodelikach, w tym przypadku pochodzącą z układu wewnętrznego niższego poziomu, tj. układu limbicznego. Warto zauważyć, że układ limbiczny jest szczególnie zaangażowany w działanie psychodelików (Carhart-Harris *et al.*, 2014; Tagliazucchi *et al.*, 2014; Lebedev *et al.*, 2015).

Ciekawe badanie, które bezpośrednio dotyczyło zróżnicowanych poziomów przetwarzania percepcyjnego pod wpływem psilocybiny wykazało pogorszenie percepcji ruchu na wysokim, ale nie na niskim poziomie (Carter *et al.*, 2004). Odkrycie to ma sens, biorąc pod uwagę, że odkryto, iż przedbodźcowe oscylacje α wspomagają percepcję ruchu wysokiego poziomu (Mayer *et al.*, 2016) i wiadomo, że α ulega tonicznej redukcji pod wpływem psychodelików (Carhart-Harris *et al.*, 2016c). Powyższe ustalenia (Carter *et al.*, 2004) można interpretować jako spójne z poglądem, że funkcjonowanie autonomiczne niskiego poziomu, które w mniejszym stopniu opiera się na odwoływaniu się do złożonych modeli wewnętrznych, jest w dużej mierze zachowane pod wpływem psychodelików, np. czynność motoryczna jest w dużej mierze zachowana, prawdopodobnie ze względu na stosunkowo niską ekspresję receptora 5-HT_{2A} w korze ruchowej (Beliveau *et al.*, 2017). Ponadto, może to wyjaśniać, dlaczego niskopoziomowe przetwarzanie, i w rzeczy samej uczenie się niskopoziomowe (w tym uczenie wygaszeniowe), wydają się nie tylko zachowane, ale wzmocniane przez zwiększoną stymulację receptora 5-HT_{2A} (King *et al.*, 1972; Welsh *et al.*, 1998; Harvey, 2003; Harvey *et al.*, 2004; Romano *et al.*, 2006, 2010; Gresch *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2013), natomiast konwencjonalne poznawanie wyższego poziomu, co nie dziwi, jest osłabione (Bayne i Carter, 2018).

Dodatkowe dowody na zmniejszone przetwarzanie ogórne pod wpływem psychodelików można dostrzec w

zmianach w spontanicznej aktywności mózgu, w tym we wspomnianych już redukcjach integralności wielkoskalowych sieci wewnętrznych (Carhart-Harris *et al.*, 2016c), a także we względnym kolapsie najważniejszych rytmów oscylacyjnych w mózgu (Carhart-Harris *et al.*, 2016c), które powiązano z tymi sieciami wysokiego poziomu (Laufs *et al.*, 2003; Mantini *et al.*, 2007). Dodatkowo stwierdzono zmniejszony przepływ informacji odgórnych, gdy zastosowano entropię transferową do danych EEG zarejestrowanych pod wpływem ayahuaski (Alonso *et al.*, 2015) oraz gdy zastosowano dynamiczne modelowanie przyczynowe do danych z obrazowania stanu spoczynku funkcjonalnym rezonansem magnetycznym, sugerujących zmniejszony przepływ odgórny z tylnej części kory obręczy do wzgórza (Preller *et al.*, 2019). Potencjalnie powiązane odkrycie zwiększonego przepływu informacji wzgórzowo-korowych w tym badaniu (Preller *et al.*, 2019) wiąże się również z innymi (Muller *et al.*, 2017), które proponowały (Geyer i Vollenweider, 2008) i demonstrowały (Halberstadt i Geyer, 2018) zmniejszone bramkowanie sensoryczne na psychodelikach. Zwiększony przepływ informacji sensorycznych w górę hierarchii funkcjonalnej mózgu jest zgodny z ogólną hipotezą zaproponowaną w tej pracy, że zrelaksowane priory wysokiego poziomu (REBUS) występują równolegle ze zwiększoną sygnalizacją oddolną (mózg anarchiczny) - ponieważ oba te elementy modelu są zależne od siebie. W rzeczywistości, ten ścisły związek między priorami a błędem predykcji jest integralną częścią hierarchicznego modelu przetwarzania predykcyjnego.

Stwierdzono również oczywiście, że psychodeliki wpływają na aspekty przetwarzania informacji wyższego poziomu, takie jak przetwarzanie emocjonalne (Kaelen *et al.*, 2015) i społeczne (Preller *et al.*, 2016), mentalne podróże w czasie (Speth *et al.*, 2016), wyobraźnię (Carhart-Harris *et al.*, 2012b) i ogólne funkcjonowanie ego (Nour *et al.*, 2016; Milliere, 2017). Proponujemy, że działaniem psychodelików na precyzję wagowania priorów wysokiego poziomu jest (w jednej połowie) ich definitywne działanie psychologiczne (gdzie drugą połowę stanowi zwiększona sygnalizacja oddolna, stąd anarchiczny komponent mózgu). Przy wystarczająco wysokich dawkach, czas i ja są przedstawiane jako tracące znaczenie (Turton *et al.*, 2014); emocje wykazują większą chwiejność (Carhart-Harris *et al.*, 2016b), lecz mogą być też odczuwane z większą głębią i znaczeniem (Preller *et al.*, 2017); i może nastąpić paradoksalne wymieszanie stanów nastroju (Carhart-Harris *et al.*, 2016b). Reakcja emocjonalna na konwencjonalne bodźce eksperymentalne, takie jak serie statycznych ekspresji twarzy, wydaje się zmniejszona (Kraehenmann *et al.*, 2015a), czemu towarzyszy zmniejszona łączność odgórna (Kraehenmann *et al.*, 2015b). Jednakże może się to wiązać z uogólnionym odejściem od konwencjonalnych paradygmatów behawioralnych, co stanowi szczególny problem w badaniach psychodelicznych. Po omówienie tej kwestii, zobacz Carhart-Harris (2018a).

Jak zauważono powyżej i zgodnie ze zrelaksowanymi priorami wysokiego poziomu, psychodeliki wydają się mieć wpływ na przetwarzanie społeczne. Na przykład, zmniejszone poczucie wykluczenia społecznego odnotowano (pod wpływem psilocybin) w paradygmacie behawioralnym opracowanym w celu wywołania odpowiednich uczuć wykluczenia (Preller *et al.*, 2016), a zwiększoną empatię emocjonalną zaobserwowano w oddzielnym paradygmacie (Pokorny *et al.*, 2017). Zmniejszone odrzucenie nieuczciwych ofert pieniężnych zaobserwowano na psilocybinie i 3,4-metylenodioksymetamfetaminie (MDMA), podczas gdy dodatkowy wzrost hojności zaobserwowano w przypadku MDMA (Gabay *et al.*, 2018). Autorzy interpretują te wyniki jako zgodne z efektem prospołecznym, co wydaje się być szczególnie charakterystyczne dla doświadczenia z MDMA (Bedi *et al.*, 2014). MDMA nie jest klasycznym psychodelikiem, ale podobnie jak psilocyбина (Kometer *et al.*, 2012), jego pozytywny wpływ na nastrój został powiązany ze zwiększoną aktywnością receptora 5-HT_{2A} (van Wel *et al.*, 2012). Chociaż może tak być, należy podkreślić, że MDMA nie jest bezpośrednim agonistą receptora 5-HT_{2A}; MDMA prawdopodobnie raczej angażuje pośrednio wszystkie receptory serotoniny dzięki jego silnemu uwalnianiu serotoniny (Bradbury *et al.*, 2014). Spekuluje, że prospołeczne efekty MDMA, w tym jego pozytywny wpływ na podejście społeczne (Kamilar-Britt i Bedi, 2015), mogą wiązać się (przynajmniej częściowo) z podwyższoną aktywnością receptorów 5-HT_{2A} (poprzez zwiększone endogenne uwalnianie serotoniny), powodując rozluźnienie założeń (przekonań) istotnych społecznie, które zwykle hamują podejście społeczne. Efekt ten, w połączeniu ze zmniejszeniem lęku poprzez działanie serotoniny na inne jej receptory (np. postsynaptyczne receptory serotoniny 1A w układzie limbicznym) oraz wzrostem pobudzenia i pewności siebie poprzez uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, prawdopodobnie wyjaśnia charakterystyczne, subiektywne efekty MDMA; po powiązaną dyskusję, zobacz Carhart-Harris i Nutt (2017).

E. Porównania z innymi odmiennymi stanami i cechami

1. Psychoza

Naturalne jest pytanie, w jaki sposób hipotetyczne zmiany w funkcjonowaniu mózgu i umysłu pod wpływem klasycznych psychodelików odnoszą się do innych, być może bardziej znanych z naukowego i medycznego punktu widzenia, a zatem namacalnych, stanów i cech. Stan psychodeliczny tradycyjnie porównuje się z psychozą, ale porównanie to wymaga starannego doprecyzowania (Carhart-Harris *et al.*, 2016b). Powszechnie wiadomo, że psychoza jest bardzo zróżnicowana. Na przykład u tej samej osoby, okresy (bliższej) remisji mogą zakończyć się ostrymi epizodami psychotycznymi charakteryzującymi się wyraźną symptomatologią. Co więcej, podczas gdy jedna osoba może doświadczać wyraźnych, pozytywnych objawów związanych ze swoim pierwszym epizodem psychotycznym, inna może prezentować złożone, ale stabilne podłoże urojeniowe, współistniejące głównie z objawami negatywnymi.

Wcześniej sugerowano i demonstrowano (Gouzoulis *et al.*, 1994; Carhart-Harris *et al.*, 2016b), że ostre doznanie psychodeliczne jest znacznie lepszym modelem wczesnych (i być może ostrych) objawów początkowego stadium psychozy niż objawów związanych z przewlekłą schizofrenią, prawdopodobnie dlatego, że stany mózgu leżące u podstaw wczesnej psychozy (ale nie rozwiniętej) schizofrenii są podobne do tych leżących u podstaw stanu psychodelicznego. Spekulujemy, że u podstaw tych podobieństw może leżeć zmniejszona precyzja wagowania priorów wysokiego poziomu. Spekulacje te mogłyby wyjaśniać wspólne cechy fenomenologiczne wczesnej psychozy i stanu psychodelicznego, takie jak fragmentaryczne poczucie siebie i podstawowa niepewność lękowa, która, jeśli będzie wystarczająco trwała i nietolerowalna, może zostać opanowana poprzez utworzenie nadrzędnego systemu przekonań urojeniowych. Po odpowiednim omówieniu, zobacz Carhart-Harris i Nutt (2017). Ten schemat słabych priorów wysokiego poziomu współistniejących z mocno obciążonymi (tj. precyzyjnymi) błędami predykcji, objawiającymi się anormalną istotnością (Kapur, 2003) we wczesnej fazie psychozy, po której następuje uformowanie mocno obciążonych, a zatem stabilizujących, ale urojeniowych priorów wysokiego poziomu, został omówiony wcześniej (Clark, 2016).

Zakładamy, że kluczową różnicą między stanem psychodelicznym a schizofrenią jest to, że urojeniowy system przekonań nie krystalizuje się (zazwyczaj) w stanie psychodelicznym z następujących powodów: 1) w przeciwieństwie do psychozy, w stanie psychodelicznym, system (zazwyczaj) zaczyna się od wyjściowego stanu stabilnych priorów wysokiego poziomu (np. stabilnego ego), do którego powraca w miarę ustępowania działania dragu; 2) działanie dragu zazwyczaj ustępuje (np. po około 3-5 godzinach w przypadku psilocybin); w związku z tym nie ma wystarczającej możliwości ani potrzeby, aby system urojeniowych przekonań wyeliminował niepewność; 3) zwiększony błąd przewidywania (i towarzysząca mu zwiększona niepewność) w stanie psychodelicznym jest zazwyczaj postrzegany jako akceptowalna, oczekiwana, a nawet ceniona część doznania dragowego (patrz sekcja II. F. *Psychodeliki a wgląd* poniżej odnośnie wglądu) a zatem zwykle uczy się go, tj. integruje, a nie przed nim broni poprzez, prawdopodobnie, tworzenie urojeniowych przekonań i ucieczkę od rzeczywistości (jak w przypadku schizofrenii); oraz 4) nie ma dowodów, że w stanie psychodelicznym błędy przewidywania są przeciążone; tj. anormalna istotność nie jest regułą.

Wykorzystując warunkowanie Pawłowa w imponującym, niedawnym badaniu poruszono nabywanie halucynacji słuchowych pod wpływem bodźców u różnych grup uczestników (Powers *et al.*, 2017). Efekt ten był powiązany z endogennie występującymi halucynacjami w stanach patologicznych, takich jak schizofrenia. Ten tak zwany model halucynacji i urojeń o silnych priorach jest stosunkowo atrakcyjny (Sterzer *et al.*, 2018). Niektórzy mogą pokusić się o ekstrapolację wyników powyższego badania albo na zaburzenia percepcji w stanie psychodelicznym, albo faktycznie na wczesną psychozę. Jednakże nasze stanowisko jest takie, że wczesna psychoza i stan psychodeliczny nie pasują za dobrze do modelu silnych priorów z powodów omówionych powyżej.

W skrócie, nasz pogląd na etiologię schizofrenii jest taki, że niezależnie od kombinacji przyczyn rozwojowych, środowiskowych i/lub genetycznych, u niektórych osób z grupy ryzyka, priory najwyższego poziomu w mózgu są nieskuteczne, co oznacza, że oddolne błędy przewidywania rozprzestrzeniają się swobodniej w górę hierarchii, wpływając na nią w ten sposób¹⁷. To wszystko jest zgodne z doświadczeniem psychodelicznym. Jednakże w rozwijającej się psychozie zakładamy, że cykl słabych priorów, wysokich błędów przewidywania jest trwalszy niż w doświadczeniu psychodelicznym. To, w połączeniu z niekorzystnymi warunkami

kontekstowymi (Zammit *et al.*, 2010), może przyczynić się do przypisania wschodzącym sygnałom większej precyzji w pojawiającej się psychozie, np. w wyniku zaangażowania mechanizmów dopaminergicznych (Pehek *et al.*, 2006; Pehek i Hernan, 2015), przejawiających się w klasycznym zjawisku anormalnej istotności (Kapur, 2003). Te krytyczne czynniki wtórne, które domyślnie nie są częścią obrazu psychodelicznego, służą najprawdopodobniej zachęcaniu do (urojeniowej) interpretacji (wzmocnionych) błędów przewidywania w celu zmniejszenia wolnej energii, a tym samym ujarznienia i ustabilizowania systemu.

2. Przewlekłe halucynogenne zaburzenie percepcji

Przewlekłe halucynogenne zaburzenie percepcji (HPPD - Hallucinogen-persisting perceptual disorder) to zaburzenie wymienione w piątej edycji Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, które odnosi się do utrzymujących się nieprawidłowości percepcji wzrokowej, które trwają po ostrym doświadczeniu psychodelicznym. Jego częstość występowania wydaje się być niska, a etiologia złożona, ale objawy wciąż mogą być niepokojące dla indywidualnych osób (Halpern *et al.*, 2018). Zgodnie z modelem REBUS, naturalnym jest spekulowanie, że HPPD może wystąpić, jeśli/kiedy załamanie hierarchicznego przekazywania komunikatów nie zostanie w pełni przywrócone. Naruszona hierarchia oznaczałaby naruszone tłumienie błędów predykcji i naturalnym jest założenie, że trwałe nieprawidłowości percepcyjne odzwierciedlają próby wyjaśnienia nieredukowalnych błędów predykcji. Przyszłe prace obrazowania mózgu mogłyby zbadać, czy aspekty hierarchicznego przekazywania komunikatów, takie jak skuteczna łączność odgórna, są faktycznie naruszone u osób zgłaszających HPPD.

3. Autyzm

Autyzm to kolejne zaburzenie, w którym uważa się, że rolę odgrywają aberracyjne priory wysokiego poziomu (Van de Cruys *et al.*, 2014; van Schalkwyk *et al.*, 2017). Na pierwszy rzut oka (hipotetyczne) mechanizmy autyzmu mogą wydawać się podobne do tych proponowanych w niniejszej pracy jako podstawa stanu psychodelicznego, tj. aberracyjna precyzja wagowania priorów wysokiego poziomu (np. istotnych dla przetwarzania społecznego). Dodatkowo w autyzmie wydaje się występować kompensacyjna regulacja w górę uwagi, a zatem precyzji wagowania priorów niższego poziomu i bodźców sensorycznych. Konsekwentnie, w autyzmie, niedokładne i/lub sztywne priory wysokiego poziomu zostały powiązane z niedostateczną samorefleksją i teorią umysłu, a także z odchyleniem uwagi w stronę bardziej elementarnych i specyficznych dla domeny cech sensorium (Van de Cruys *et al.*, 2014). W związku z tym, w autyzmie zaobserwowano redukcję grupowania percepcyjnego (Goris *et al.*, 2018), podobnie jak w stanie psychodelicznym (Kometer *et al.*, 2011). Łatwo jest jednak wyczuć pewne istotne różnice w mechanice autyzmu i stanu psychodelicznego, nie tylko dlatego, że fenomenologia wydaje się tak różna. Na przykład, pod wpływem psychodelików ludzie wykazują zwiększone zainteresowanie innymi osobami, a także zwiększoną świadomość emocji, schematów samego siebie i relacji interpersonalnych (Preller *et al.*, 2016; Pokorny *et al.*, 2017; Watts *et al.*, 2017; Pollan, 2018) - funkcji, które często są zaburzone u osób z autyzmem.

Kolejną ważną różnicą między stanem psychodelicznym a autyzmem jest to, że autyzm, podobnie jak przewlekła schizofrenia, prezentuje się bardziej jako cecha niż zjawisko przypominające stan. W autyzmie, architektura kodowania predykcyjnego jest odchylna ku niższym poziomom hierarchii, i co najważniejsze, zostaje w ten sposób ustalona lub utrwalona. Hipoteza zakłada, że niższym poziomom hierarchii funkcjonalnej przypisuje się większą precyzję w autyzmie, co często jest przedstawiane jako niepowodzenie w osłabianiu precyzji sensorycznej. Uważa się, że występuje to obok niedostatecznego wagowania wysokich poziomów hierarchii, np. poznania powiązanego ze złożonymi emocjami i świadomością społeczną (Van de Cruys *et al.*, 2014; van Schalkwyk *et al.*, 2017). Stan psychodeliczny z kolei, z definicji, nie jest zjawiskiem cechy. Co więcej, jest także niezwykle emocjonalny i empatyczny (Wattset *et al.*, 2017).

Mózg psychodeliczny prawdopodobnie będzie charakteryzować się (przynajmniej w przypadkach, gdy osoba jest zdrowa) normalnie rozwiniętą architekturą, która jest przejściowo wypoziomowywana, co oznacza, że hierarchia funkcjonalna mózgu tymczasowo się spłaszcza. Gdy sam psychodelik zostanie wystarczająco zmetabolizowany, to tymczasowe spłaszczenie powraca do pierwotnego stanu. Krótko mówiąc, hipoteza zakłada, że nieprawidłowości hierarchiczne w stanie psychodelicznym są przejściowe, podczas gdy osoby z autyzmem wydają się być stosunkowo nieprzejednane i nastawione ku niższym (tj. sensorycznym) poziomom

hierarchicznym.

4. Inne zaburzenia

Można podać spójne wyjaśnienia dla pozornych różnic fenomenologicznych między innymi zaburzeniami, takimi jak urojenie Cotarda (Dieguez, 2018) i agnozja wzrokowa (Biran i Coslett, 2003), a stanem psychodelicznym. Takie zaburzenia mogą na pierwszy rzut oka wydawać się mieć pewne przydatne podobieństwa do stanu psychodelicznego, np. nietypowe samopoznanie w urojeniu Cotarda i niezdolność do grupowania cech percepcyjnych w agnozji wzrokowej, jednak różnią się od stanu psychodelicznego względną stałością (urojenie Cotarda) i specyficznością domeny odpowiednich nieprawidłowości.

5. Stany medytacyjne

Stany medytacyjne to specjalny zbiór stanów, które tradycyjnie porównywano ze stanem psychodelicznym (Badiner i Gray, 2002). Psychologiczne i neurobiologiczne podobieństwa i różnice między różnymi stanami medytacyjnymi a stanem psychodelicznym stały się ostatnio przedmiotem obszernego artykułu przeglądowego (Milliere *et al.*, 2018). Jedną z głównych, psychologicznych cech wspólnych jest relaksacja samoświadomości (Batchelor, 1998). Zatrzymanie świadomości ego lub osiągnięcie stanu "bez ja" jest podstawowym ideałem buddyjskiej filozofii i jakością skutecznej medytacji (Batchelor, 1998; Hanh, 2017). Co ważne, pojawienie się wglądu w ustanie świadomości skoncentrowanej na ego jest kolejnym ważnym elementem buddyjskiej filozofii i praktyki, np. w Vipassanie (tj. medytacji wglądu w języku pali) (Batchelor, 1998). Jak wspomnieliśmy w kolejnej sekcji, wgląd jest również kluczowym elementem doświadczenia psychodelicznego (Watts *et al.*, 2017; Noorani *et al.*, 2018).

W skrócie, kluczowe podobieństwa neurobiologiczne między stanami medytacyjnymi a psychodelicznymi, które wykryto za pomocą obrazowania mózgu, obejmują co następuje: względną dezaktywację DMN (Carhart-Harris *et al.*, 2012a; Garrison *et al.*, 2013), zmniejszoną antykorelację pomiędzy DMN a sieciami zajmującymi się przetwarzaniem świata zewnętrznego (Carhart-Harris *et al.*, 2013; Josipovic, 2014), i ostatnio, wzmocnienie sygnałów krytyczności (Atasoy *et al.*, 2017). Istotne różnice, takie jak brak zmniejszonej mocy (Lomas *et al.*, 2015) przy medytacji, mogą zależeć od konwencjonalnego stosowania technik relaksacyjnych w celu wejścia w stan medytacyjny, aczkolwiek patrz Kakumanu *et al.*, (2018) po dowody na zwiększoną entropię mózgu u doświadczonych medytujących, praktykujących Vipassanę.

Psychodeliki, można by rzec, wywołują rozpuszczenie ego znacznie niezawodniej niż medytacje większości osób, aczkolwiek w sposób zależny od dawki (Nour *et al.*, 2016). Jak omówiono powyżej w odniesieniu do psychozy, udoskonalenie naszych metod przechwytywania stanów bogatych fenomenologicznie podczas rejestrowania aktywności mózgu może pomóc w ujawnianiu spójności między zmianami mózgu obserwowanymi za pomocą EEG i MEG oraz psychodelików, a tymi, o których wiadomo, że występują w odpowiednich stanach indukowanych nielekkowo. Takie podejście stwarza jednak znaczące wyzwania pragmatyczne skupione na problemie zasady nieoznaczoności, tj. że w akcie pomiaru wpływamy na zjawisko będące przedmiotem zainteresowania, np. patrz Carhart-Harris (2018a) po odpowiednie omówienie.

F. Psychodeliki a wgląd

1. Wprowadzenie

"To była wizja, świeża i czysta jak górski strumień; umysł ujawniający się samemu sobie." ¹⁸

W tej sekcji zajmujemy się założeniem, które jest kluczowe dla tradycyjnej terapii psychodelicznej, tj. że psychodeliki mogą ułatwiać wgląd psychologiczny. Klinicyści posługujący się językiem dominującej szkoły tamtych czasów, psychoanalizy, prowadzący terapię psychodeliczną w latach 1950 i 60 trzymali się modelu, który utrzymywał, że związki te działają relaksująco na ego i jego różne systemy obronne, tak aby nieświadomy materiał mógł wyłonić się w świadomości. Popularnie komentowano, że terapeuci o nastawieniu freudowskim dostrzegali treści freudowskie w doświadczeniach psychodelicznych swoich pacjentów, podczas gdy jungiści dostrzegali materiał jungowski, jakby ugruntowana i stronnicza perspektywa i interpretacja czyniły

odpowiednie teorie zwykłymi tautologiami. Pogląd ten może być jednak zbyt absolutystyczny, ponieważ te głębokie modele psychologiczne mogą równie dobrze mieć ważne podobieństwa między sobą i być o wiele bardziej komplementarne niż kontrastujące. Tę samą treść można rzeczywiście interpretować różnie w zależności od wpływu różnych ram teoretycznych, nie wyklucza to jednak możliwości, że rzeczywiste uwolnienie nieświadomego lub przynajmniej nie w pełni świadomego materiału psychologicznego następuje poprzez antyhierarchiczne działanie substancji psychodelicznych.

Poprzednie prace miały na celu zbadanie wyobrażenia, że psychodeliki ułatwiają pojawianie się nieświadomego materiału w świadomości (w klasycznym sensie psychoanalitycznym) przede wszystkim przy użyciu podejścia jakościowego, uzupełnionego danymi neurobiologicznymi (Carhart-Harris, 2007). Należy jednak uważać na błąd odwrotnego wnioskowania, ponieważ ani wyizolowana fenomenologia, ani sama neurobiologia nie czynią doświadczenia w pierwszej osobie prawdziwym, w sensie wiarygodnym. Dlatego też, jeśli ta ważna zasada terapii psychodelicznej ma być lepiej zbadana, wymagana jest ulepszona metodologia.

Na szczęście takie zmiany są obecnie w toku. Być może najbardziej atrakcyjne jest mierzenie wglądu za pomocą jego konsekwencji behawioralnych - jak na ironię jest to podejście skinnerowskie - które jest godne pochwały ze względu na swój pragmatyzm. Stwierdzono na przykład, że ostre doświadczenia sprawozdanego przez siebie wglądu przewidują późniejsze długoterminowe poprawy kliniczne (Carhart-Harris *et al.*, 2018a) i zmiany osobowości (Erritzoe *et al.*, 2018) u osób leczonych psilocybiną w przypadku depresji odpornej na leczenie. Co więcej, te same osoby stały się dokładniejsze w przewidywaniu przyszłych wydarzeń życiowych po tym leczeniu, co oznacza, że były mniej urojeniowo pesymistyczne, a zatem bardziej jasnowidzące (Lyons i Carhart-Harris, 2018b). Odrębne badanie z podwójnie ślepą próbą z aktywnym komparatorem (dekstrometorfanem) sprawozdało większy wgląd psychologiczny po psilocybinie niż po związku kontrolnym (Carbonaro *et al.*, 2018).

Podobnie jak w przypadku powtarzania dowodów, ich zbieżność z konkretną interpretacją jest kolejnym kluczowym wskaźnikiem ich niezawodności i solidności - procesem związanym z triangulacją. Poprzednie prace miały na celu wykazanie, w jaki sposób wiele odmiennych stanów, w tym śnienie (Carhart-Harris, 2007), wykazują fenomenologię powiązaną ze stanem psychodelicznym, w tym oczywiście raporty o wyłanianiu się materiału nieświadomego w świadomości - wraz z powiązaną neurobiologią (Carhart-Harris, 2007). Jednakże uznajemy, że bardziej rygorystyczny test tej zasady będzie wymagał wydania bardziej ustrukturyzowanych ocen wglądu i jego konsekwencji. Stosowanie ulepszonych miar wglądu zostało ostatnio skutecznie uwzględnione w odniesieniu do śnienia (Edwards *et al.*, 2013) i jest obecnie wdrażane w naszych własnych badaniach psychodelicznych.

2. Mechanika wglądu

Jakie są mechanizmy wglądu? Kwestia ta została ostatnio podjęta z perspektywy zasady wolnej energii, zarówno koncepcyjnie, jak i obliczeniowo (Friston *et al.*, 2017). Kluczowe koncepcje, które należy przywołać w tej pracy obejmują co następuje: 1) zaciekawione zachowanie, eksploracyjne poszukiwanie, poszukiwanie nowości i epistemiczne uczenie się, a także 2) uczenie się wolne od struktury i faktów, rozumowanie abdukcyjne, bayesowski model selekcji (BMS - Bayesian model selection)¹⁹, BMR²⁰, i momenty "aha" lub "eureka". Rozpakujemy teraz te różne koncepcje i wyjaśnimy, w jaki sposób odnoszą się do doświadczenia psychodelicznego.

W literaturze na temat kreatywności powszechnie uznaje się, że wgląd często pojawia się jako część procesu, którego początkowa faza obejmuje intencję lub plan, np. odkrycie czegoś nowego. Jedną z heurystyk służących temu celowi jest zrelaksowanie pewności osoby odnośnie wcześniejszych założeń (tj. priorów wysokiego poziomu) sprzyjając w ten sposób otwartemu, dociekliwemu stanowi umysłu. To podejście ma zasadniczo charakter epistemiczny, tj. jest strategią behawioralną przeznaczoną do nauki, przy założeniu, że jest coś do nauczenia się, tj. istnieje pewna oczekiwana niepewność (Friston *et al.*, 2017)²¹. To jednak nie wszystko, poszukiwacz wiedzy ma nadzieję uczyć się w optymalny sposób, np. ucząc się jak najwięcej, przy jak najmniejszym wysiłku. Robi to poprzez próbkowanie obszarów, w których istnieje możliwość rozwiania wielu wątpliwości, tj. takich, w których jest wiele do nauczenia się (Friston *et al.*, 2017).

Jest to istotą zaciekawionego zachowania (Friston *et al.*, 2017) i jest zgodne ze strategią eksploracyjnego

poszukiwania, która obejmuje eksplorację nowości na rzecz znacznego zysku wiedzy (znanego również w robotyce jako motywacja wewnętrzna) (Oudeyer i Kaplan, 2007; Schmidhuber, 2010; Barto *et al.*, 2013). Jest to strategia, która dominuje we wczesnym okresie życia i zmniejsza się później, gdy istotniejsze staje się poszukiwanie eksploatacyjne. Eksploatacyjne poszukiwanie zastępuje poszukiwanie eksploracyjne, gdy podmiot czuje się wystarczająco pewien, że niektóre podstawowe parametry zostały ustalone (Gopnik *et al.*, 2017).

Te heurystyki służące promowaniu wglądu rezonują z tymi, które stosowane są przez praktyków pracujących terapeutycznie z psychodelikami; np. popularna mantra powtarzana pacjentom przed ostatnimi próbami z psilocybiną brzmi następująco: "zaufaj, odpuść, bądź otwarty" (Richards, 2015). Ponadto od dawna zakładano, a ostatnio wykazano, że podejście do sesji z psychodelikami z jasną intencją terapeutyczną sprzyja późniejszym pozytywnym wynikom w zakresie zdrowia psychicznego (Haijen *et al.*, 2018). Być może w związku z tym stwierdzono, że wyższe wyniki dla cechy absorpcji i niższe wyniki dla upartości przewidują spójne wyniki pozytywne (Haijen *et al.*, 2018). To naturalne, że intuicja podpowiada, że wnioski te wskazują na wspólny, wczesnofazowy komponent wglądu, w którym zrelaksowanie wcześniejszych założeń (priorów wysokiego poziomu), niezależnie, czy wykonane celowo, czy przy pomocy psychodeliku, zwiększa otwartość osoby i receptywność na nowe perspektywy.

Sugestia, że zrelaksowanie założeń (wysokiego poziomu) sprzyja wglądowi, jest wymowna, ponieważ sugeruje, że procesy związane z wglądem działają niejawnie, tj. bez świadomej uwagi i mogą być skuteczniejsze, jeśli funkcje wykonawcze są zawieszane. Warto zauważyć, że podczas sesji leczenia psychodelicznego uczestnicy leżą zazwyczaj nieruchomo z zamkniętymi oczami i zaleca się im zarzucenie swego zwykłego, analitycznego myślenia na rzecz zrelaksowanego, swobodnie wędrującego sposobu myślenia. Jest to zgodne z procesami wędrowania charakterystycznymi dla zwykłej wędrowki umysłu - a także śnienia - które prawdopodobnie są dodatkowo katalizowane przez psychodeliki. Tak więc zamiast gorliwie poszukiwać nowych danych w celu rozwiązania niepewności, osobie zaleca się zrezygnować z konwencjonalnego, epistemicznego poszukiwania i zamiast tego pozwolić rozgrywać się procesom naturalnie i nieświadomie, np. śniąc nad nimi (Friston *et al.*, 2017) lub robiąc coś innego.

Koncepcja strukturalnego uczenia się (Tervo *et al.*, 2016; Friston *et al.*, 2017) jest istotna dla zjawiska wglądu. Odnosi się ona do identyfikacji struktury wysokiego poziomu lub wzorców w dużych, złożonych zestawach danych, tj. kładzie ona nacisk na "widzenie lasu" lub "szerszego kontekstu" zamiast "gubienia się w drzewach" lub szczegółach. Poprawiona zdolność dostrzegania "szerszego kontekstu" jest logicznie implikowana przez omówiony wcześniej efekt spłaszczania ukształtowania energetycznego przez psychodeliki. Pojęcie uczenia się wolnego od faktów (Aragones *et al.*, 2004; Friston *et al.*, 2017) jest również istotne. Odnosi się ono do uczenia się bez konieczności gromadzenia nowych informacji lub faktów, tj. ponieważ dla pogłębienia zrozumienia bardziej wartościowa może być świeża perspektywa lub rama odniesienia, a nie więcej nowych danych jako takich.

Te koncepcje struktury i uczenia się wolnego od faktów sugerują coś fundamentalnego o zjawisku wglądu. Wracając do zasady wolnej energii, wiemy, że osoba może minimalizować wolną energię poprzez wnioskowanie percepcyjne (Friston i Kiebel, 2009) i aktywne (Friston *et al.*, 2012b), z których oba wiążą się z próbkowaniem i kształtowaniem świata w celu udoskonalenia jego wewnętrznych reprezentacji, a tym samym zmniejszenia niepewności lub zwiększenia pewności. Istnieje jednak inny wyższy poziom, na którym wolna energia może zostać zminimalizowana, mianowicie poprzez wybór i/lub rewizję przekonań na temat samych nabytych modeli. Jest to znane jako BMS i BMR.

BMR jest szczególnie intrygującą formą BMS, która prawdopodobnie odgrywa centralną rolę w rozwoju mózgu, np. w formie przycinania synaptycznego (Piochon *et al.*, 2016) i formowania architektur małego świata (Avena-Koenigsberger *et al.*, 2014). Krótko mówiąc, BMR jest hipotetycznym mechanizmem, za pomocą którego modele wysokiego poziomu są pozbawiane redundancji, aby mogły się ujawnić prostsze, bardziej wyrafinowane rozwiązania. Ponownie widzimy w grze motyw minimalizacji złożoności i kompresji. W tym ustawieniu można udoskonalić modele wysokiego poziomu lub narracje, aby je uprościć, usuwając zbędne parametry, ujawniając w ten sposób podstawowe struktury rdzeniowe i różnorodności. Co najważniejsze, mechanizm ten może zachodzić bez konieczności uzyskiwania nowych danych (uczenie się wolne od faktów) i jest uważany przez niektórych za cel *snu* i towarzyszącej mu homeostazy synaptycznej (Hobson *et al.*, 2014).

Co ważne, optymalne modele muszą zachować równowagę między następującymi elementami: 1) rozległością lub zrozumieniem i 2) dokładnością lub precyzją. Szerokie (minimalnie złożone) modele mogą służyć jako uniwersalne reprezentacje, które generalizują na wskroś różne scenariusze. Wyróżniające się ze względu na swą generalizowalność, może im jednak doskwierać nadmierna prostota, np. ze zbyt małą liczbą parametrów, aby powiedzieć cokolwiek konkretnego o danym zjawisku. Dokładne modele naturalnie wyróżniają się za swą wierność danemu zjawisku, ale mogą być podatne na przemodelowanie, w którym przeparametryzowany model słabo przekłada się z jednego zjawiska na drugie. Hipotetyzowano, że niejawne procesy BMS i BMR leżą u podstaw doświadczenia wglądu, ze szczególnym naciskiem na ten ostatni. Dzieje się tak, ponieważ odpowiednie doświadczenia typu "aha" lub "eureka" pojawiają się zazwyczaj spontanicznie, "ni stąd ni zowąd", jako proste, eleganckie rozwiązania, prawdopodobnie dlatego, że zbędne modele i/lub parametry modelu zostały nieświadomie usunięte, pozostawiając "nągą prawdę poniżej"²². Symulacje obliczeniowe dostarczyły ostatnio wsparcia dla tej koncepcji wglądu (Friston *et al.*, 2017).

Naturalne jest spekulowanie, że BMS i BMR mogą leżeć u podstaw występowania wglądu pod wpływem psychodelików i że psychodeliki katalizują te procesy dopracowywania modelu. Wykazano, że psychodeliki zwiększają entropię lub złożoność spontanicznej aktywności mózgowej (Carhart-Harris, 2018a), co na pierwszy rzut oka może być postrzegane jako niespójne z BMS i BMR. Sugerujemy raczej, że ostry, psychodeliczny "stan gorący" odzwierciedla warunki wstępne dla następującego później wglądu; tj. odzwierciedla on kluczową fazę procesu dzięki któremu następuje wgląd, w którym najpierw porzucane jest przeświadczenie w modelach wysokiego poziomu, tak aby treść wcześniej ukryta przed świadomością przez zaciemniający wpływ nadmiernie przeświadczonej priorów mogła się teraz wyłonić, umożliwiając tym samym przyjęcie świeżych perspektyw. W warunkach zrelaksowanych priorów wysokiego poziomu, odhamowane informacje mogą przemieszczać się w górę hierarchii i wywierać, jak to czynią, wpływ na świadomość. W ten sposób można uzyskać nową możliwość wprowadzania zmian do odpowiednich założeń przyjętych na wysokich poziomach.

Podobnie, w ostrym stanie gorącym, umysł może eksplorować swą przestrzeń stanu poszerzonego z mniejszą liczbą ograniczeń, co jest zgodne z zaciekawionym zachowaniem (np. jak na Ryc. 1). W ten sposób, świadomy odkrywca może odkryć nowość, która wcześniej była ukryta przed widzeniem bezpośrednim. Podobnie, człowiek może informować, że jest w stanie widzieć rzeczy z oddali, zgodnie z efektem oglądu opisanym pierwotnie przez astronautów (White, 1987). Efekt oglądu jest oczywiście zgodny z BMR i odrzucaniem szczegółów, aby zobaczyć szerszy obraz. Realizacje tego rodzaju są często odczuwane jako piękne i transcendentne w swej prostocie i głębi, ale były również kwestionowane jako banalne:

"Miłość jest wszystkim... Czy banał tak głęboko odczuwany wciąż jest tylko banałem? Zdecydowałem, że nie. Banał jest dokładnie tym, co pozostaje z prawdy po tym, jak została pozbawiona wszelkich emocji. Ponowne nasycenie tej wysuszonej łupiny uczuciem oznacza zobaczenie jej raz jeszcze taką, jaką jest: najpiękniejszą i najgłębiej zakorzoną z prawd, ukrytą na widoku. Duchowy wgląd? Może tak" (Pollan, 2018).

Poniżej znajdują się dalsze odniesienia z pierwszej ręki do doświadczeń wglądu przeżytych pod wpływem psychodelików, a także kolejne, dla porównania, od astronauty misji Apollo. Łatwo docenić ich rezonans z mechaniką opisaną w tej sekcji, w szczególności doświadczenie możliwości zobaczenia szerszego obrazu:

"Przypniały mi się rzeczy, które już wiedziałem" (Watts *et al.*, 2017); "Uczyłem się, nie będąc nauczonym" (Watts *et al.*, 2017); "Poczułem, że nastąpiło otwarcie serca" (Pollan, 2018); "Patrick opisał epifanię związaną z prostotą: '...w tamtej chwili byłem przekonany, że wszystko rozgryzłem... To było dokładnie przede mną... miłość... jedyna rzecz, która miała znaczenie'" (Pollan, 2018); "oddaliłem obraz, jak w Google Earth" (Watts *et al.*, 2017); "W oknie mojego kokpitu, co dwie minuty: Ziemia, Księżyc, Słońce i cała panorama nieba... I nagle zdałem sobie sprawę, że cząsteczki mojego ciała, statku kosmicznego, ciała moich partnerów, wszystkie zostały wyprodukowane w jakiejś starożytnej generacji gwiazd. Poczułem przytłaczające poczucie jedności lub łączności... - wgląd, epifanię" (Pollan, 2018).

3. Krytyczność i optymalność

Krytyczność to zjawisko opisane i badane w ramach teorii systemów dynamicznych i nauki o złożoności, które odnosi się do złożonej dynamiki, która występuje, gdy system zbliża się do punktu przejścia między porządkiem a nieporządkiem. Samorganizowany system krytyczny może wykazywać złożone zjawiska emergentne, takie jak samopodobieństwo, lawinowanie, korelacje dalekiego zasięgu i krytyczne spowolnienie (Chialvo, 2010). Pojęcie mózgu krytycznego zakłada, że aktywność neuronalna jest ustabilizowana w punkcie krytycznym (Chialvo, 2004), a hipoteza mózgu entropicznego stwierdza, że psychodeliki jeszcze bardziej przybliżają mózg do takiego punktu krytycznego, co odzwierciedlają silniejsze sygnatury krytyczności w stanie psychodelicznym (Carhart-Harris *et al.*, 2014; Carhart-Harris, 2018a). Te ostatnie ustalenia sugerują, że normalna funkcja mózgu (przynajmniej u dorosłych w stanie czuwania) może być dostrojona bliżej krytyczności, co oznacza, że w odniesieniu do stanu psychodelicznego, normalna świadomość w stanie czuwania preferuje porządek zamiast nieporządku lub przechowywanie zamiast adaptacji (Carhart-Harris *et al.*, 2014; Carhart-Harris, 2018a) - przynajmniej w odniesieniu do stanu psychodelicznego i nawet jeśli nadal może wykazywać właściwości samej krytyczności (Hilgetag i Hutt, 2014). Hipotezy, że mózg w stanie czuwania może być bardziej dostrojony do krytyczności i że psychodeliki rzeczywiście to robią, uzyskały ostatnio znaczne wsparcie empiryczne (Atasoy *et al.*, 2017; Tagliazucchi, 2017; Muthukumaraswamy i Liley, 2018; Varley *et al.*, 2019).

Jaki jest związek między krytycznością a optymalnością modelu? Czy nierówności lub asymetrie w funkcjonalnej architekturze mózgu dorosłego człowieka, takie jak wysoka moc i wysoki stopień centralności i metabolizmu w węzłach DMN²³, wskazują na system odgórnie obciążony, który inklinuje modele wysokiego poziomu (takie jak ego i jego różne przekonania i obrony) ponad danymi? Czy to górne obciążenie sprawia, że umysł dorosłego człowieka jest w pewnym stopniu odporny na pełnię informacji zawartych na niższych poziomach systemu, takich jak system klasycznie ssaczy (MacLean, 1990), jakim jest układ limbiczny? Czy to górne obciążenie jest szczególnie wyolbrzymione w niektórych psychopatologiach, takich jak depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i zaburzenia odżywiania? Są to przykłady zaburzeń, które mogą opierać się na szczególnie sztywnych priorytach wysokiego poziomu, które zdominowują poznawanie i prawdopodobnie pełnią funkcję obronną (Carhart-Harris, 2019).

Są to ważne pytania i nie trudno sobie wyobrazić, w jaki sposób można by je przetestować²⁴. Przeprowadzono niewiele badań na temat trwałych zmian w mózgu po doświadczeniu psychodelicznym, ale dostępne dowody wskazują na potencjalne przerzedzenie tylnego węzła zakrętu obręczy w DMN w wyniku powtarzającego się stosowania ayahuaski (Bouso *et al.*, 2015), a także zmiany w łączności funkcjonalnej DMN jeden dzień po terapii psilocybinowej przy depresji (Carhart-Harris *et al.*, 2017). Jeśli BMR odgrywa rolę we wglądzie pod wpływem, lub po doświadczeniu psychodelicznym, moglibyśmy przewidzieć spłaszczenie odpowiedniego ukształtowania wolnej energii (atraktora) po ostrej dawce (pointensywnie), np. mogłoby to występować jako osłabiony ślad bardziej dramatycznego spłaszczenia, który prawdopodobnie charakteryzuje ostry stan psychodeliczny (Atasoy *et al.*, 2018); zobacz np. Ryc. 1. Przyszłe prace mogą skupić się na DMN, z przewidywaniem, że jego zwyczajowa dominacja jest stłumiona po leczeniu, np. z charakterystycznymi zmianami w złożoności szeregów czasowych i krytyczności, które można skwantyfikować empirycznie. Jeśli istnieje trwała natura ku relaksacji wysokopoziomowych modeli kompresyjnych, moglibyśmy również spróbować przetestować pojęcie, że mózg jest bardziej wrażliwy na prosty błąd predykcji sensorycznej po leczeniu psychodelikiem. Takie odkrycie byłoby zgodne ze scenariuszem, w którym pointensywne zrelaksowanie priorytów pozwala na zwiększoną wrażliwość na "dane". Za zgodne z takim scenariuszem można uznać na przykład ostatnie odkrycia zwiększonej reaktywności ciała migdałowatego na emocjonalne twarze po leczeniu psilocybiną (Roseman *et al.*, 2018a). Inne bardziej klasyczne paradygmaty błędu predykcji mogą również ujawnić zwiększony sygnał zaskoczenia neuronalnego po leczeniu psilocybiną, spójny ze szcążkowym rozjaśnieniem ograniczeń odgórnych i towarzyszącą wrażliwością na przepływ informacji oddolnych.

4. Transformacja terapeutyczna i epistemiczna

Coraz większe zainteresowanie budzi potencjał psychodelików w leczeniu różnych zaburzeń psychiatrycznych (Carhart-Harris i Goodwin, 2017; Rucker *et al.*, 2018). Dowody z serii ostatnich badań na małą skalę (Moreno *et al.*, 2006; Grob *et al.*, 2011; Gasser *et al.*, 2014; Bogenschutz *et al.*, 2015; Osório Fde *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2016a, 2018a; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016; Palhano-Fontes *et al.*, 2019), a także

badania populacyjne (Krebs i Johansen, 2013; Hendricks *et al.*, 2015), kontrolowane badania na zdrowych osobach (Griffiths *et al.*, 2006; Schmid i Liechti, 2018), prace koncepcyjne i empiryczne o charakterze mechanistycznym (Carhart-Harris *et al.*, 2012a, 2014, 2017, 2018c; Carhart-Harris i Nutt, 2017; Roseman *et al.*, 2018), badania naturalistyczne i obserwacyjne (Thomas *et al.*, 2013; Argento *et al.*, 2017; Lafrance *et al.*, 2017; Haijen *et al.*, 2018) oraz metaanalizy historycznych badań klinicznych z połowy XX wieku (Krebs i Johansen, 2012; Rucker *et al.*, 2016) udzieliły zbiorowego poparcia stanowisku, że terapia psychodeliczna oferuje obiecującą, nową opcję leczenia dla pacjentów i podmiotów świadczących opiekę zdrowia psychicznego. Pojawia się teraz pytanie, jak to działa (Carhart-Harris, 2019)?

Poprzednie komentarze zakładały (Fletcher i Frith, 2009) i demonstrowały aberracyjne przetwarzanie predykcyjne w różnych psychopatologiach, od autyzmu (Van de Cruys *et al.*, 2017) i schizofrenii (Powers *et al.*, 2017) po uzależnienie (Gu, 2018) i depresję (Chekroud, 2015). Kilka czynników wspiera pogląd, że istnieje wspólny mechanistyczny mianownik leżący u podstaw różnych przejawów choroby psychicznej. Należą do nich: 1) rzekomo wysoka współchorobowość (Maj, 2005), 2) słaba wiarygodność diagnoz różnych klinicystów (Richieri *et al.*, 2011) i 3) brak specyficznych i wiarygodnych biomarkerów, które mogłyby poprzeć takie diagnozy (Venkatasubramanian i Keshavan, 2016) oraz fakt, że ta sama kategoria leków może być stosowana w leczeniu wielu różnych zaburzeń (Kramer, 1994; Whitaker, 2010). Jeśli jednak istnieje taki wspólny mianownik, czym mógłby być? Niektórzy zasugerowali, że może to być utrata sensu i związane z tym poczucie dyslokacji (Alexander, 2008) lub odłączenia (Watts *et al.*, 2017; Hari, 2018), inni zaproponowali zawężenie skupienia (lub "przechwycenie") w kontekście postrzeganej utraty kontroli (Kessler, 2016), podczas gdy jeszcze inni zaproponowali patologiczną precyzję wagowania priorów (Friston *et al.*, 2014). Zobacz także Carhart-Harris (2019).

Można podejrzewać, że te różne modele są w dużej mierze wzajemnie powiązane i rzeczywiście łatwo jest dostrzec, jak można je podporządkować zasadzie wolnej energii. W badaniu tym zajmujemy stanowisko, że większość, jeśli nie wszystkie, przejawy choroby psychicznej można prześledzić do aberracji w normalnej mechanice hierarchicznego kodowania predykcyjnego, szczególnie w precyzyjnym wagowaniu zarówno priorów wysokiego poziomu, jak i błędu predykcji. Proponujemy również, że jeśli terapia psychodeliczna zostanie odpowiednio zastosowana (Carhart-Harris *et al.*, 2018c), może być pomocna w przypadku tak szerokiego zakresu zaburzeń właśnie dlatego, że psychodeliki działają farmakologicznie (agonizm receptora 5-HT_{2A}) i neurofizjologicznie (zwiększona pobudliwość głębokich warstw neuronów piramidowych), relaksując precyzję wagowania priorów wysokiego poziomu (instancjonowanych przez korę mózgową wysokiego poziomu), dzięki czemu stają się one bardziej wrażliwe na kontekst (np. poprzez wrażliwość na oddolny przepływ informacji, wewnętrzny dla systemu) i podatne na rewizję (Carhart-Harris, 2018b).

Zgodnie z modelem przedstawionym w tej pracy, przeciążone priory wysokiego poziomu mogą być wyczerpujące, wywierając nadmierny wpływ na całą (głęboką) hierarchię umysłu i mózgu. Dobrym przykładem tego są negatywne uprzedzenia poznawcze w depresji (Beck, 1972), podobnie jak stałe urojenia w psychozie (Sterzer *et al.*, 2018).²⁵ W tym artykule proponujemy, że psychodeliki mogą być skuteczne terapeutycznie, właśnie dlatego, że są ukierunkowane na wysokie poziomy hierarchii funkcjonalnej mózgu, wpływając przede wszystkim na precyzję wagowania priorów wysokiego poziomu lub przekonań. Dokładniej mówiąc, proponujemy, że psychodeliki, zależnie od dawki, relaksują precyzję wagowania priorów wysokiego poziomu (instancjonowanych przez korę wysokiego poziomu), a tym samym otwierają je na nagły wzrost wcześniej stłumionych sygnałów oddolnych (np. wynikających z obwodów limbicznych). Ponadto proponujemy, że to uwrażliwienie priorów wysokiego poziomu oznacza, że więcej informacji może na nich wywrzeć wrażenie, potencjalnie inspirując zmiany w perspektywie, odczuwanej jako wgląd. Można zapytać, czy relaksacja po której następuje rewizja priorów wysokiego poziomu lub przekonań poprzez terapię psychodeliczną jest łatwa do zauważenia za pomocą funkcjonalnego (i anatomicznego) obrazowania mózgu. Zakładamy, że musi być wykrywalna, jeśli we właściwy sposób zostaną zadane właściwe pytania.

Wydaje się rozsądne założenie, że istotne transformacje raportowane w trakcie i po doświadczeniu psychodelicznym (Griffiths *et al.*, 2006; Watts *et al.*, 2017) mają zasadniczo charakter epistemiczny, tj. manifestują się jako zmiany w świadomości lub perspektywie, ale logiczne jest, że nadal muszą być rejestrowane na pewnym poziomie jako zmiana w funkcjonowaniu mózgu. Identyfikacja istotnych zmian neuronalnych może być trudna, ale nie niemożliwa, a robienie tego będzie szczególnym wyzwaniem dla nauki psychodelicznej. Jedną trudność może dotyczyć poziomu analizy. Na przykład, pozornie fundamentalna natura długoterminowych zmian psychologicznych obserwowanych po psychodelikach (np. w osobowości i poglądach)

sugeruje, że w mózgu mogło również zajść coś o szczególnie wysokim poziomie lub na dużą skalę.²⁶ Jedną z myśli jest to, że być może musimy przyjrzeć się trajektoriom stanów mózgu, a nie pojedynczym stanom mózgu *per se*, przyjrzeć się działaniu przekonania wysokiego poziomu (Cabral *et al.*, 2017), jak zmieniają się po zażyciu psychodelików (Lord *et al.*, 2018) i jak odnosi się to do istotnych(ej) zmian(y) psychologicznych(ej).

5. Czy wglądy po psychodelikach są wiarygodne?

Zanim zakończymy tę sekcję, chcielibyśmy poruszyć trudną kwestię, która często pojawia się w odniesieniu do terapii psychodelicznej, a konkretnie zasady, że psychodeliki działają ułatwiając wgląd. Jest to kwestia tego, czy zgłaszany wgląd jest prawdziwy - w sensie odzwierciedlenia rzeczy, które faktycznie są prawdziwe lub realne. Na przykład, nie jest niczym niezwykłym dla pacjentów zgłaszanie pozornego odzyskania wypartych wspomnień pod wpływem psychodelików (Sandison, 1954; Carhart-Harris, 2007), i faktycznie mieliśmy jeden taki przypadek w naszym niedawnym badaniu psilocybiny w leczeniu depresji opornej na leczenie (Carhart-Harris *et al.*, 2018a).

Nie chcąc wpaść w filozoficzną króliczą norę, najbardziej pragmatycznym stanowiskiem może być zaakceptowanie takich doświadczeń jako psychologicznie realnych w tym sensie, że są one wnioskami, które służą do zamykania luki uzasadniającej, i robią to stosunkowo skutecznie. W tym sensie magiczne, religijne i urojeniowe przekonania lub interpretacje mogą być uważane za psychologicznie realne. To, że magiczne przekonania są powszechne w sytuacjach niepewności (Bersabe i Arias, 2000), przemawia za zasadą, że wiara w magię może pełnić funkcję psychologiczną. Takie uznanie dla wypełniania luk, wyciągania pochopnych wniosków lub rozumowania abdukcyjnego (Friston *et al.*, 2017) jest również zasadą, która zarządza dbałością w kontekście pacjentów z psychozą, na przykład, gdy klinicyści powstrzymują się od prób korygowania urojeniowych przekonań z powodu uznania, że takie działanie może być destabilizujące dla pacjenta.

Ten problem został niedawno poruszony w przemyślanym dziele filozoficznym, zatytułowanym "epistemiczna niewinność stanów psychodelicznych" (Letheby, 2016), które zasadniczo zajmuje stanowisko zgodne z tym opisanym powyżej, tj. że (pozorny) wgląd należy postrzegać ze spokojem, jeśli wydaje się pośredniczyć w pozytywnych wynikach terapeutycznych, nawet jeśli pozorny wgląd opiera się na wątpliwych (np. nadnaturalnych) założeniach. Technicznie rzecz biorąc, filozoficzna królicza nora rozpuszcza się jeszcze bardziej w obliczu zasady wolnej energii. Wynika to z faktu, że zasada wolnej energii utrzymuje, że nie ma absolutnej prawdy, która byłaby poznawalna absolutnie - istnieją jedynie dowody na zestaw prawdopodobnych hipotez. Innymi słowy, najlepsze przekonania lub modele to po prostu te z największymi dowodami - lub minimalną wolną energią.

W istocie, zasada wolnej energii działa w celu przybliżenia rzeczywistości poprzez przywoływanie, testowanie, rewidowanie i optymalizowanie modeli. Efektywne przybliżenia rzeczywistości są niezawodne i godne zaufania, podczas gdy mniej optymalne modele są nietrwałe i kruche, np. mogą być zbyt skomplikowane i/lub słabo przetłumaczalne. Jeśli takie modele zawiodą, ujawni to ich omylnność podmiotowi, prawdopodobnie wraz z nieprzyjemnym wzrostem jego/jej poczucia niepewności. Dlatego ważne jest zaangażowanie w odkrywanie lepszych modeli, ponieważ ulepszone modele zapewnią bardziej solidne i niezawodne przybliżenia rzeczywistości, które prawdopodobnie będą wspierać większą stabilność pod względem zdrowia psychicznego²⁷. Zasady te można postrzegać jako przemawiające do zalet metody naukowej celem określenia "w co najlepiej wierzyć". Choć na przykład nadprzyrodzone systemy wierzeń mogły być kiedyś pomocne dla ludzi²⁸ - dziś są takie prawdopodobnie w mniejszym stopniu. Co więcej, przekonania uznawane za kwestię wiary są mniej podatne na mechanizmy samokorygujące, które leżą u podstaw podejść empirycznych.

G. Co zrobić z "u-uu"?²⁹

Psychodeliki mają ciekawą historię związku z pseudonauką i nadprzyrodzoną wiarą. Jedną z interpretacji tego jest taka, że silne doświadczenie psychodeliczne może powodować taki szok ontologiczny, że osoba doświadczająca czuje się zmuszona do sięgnięcia po jakieś wyjaśnienie, jakkolwiek wątpliwe lub fantastyczne, aby zamknąć lukę epistemiczną, którą otworzyło dla niej to doświadczenie. Jest to ważna kwestia, szczególnie, że rosnąca liczba ludzi będzie prawdopodobnie eksperymentować z psychodelikami w nadchodzących latach - ale jest to również bogaty temat, który zasługuje na swój osobny kawałek omówienia.

Ważne jest jednak, aby krótko omówić tę kwestię w tej pracy, ponieważ jest to problem, który mówi o szczególnej wartości naturalistycznego podejścia do psychodelików, a także podejścia odpowiedzialnego, które obejmuje zapewnienie edukacji (np. o znaczeniu przygotowania psychologicznego i integracji) oraz ostrożną inżynierię samego doświadczenia (Carhart-Harris *et al.*, 2018c). Jeśli zostanie to zrobione prawidłowo, wątpliwości magiczne mogą zostać odpowiednio zakwestionowane (choć nie w trakcie samego doświadczenia - ponieważ byłoby to niewłaściwe) w sceptyczny, samokorygujący sposób, który jest nieodłączną częścią metody naukowej. Niezawodne i solidne modele zjawisk naturalnych, z rodzaju, które nauka stara się odkryć i udoskonalic, służą nam najlepiej, ponieważ jest mniej prawdopodobne, że nas zdradzą, pozostawiając nas otwartymi na błędy logiczne, dogmatyzm, absolutyzm oraz emocjonalną i egzystencjalną niestabilność.

W pracy tej istotne jest zjawisko duchowego obchodzenia. Odnosi się ono do ontologii, w której jednostki otrzymują tak wiele (potencjalnych) informacji, szybko, bez wystarczającej ilości czasu do ich właściwego zintegrowania lub przyswojenia (Masters, 2010). Doświadczając takiego przeciążenia informacyjnego, psychodeliczny wtajemniczony może sięgać po dziwaczne przekonania lub słabo rozumiane banały, w celu wytłumaczenia odczuwanej przez siebie niepewności - w podobny sposób, w jaki może to mieć miejsce w początkowej fazie zaburzenia psychotycznego. Duchowe obchodzenie można rozumieć jako obronę eskapistyczną, przebraną za duchowe przebudzenie. Połączenie terapii psychodelicznej ze świecką nauką o mądrości, jaką można znaleźć na przykład w niereligijnym buddyzmie (Batchelor, 1998; Hanh, 2017), a także psychologią głębi (Freud, 1934, 1949; Jung, 1960, 1969), może mieć w tym względzie znaczną wartość, pomagając ugruntować naukę i medycynę psychodeliczną, a jednocześnie szczepiąc na ewangelizację.

H. Mózg anarchiczny

Zasada mózgu anarchicznego jest naturalnym odpowiednikiem zrelaksowanych przekonań pod wpływem psychodelików (REBUS). Dzieje się tak, ponieważ zrelaksowanie priorów wysokiego poziomu oznacza z konieczności uwolnienie przepływu informacji oddolnych (szczególnie ze źródeł wewnętrznych). Tak więc, ponieważ kontrola odgórna jest cechą definiującą hierarchię, REBUS jest współmierne do utraty hierarchii funkcjonalnej w mózgu. Słowo "anarchia" ma pochodzenie łacińsko-greckie i oznacza "bez wodza" lub "władcy". Jest najczęściej używane w kontekstach politycznych, aby odnieść się do "stanu nieporządku spowodowanego brakiem lub nieuznaniem autorytetu lub innych systemów kontrolujących" lub "braku rządu i [tym samym] absolutnej wolności jednostki" (Oksfordzki słownik angielskiego). Zasada mózgu anarchicznego jest bliskim uzupełnieniem hipotezy mózgu entropicznego. Obie stanowią część ich definicji, zasady, że psychodeliki zwiększają entropię mózgu (np. mierzona złożonością Lempela-Ziva) i oddolny przepływ informacji (np. mierzony efektywną łącznością). Obie zasady mają również zastosowanie przede wszystkim do spontanicznej aktywności mózgu - i trudno je ocenić za pomocą klasycznych paradygmatów bodziec-reakcja - z powodów omówionych gdzie indziej (Carhart-Harris, 2018a).

Jako rozszerzenie zasady mózgu anarchicznego, w tej ostatniej sekcji spekulujemy, że strukturalna organizacja mózgow (i umysłów) podsumowuje organizację systemów społecznych. Tak jak zasada wolnej energii uznaje znaczenie hierarchii wewnątrz mózgu, tak uznaje ją gdzie indziej w naturze. Możemy myśleć, na przykład, o osobach ograniczonych przez społeczności, ograniczonych przez państwa narodowe, ograniczonych przez związki państw itd. Możemy również zastanowić się nad hierarchią przekonań na każdym poziomie, np. przy przekonaniach indywidualnych ograniczonych przez przekonania społeczności, ograniczonych przez przekonania narodowe, ograniczonych przez przekonania transnarodowe. Nie chcemy posuwać się zbyt daleko w tej analogii, chcemy jedynie poruszyć kwestię, która oczywiście jest nieodłączną częścią zasady wolnej energii, że przekonania mają charakter hierarchiczny, a ludzie są najwyraźniej wyjątkowi wśród gatunków zwierząt ze względu na tymczasową gęstość swych przekonań, obejmującą dłuższe okresy czasu niż generatywne modele innych gatunków (Becker, 2011; Chouraqi, 2011; Seth i Friston, 2016).

Opierając te idee na biologii, badania neuroobrazowania z psychodelikami ujawniły rozpad integracji modułowej pod wpływem tych związków, który został zastąpiony przez zde segregowaną, globalnie powiązaną organizacją funkcji mózgowych (Roseman *et al.*, 2014; Carhart-Harris *et al.*, 2016c). Wykazano również, że te zmiany w mózgu korelują z ocenami rozpuszczenia ego u ludzi pod wpływem dragu (Tagliazucchi *et al.*, 2016), który, gdy się mu poddamy (Haijen *et al.*, 2018), obejmuje jako logiczne następstwo, tzw. doświadczenie jedności, tj. poczucie jedności i wzajemnego powiązania z obiektami i bytami wcześniej postrzeganymi jako zewnętrzne względem osoby (Hanh, 2017; Roseman *et al.*, 2018b). Niedawno zauważyliśmy, że globalnie

połączony stan mózgu jest wizytowany regularniej pod wpływem psychodelików niż inne stany mózgu, podczas gdy pewne stany/sieci wysokiego poziomu stają się zaniedbywane (Lord *et al.*, 2018). Taki wynik można uznać za współmierny ze spłaszczonym ukształtowaniem energetycznym.

Doświadczenie jednoczące jest ściśle powiązane z efektem przeglądu, opisanym w poprzedniej sekcji, i jest również istotną, definiującą cechą mistycznego (Maclean *et al.*, 2012) - lub być może lepiej formułując, doświadczenia szczytowego (Roseman *et al.*, 2018b). Należy zauważyć, że podczas gdy samo doświadczenie szczytowe można traktować jako nieredukowalne w sensie doświadczalnym, jego wystąpienie może nadal zależeć od osiągnięcia krytycznego poziomu obciążenia i sygnalizacji receptora 5-HT_{2A} (Madsen *et al.*, 2019) - jest to przydatne przypomnienie, że niezależnie, jak wysoki jest poziom zjawiska psychologicznego, nadal będzie ono opierać się na dostrzegalnych procesach fizycznych, energetycznych i chemicznych.

Wiele zespołów badawczych wykazało, że występowanie doświadczeń szczytowych pod wpływem psychodelików pozwala przewidzieć długoterminowe, pozytywne zmiany w dobrostanie psychicznym [np. Roseman *et al.* (2018b)], a także zmiany osobowości w kierunku zwiększonej otwartości (MacLean *et al.*, 2011; Erritzoe *et al.*, 2018). Pewną ciekawostką jest to, że wykazano, iż cecha osobowości, jaką jest otwartość, koreluje z liberalnymi poglądami politycznymi (Carney *et al.*, 2008), a uświadomienie sobie tego doprowadziło do serii badań przeprowadzonych przez nas (Nour *et al.*, 2017; Lyons i Carhart-Harris, 2018a) i innych (Forstmann i Sagioglou, 2017), które wykazały długoterminowe zmiany w poglądach politycznych w związku ze stosowaniem psychodelików.

Naturalne jest spekulowanie na podstawie tych ustaleń, że zmiany w funkcjonowaniu mózgu, które mogą definiować stan psychodeliczny, np. podwyższona entropia mózgu, dezintegracja modularna, zwiększona integracja globalna i zwiększony oddolny przepływ informacji ze źródeł wewnętrznych (Carhart-Harris, 2018a), mogą być zaangażowane w pośredniczeniu (potencjalnie) fundamentalnych transformacji w przekonaniach, w tym zmianach osobowości i poglądów. Zapewniając temu początkowe wsparcie, stwierdziliśmy wcześniej związek między zwiększoną entropią mózgu pod wpływem LSD, mierzoną za pomocą funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, a późniejszymi wzrostami cechy otwartości (Lebedev *et al.*, 2016). Co więcej, na czysto psychologicznym poziomie odkryliśmy, że rozpuszczenie ego pośredniczy w długoterminowych wzrostach cechy liberalizmu i w zmniejszeniu autorytaryzmu (Nour *et al.*, 2017).

Na tym etapie nie jest w pełni zrozumiałe jak te ostre zmiany mózgu i związane z nimi stany umysłu wyzwalają istotne, długoterminowe zmiany w przekonaniach - ale zwiększony przepływ informacji oddolnych (tj. z wewnętrznych systemów niższego poziomu, takich jak układ limbiczny) wpływający na uwrażliwione priory wyższego poziomu (np. sieci wysokiego poziomu i ich dynamikę) to logiczne miejsca, w których należy szukać. Same istotne transformacje mają charakter epistemiczny, np. przyjmują formę zmienionej świadomości lub perspektywy. Po odkryciu, nowo docenionej świadomości nie można łatwo zapomnieć, co w pewnym sensie jest równoznaczne z efektem traumy. Jednak w jaki sposób te epistemiczne transformacje rejestrują się w mózgu? Czy są one wykrywalne zarówno pod względem anatomicznym, jak i funkcjonalnym? Czy istnieje coś takiego jak mózg liberalny lub libertariański (Kanai *et al.*, 2011)? Czy hierarchia funkcjonalna mózgu jest zorganizowana inaczej u osoby o silnie libertariańskich i/lub liberalnych poglądach, w porównaniu z osobą o silnie autorytarnych i/lub konserwatywnych przekonaniach?

Dwóch wybitnych przedstawicieli badań i terapii psychodelicznej, Stanislav Grof i Roland Griffiths, podkreślili, w jaki sposób psychodeliki historycznie "utraciły element dionizyjski" (Pollan, 2018), co wywołało dyskomfort elit rządzących, tj. nie tylko w Ameryce lat 1960, ale także wiele stuleci wcześniej, gdy konkwistadorzy tłumili stosowanie roślin psychodelicznych przez rdzennych mieszkańców tego samego kontynentu. Były profesor psychologii na Harvardzie, a obecnie ewangelista psychodeliczny, Timothy Leary, przekonywał, że LSD mogłoby oznaczać "Let the State Dissolve" (Niech Państwo się Rozpuści) (Pollan, 2018). Niezależnie od interakcji między stosowaniem psychodelików a perspektywą polityczną, mamy nadzieję, że nauka psychodeliczna otrzyma najlepszą możliwą okazję, aby pozytywnie wpłynąć na psychologię, psychiatrię i społeczeństwo w nadchodzących dekadach - tak, aby mogła spełnić swą obietnicę znacznego postępu w samorozumieniu i opiece zdrowotnej. Źle przemyślana repolityzacja stosowania psychodelików byłaby prawdopodobnie pod tym względem kontrproduktywna.

Niezależnie od wrażliwości otaczających te kwestie, słusznym wydaje się otwarte przyznanie, że zwiększone stosowanie psychodelików może mieć szersze implikacje społeczne i polityczne. Gdyby wskaźniki stosowania

psychodelików miały wzrosnąć, słabo zintegrowane doświadczenia mogłyby pozostawić jednostki rozmyte w niepewności i chętne do pocieszania się wątlymi lub, co gorsza, urojeniowymi przekonaniem, które służą za tymczasowe zatrzymywanie niepewności. Opowiadamy się za zaangażowaniem w stanowisko, że - jakkolwiek niezmiernie może się wydawać - doświadczenie psychodeliczne jest rzeczą naturalną, ściśle związaną z dostrzegalnymi zmianami w funkcjonowaniu mózgu. Możliwe, że takie naturalistyczne, naukowe podejście do psychodelików może wywołać większe zainteresowanie głęboką ekologią (Naess, 1984). Podobnie, zintegrowanie obserwacji z nauki psychodelicznej ze spostrzeżeniami z fizyki i z nauk biologicznych (Bejan, 2016), psychologii głębi (Safran, 2003; Hill, 2013) oraz filozofii buddyjskiej (Hanh, 2017) może pomóc ożywić i ugruntować tę dziedzinę.

I. Podsumowanie

Podsumowując, model mózgu anarchicznego/REBUS³⁰ wywodzi się z syntezy hipotezy mózgu entropicznego i zasady wolnej energii, a w szczególności jej bliskich powiązań z hierarchicznym kodowaniem predykcijnym. Uznaje on, że psychodeliki wywołują ostry stan podwyższonej entropii mózgu poprzez swoje działanie na układ serotoninowy (Carhart-Harris, 2018a), a następnie przygląda się kodowaniu predykcijnemu i stawia hipotezę, że zwiększona entropia mózgu odzwierciedla zrelaksowanie precyzji wagowania priorów (REBUS), co pokrywa się z uwolnieniem sygnalizacji oddolnej (mózg anarchiczny).

Aby pomóc przetestować model mózgu anarchicznego/REBUS, proponujemy szereg konkretnych wskaźników priorów i sygnalizacji oddolnej, takich jak integralność funkcjonalna i dynamika sieci mózgowych wysokiego poziomu (REBUS) oraz efektywna łączność stosowana do odpowiednich obwodów, takich jak obwody łączące hipokamp/parahipokamp z węzłami korowymi DMN. Bardziej ogólnie, model można ocenić, badając dowolny z kilku aspektów hierarchii w mózgu (Murray *et al.*, 2014; Margulies *et al.*, 2016; Deco i Kringelbach, 2017), dzięki prostej hipotezie, że kluczowe cechy hierarchii zostaną zmniejszone pod wpływem psychodeliku.

Omawiamy również obszernie implikacje modelu REBUS/mózgu anarchicznego. Jednym z nich jest to, że zrelaksowanie wcześniejszych przekonań oznacza, że wrażliwość (kontekstowa) systemu zostanie zwiększona - ponieważ będzie on bardziej podatny na informacje oddolne, szczególnie ze źródeł wewnętrznych, takich jak układ limbiczny. Tak więc, jeśli proces zrelaksowania przekonań jest połączony z dobrym wsparciem kontekstowym, patologiczne przekonania leżące u podstaw choroby psychicznej, na przykład, mogą być podatne na rewizję w trakcie, i po doświadczeniu psychodelicznym. Idealnym efektem takiego procesu rewizji przekonań byłoby sprawienie, aby zaktualizowane priory rezonowały bardziej harmonijnie z wcześniej ukrytymi lub wyciszonymi informacjami. Odpowiednio pośredniczony, ten proces rekalkibracji przekonań może mieć długoterminowe, pozytywne konsekwencje dla zdrowia psychicznego; opisany proces jest w rzeczywistości samą istotą skutecznej terapii psychodelicznej (Haijen *et al.*, 2018; Lyons i Carhart-Harris, 2018b).

W całej tej pracy, odnieśliśmy się do wyraźnego wpływu psychodelików na hierarchiczne priory wysokiego poziomu. Chociaż model REBUS nie ogranicza się wyłącznie do priorów wysokiego poziomu, jednym z przekonujących powodów, aby położyć nacisk na hierarchicznie wysokie lub głębokie komponenty mózgu, jest szczególnie wysoka ekspresja receptorów 5-HT_{2A} (kluczowy target psychodelików) na neuronach piramidowych warstwy 5 w obrębie wysokopoziomowych obszarów korowych mózgu (Jakab i Goldman-Rakic, 1998; Beliveau *et al.*, 2017). Wspólnie uważa się, że te wysokopoziomowe cechy mózgu kodują oczekiwania i przekonania na temat świata, w którym żyjemy. Wyniki deregulacji aktywności odpalania komórek piramidowych (Celada *et al.*, 2008), sieci DMN (Carhart-Harris *et al.*, 2012a), innych wewnętrznych sieci wysokiego poziomu (Lebedev *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2016c), trajektorii stanów mózgu (Lord *et al.*, 2018) i hierarchicznie wysokopoziomowych (ale stosunkowo niskoczęstotliwościowych) spontanicznych oscylacji neuronalnych (Muthukumaraswamy *et al.*, 2013) zwiększają znaczenie hipotezy, że psychodeliki wywierają szczególnie wyraźne działanie wysoko w hierarchii funkcjonalnej mózgu.

Zgodnie z zasadą wolnej energii (i z monizmem dualnym) można postrzegać dynamikę wewnętrznych sieci wysokiego poziomu jako dynamiczne lub energetyczne odpowiedniki priorów wysokiego poziomu (patrz np. Carhart-Harris i Friston, 2010). W rzeczywistości, sama DMN została opisana jako "środek ciężkości" mózgu (Davey i Harrison, 2018). Jaźń lub ego jest ważnym (być może centralnym) priorem wysokiego poziomu, który dynamika DMN może urzeczywistniać (Carhart-Harris i Friston, 2010). DMN jest szczególnie wpływowym systemem, znajdującym się na szczycie (unikalnie) głębokiej hierarchii funkcjonalnej u ludzi (Friston, 2018).

Uważamy, że systemy wysokiego poziomu i kodowane przez nie przekonania mają informacyjnie wydajny, kompresujący wpływ na bardziej elementarne informacje przechowywane i przetwarzane poniżej nich. Systemy wysokiego poziomu pełnią zatem funkcję ukierunkowywania lub kanalizowania myśli i zachowań, czasami w sposób nadmiernie powstrzymujący, który ogranicza samoświadomość i utrudnia nowe uczenie się³¹. Jeśli przyciąganie grawitacyjne przekonań lub zachowań stanie się nadmierne, może to sprawić, że osoba poczuje się wyobcowana od głębszych aspektów swego "ja", oraz od innych ludzi - a także od poczucia celu i sensu w życiu (Watts *et al.*, 2017; Carhart-Harris *et al.*, 2018b; Hari, 2018).

Co ciekawe, psychodeliki wydają się tymczasowo naruszać zasadę wolnej energii, tj. relaksując priory i zwiększając entropię mózgu na ograniczony czas, ale gdy drug zostanie wystarczająco zmetabolizowany, normalne funkcje mózgu powracają, a systemy resetują się, potencjalnie (ale w żadnym wypadku nie absolutnie) w zdrowszy sposób (idealnie), bardziej zestrojone ze sobą i sensorium. Proponujemy, że mechanizmy BMS i BMR są katalizowane przez ograniczony czasowo stan entropii indukowany przez psychodeliki, tak aby można było zminimalizować modelową redundancję, a priory wysokiego poziomu udoskonalić lub zrobić z nimi "wiosenne porządki". Poniżej znajduje się świadectwo z pierwszej ręki, które mówi o tym hipotetycznym efekcie:

"To było jak defragmentacja dysku twardego na komputerze, doświadczyłem bloków umieszczanych na swoim miejscu, rzeczy przestawianych w moim umyśle, wizualizowałem, jak wszystko to zostaje uporządkowane, piękne doświadczenie z tymi złotymi blokami umieszczanymi w czarnych szufladach, które się rozświetlają i pomyślałem: 'Mój mózg się defragmentuje, jakie to genialne!'" (Watts *et al.*, 2017).

To, czy modelowa redukcja koniecznie pozostawia jednostkę z solidną, niezawodną i wyrafinowaną statystyczną reprezentacją świata, jest jednak kwestią otwartą - podobnie jak to, jakie są konkretne mechanizmy tego procesu modelowej redukcji i jak możemy je zmierzyć w mózgu.

Wracając do psychologii, w poprzedniej sekcji zajęliśmy się zjawiskiem znanym jako duchowe obchodzenie, które można zaobserwować u niektórych (zachodnich)³² użytkowników psychodelików. Magiczne wierzenia mogą być pomocne (poprzez redukcję wolnej energii i związanej z nią niepewności), szczególnie w kulturach, które to popierają, ale trudno jest dostrzec, w jaki sposób wykorzystanie jakiegokolwiek wiary jako psychologicznej ucieczki można uznać za optymalne lub zrównoważone. Przewidujemy, że w przyszłości będzie możliwe wykazanie, za pomocą pewnego konkretnego miernika, w jaki sposób harmonia między różnymi poziomami hierarchii funkcjonalnej mózgu odnosi się do odczuwanej harmonii psychologicznej odzwierciedlającej dobrze zintegrowany umysł i mózg. Może to wymagać, abyśmy przyjrzeni się danym wzdlużnym, takim jak stabilność nastroju (i związana z nią aktywność mózgu) na przestrzeni miesięcy, wraz z przewidywaniem, że emocjonalne unikanie lub ucieczka przewiduje długoterminową niestabilność nastroju, nawet po potencjalnym początkowym pozytywnym wzroście nastroju. Aczkolwiek spekulatywnych kandydatów na istotne wskaźniki harmonii w mózgu/ciele można znaleźć w różnych sygnaturach krytyczności, takich jak korelacje dalekiego zasięgu, zagnieżdżanie rytmów oscylacyjnych (Murray *et al.*, 2014), sprzężenie fizjologiczne ciało-mózg (Richter *et al.*, 2017) i wyrównanie środowisko-mózg (Lakatos *et al.*, 2013). Ta koncepcja harmonii może również odnosić się do wcześniej omawianej konstrukcji łączności i jej szczególnego znaczenia dla terapii psychodelicznej (Watts *et al.*, 2017; Carhart-Harris *et al.*, 2018b).

¹¹ Aby uzyskać bardziej szczegółowy opis konkretnych szlaków sygnałowych aktywowanych przez psychodeliki, zobacz Marek (2018) i [López-Giménez JF, González-Maeso J (2018) Hallucinogens and serotonin 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways. *Curr Top Behav Neurosci* 36: 45-73]. Należy zauważyć, że te szlaki sygnałowe są złożone, ponieważ nadal nie jest do końca jasne, który szlak sygnałowy lub ich kombinacja jest potrzebny i wystarczający do wystąpienia typowych efektów drogów psychodelicznych. Należy również rozważyć zjawisko selektywności funkcjonalnej, tj. że psychodeliki zdają się aktywować receptory 5-HT_{2A} w inny sposób niż endogenny ligand, 5-HT [González-Maeso J, Sealton SC. Agonist-trafficking and hallucinogens. *Curr Med Chem* 16(8):1017-27]. Należy również uwzględnić kontekst i lokalizację neuronu wykazującego ekspresję receptora 5-HT_{2A}, np. neurony piramidowe głębokiej warstwy wykazujące wysoką ekspresję receptora 5-HT_{2A} wydają się być tymi, które najprawdopodobniej są bezpośrednio aktywowane przez psychodeliki [Martin DA, Nichols CD (2016) Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine* 11:262-277].

¹² Jako wskaźnik integralności w sieci DMN wykorzystujemy tu metrykę wewnątrzsięciowej łączności

funkcjonalnej.

¹³ "Krytyczny" odnosi się tutaj do "punktu krytycznego" w przejściu fazowym między porządkiem a nieporządkiem, w którym ujawniają się interesujące zjawiska emergentne, takie jak krytyczne spowolnienie; Chialvo (2010).

¹⁴ Krytyczne spowolnienie odnosi się do właściwości systemów krytycznych, w których są one szczególnie wrażliwe na zaburzenia. Termin spowolnienie odnosi się do właściwości powolnego wychodzenia z perturbacji - analogicznie do kamyka powodującego trwałe zmarszczki na powierzchni jeziora - w porównaniu, np. do kamyka mającego niewielki wpływ na mocno zamrożone (subkrytyczne) jezioro.

¹⁵ Podobnie wykazano, że ketamina ma szybki efekt poprawy nastroju w depresji; jednak jej zdolność do wywoływania trwałych zmian psychologicznych nie wydaje się być równoważna z klasycznymi psychodelikami. Potrzeba więcej pracy, aby ustalić, dlaczego tak jest, ale jedną z możliwości jest to, (być może z powodu braku istotnego gradientu w profilu korowo-podkorowego receptora N-metylo-D-asparaginy) że ketamina nie odwraca hierarchicznego przekazywania komunikatów w taki sam sposób, jak psychodeliki, a zatem uwalnianie (precyzyjnych) oddolnych wpływów na uwrażliwione priory wysokiego poziomu - prowadzące do ich długoterminowej rewizji - jest mniej widoczne w przypadku ketaminy. W związku z tym, ketamina może nie angażować procesów związanych z wglądem w taki sam sposób, jak zdają się to robić klasyczne psychodeliki.

¹⁶ W rzeczywistości przeprowadzono stosunkowo niewiele badań odnośnie psychodelików wpływających faktycznie na priory wysokiego poziomu, chociaż staramy się to zmienić.

¹⁷ Należy tu zwrócić uwagę na ważny niuans: nadwrażliwość na stymulację zewnętrzną dla układu (tj. poprzez stymulację sensoryczną) może być regułą jedynie w zakresie dawek krytycznych, powyżej których funkcja mózgu prawdopodobnie będzie zdominowana przez jego wewnętrzną aktywność - i stanie się niewrażliwa na informacje zewnętrzne (Michaël *et al.*, 2019), ale nadal wrażliwa na oddolny przepływ informacji z samego układu, np. poprzez układ limbiczny do kory mózgowej.

¹⁸ <https://www.youtube.com/watch?v=kjeCNnbVYAQ>

¹⁹ BMS to mechanizm, za pomocą którego z zestawu modeli identyfikowany jest model działający najlepiej. Wydajność modelu jest określana przez kompromis między dopasowaniem modelu (specyficznością) a złożonością modelu. Dobre modele to takie, które wystarczająco dobrze pasują do danych, tj. nie dopasowują nadmiernie danych poprzez uwzględnianie zbyt wielu parametrów.

²⁰ Redukcja modelu bayesowskiego to mechanizm, za pomocą którego parametry modelu są przycinane w celu zmniejszenia złożoności modelu. Jest to mechanizm optymalizacji modelu wykonany w celu pomocy przy wyborze modelu.

²¹ Oczekiwana niepewność to stan umysłu, który jest promowany przed terapią psychodeliczną i stanowi ważną różnicę między doświadczeniem psychodelicznym a psychozą, tzn. gdy niepewność nie jest oczekiwana, a zatem błąd predykcji nie jest akceptowany ani integrowany.

²² Rozważając kwestię, czy nieświadomość w klasycznym sensie psychoanalitycznym (niezależnie od konkretnych szkół) wpływa na świadome poznawanie i zachowanie, możemy odpowiedzieć, że naszym założeniem jest, iż nieświadomość faktycznie wpływa na zachowanie. Założenie to jest zgodne ze stanowiskiem klasycznych myślicieli psychoanalitycznych, takich jak Freud i Jung. Osobiste świadectwa przemawiają za tym założeniem, gdy osoby sprawozdają wglądy odnośnie tego, w jaki sposób przeszłe wydarzenia doprowadziły do obecnych zachowań bez ich świadomej wiedzy. Oczywiście jest, że ważne jest rozważenie, w jaki sposób to założenie można przetestować, aby można było wyciągnąć silniejsze wnioski. Można by zinterpretować niejawnie przetwarzanie jako homolog psychologii poznawczej tej idei psychoanalitycznej, a niejawnie paradygmaty skojarzeń można by wykorzystać do jego behawioralnego zbadania.

²³ Marcus Raichle: "Chaos został zażegnany, ponieważ nie wszystkie systemy są sobie równe... Na szczycie hierarchii znajduje się DMN" - przytoczone w Odn. 20.

²⁴ Najpierw trzeba podać konkretną definicję górnego obciążenia, a następnie sprawdzić, np. czy jest ono większe w przypadku istotnych psychopatologii w porównaniu ze zdrowiem, a także czy skuteczne leczenie psychodelikiem je zmniejsza. Jednym z kandydatów na wpływ odgórny może być DMN do efektywnej łączności limbicznej; innym jest moc; a jeszcze innym jest zrównanie górnego obciążenia z podkrytycznością, a zatem stwierdzenie, że silniejsze sygnatury krytyczności odzwierciedlają system mniej obciążony u góry.

²⁵ Aby było jasne, z powodów podanych wcześniej, na tym etapie nie proponujemy terapii psychodelicznej jako leczenia zaburzeń psychotycznych. Taka propozycja wymagałaby wielu ostrożnych przemyśleń i kwalifikacji - a nawet mimo tego, może nie zostać uznana za wykonalną/wskazaną.

²⁶ Należy również zauważyć, że przedkliniczne podejścia molekularne i komórkowe mogą teraz wykrywać długoterminowe zmiany popsychedeliczne, podobnie jak pozytonowa tomografia emisyjna człowieka i obrazowanie metodą wysokopolowego rezonansu magnetycznego. Chociaż nie zawsze łatwo rozszyfrować, w jaki sposób zmiany molekularne i komórkowe przekładają się na psychologię człowieka, połączenie pomiarów o wysokiej rozdzielczości z konwencjonalnym obrazowaniem czynnościowym mózgu może być potencjalnie owocną strategią.

²⁷ Z perspektywy statystycznej - i uczenia maszynowego - ta solidność jest odzwierciedlona w zdolności do uogólniania przy nowych danych. Opiera się ona na spłaszczaniu krótkich minimów w celu zmniejszenia złożoności modelu i wykluczenia nadmiernego dopasowania.

²⁸ Uwaga: przyjmujemy pogląd, że buddyzm (podobnie jak nauka) nie jest religią, lecz metodą i (podobnie jak nauka) działa najlepiej, gdy jest tak traktowany.

²⁹ "u-uu" lub "uuu-uuu" to slangowe określenie o nieznanym etymologii. Przyjmuje się, że wywodzi się z żartobliwego i często pejoratywnego stosowania, gdy naśladuje efekt dźwiękowy lub muzykę, którą można usłyszeć podczas przedstawiania nadprzyrodzonych wydarzeń w telewizji, teatrze lub filmach. Krótko mówiąc, "uuu-uuu" odnosi się do wiary w zjawiska nadprzyrodzone, paranormalne, okultystyczne i ma szczególnie związek z pseudonauką, szczególnie na Zachodzie.

³⁰ Traktujemy te dwa składniki jako wzajemnie zależne, tj. zrelaksowane priory naturalnie implikują większy błąd predykcji.

³¹ Można by pomyśleć tu o pojęciu "tunelu ego" (Metzinger, 2009).

³² Można by argumentować, że duchowe obchodzenie jest zjawiskiem typowo zachodnim, ponieważ rozwój naukowego rozumienia na Zachodzie oznacza, że (w przeciwieństwie do np. plemion tubylczych) dominująca kultura nie jest już przygotowana do popierania magii. Można zdecydować ignorować lub odrzucać wiedzę naukową na Zachodzie, ale takie postępowanie jest sprzeczne z dowodami. Z drugiej strony, wśród kultur tubylczych, magiczne wyjaśnienia mogą być najlepszymi dostępnymi wyjaśnieniami, a zatem nie można wysuwać takich oskarżeń o umyślną ignorancję wobec tych kultur.

III. Wnioski

Praca ta stara się połączyć spostrzeżenia z zasady wolnej energii ze spostrzeżeniami hipotezy mózgu entropicznego, aby wyjaśnić ostre i długoterminowe efekty działania psychodelików na mózg i umysł. Nazwaliśmy tę syntezę REBUS i mózgiem anarchicznym. "REBUS" to celowo łatwy do zapamiętania akronim oparty na kluczowym motywie zrelaksowanych przekonań na psychodelikach [RElaxed Beliefs Under pSychedelics], a mózg anarchiczny wynika naturalnie z uwolnienia sygnalizacji oddolnej - co jest logicznie implikowane rozluźnioną precyzją na priorach. Opisaliśmy, w jaki sposób ten mechanizm zaczyna się od działań agonistycznych na receptorze 5-HT_{2A} i może być odzwierciedlony w entropii spontanicznej aktywności korowej. Obecny model znacznie rozwija hipotezę mózgu entropicznego, wprowadzając pojęcie rozluźnienia precyzji wagowania priorów - która jednocześnie uwalnia sygnalizację oddolną, która przy odpowiednim przygotowaniu, opiece i troskliwości może pomóc zrewidować patologicznie przeciążone priory.

Proponujemy, że model REBUS/mózg anarchiczny może wyjaśnić pełną gamę zjawisk związanych z doświadczeniem psychodelicznym, w tym pojawienie się w świadomej uwadze materiału psychologicznego wcześniej nieświadomego³³. Proponujemy również, że priory wysokiego poziomu zapewniają szerokie podsumowanie umysłu i świata, skutecznie tłumiąc (potencjalną) treść. Wynika z tego, że jeśli tłumienie to zostanie zrelaksowane, jak ma to miejsce pod wpływem psychodelików, treść zostanie uwolniona z konieczności. Ideałem terapii psychodelicznej jest, aby ta nowo dostępna treść została odpowiednio zintegrowana i zasymilowana w istniejących modelach mentalnych, tak aby można było przetworzyć więcej świata wewnętrznego i zewnętrznego.

Co ważne, proponujemy również, że ostre stany mózgu wywołane farmakologicznym działaniem psychodelików, zwiększające entropię mózgu i relaksujące precyzję wagowania na priorach, są idealne do

pracy nad zrewidowaniem priorów wysokiego poziomu lub przekonań. Zgodnie z niedawnymi pracami nad mechaniką wglądu, mózg entropiczny ze zrelaksowanymi priorami wysokiego poziomu będzie bardziej podatny na zaciekawione zachowanie i procesy optymalizacji modeli bayesowskich, które mogą pomóc w wystąpieniu wglądu i zmianie perspektywy. Podejrzewamy, że ten szablon farmakologicznie i kontekstowo pośredniczonego zrelaksowania i zrewidowania przekonań może odegrać ważną rolę w przyszłości opieki zdrowia psychicznego, potencjalnie poprawiając skuteczność obecnych strategii leczenia poprzez uwzględnienie zmiennych kontekstowych podczas oceny neurobiologii danego zaburzenia i wykonalności konkretnej interwencji (Carhart-Harris, 2018b).

Wreszcie, chociaż jesteśmy optymistycznie nastawieni do potencjału terapii psychodelicznej, która w nadchodzących dekadach w sposób znaczący będzie miała pozytywny wpływ na psychologię i psychiatrię, wydaje się rozsądne rozważenie komplikacji, które mogą pojawić się, gdy coraz więcej osób zdecyduje się przejść doświadczenie psychodeliczne. W tym badaniu chcemy podkreślić, co ma do zaoferowania model naukowy, tj. nieustanne udoskonalanie modeli umysłu i świata metodą prób i błędów. Jeśli psychodeliki zostaną właściwie zintegrowane, mają wszelkie szanse, aby stać się prawowitym, jeśli nie wychwalanym, narzędziem nauki i medycyny - zdolnym do przebudzenia nas do prawdziwych głębin naszej istoty i ciągłości z naturą.

"Niezależnie, czy dzięki swej naturze, czy sposobowi, w jaki pierwsze pokolenie badaczy skonstruowało to doświadczenie, psychodeliki wprowadziły na Zachód coś głęboko przewrotowego, wobec czego różne instytucje nie miały innego wyboru, jak tylko to odrzucić. LSD naprawdę było kwasem, rozpuszczającym niemal wszystko, z czym się zetknęło, poczawszy od hierarchii umysłu... przechodząc do różnych struktur władzy społecznej, po wszelkiego rodzaju kwestie, jakie można sobie wyobrazić... Jeśli wszystkie te kwestie są przejawami apollińskiego nurtu w zachodniej cywilizacji, impulsu, który stawia rozróżnienia, dualizmy i hierarchie, i broni ich, to psychodeliki reprezentowały nieokiełznaną siłę dionizyjską, która swobodnie zmywa wszystkie te kwestie... Ale z pewnością [to] nie jest tak, że siły uwolnione przez te substancje chemiczne są z konieczności nie do opanowania" (Pollan, 2018).

³³ Zgodnie z podstawowymi założeniami teorii psychoanalitycznej i naukami buddyjskimi, przyjmujemy stanowisko, że znaczna część umysłu jest faktycznie nieświadoma, a to, co jest trzymane poza świadomą przytomnością, może być osobiste i zbiorowe, a także "kiedyś świadome - ale teraz wyparte" lub po prostu "nigdy nie świadome". Utrzymujemy również, że nieświadomość często (ale nie zawsze) kieruje świadomym zachowaniem pod nieobecność świadomej przytomności, w sposób, w jaki koń może kierować swoim jeźdźcem, bez jego wiedzy.

Podziękowania

R.L.C.-H. dziękuje Shamil Chandaria, Leor Roseman, Fernando Rosas, Selen Atasoy i Christopher Timmermann za dyskusje na temat wcześniejszych wersji roboczych manuskryptu. Dziękuje Pedro Oliveira, Gustavo Carreiro i Hugo Raposo z Favo Studio za ilustracje na Ryc. 2, a także składa specjalne podziękowania Davidowi Nuttowi i Amandzie Fielding.

Wkład autorski

Napisał lub przyczynił się do napisania manuskryptu: Carhart-Harris, Friston.

Oдноśniki

1. Adams RA, Napier G, Roiser JP, Mathys C, and Gilleen J (2018) Attractor-like dynamics in belief updating in schizophrenia. *J Neurosci* 38:9471-9485.
2. Aghajanian GK (2009) Modeling "psychosis" in vitro by inducing disordered neuronal network activity in cortical brain slices. *Psychopharmacology (Berl)* 206:575-585.
3. Aghajanian GK and Marek GJ (1999) Serotonin, via 5-HT_{2A} receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res* 825:161-171.
4. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S, Milior G, Perrotta M, Drenth T, Brunello N, Wolfer DP, Limatola C, Amrein I, *et al.* (2017) Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry* 22:552-561.
5. Alexander BK (2008) *The Globalisation of Addiction: A Study in Poverty of the Spirit*, Oxford University Press, Oxford.
6. Alonso JF, Romero S, Mananas MA, and Riba J (2015) Serotonergic psychedelics temporarily modify information transfer in humans [published correction appears in *Int J Neuropsychopharmacol* (2015) 19:pyv099]. *Int J Neuropsychopharmacol* 18.
7. Aragones E, Gilboa I, Postlewaite A, and Schmeidler D (2004) *Fact-Free Learning*, Cowles Foundation for Research in Economics, New Haven, CT.
8. Argento E, Strathdee SA, Tupper K, Braschel M, Wood E, and Shannon K (2017) Does psychedelic drug use reduce risk of suicidality? Evidence from a longitudinal community-based cohort of marginalised women in a Canadian setting. *BMJ Open* 7:e016025.
9. Atasoy S, Deco G, Kringelbach ML, and Pearson J (2018) Harmonic brain modes: a unifying framework for linking space and time in brain dynamics. *Neuroscientist* 24:277-293.
10. Atasoy S, Roseman L, Kaelen M, Kringelbach ML, Deco G, and Carhart-Harris RL (2017) Connectome-harmonic decomposition of human brain activity reveals dynamical repertoire re-organization under LSD. *Sci Rep* 7:17661.
11. Avena-Koenigsberger A, Goñi J, Betzel RF, van den Heuvel MP, Griffa A, Hagmann P, Thiran JP, and Sporns O (2014) Using Pareto optimality to explore the topology and dynamics of the human connectome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369.
12. Azmitia EC (2001) Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull* 56:413-424.
13. Badiner AH and Gray A (2002) *Zig Zag Zen: Buddhism on Psychedelics*, Chronicle, San Francisco, CA.
14. Barto A, Mirolli M, and Baldassarre G (2013) Novelty or surprise? *Front Psychol* 4:907.
15. Bas, ar E and Güntekin B (2009) Darwin's evolution theory, brain oscillations, and complex brain function in a new "Cartesian view." *Int J Psychophysiol* 71:2-8.
16. Bastos AM, Litvak V, Moran R, Bosman CA, Fries P, and Friston KJ (2015) A DCM study of spectral asymmetries in feedforward and feedback connections between visual areas V1 and V4 in the monkey. *Neuroimage* 108:460-475.
17. Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, Mangun GR, Fries P, and Friston KJ (2012) Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron* 76:695-711.
18. Batchelor S (1998) *Buddhism without Beliefs: A Contemporary Guide to Awakening*, Bloomsbury, London.
19. Bauer M, Stenner MP, Friston KJ, and Dolan RJ (2014) Attentional modulation of alpha/beta and gamma oscillations reflect functionally distinct processes. *J Neurosci* 34:16117-16125.
20. Bayne T and Carter O (2018) Dimensions of consciousness and the psychedelic state. *Neurosci Conscious* 2018:niy008.
21. Beck AT (1972) *Depression; Causes and Treatment*, University of Pennsylvania Press, Philadelphia.
22. Becker E (2011) *The Denial of Death*, Souvenir, London.
23. Bedi G, Cecchi GA, Slezak DF, Carrillo F, Sigman M, and de Wit H (2014) A window into the intoxicated mind? Speech as an index of psychoactive drug effects. *Neuropsychopharmacology* 39:2340-2348.
24. Bejan A (2016) *The Physics of Life: The Evolution of Everything*, St. Martin's Press, New York.
25. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, Svarer C, Greve DN, and Knudsen GM (2017) A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J Neurosci* 37:120-128.
26. Ben-Naim A (2007) *Entropy Demystified: The Second Law Reduced to Plain Common Sense*, World Scientific, Hackensack, NJ.
27. Bersabe R and Arias RM (2000) Superstition in gambling. *Psychol Spain* 4:28-34.
28. Berthoux C, Barre A, Bockaert J, Marin P, and Becamel C (2018) Sustained activation of postsynaptic 5-HT_{2A} receptors gates plasticity at prefrontal cortex synapses. *Cereb Cortex* 29:1659-1669.
29. Biran I and Coslett HB (2003) Visual agnosia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3:508-512.
30. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, and Strassman RJ (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 29:289-299.
31. Boly M, Moran R, Murphy M, Boveroux P, Bruno MA, Noirhomme Q, Ledoux D, Bonhomme V, Brichant JF, Tononi G, *et al.* (2012) Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci* 32:7082-7090.
32. Boulougouris V, Glennon JC, and Robbins TW (2008) Dissociable effects of selective 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats. *Neuropsychopharmacology* 33:2007-2019.
33. Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodriguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JA, Hallak JE, de Araujo DB, and Riba J (2015) Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:483-492.
34. Bradbury S, Bird J, Colussi-Mas J, Mueller M, Ricaurte G, and Schenk S (2014) Acquisition of MDMA self-administration: pharmacokinetic factors and MDMA-induced serotonin release. *Addict Biol* 19:874-884.
35. Branchi I (2011) The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 36:339-351.
36. Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, and Wiener MC (2002) What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex. *Neural Comput* 14:473-491.

37. Cabral J, Vidaurre D, Marques P, Magalhães R, Silva Moreira P, Miguel Soares J, Deco G, Sousa N, and Kringelbach ML (2017) Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest. *Sci Rep* 7:5135.
38. Carbonaro TM, Johnson MW, Hurwitz E, and Griffiths RR (2018) Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: similarities and differences in subjective experiences. *Psychopharmacology (Berl)* 235:521-534.
39. Carhart-Harris R (2007) Waves of the unconscious: the neurophysiology of dreamlike phenomena and its implications for the psychodynamic model of the mind. *Neuropsychoanalysis* 9:183-211.
40. Carhart-Harris RL (2018a) The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology* 142:167-178.
41. Carhart-Harris RL (2018b) Serotonin, psychedelics and psychiatry. *World Psychiatry* 17:358-359.
42. Carhart-Harris RL (2019) How do psychedelics work? *Curr Opin Psychiatry* 32:16-21.
43. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, Pilling S, et al. (2018a) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 235:399-408.
44. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, et al. (2016a) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 3:619-627.
45. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E, Kaelen M, and Watts R (2018b) Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl)* 235:547-550.
46. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, et al. (2012a) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:2138-2143.
47. Carhart-Harris RL and Friston KJ (2010) The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 133:1265-1283.
48. Carhart-Harris RL and Goodwin GM (2017) The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology* 42: 2105-2113.
49. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, Feilding A, and Nutt DJ (2016b) The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med* 46:1379-1390.
50. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, Bolstridge M, Feilding A, and Nutt DJ (2015) LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 232:785-794.
51. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, Sharp DJ, Feilding A, Wise RG, and Nutt DJ (2013) Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull* 39:1343-1351.
52. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, Chialvo DR, and Nutt D (2014) The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci* 8:20.
53. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, Hobden P, Sharp DJ, Evans J, Feilding A, et al. (2012b) Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry* 200:238-244.
54. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, Tagliazucchi E, Schenberg EE, Nest T, Urban C, et al. (2016c) Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:4853-4858.
55. Carhart-Harris RL and Nutt DJ (2017) Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol* 31:1091-1120.
56. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, Tanner M, Kaelen M, McGonigle J, Murphy K, et al. (2017) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* 7:13187.
57. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, and Kaelen M (2018c) Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol* 32:725-731.
58. Carney DR, Jost JT, Gosling SD, and Potter J (2008) The secret lives of liberals and conservatives: personality profiles, interaction styles, and the things they leave behind. *Polit Psychol* 29:807-840.
59. Carter OL, Hasler F, Pettigrew JD, Wallis GM, Liu GB, and Vollenweider FX (2007) Psilocybin links binocular rivalry switch rate to attention and subjective arousal levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 195:415-424.
60. Carter OL, Pettigrew JD, Burr DC, Alais D, Hasler F, and Vollenweider FX (2004) Psilocybin impairs high-level but not low-level motion perception. *Neuroreport* 15:1947-1951.
61. Carter OL, Pettigrew JD, Hasler F, Wallis GM, Liu GB, Hell D, and Vollenweider FX (2005) Modulating the rate and rhythmicity of perceptual rivalry alternations with the mixed 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} agonist psilocybin. *Neuropsychopharmacology* 30:1154-1162.
62. Celada P, Puig MV, Díaz-Mataix L, and Artigas F (2008) The hallucinogen DOI reduces low-frequency oscillations in rat prefrontal cortex: reversal by antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry* 64:392-400.
63. Chekroud AM (2015) Unifying treatments for depression: an application of the Free Energy Principle. *Front Psychol* 6:153.
64. Chialvo DR (2004) Critical brain networks. *Physica A* 340:756-765.
65. Chialvo DR (2010) Emergent complex neural dynamics. *Nat Phys* 6:744-750.
66. Chouraqui F (2011) Temporal thickness in Merleau-Ponty's notes of May 1959. *Chiasmi Int* 13:407-427.
67. Clark A (2016) *Surfing Uncertainty: Prediction, Action, and the Embodied Mind*, Oxford University Press, Oxford.
68. Clark JE, Watson S, and Friston KJ (2018) What is mood? A computational perspective. *Psychol Med* 48:2277-2284.
69. Cocchi L, Gollo LL, Zalesky A, and Breakspear M (2017) Criticality in the brain: a synthesis of neurobiology, models and cognition. *Prog Neurobiol* 158:132-152.
70. Davey CG and Harrison BJ (2018) The brain's center of gravity: how the default mode network helps us to understand the self. *World Psychiatry* 17:278-279.
71. Davey CG, Pujol J, and Harrison BJ (2016) Mapping the self in the brain's default mode network. *Neuroimage* 132:390-397.
72. de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP, de Martinis BS, Crippa JA, Hallak JEC, and Santos AC (2012) Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp*

- 33:2550-2560.
73. Deco G and Kringelbach ML (2017) Hierarchy of information processing in the brain: a novel 'intrinsic ignition' framework. *Neuron* 94:961-968.
 74. Dieguez S (2018) Cotard syndrome. *Front Neurol Neurosci* 42:23-34.
 75. Edwards CL, Ruby PM, Malinowski JE, Bennett PD, and Blagrove MT (2013) Dreaming and insight. *Front Psychol* 4:979.
 76. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Pareés I, and Friston KJ (2012) A Bayesian account of 'hysteria.' *Brain* 135:3495-3512.
 77. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2018) Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand* 138:368-378.
 78. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, and Galardi G (2012) DMN operational synchrony relates to self-consciousness: evidence from patients in vegetative and minimally conscious states. *Open Neuroimaging J* 6:55-68.
 79. Fletcher PC and Frith CD (2009) Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 10:48-58.
 80. Forstmann M and Sagioglou C (2017) Lifetime experience with (classic) psychedelics predicts pro-environmental behavior through an increase in nature relatedness. *J Psychopharmacol* 31:975-988.
 81. Freud S (1934) *The Future of an Illusion*, Hogarth Press, London.
 82. Freud S (1949) *An Outline of Psycho-Analysis*, Hogarth Press, London.
 83. Fries P (2015) Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron* 88: 220-235.
 84. Friston K (2010) The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci* 11:127-138.
 85. Friston K (2018) Am I self-conscious? (Or does self-organization entail self-consciousness?) *Front Psychol* 9:579.
 86. Friston K, Breakspear M, and Deco G (2012a) Perception and self-organized instability. *Front Comput Neurosci* 6:44.
 87. Friston K and Kiebel S (2009) Predictive coding under the free-energy principle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1211-1221.
 88. Friston K, Samothrakis S, and Montague R (2012b) Active inference and agency: optimal control without cost functions. *Biol Cybern* 106:523-541.
 89. Friston KJ, Lin M, Frith CD, Pezzulo G, Hobson JA, and Ondobaka S (2017) Active inference, curiosity and insight. *Neural Comput* 29:2633-2683.
 90. Friston KJ, Rosch R, Parr T, Price C, and Bowman H (2018) Deep temporal models and active inference. *Neurosci Biobehav Rev* 90:486-501.
 91. Friston KJ, Stephan KE, Montague R, and Dolan RJ (2014) Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *Lancet Psychiatry* 1:148-158.
 92. Gabay AS, Carhart-Harris RL, Mazibuko N, Kempton MJ, Morrison PD, Nutt DJ, and Mehta MA (2018) Psilocybin and MDMA reduce costly punishment in the Ultimatum Game. *Sci Rep* 8:8236.
 93. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, and Friston KJ (2009) The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 120:453-463.
 94. Garrison KA, Santoyo JF, Davis JH, Thornhill TA IV, Kerr CE, and Brewer JA (2013) Effortless awareness: using real time neurofeedback to investigate correlates of posterior cingulate cortex activity in meditators' self-report. *Front Hum Neurosci* 7:440.
 95. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, and Brenneisen R (2014) Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 202:513-520.
 96. Gauvrit N, Zenil H, Soler-Toscano F, Delahaye JP, and Brugger P (2017) Human behavioral complexity peaks at age 25. *PLOS Comput Biol* 13:e1005408.
 97. Geyer MA and Vollenweider FX (2008) Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci* 29:445-453.
 98. Glennon RA, Teitler M, and Sanders-Bush E (1992) Hallucinogens and serotonergic mechanisms. *NIDA Res Monogr* 119:131-135.
 99. Gopnik A, O'Grady S, Lucas CG, Griffiths TL, Wente A, Bridgers S, Aboody R, Fung H, and Dahl RE (2017) Changes in cognitive flexibility and hypothesis search across human life history from childhood to adolescence to adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* DOI: 10.1073/pnas.1700811114 [published ahead of print].
 100. Goris J, Braem S, Nijhof AD, Rigoni D, Deschrijver E, Van de Cruys S, Wiersema JR, and Brass M (2018) Sensory prediction errors are less modulated by global context in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:667-674.
 101. Gouzoulis E, Hermle L, and Sass H (1994) [Psychedelic experiences at the onset of productive episodes of endogenous psychoses]. *Nervenarzt* 65:198-201.
 102. Gregory RL (1980) Perceptions as hypotheses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 290:181-197.
 103. Gresch PJ, Barrett RJ, Sanders-Bush E, and Smith RL (2007) 5-Hydroxytryptamine (serotonin)2A receptors in rat anterior cingulate cortex mediate the discriminative stimulus properties of d-lysergic acid diethylamide. *J Pharmacol Exp Ther* 320:662-669.
 104. Griffis JC, Elkhatali AS, Burge WK, Chen RH, Bowman AD, Szaflarski JP, and Visscher KM (2017) Retinotopic patterns of functional connectivity between V1 and large-scale brain networks during resting fixation. *Neuroimage* 146:1071-1083.
 105. Griffiths R, Carducci MJM, Umbricht A, Richards W, Richards B, Cosimano M, and Klinedinst M (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 30:1181-1197.
 106. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, and 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.
 107. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, and Greer GR (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 68:71-78.
 108. Grof S (1979) *Realms of the Human Unconscious: Observations from LSD Research*, Souvenir Press, London.

109. Gu X (2018) Incubation of craving: a Bayesian account. *Neuropsychopharmacology* 43:2337-2339.
110. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, and Sporns O (2008) Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 6:e159.
111. Haijen ECHM, Kaelen M, Roseman L, Timmermann C, Kettner H, Russ S, Nutt D, Daws RE, Hampshire ADG, Lorenz R, *et al.* (2018) Predicting responses to psychedelics: a prospective study. *Front Pharmacol* 9:897.
112. Halberstadt AL and Geyer MA (2018) Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. *Curr Top Behav Neurosci* 36:159-199.
113. Halpern JH, Lerner AG, and Passie T (2018) A review of hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci* 36:333-360.
114. Hanh TN (2017) *The Art of Living*, Ebury Publishing, London.
115. Hanks C (2010) *Technology and Values: Essential Readings*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK; Malden, MA.
116. Hari J (2018) *Lost Connections: Uncovering the Real Causes of Depression - and the Unexpected Solutions*, Bloomsbury, London.
117. Harvey JA (2003) Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learn Mem* 10:355-362.
118. Harvey JA, Quinn JL, Liu R, Aloyo VJ, and Romano AG (2004) Selective remodeling of rabbit frontal cortex: relationship between 5-HT_{2A} receptor density and associative learning. *Psychopharmacology (Berl)* 172:435-442.
119. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, and Johnson MW (2015) Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol* 29:280-288.
120. Hilgetag CC and Hütt MT (2014) Hierarchical modular brain connectivity is a stretch for criticality. *Trends Cogn Sci* 18:114-115.
121. Hill SJ (2013) *Confrontation with the Unconscious: Jungian Depth Psychology and Psychedelic Experience*, Muswell Hill Press, London.
122. Hinton GE and Zemel RS (1993) Autoencoders, minimum description length and Helmholtz free energy, in *Proceedings of the 6th International Conference on Neural Information Processing Systems*, pp 3-10, Morgan Kaufmann Publishers, Denver, CO.
123. Hobson JA, Hong CC, and Friston KJ (2014) Virtual reality and consciousness inference in dreaming. *Front Psychol* 5:1133.
124. Hochreiter S and Schmidhuber J (1997) Flat minima. *Neural Comput* 9:1-42.
125. Hoffman P, Lambon Ralph MA, and Rogers TT (2013) Semantic diversity: a measure of semantic ambiguity based on variability in the contextual usage of words. *Behav Res Methods* 45:718-730.
126. Hovens JG, Giltay EJ, Spinhoven P, van Hemert AM, and Penninx BW (2015) Impact of childhood life events and childhood trauma on the onset and recurrence of depressive and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 76:931-938.
127. Huang RS and Sereno MI (2013) Bottom-up retinotopic organization supports topdown mental imagery. *Open Neuroimaging J* 7:58-67.
128. Jakab RL and Goldman-Rakic PS (1998) 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:735-740.
129. Jaynes ET (1957) Information theory and statistical mechanics. *Phys Rev* 106:620-630.
130. Jiang X, Zhang ZJ, Zhang S, Gamble EH, Jia M, Ursano RJ, and Li H (2011) 5-HT_{2A} receptor antagonism by MDL 11,939 during inescapable stress prevents subsequent exaggeration of acoustic startle response and reduced body weight in rats. *J Psychopharmacol* 25:289-297.
131. Josipovic Z (2014) Neural correlates of nondual awareness in meditation. *Ann N Y Acad Sci* 1307:9-18.
132. Jung CG (1960) *On the Nature of the Psyche*, Routledge Classics, 2001, London.
133. Jung CG (1969) *Four Archetypes: Mother, Rebirth, Spirit, Trickster*, Ark, 1986, London.
134. Kaelen M, Barrett FS, Roseman L, Lorenz R, Family N, Bolstridge M, Curran HV, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2015) LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology (Berl)* 232:3607-3614.
135. Kaelen M, Roseman L, Kahan J, Santos-Ribeiro A, Orban C, Lorenz R, Barrett FS, Bolstridge M, Williams T, Williams L, *et al.* (2016) LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 26:1099-1109.
136. Kakumanu RJ, Nair AK, Venugopal R, Sasidharan A, Ghosh PK, John JP, Mehrotra S, Panth R, and Kutty BM (2018) Dissociating meditation proficiency and experience dependent EEG changes during traditional Vipassana meditation practice. *Biol Psychol* 135:65-75.
137. Kamilar-Britt P and Bedi G (2015) The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): controlled studies in humans and laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev* 57:433-446.
138. Kanai R, Feilden T, Firth C, and Rees G (2011) Political orientations are correlated with brain structure in young adults. *Curr Biol* 21:677-680.
139. Kanai R, Komura Y, Shipp S, and Friston K (2015) Cerebral hierarchies: predictive processing, precision and the pulvinar. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370.
140. Kaplan JT, Gimbel SI, Dehghani M, Immordino-Yang MH, Sagae K, Wong JD, Tipper CM, Damasio H, Gordon AS, and Damasio A (2017) Processing narratives concerning protected values: a cross-cultural investigation of neural correlates. *Cereb Cortex* 27:1428-1438.
141. Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:13-23.
142. Keshavan MS and Sudarshan M (2017) Deep dreaming, aberrant salience and psychosis: connecting the dots by artificial neural networks. *Schizophr Res* 188:178-181.
143. Kessler DA (2016) *Capture: Unraveling the Mystery of Mental Suffering*, Harper Wave, an imprint of HarperCollinsPublishers, New York.
144. King AR, Martin IL, and Seymour KA (1972) Reversal learning facilitated by a single injection of lysergic acid diethylamide (LSD 25) in the rat. *Br J Pharmacol* 45:161P-162P.
145. Klimesch W, Sauseng P, and Hanslmayr S (2007) EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev* 53:63-88.

146. Kometer M, Cahn BR, Andel D, Carter OL, and Vollenweider FX (2011) The 5-HT_{2A/1A} agonist psilocybin disrupts modal object completion associated with visual hallucinations. *Biol Psychiatry* 69:399-406.
147. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, and Vollenweider FX (2012) Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 72:898-906.
148. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, and Vollenweider FX (2015a) Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 78:572-581.
149. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, and Vollenweider FX (2015b) The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage Clin* 11:53-60.
150. Kramer PD (1994) *Listening to Prozac*, Fourth Estate, London.
151. Krebs TS and Johansen PO (2012) Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 26:994-1002.
152. Krebs TS and Johansen PO (2013) Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 8:e63972.
153. Kuypers KP, Riba J, de la Fuente Revenga M, Barker S, Theunissen EL, and Ramaekers JG (2016) Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology (Berl)* 233:3395-3403.
154. Lafrance A, Loizaga-Velder A, Fletcher J, Renelli M, Files N, and Tupper KW (2017) Nourishing the spirit: exploratory research on ayahuasca experiences along the continuum of recovery from eating disorders. *J Psychoactive Drugs* 49:427-435.
155. Lakatos P, Schroeder CE, Leitman DI, and Javitt DC (2013) Predictive suppression of cortical excitability and its deficit in schizophrenia. *J Neurosci* 33:11692-11702.
156. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, and Kleinschmidt A (2003) Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11053-11058.
157. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2016) LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp* 37:3203-3213.
158. Lebedev AV, Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2015) Finding the self by losing the self: neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp* 36:3137-3153.
159. Letheby C (2016) The epistemic innocence of psychedelic states. *Conscious Cogn* 39:28-37.
160. Lomas T, Ivtzan I, and Fu CH (2015) A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 57:401-410.
161. Lord L-D, Expert P, Atasoy S, Roseman L, Rapuano K, Lambiotte R, Nutt DJ, Deco G, Carhart-Harris R, Kringelbach ML, et al. (2018) Altered trajectories in the dynamical repertoire of functional network states under psilocybin. *bioRxiv*.
162. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, et al. (2018) Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep* 23:3170-3182.
163. Lyons T and Carhart-Harris RL (2018a) Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 32:811-819.
164. Lyons T and Carhart-Harris RL (2018b) More realistic forecasting of future life events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Psychol* 9:1721.
165. MacKay DJ (1995) Free-energy minimisation algorithm for decoding and cryptanalysis. *Electron Lett* 31:445-447.
166. MacLean KA, Johnson MW, and Griffiths RR (2011) Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 25:1453-1461.
167. MacLean KA, Leoutsakos JM, Johnson MW, and Griffiths RR (2012) Factor analysis of the mystical experience questionnaire: a study of experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin. *J Sci Study Relig* 51:721-737.
168. MacLean PD (1990) *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions*, Plenum Press, New York.
169. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, Johansen SS, Lehel S, Linnet K, Svarer C, et al. (2019) Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* DOI: 10.1038/s41386-019-0324-9 [published ahead of print].
170. Maj M (2005) "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry* 186:182-184.
171. Majić T, Schmidt TT, and Gallinat J (2015) Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol* 29:241-253.
172. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, and Corbetta M (2007) Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:13170-13175.
173. Marek GJ (2018) Interactions of hallucinogens with the glutamatergic system: permissive network effects mediated through cortical layer V pyramidal neurons. *Curr Top Behav Neurosci* 36:107-135.
174. Margulies DS, Ghosh SS, Goulas A, Falkiewicz M, Huntenburg JM, Langs G, Bezgin G, Eickhoff SB, Castellanos FX, Petrides M, et al. (2016) Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:12574-12579.
175. Masters RA (2010) *Spiritual Bypassing: When Spirituality Disconnects Us from What Really Matters*, North Atlantic Books, Berkeley, CA.
176. Matias S, Lottem E, Dugué GP, and Mainen ZF (2017) Activity patterns of serotonin neurons underlying cognitive flexibility. *eLife* 6.
177. Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O'Leary OF, Castrén E, and Maffei L (2008) The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 320:385-388.
178. Mayer A, Schwiedrzik CM, Wibrall M, Singer W, and Melloni L (2016) Expecting to see a letter: alpha oscillations as carriers of top-down sensory predictions. *Cereb Cortex* 26:3146-3160.
179. Metzinger T (2009) *The Ego Tunnel: The Science of the Mind and the Myth of the Self*, Basic Books, New York.
180. Michaiel AM, Parker PRL, and Niell CM (2019) A hallucinogenic serotonin-2A receptor agonist reduces visual response gain and alters temporal dynamics in Mouse V1. *Cell Rep* 26:3475-3483.e4.

181. Millière R (2017) Looking for the self: phenomenology, neurophysiology and philosophical significance of drug-induced ego dissolution. *Front Hum Neurosci* 11:245.
182. Millière R, Carhart-Harris RL, Roseman L, Trautwein FM, and Berkovich-Ohana A (2018) Psychedelics, meditation, and self-consciousness. *Front Psychol* 9:1475.
183. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, and Delgado PL (2006) Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 67:1735-1740.
184. Müller F, Lenz C, Dolder P, Lang U, Schmidt A, Liechti M, and Borgwardt S (2017) Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatr Scand* 136:648-657.
185. Murray JD, Bernacchia A, Freedman DJ, Romo R, Wallis JD, Cai X, Padoa-Schioppa C, Pasternak T, Seo H, Lee D, et al. (2014) A hierarchy of intrinsic timescales across primate cortex. *Nat Neurosci* 17:1661-1663.
186. Muthukumaraswamy SD, Carhart-Harris RL, Moran RJ, Brookes MJ, Williams TM, Errtizoe D, Sessa B, Papadopoulos A, Bolstridge M, Singh KD, et al. (2013) Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J Neurosci* 33:15171-15183.
187. Muthukumaraswamy SD and Liley DT (2018) 1/f electrophysiological spectra in resting and drug-induced states can be explained by the dynamics of multiple oscillatory relaxation processes. *Neuroimage* 179:582-595.
188. Naess A (1984) A defense of the deep ecology movement. *Environ Ethics* 6:265-270.
189. Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101:131-181.
190. Nichols DE (2016) Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68:264-355.
191. Nicolas S, Collins T, Gounden Y, and Roediger HL III (2011) Natural suggestibility in children. *Conscious Cogn* 20:394-398.
192. Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, and Johnson MW (2018) Psychedelic therapy for smoking cessation: qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol* 32:756-769.
193. Nour MM, Evans L, and Carhart-Harris RL (2017) Psychedelics, personality and political perspectives. *J Psychoactive Drugs* 49:182-191.
194. Nour MM, Evans L, Nutt D, and Carhart-Harris RL (2016) Ego-dissolution and psychedelics: validation of the ego-dissolution inventory (EDI). *Front Hum Neurosci* 10:269.
195. Osório Fde L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, Araujo DB, Riba J, Crippa JA, and Hallak JE (2015) Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Br J Psychiatry* 37:13-20.
196. Østby Y, Walhovd KB, Tamnes CK, Grydeland H, Westlye LT, and Fjell AM (2012) Mental time travel and default-mode network functional connectivity in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:16800-16804.
197. Oudeyer P-Y and Kaplan F (2007) What is intrinsic motivation? A typology of computational approaches. *Front Neurobot* 1:6.
198. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osorio FL, Sanches R, Dos Santos RG, et al. (2019) Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 49:655-663.
199. Parameshwaran D and Thiagarajan TC (2017) Modernization, wealth and the emergence of strong alpha oscillations in the human EEG. *bioRxiv*.
200. Pehek EA and Hernan AE (2015) Stimulation of glutamate receptors in the ventral tegmental area is necessary for serotonin-2 receptor-induced increases in mesocortical dopamine release. *Neuroscience* 290:159-164.
201. Pehek EA, Nocjar C, Roth BL, Byrd TA, and Mabrouk OS (2006) Evidence for the preferential involvement of 5-HT_{2A} serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 31:265-277.
202. Peters A, McEwen BS, and Friston K (2017) Uncertainty and stress: why it causes diseases and how it is mastered by the brain. *Prog Neurobiol* 156:164-188.
203. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, and Vaccarino F (2014) Homological scaffolds of brain functional networks. *J R Soc Interface* 11:20140873.
204. Pfurtscheller G, Stancák A Jr, and Neuper C (1996) Event-related synchronization (ERS) in the alpha band - an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 24:39-46.
205. Pink-Hashkes S, van Rooij IJEL, and Kwisthout JHP (2017) Perception is in the details: a predictive coding account of the psychedelic phenomenon, in *Proceedings of the 39th Annual Meeting of the Cognitive Science Society (CogSci 2017)*; 2017 July 26-29; London, United Kingdom. pp 2907-2912, Cognitive Science Society, London.
206. Piochon C, Kano M, and Hansel C (2016) LTD-like molecular pathways in developmental synaptic pruning. *Nat Neurosci* 19:1299-1310.
207. Pokorny T, Preller KH, Kometer M, Dziobek I, and Vollenweider FX (2017) Effect of psilocybin on empathy and moral decision-making. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:747-757.
208. Pollan M (2018) *How to Change Your Mind: The New Science of Psychedelics*, Penguin Press, New York.
209. Powers AR, Mathys C, and Corlett PR (2017) Pavlovian conditioning-induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. *Science* 357: 596-600.
210. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Liechti ME, Seifritz E, and Vollenweider FX (2017) The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 27:451-457.
211. Preller KH, Pokorny T, Hock A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Seifritz E, Scheidegger M, and Vollenweider FX (2016) Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:5119-5124.
212. Preller KH, Razi A, Zeidman P, Stampfli P, Friston KJ, and Vollenweider FX (2019) Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:2743-2748.
213. Quednow BB, Kometer M, Geyer MA, and Vollenweider FX (2012) Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology* 37:630-640.
214. Raichle ME (2015) The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 38: 433-447.
215. Rao RP and Ballard DH (1999) Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical

- receptive-field effects. *Nat Neurosci* 2:79-87.
216. Richards WA (2015) *Sacred Knowledge: Psychedelics and Religious Experiences*, Columbia University Press, New York.
217. Richieri R, Boyer L, and Lancon C (2011) [Analysis of the reliability of diagnostic criteria and classifications in psychiatry]. *Sante Publique* 23 (Suppl 6):S31-S38.
218. Richter CG, Babo-Rebello M, Schwartz D, and Tallon-Baudry C (2017) Phaseamplitude coupling at the organism level: the amplitude of spontaneous alpha rhythm fluctuations varies with the phase of the infra-slow gastric basal rhythm. *Neuroimage* 146:951-958.
219. Riga MS, Soria G, Tudela R, Artigas F, and Celada P (2014) The natural hallucinogen 5-MeO-DMT, component of Ayahuasca, disrupts cortical function in rats: reversal by antipsychotic drugs. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1269-1282.
220. Romano AG, Quinn JL, Li L, Dave KD, Schindler EA, Aloyo VJ, and Harvey JA (2010) Intrahippocampal LSD accelerates learning and desensitizes the 5-HT_{2A} receptor in the rabbit, Romano *et al. Psychopharmacology (Berl)* 212:441-448.
221. Romano AG, Quinn JL, Liu R, Dave KD, Schwab D, Alexander G, Aloyo VJ, and Harvey JA (2006) Effect of serotonin depletion on 5-HT_{2A}-mediated learning in the rabbit: evidence for constitutive activity of the 5-HT_{2A} receptor in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 184:173-181.
222. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2018a) Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology* 142:263-269.
223. Roseman L, Leech R, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2014) The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci* 8:204.
224. Roseman L, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2018b) Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 8:974.
225. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, Mennenga SE, Belser A, Kalliontzi K, Babb J, *et al.* (2016) Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 30:1165-1180.
226. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, and Young AH (2016) Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol* 30:1220-1229.
227. Rucker JJH, Iliff J, and Nutt DJ (2018) Psychiatry & the psychedelic drugs: past, present & future. *Neuropharmacology* 142:200-218.
228. Ruffini G (2017) An algorithmic information theory of consciousness. *Neurosci Conscious* 2017:nix019.
229. Safran JD (2003) *Psychoanalysis and Buddhism: An Unfolding Dialogue*, Wisdom Publications, Boston.
230. Sampedro F, de la Fuente Revenga M, Valle M, Roberto N, Dominguez-Clave E, Elices M, Luna LE, Crippa JAS, Hallak JEC, de Araujo DB, *et al.* (2017) Assessing the psychedelic "after-glow" in ayahuasca users: post-acute neurometabolic and functional connectivity changes are associated with enhanced mindfulness capacities. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:698-711.
231. Sandison RA (1954) Psychological aspects of the LSD treatment of the neuroses. *J Ment Sci* 100:508-515.
232. Scharfner MM, Carhart-Harris RL, Barrett AB, Seth AK, and Muthukumaraswamy SD (2017) Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Sci Rep* 7:46421.
233. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, Brenneisen R, Müller F, Borgwardt S, and Liechti ME (2015) Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 78: 544-553.
234. Schmid Y and Liechti ME (2018) Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 235:535-545.
235. Schmidhuber J (2010) Formal theory of creativity, fun, and intrinsic motivation (1990-2010). *IEEE Trans Auton Ment Dev* 2:230-247.
236. Seth AK and Friston KJ (2016) Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371.
237. Sheline YI, Mintun MA, Moerlein SM, and Snyder AZ (2002) Greater loss of 5-HT_{2A} receptors in midlife than in late life. *Am J Psychiatry* 159:430-435.
238. Singh KD, Barnes GR, Hillebrand A, Forde EME, and Williams AL (2002) Task-related changes in cortical synchronization are spatially coincident with the hemodynamic response. *Neuroimage* 16:103-114.
239. Solms M and Turnbull O (2003) *The Brain and the Inner World: An Introduction to the Neuroscience of Subjective Experience*, Karnac, London.
240. Soto D, Theodoraki M, and Paz-Alonso PM (2018) How the human brain introspects about one's own episodes of cognitive control. *Cortex* 107:110-120.
241. Speth J, Speth C, Kaelen M, Schloerscheidt AM, Feilding A, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2016) Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *J Psychopharmacol* 30:344-353.
242. Spitzer M, Thimm M, Hermle L, Holzmann P, Kovar KA, Heimann H, Gouzoulis-Mayfrank E, Kischka U, and Schneider F (1996) Increased activation of indirect semantic associations under psilocybin. *Biol Psychiatry* 39:1055-1057.
243. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P, Frith C, Lawrie SM, Muckli L, Petrovic P, Uhlhaas P, Voss M, and Corlett PR (2018) The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 84:634-643.
244. Tagliazucchi E (2017) The signatures of conscious access and its phenomenology are consistent with large-scale brain communication at criticality. *Conscious Cogn* 55:136-147.
245. Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, and Chialvo DR (2014) Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Hum Brain Mapp* 35:5442-5456.
246. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, Laufs H, Leech R, McGonigle J, Crossley N, *et al.* (2016) Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr Biol* 26:1043-1050.
247. Tervo DGR, Tenenbaum JB, and Gershman SJ (2016) Toward the neural implementation of structure learning. *Curr Opin Neurobiol* 37:99-105.
248. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, and Martin G (2013) Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev* 6:30-42.
249. Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, Laureys S, Nutt D, and Carhart-Harris R (2018) DMT

- models the near-death experience. *Front Psychol* 9:1424.
250. Timmermann C, Spriggs MJ, Kaelen M, Leech R, Nutt DJ, Moran RJ, Carhart-Harris RL, and Muthukumaraswamy SD (2018) LSD modulates effective connectivity and neural adaptation mechanisms in an auditory oddball paradigm. *Neuropharmacology* 142:251-262.
 251. Tononi G and Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 10:49-62.
 252. Turton S, Nutt DJ, and Carhart-Harris RL (2014) A qualitative report on the subjective experience of intravenous psilocybin administered in an fMRI environment. *Curr Drug Abuse Rev* 7:117-127.
 253. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, and Duman RS (1997) 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 17:2785-2795.
 254. Van de Cruys S, Evers K, Van der Hallen R, Van Eylen L, Boets B, de-Wit L, and Wagemans J (2014) Precise minds in uncertain worlds: predictive coding in autism. *Psychol Rev* 121:649-675.
 255. Van de Cruys S, Van der Hallen R, and Wagemans J (2017) Disentangling signal and noise in autism spectrum disorder. *Brain Cogn* 112:78-83.
 256. Van Hoeck N, Ma N, Ampe L, Baetens K, Vandekerckhove M, and Van Overwalle F (2013) Counterfactual thinking: an fMRI study on changing the past for a better future. *Soc Cogn Affect Neurosci* 8:556-564.
 257. van Schalkwyk GI, Volkmar FR, and Corlett PR (2017) A predictive coding account of psychotic symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 47:1323-1340.
 258. van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, and Ramaekers JG (2012) Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors. *PLoS One* 7:e40187.
 259. Varley T, Carhart-Harris R, Roseman L, Menon D, and Stamatakis E (2019) Serotonergic psychedelics LSD & psilocybin increase the fractal dimension of cortical brain activity in spatial and temporal domains. *bioRxiv*.
 260. Venkatasubramanian G and Keshavan MS (2016) Biomarkers in psychiatry: a critique. *Ann Neurosci* 23:3-5.
 261. Vollenweider FX and Geyer MA (2001) A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 56:495-507.
 262. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, and Hell D (1998) Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9:3897-3902.
 263. Wackermann J, Wittmann M, Hasler F, and Vollenweider FX (2008) Effects of varied doses of psilocybin on time interval reproduction in human subjects. *Neurosci Lett* 435:51-55.
 264. Waldman AA (2017) *A Really Good Day: How Microdosing Made a Mega Difference in My Mood, My Marriage, and My Life*, Knopf Publishing Group, New York.
 265. Wang L and Smith K (1998) On chaotic simulated annealing. *IEEE Trans Neural Netw* 9:716-718.
 266. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, and Carhart-Harris R (2017) Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanist Psychol* 57:520-564.
 267. Welsh SE, Romano AG, and Harvey JA (1998) Effects of serotonin 5-HT(2A/2C) antagonists on associative learning in the rabbit. *Psychopharmacology (Berl)* 137:157-163.
 268. Whitaker R (2010) *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*, Crown Publishers, New York.
 269. White F (1987) *The Overview Effect: Space Exploration and Human Evolution*, Houghton Mifflin, Boston.
 270. Yu AJ and Dayan P (2002) Acetylcholine in cortical inference. *Neural Netw* 15:719-730.
 271. Yu AJ and Dayan P (2005) Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron* 46: 681-692.
 272. Zammit S, Lewis G, Rasbash J, Dalman C, Gustafsson JE, and Allebeck P (2010) Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67:914-922.
 273. Zeller D, Litvak V, Friston KJ, and Classen J (2015) Sensory processing and the rubber hand illusion - an evoked potentials study. *J Cogn Neurosci* 27: 573-582.
 274. Zhang G, Ásgeirsdóttir HN, Cohen SJ, Munchow AH, Barrera MP, and Stackman RW Jr (2013) Stimulation of serotonin 2A receptors facilitates consolidation and extinction of fear memory in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 64: 403-413.

[tłumaczenie: cjuchu]