

ESTUDO NATURE

PSILOCIBINA

A psilocibina dessincroniza
o cérebro humano



PSICODELIX.COM

Estudo Nature

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07624-5>

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Abstrato

Uma dose única de psilocibina, um psicodélico que causa distorções agudas da percepção do espaço-tempo e dissolução do ego, produz efeitos terapêuticos rápidos e persistentes em ensaios clínicos em humanos [1](#), [2](#), [3](#), [4](#). Em modelos animais, a psilocibina induz neuroplasticidade no córtex e no hipocampo [5](#), [6](#), [7](#), [8](#). Ainda não está claro como as mudanças na rede cerebral humana se relacionam com os efeitos subjetivos e duradouros dos psicodélicos. Aqui, rastreamos mudanças cerebrais específicas de cada indivíduo com mapeamento funcional de precisão longitudinal (aproximadamente 18 visitas de ressonância magnética por participante). Adultos saudáveis foram rastreados antes, durante e por 3 semanas após alta dose de psilocibina (25 mg) e metilfenidato (40 mg), e trazidos de volta para uma dose adicional de psilocibina 6 a 12 meses depois. A psilocibina interrompeu maciçamente a conectividade funcional (FC) no córtex e no subcórtex, causando agudamente uma mudança mais de três vezes maior do que o metilfenidato. Essas mudanças de FC foram impulsionadas pela dessincronização cerebral em escalas espaciais (areal, global), que dissolveu as distinções de rede ao reduzir as correlações dentro e as anticorrelações entre as redes. As mudanças de FC impulsionadas pela psilocibina foram mais fortes na rede de modo padrão, que é conectada ao hipocampo anterior e é considerada como criadora de nosso senso de espaço, tempo e self. As diferenças individuais nas mudanças de FC foram fortemente ligadas à experiência psicodélica subjetiva. A execução de uma tarefa perceptiva reduziu as mudanças de FC impulsionadas pela psilocibina. A psilocibina causou diminuição persistente na FC entre o hipocampo anterior e a rede de modo padrão, durando semanas. A redução persistente da conectividade da rede de modo padrão do hipocampo pode representar um correlato neuroanatômico e mecanicista da proplasticidade e dos efeitos terapêuticos dos psicodélicos.

Principal

Drogas psicodélicas podem induzir de forma confiável mudanças agudas poderosas na percepção de si mesmo, tempo e espaço por agonismo do receptor de serotonina 2A (5-HT 2A) [9](#), [10](#). Em ensaios clínicos, uma única dose alta de psilocibina (25 mg) demonstrou alívio rápido e sustentado dos sintomas na depressão [1](#), [2](#), [3](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), dependência [4](#), [15](#) e ansiedade no fim da vida [13](#), [14](#). Juntas, essas observações indicam que os psicodélicos devem induzir mudanças neurobiológicas agudas potentes (com duração de aproximadamente 6 horas) e persistentes (de 24 horas a 21 dias).

Em modelos de roedores, a ativação transitória dos receptores 5-HT 2A por um psicodélico pode alterar a comunicação neuronal em regiões ricas em 5-HT 2A (por exemplo, o lobo frontal medial) e induzir fenômenos persistentes relacionados à plasticidade [5](#), [6](#), [7](#). Acredita-se que a sinaptogênese no lobo frontal medial e no hipocampo anterior seja a chave para os efeitos antidepressivos neurotróficos da psilocibina [5](#), [16](#), [17](#). No entanto, limitações inerentes aos modelos de roedores e homologia imperfeita com o receptor 5-HT 2A humano [18](#) limitam a generalização dessas afirmações.

Entender os efeitos dos psicodélicos nas redes cerebrais humanas é essencial para desvendar seus mecanismos terapêuticos. Em humanos, durante a duração de aproximadamente 6 horas de ação, a psilocibina aumenta a sinalização do glutamato e o metabolismo da glicose [19](#), [20](#), [21](#), diminui amplamente o poder dos sinais eletrofisiológicos [22](#), reduz as flutuações hemodinâmicas [23](#) e diminui a segregação entre redes funcionais [24](#). Os impulsionadores dessas mudanças agudas são mal compreendidos, particularmente no subcórtex. Esforços preliminares para identificar mudanças na rede nas semanas após a psilocibina produziram resultados mistos [25](#), [26](#), [27](#). Os efeitos persistentes da psilocibina em circuitos clinicamente relevantes ainda precisam ser caracterizados em humanos.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

O córtex pré-frontal ventromedial e o hipocampo anterior e médio estão funcionalmente conectados à rede de modo padrão (DMN) [28](#), [29](#). O aumento da FC entre o hipocampo e a DMN foi associado a sintomas de depressão [30](#) e a diminuição da FC está associada ao tratamento [31](#), [32](#). Essas regiões ricas em receptores 5-HT 2A [33](#) e de modo padrão associadas à depressão [34](#), [35](#), [36](#) são candidatas para mediar os efeitos antidepressivos neurotróficos dos psicodélicos.

O mapeamento funcional de precisão usa amostragem densa de ressonância magnética funcional repetida (fMRI) [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [41](#) para revelar o curso temporal das mudanças cerebrais específicas do indivíduo, impulsionadas pela intervenção [42](#). Essa abordagem considera a variabilidade interindividual nas redes cerebrais [37](#) e capitaliza a alta estabilidade das redes dentro dos indivíduos do dia a dia [38](#). Usando o mapeamento funcional de precisão, observamos mudanças cerebrais agudas e persistentes específicas do indivíduo após uma única dose alta de psilocibina.

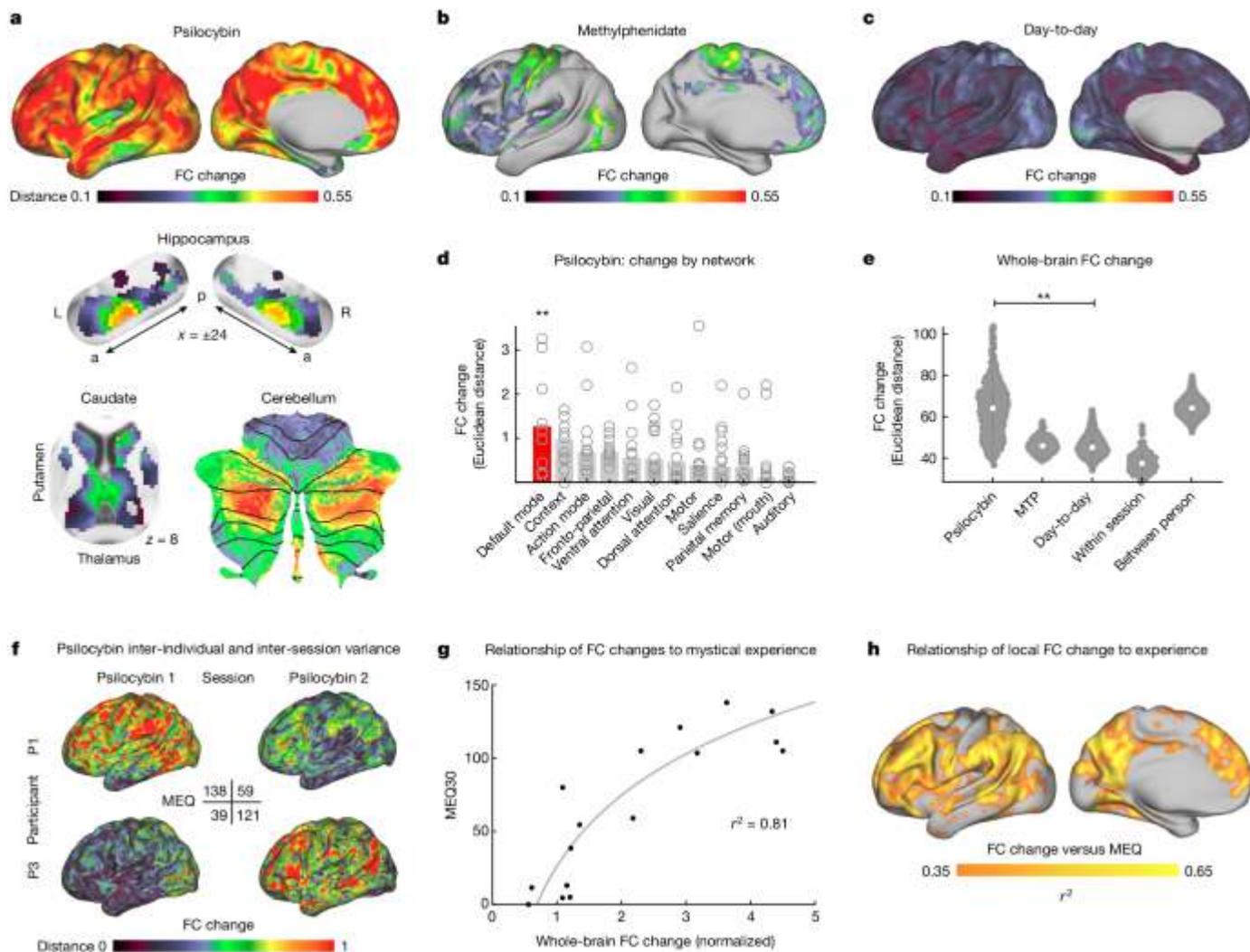
Adultos jovens saudáveis receberam 25 mg de psilocibina e 40 mg de metilfenidato (MTP, nome genérico Ritalina, dose correspondente para efeitos de excitação) com intervalo de 1–2 semanas e foram submetidos a sessões regulares de ressonância magnética (aproximadamente 18 por participante) antes, durante, entre e depois das duas doses do medicamento (Extended Data Fig. [1](#), Supplementary Table [1](#) e Supplementary Video [1](#): métricas de qualidade de dados para 129 visitas totais de ressonância magnética). A amostragem densa pré-medicação familiarizou os participantes com o scanner e estabeleceu a variabilidade da linha de base.

A psilocibina interrompe a conectividade cerebral

A psilocibina causou agudamente mudanças profundas e generalizadas na FC cerebral (Fig. [1a](#)) na maior parte do córtex cerebral ($P < 0,05$ com base no modelo de efeitos mistos lineares bilaterais (LME) e teste de permutação), mas mais proeminente em redes de associação (média de mudança de FC (desvio padrão, sd): córtex de associação 0,44 (0,03), córtex primário 0,36 (0,05)). No subcórtex, as maiores mudanças de FC associadas à psilocibina foram vistas em partes conectadas ao DMN do tálamo, gânglios da base, cerebelo e hipocampo [29](#), [43](#), [44](#) (Fig. [1a](#) e Dados Estendidos Fig. [2](#)). No hipocampo, focos de forte interrupção do FC foram localizados no hipocampo anterior (coordenadas do Instituto Neurológico de Montreal -24, -22, -16 e 24, -18, -16). Outras grandes interrupções do FC foram vistas no tálamo mediodorsal e paraventricular [45](#) e no caudado anteromedial. No cerebelo, as maiores alterações do FC foram vistas nas áreas conectadas ao DMN [44](#) (Fig. [1a](#)).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Fig. 1: Efeitos agudos da psilocibina na organização funcional do cérebro.



A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

A mudança de FC (distância euclidiana) foi calculada em todo o córtex e estruturas subcorticais. Os efeitos da condição do medicamento foram testados com um modelo LME em $n = 6$ participantes amostrados longitudinalmente ao longo de dez sessões com psilocibina e seis sessões com metilfenidato (MTP) (**a** e **b** são limiares em $P < 0,05$ com base no teste de permutação com TFCE; veja mapas estatísticos não limiares na Figura 2 de Dados Estendidos). **a** , Mudança de FC associada à psilocibina, incluindo no subcórtex. a, anterior; p, posterior; L, esquerda; D, direita. **b** , Mudança de FC associada ao MTP. **c** , Variabilidade típica do dia a dia como um controle para as condições do medicamento (não limiar: não incluído no modelo LME). **d** , Mudança média de FC em redes definidas individualmente. Círculos abertos representam participantes individuais. A mudança de FC é maior em DMN do que em outras redes. Modelo nulo baseado em rotação (teste de spin 62 , 97): dez doses de psilocibina, 1.000 permutações, spin P unilateral $< 0,001$, (spin $P > 0,05$ para todas as outras redes). ** $P < 0,001$, não corrigido. **e** , Mudança de FC de todo o cérebro (distância euclidiana da linha de base) para todas as varreduras de repouso em todas as condições. Mudança de FC para MTP, psilocibina e dia a dia são em comparação com a linha de base do mesmo participante. Pontos brancos indicam mediana, linhas verticais indicam quartis. Modelo LME prevendo mudança de FC de todo o cérebro: dez doses de psilocibina (275 observações), estimativa (IC de 95%) = 15,83 (13,50, 18,15), $t(266) = 13,39$, $P = 1,36 \times 10^{-31}$, não corrigido. Para a matriz de distância FC completa com rótulos de sessão, veja Dados Estendidos Fig. 3. **f**, **g** , Comparação das diferenças na mudança de FC com as diferenças em experiências psicodélicas. **f** , Mapas de mudança de FC individuais e pontuações MEQ30 para dois exemplares (veja Dados Estendidos Fig. 4 para todas as sessões de drogas). **g** , A relação entre a mudança de FC de todo o cérebro e a classificação de experiência mística é plotada para todas as sessões de drogas (psilocibina e MTP). O modelo LME demonstrou uma relação significativa: 16 doses de drogas (dez psilocibina, seis MTP), estimativa (IC de 95%) = 69,78 (50,15, 89,41), $t(13) = 7,68$, $P = 3,5 \times 10^{-6}$, não corrigido. **h** , A relação entre a mudança de FC e MEQ30 (r^2) é mapeada na superfície cortical.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Em comparação, as alterações de FC associadas a MTP foram localizadas em sistemas sensório-motores (Fig. [1b](#) e Dados Estendidos Fig. [2](#)) e paralelas ao mapa de variabilidade do dia a dia (Fig. [1c](#)) provavelmente devido a efeitos de excitação [39](#). A alteração de FC associada à psilocibina foi maior no DMN (Fig. [1d](#) e Fig. Suplementar [1](#); [média em todas as sessões de psilocibina; teste de spin, 1.000 permutações](#), spin P unilateral $< 0,001$; spin $P > 0,05$ para todas as outras redes). No entanto, a alteração de FC associada a MTP foi maior em redes motoras e de ação (spin $P = 0,002$; spin $P > 0,05$ para todas as outras redes; Fig. Suplementar [1b](#)).

Apesar de MTP e psilocibina causarem aumentos semelhantes na frequência cardíaca (Fig. Suplementar [2](#)), os efeitos da psilocibina na FC foram mais de três vezes maiores do que os efeitos de MTP (Fig. [1e](#); teste t bilateral post hoc; $P = 3,6 \times 10^{-6}$, não corrigido). Os efeitos da psilocibina também ofuscaram aqueles de outras condições de controle (Fig. [1e](#); mudança diária (normalizada) 1; tarefa 1.22, MTP 1.10, movimento alto da cabeça 1.29, psilocibina 3.52, entre pessoas 3.53; Dados Estendidos Fig. [3](#); esses efeitos foram robustos às escolhas de pré-processamento: Figs. Suplementares [3](#) e [4](#)). Para colocar os efeitos da psilocibina em perspectiva, ajuda considerar que as mudanças médias na organização cerebral causadas pela droga foram tão grandes quanto as diferenças na organização cerebral entre pessoas diferentes (Fig. [1e](#)).

A experiência psicodélica

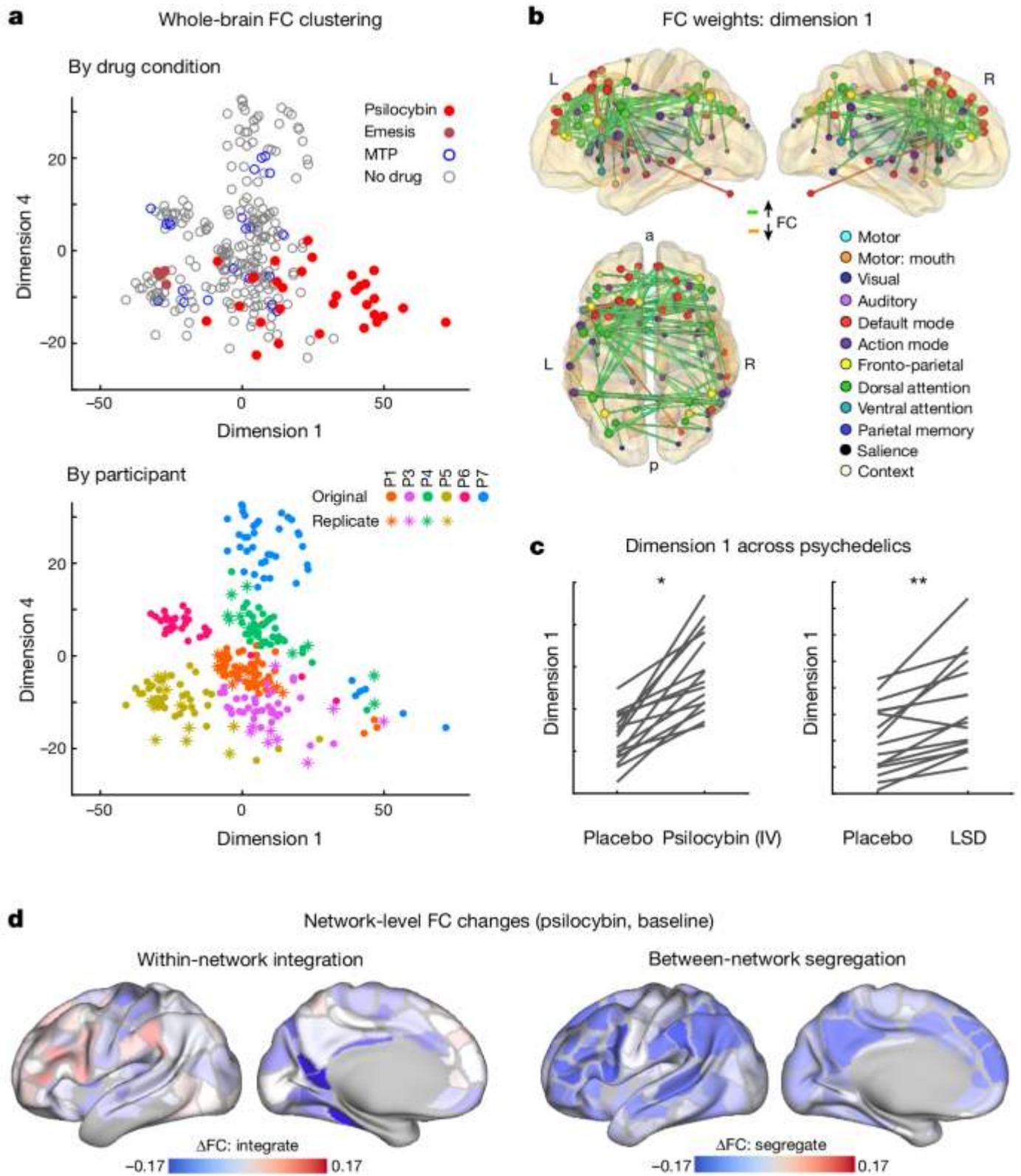
A grande quantidade de dados coletados por participante, sob o modelo de imagem específico individual, nos permitiu ir além das análises de grupo e comparar a experiência psicodélica subjetiva (questionário de experiência mística de 30 itens, MEQ30) [46](#) com dados de função cerebral sessão por sessão (Fig. [1f](#)). O MEQ30 é um instrumento de autoavaliação usado para medir a intensidade e a qualidade de experiências místicas, incluindo sentimentos de conexão, transcendência de tempo e espaço e uma sensação de admiração, com uma pontuação máxima de 150 (ref. [46](#)). Entre sessões de psilocibina e participantes, a mudança de FC foi rastreada com a intensidade da experiência subjetiva (Fig. [1f](#) e Dados Estendidos Fig. [4](#)). Correlacionar a mudança de FC do cérebro inteiro (eixo x) com as pontuações do MEQ30 (eixo y) para todas as sessões de drogas (Fig. [1g](#)) revelou um $r^2 = 0,81$ (modelo LME prevendo pontuação do MEQ30: efeito da mudança de FC, $t(13) = 7,68$; $P = 3,5 \times 10^{-6}$, não corrigido). O movimento da cabeça não foi significativamente correlacionado com as pontuações do MEQ30 (efeito do deslocamento do quadro, $t(13) = -1,26$, $P = 0,23$, não corrigido). Projetar a relação entre a experiência mística de alguém e a mudança de FC correspondente no cérebro (Fig. [1h](#), vértice a vértice) mostrou que ela é conduzida pelo córtex de associação, poupando relativamente as regiões motoras e sensoriais primárias. Das quatro dimensões do MEQ30 (mística, humor positivo, transcendência de tempo e espaço e inefabilidade), a que mais se correlacionou com a mudança cerebral foi a transcendência (por exemplo, "perda do seu senso usual de tempo ou espaço", $r^2 = 0,86$, Figura Suplementar [5](#)), no entanto, todas as dimensões foram altamente correlacionadas ($r > 0,8$). A amostragem repetida nos permitiu determinar que a variabilidade interindividual nos efeitos da psilocibina no cérebro estava mais provavelmente relacionada a diferenças nos efeitos da droga do que ao erro de medição (teste de razão de verossimilhança da resposta específica do participante à psilocibina, $P = 0,00245$, não corrigido) [47](#), [48](#).

A dimensão psicodélica

Para examinar as dimensões latentes das mudanças na rede cerebral, realizamos escalonamento multidimensional (MDS) nas matrizes FC parceladas de cada varredura de fMRI [38](#). O MDS é cego para rótulos de sessão (por exemplo, droga, participante). No entanto, a dimensão 1, que explicou a maior quantidade de variabilidade, separou a psilocibina de outras varreduras (Fig. [2a](#)), exceto uma sessão durante a qual o participante (P5R) teve êmese 30 minutos após tomar psilocibina (pontos vermelhos escuros à esquerda da Fig. [2a](#)). A pontuação mais alta na dimensão 1 associada à psilocibina correspondeu à segregação reduzida entre a DMN e outras redes (fronto-parietal [49](#), atenção dorsal [50](#), saliência [51](#) e modo de ação [52](#), [53](#)) que são tipicamente anticorrelacionadas com ela [54](#) (Fig. [2b](#) e Dados Estendidos Fig. [5](#)). Para determinar se isso reflete um efeito comum da psilocibina que se generaliza entre conjuntos de dados e psicodélicos, calculamos pontuações de dimensão 1 para conjuntos de dados existentes de participantes que receberam psilocibina intravenosa (iv) [55](#) e dietilamida do ácido lisérgico (LSD) [56](#). O tratamento psicodélico aumentou a dimensão 1 em quase todos os participantes nos conjuntos de dados de psilocibina e LSD (Fig. [2c](#)), sugerindo que esse é um efeito comum entre drogas psicodélicas e indivíduos.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Fig. 2: Agrupamento baseado em dados da variabilidade da rede cerebral.



A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

O MDS cego aos rótulos da sessão foi usado para avaliar as alterações cerebrais em todas as condições. **a**, Nos gráficos de dispersão, cada ponto representa o FC do cérebro inteiro de uma única varredura de 15 minutos, plotada em um espaço multidimensional com base na similaridade entre as varreduras. As dimensões 1 e 4 mostraram fortes efeitos da psilocibina. A parte superior mostra varreduras codificadas com base na condição medicamentosa. Vermelho escuro denota que o participante teve um episódio de êmese logo após tomar psilocibina. A parte inferior mostra varreduras coloridas com base na identidade do participante. A dimensão 1 separa a psilocibina de varreduras sem drogas e MTP na maioria dos casos. Veja a Figura 5 de Dados Estendidos para as matrizes de peso das dimensões 1–4. **b**, Visualização dos pesos da dimensão 1. O 1% superior das bordas (conexões) é projetado no cérebro (verde indica conexões que são aumentadas pela psilocibina). As conexões cerebelares são incluídas, embora a estrutura não seja mostrada. **c**, Reanálise da dimensão 1 em conjuntos de dados existentes com psilocibina intravenosa (esquerda, ref. 55, teste *t* pareado bilateral de mudança na pontuação da dimensão 1, $n = 9$, $t(8) = 2,97$, $P = 0,0177$, não corrigido) e LSD (direita, ref. 56, teste *t* pareado bilateral: $n = 16$, $t(15) = 4,58$, $P = 3,63 \times 10^{-4}$, não corrigido). $P < 0,05$, * $P < 0,001$, não corrigido. **d**, Efeitos médios da psilocibina na FC da rede, mostrados separadamente para integração dentro da rede (esquerda) e entre segregação de rede (direita). Para integração de rede (esquerda), o azul indica uma perda de FC (correlações) entre regiões dentro da mesma rede. Para segregação de rede (direita), o azul indica uma perda de FC (anticorrelações) para todas as outras regiões em diferentes redes; veja Extended Data Fig. 6 para uma matriz de correlação completa. A dissolução da organização funcional do cérebro corresponde à integração diminuída dentro da rede e à segregação diminuída entre redes.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

A subtração da FC média (psilocibina menos linha de base) revelou um padrão de mudança de FC semelhante à dimensão 1 (Fig. [2d](#) e Dados Estendidos Figs. [5](#) e [6](#)). Consistente com estudos anteriores sobre psicodélicos [24](#), a psilocibina aumentou a FC entre redes (particularmente fronto-parietal, modo padrão e atenção dorsal), enquanto a FC dentro das redes foi relativamente menos afetada. Um padrão semelhante de perda de segregação entre redes cerebrais é produzido por óxido nítrico e cetamina [57](#), sugerindo que a dimensão psicodélica observada aqui pode se generalizar para drogas dissociativas do tipo psicodélico.

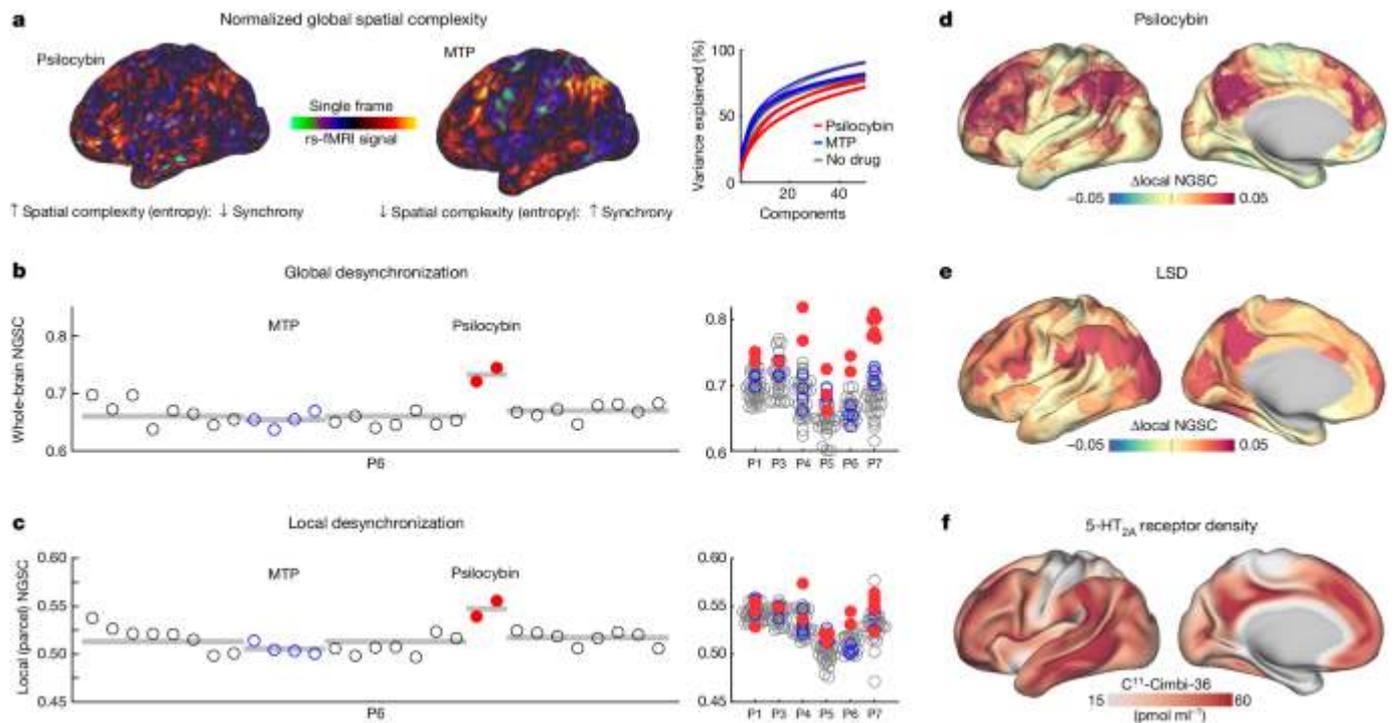
Em comparação, o MTP diminuiu o FC dentro da rede nas regiões sensorial, motora e auditiva (Dados Estendidos Fig. [6](#)), consistente com relatórios anteriores [58](#) e semelhante aos efeitos da cafeína [39](#). Para verificar se as observações em nossa amostra ($n = 6$) eram generalizáveis, comparamos os efeitos estimulantes em nosso estudo com aqueles no Estudo de Desenvolvimento Cognitivo do Cérebro Adolescente (ABCD) [59](#) ($n = 487$ tomando estimulantes). O efeito do uso de estimulantes no ABCD foi consistente com as mudanças de FC associadas ao MTP em nosso conjunto de dados (Dados Estendidos Fig. [6](#)).

A dessincronização explica a mudança de FC

Estudos de gravação multi-unidade sugerem que o agonismo dos receptores 5-HT_{2A} por psicodélicos dessincroniza populações de neurônios que tipicamente coativam [60](#). Propusemos que esse fenômeno, observado em uma escala espacial maior, pode ser responsável pela mudança de FC associada à psilocibina (Fig. [1](#)). Observamos que a estrutura espacial tipicamente estável das flutuações de fMRI em repouso foi interrompida e dessincronizada pela psilocibina (Vídeos Suplementares [2](#) – [7](#): cursos de tempo de atividade cerebral durante sessões de drogas para cada participante). Portanto, quantificamos a sincronia do sinal cerebral usando a complexidade espacial global normalizada (NGSC): uma medida de entropia espacial que é independente do número de sinais [61](#). A NGSC calcula a variância cumulativa explicada por padrões espaço-temporais subsequentes (Fig. [3a](#)). O menor valor de NGSC (0) significa que o curso de tempo para cada vértice e/ou voxel é idêntico. O maior valor de NGSC (igual a um) significa que o curso temporal para cada vértice e/ou voxel é independente, indicando dessincronização máxima (ou entropia espacial).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Fig. 3: Dessincronização espacial da atividade cortical durante a psilocibina.



A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

a, NGSC captura a complexidade dos padrões de atividade cerebral. É derivado do número de componentes principais espaciais necessários para explicar a estrutura subjacente. Maior entropia é igual a atividade dessincronizada. À direita está a variância explicada pelos componentes principais subsequentes para psilocibina em vermelho, MTP em azul e nenhuma droga em cinza para P6. **b**, Entropia do cérebro inteiro (NGSC) é mostrada para cada varredura de fMRI para um único participante (P6). À direita, aumentos durante a psilocibina estavam presentes em todos os participantes. Os tamanhos das amostras são fornecidos na Tabela Suplementar [1](#). Barras cinzas indicam médias de condições. **c**, Entropia de parcela (calculada em parcelas específicas individuais) dentro de áreas cerebrais funcionais mostra aumentos semelhantes conduzidos por psilocibina como entropia do cérebro inteiro. **d**, Entropia espacial associada à psilocibina (parcelas específicas individuais, com média entre os participantes) é visualizada na superfície cortical. Aumentos associados à psilocibina na entropia foram maiores no córtex de associação. **e**, os aumentos associados ao LSD na entropia espacial foram semelhantes aos induzidos pela psilocibina (usando dados da ref. [56](#)). **f**, os aumentos corresponderam espacialmente à densidade do receptor 5-HT_{2A} [33](#). Em **b – d**, $n = 6$ participantes, 272 observações (varreduras). Para **e**, $n = 16$ participantes.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

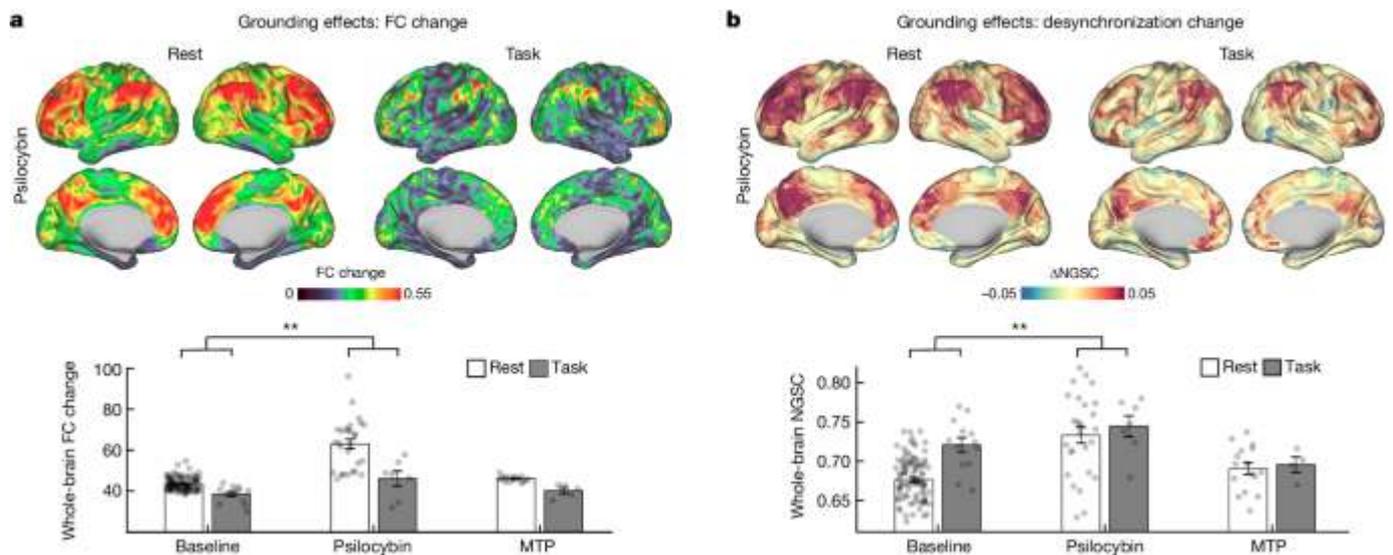
A psilocibina aumentou significativamente o NGSC agudamente com os valores retornando à linha de base pré-fármaco na sessão seguinte (Fig. [3b,c](#)). O aumento no NGSC foi observado no nível do cérebro inteiro (Fig. [3b](#); modelo LME, estimativa (intervalo de confiança (IC) de 95%) = 0,0510 (0,0343, 0,0676), $t(265) = 6,8$, $P = 2,0 \times 10^{-6}$, não corrigido) e correlacionado com a experiência subjetiva (MEQ30: Dados Estendidos Fig. [7](#); $r = 0,80$, $P = 3,52 \times 10^{-4}$, não corrigido, após remoção de outlier único), enquanto as variáveis incômodas não. O aumento do NGSC também foi observado para áreas cerebrais definidas individualmente [62](#) (Fig. [3c](#); modelo LME, estimativa (IC 95%) = 0,0149 (0,0071, 0,0228), $t(265) = 3,74$, $P = 2,30 \times 10^{-4}$, não corrigido), com os maiores aumentos no córtex de associação e alterações mínimas no córtex primário (Fig. [3d](#)). Dessincronização global e local replicada em um conjunto de dados de LSD [56](#) (Fig. [3e](#)) e a distribuição desses efeitos correlacionada com a densidade do receptor 5-HT 2A (Fig. [3f](#); correlação bivariada NGSC psilocibina para ligação de Cimbi-36, $r = 0,39$, $P = 1,9 \times 10^{-13}$; NGSC LSD para ligação de Cimbi-36, $r = 0,32$, $P = 4,5 \times 10^{-9}$, não corrigido) [33](#), [63](#).

O envolvimento com as tarefas reduz a dessincronização

Para investigar como as mudanças cerebrais induzidas pela psilocibina são influenciadas pelos estados da tarefa, os participantes foram solicitados a completar uma tarefa simples de correspondência auditiva-visual no scanner ([Métodos](#), tarefa de fMRI perceptual). Os participantes realizaram essa tarefa com mais de 80% de precisão durante as sessões de drogas (Dados Estendidos Fig. [8a-c](#)). O envolvimento na tarefa diminuiu significativamente a magnitude da interrupção e dessincronização da rede associada à psilocibina (Fig. [4](#); interação do modelo LME de tarefa \times psilocibina: mudança de FC $P = 5,49 \times 10^{-5}$, NGSC $P = 4,82 \times 10^{-8}$, não corrigido). Esses resultados foram robustos aos efeitos da ordem de varredura (Fig. [6](#) Suplementar) e à regressão das respostas evocadas (Fig. [7](#) Suplementar).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Fig. 4: Efeitos do desempenho da tarefa perceptiva na mudança e dessincronização da FC associada à psilocibina.



a, Mudança de FC associada à psilocibina em exames de repouso (esquerda) e de exames de tarefa (direita). **b**, Mudança regional de NGSC (psilocibina menos linha de base) em exames de repouso (esquerda) e de exames de tarefa (direita). Os gráficos de barras na parte inferior indicam a mudança correspondente de FC do cérebro inteiro (**a**) e os valores de NGSC do cérebro inteiro (**b**) durante o repouso e a tarefa para as condições de linha de base e de droga. Os modelos LME indicaram uma interação de tarefa × psilocibina na mudança de FC ($n = 7$ com dados de tarefa sobre psilocibina, estimativa (IC de 95%) = $-6,48$ ($-9,59, -3,37$), $t(265) = -6,48$, $P = 5,49 \times 10^{-5}$, não corrigido) e uma interação de tarefa × psilocibina em NGSC ($n = 7$ com dados de tarefa sobre psilocibina, estimativa (IC de 95%) = $-0,042$ ($-0,056, -0,027$), $t(265) = -5,62$, $P = 4,82 \times 10^{-8}$, não corrigido). As barras indicam média e as barras de erro indicam sem. ****** $P < 0,001$, não corrigido.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

A redução das mudanças cerebrais induzidas pela psilocibina durante o desempenho da tarefa parece ser paralela ao princípio psicológico de "aterramento": direcionar a atenção externamente como um meio de aliviar pensamentos ou emoções intensas ou angustiantes. Técnicas de aterramento são comumente usadas em psicoterapia associada a psicodélicos para diminuir os efeitos avassaladores ou angustiantes da psilocibina [64](#). Reduções relacionadas à tarefa na dessincronização da rede fornecem fortes evidências para efeitos dependentes do contexto da psilocibina na atividade cerebral e FC [65](#) e preenchem uma lacuna importante entre estudos pré-clínicos de dependência de contexto [66](#), [67](#) e observações clínicas [68](#).

Estudos clássicos com animais documentaram que os psicodélicos reduzem as respostas do trato óptico à estimulação fótica da retina, reduzindo indiretamente a ativação do córtex visual [69](#), [70](#). Nós replicamos esses efeitos documentando respostas reduzidas evocadas por tarefas no córtex visual primário (Dados Estendidos Fig. [8d-g](#)). Para avaliar se a psilocibina afeta a magnitude das respostas hemodinâmicas em outros lugares, nós analisamos as respostas evocadas durante a tarefa perceptual em outras regiões de interesse relacionadas à tarefa (Dados Estendidos Fig. [8f,g](#)). Mas as magnitudes de outras respostas evocadas não foram significativamente alteradas pela psilocibina (análise de variância bidirecional da droga e do participante; efeito da droga: V1 esquerdo $P = 0,03$, V1 direito $P = 0,02$, todos os outros $P > 0,1$, não corrigido).

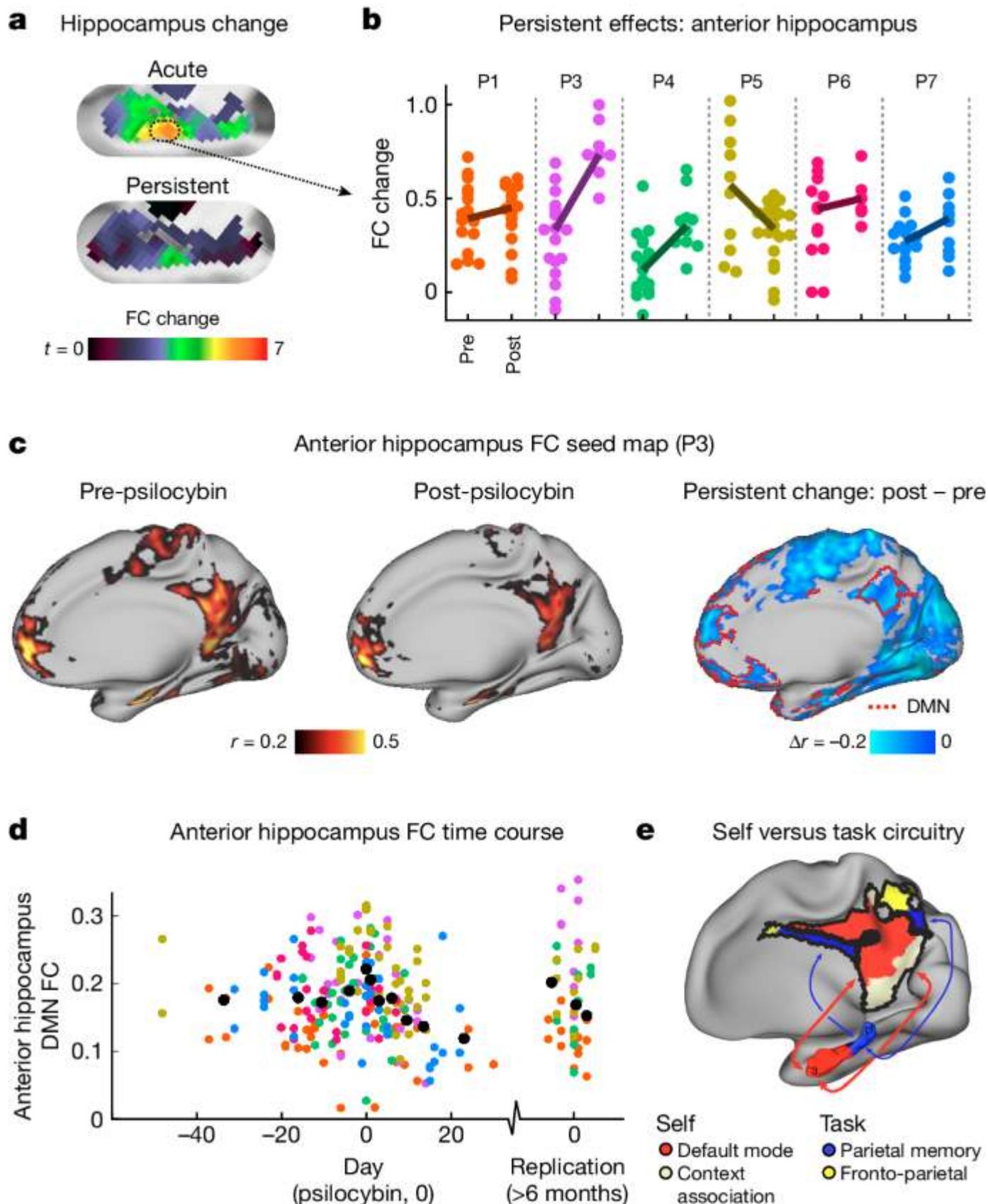
Diminuição persistente da FC hipocampal

Para avaliar se os efeitos neurotróficos e psicológicos persistentes dos psicodélicos podem estar associados a mudanças persistentes na FC após a psilocibina, comparamos as mudanças na FC de 1 a 21 dias após a psilocibina com as pré-psilocibina. As pontuações de mudança na FC do cérebro inteiro foram pequenas (mudança normalizada na FC (intervalo) de 1,05 (0,94, 1,27)), indicando que a estrutura de rede do cérebro havia retornado principalmente à linha de base (Extended Data Fig. [2](#)).

Conectividade córtico-hipocampal atípica foi associada a sintomas afetivos [30](#) e neurogênese do hipocampo é observada após psilocibina [6](#). Além disso, diminuições agudas no glutamato hipocampal após psilocibina se correlacionam com diminuição da conectividade DMN e dissolução do ego [21](#). Assim, investigamos se a mesma região do hipocampo anterior que mostrou forte mudança aguda de FC também mostrou mudança persistente de FC. Observamos mudança significativa de FC no período de 3 semanas pós-droga (Fig. [5a,b](#); mudança média de LME 0,095, P pré- pós-psilocibina = 0,0033, não corrigido). Nenhuma diferença persistente de FC foi observada pós-MTP ([Métodos](#), seção 'Análise de efeitos persistentes'; LME 'mudança de FC' IC de 90% (-0,056, 0,080); equivalência $\delta = \pm 0,086$, P pré- pós-MTP = 0,77).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Fig. 5: Efeitos persistentes da psilocibina na FC hipocampal-cortical.



A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

a, Mapas de mudança de FC do hipocampo (hipocampo esquerdo; mapas t sem limiar, como na Figura 2 de Dados Estendidos). A mudança aguda de FC da psilocibina é mostrada na parte superior e a mudança persistente de FC (3 semanas após a psilocibina) na parte inferior. **b**, Cada ponto representa a pontuação de mudança de FC para o hipocampo anterior para uma única varredura antes (esquerda) e depois (direita) da psilocibina para cada participante (colorido como na Figura 2). Os participantes mostraram um aumento pós-psilocibina na mudança de FC no hipocampo anterior (modelo LME, pré versus pós-psilocibina; $n = 6$ participantes, 186 observações, estimativa (IC de 95%) = 0,095 (0,032, 0,168), $t(182) = 2,97$, $P = 0,0033$, não corrigido). **c**, Conectividade de uma semente do hipocampo anterior (coordenadas do Instituto Neurológico de Montreal -24, -22, -16 e 24, -18, -16) pré-psilocibina (esquerda), pós-psilocibina (meio) e mudança persistente (pós- menos pré-) para um participante exemplar (P3). A borda vermelha no cérebro mais à direita delinea o DMN específico do indivíduo. Uma diminuição no FC hipocampal com componentes parietais e frontais do DMN é vista. **d**, Curso temporal do hipocampo anterior menos DMN para todos os participantes e exames (cores dos participantes como em **b**). Uma média móvel é mostrada em preto. **e**, Esquema dos circuitos hipocampo-corticais, reproduzido da ref. 29, [CC BY 4.0](#).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

A FC entre o hipocampo anterior e o DMN diminuiu após a psilocibina (Fig. [5c,d](#)). A visualização do curso do tempo, após alinhá-los de forma que a dose de psilocibina fosse o dia 0, sugere que a conectividade é reduzida por 3 semanas após uma única dose de psilocibina (Fig. [5d](#); média da FC do AntHip-DMN (IC de 95%): pré-psilocibina foi de 0,180 (0,169, 0,192); pós-psilocibina foi de 0,163 (0,150, 0,176)). Os valores da FC do AntHip-DMN retornaram à linha de base pré-psilocibina na visita de replicação 6 a 12 meses depois, no entanto, a amostra de replicação menor ($n = 4$ com uma visita pré-psilocibina cada) não foi estatisticamente poderosa para detectar pequenas alterações. Esta observação é convincente, pois se localizou no hipocampo anterior, uma região do cérebro que mostra sinaptogênese substancial após a psilocibina [6](#). A redução da FC hipocampal-cortical pode refletir o aumento da plasticidade dos circuitos hipocampais auto-orientados [31](#) (Fig. [5e](#)).

Dos efeitos psicodélicos em micro a macroescala

Acredita-se que os padrões sincronizados de coflutuações durante o estado de repouso refletem a tarefa perpétua do cérebro de modelar a realidade [71](#). Segue-se que a estabilidade da organização da rede funcional ao longo do dia, tarefa, MTP e níveis de excitação (mas não entre indivíduos), reflete a estabilidade subjetiva da consciência desperta. Em contraste, as mudanças muito maiores induzidas pela psilocibina se encaixam nos relatos subjetivos dos participantes de uma mudança radical na consciência. A grande magnitude dos efeitos da psilocibina, em comparação com os efeitos do MTP, sugere que as mudanças observadas não são meramente devidas ao aumento da excitação ou efeitos não específicos da estimulação monoaminérgica [72](#).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Nossa observação de que os psicodélicos dessincronizam a atividade cerebral regional e globalmente fornece uma ponte entre descobertas anteriores nas escalas micro e macro da neurociência. Estudos de gravação multiunidade sugerem que o agonismo dos receptores 5-HT_{2A} pelos psicodélicos não aumenta ou diminui uniformemente o disparo de neurônios piramidais, mas serve para dessincronizar pares ou populações de neurônios que coativam sob condições típicas [60](#). Enquanto isso, estudos anteriores de fMRI em repouso relataram uma série de mudanças agudas após a ingestão de psilocibina [55](#), [63](#), ayahuasca [73](#) e LSD [56](#), [74](#), que convergem amplamente para uma perda de conectividade de rede e um aumento na integração global [24](#), [75](#). A interrupção da atividade sincronizada em várias escalas pode explicar a observação paradoxal de que os psicodélicos produzem um aumento na atividade metabólica [19](#), [20](#), uma diminuição no poder das flutuações locais [22](#), [76](#) e uma perda da estrutura de rede segregada do cérebro [23](#), [56](#). Essa dessincronização da atividade neural foi descrita como um aumento na entropia ou aleatoriedade da atividade cerebral no estado psicodélico [77](#), [78](#). Nossos resultados apoiam a hipótese de que essas mudanças sustentam as mudanças cognitivas e perceptivas associadas aos psicodélicos.

A dessincronia pode impulsionar mudanças persistentes

O afastamento dramático dos padrões típicos sincronizados de coatividade pode ser a chave para entender os efeitos agudos da psilocibina e também seus efeitos neurotróficos persistentes. Mudanças na atividade de repouso estão ligadas a mudanças na sinalização dependente de glutamato durante a exposição à psilocibina [21](#), [79](#), [80](#). Esse fenômeno, compartilhado pela cetamina e pelos psicodélicos, envolve mecanismos de plasticidade homeostática [81](#), [82](#), uma resposta neurobiológica a grandes desvios nos padrões típicos de atividade de rede [83](#), [84](#), [85](#). Essa resposta à novidade inclui rápida regulação positiva na expressão de *BDNF*, *M TOR*, *E EF2* e outros genes precoces imediatos relacionados à plasticidade [8](#), [80](#), que são considerados como tendo um papel fundamental na resposta antidepressiva [86](#). De acordo com essa noção, a psilocibina produziu as maiores alterações no DMN, frequentemente associado a transtornos neuropsiquiátricos [34](#), [35](#), [87](#), [88](#), [89](#), [90](#), [91](#), e em uma região do hipocampo anterior e médio associada ao eu [29](#), [92](#) e ao momento presente [93](#).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Os psicodélicos induzem rapidamente a sinaptogênese no hipocampo e no córtex, efeitos que parecem ser necessários para efeitos rápidos semelhantes aos antidepressivos em modelos animais [7](#), [17](#). No entanto, entender os fundamentos dos efeitos comportamentais dos psicodélicos requer estudos em humanos. Avanços no mapeamento funcional de precisão [37](#), [94](#), [95](#) e na caracterização em nível individual nos permitiram identificar a dessincronização de sinais de fMRI em estado de repouso, conectar essas mudanças com efeitos psicodélicos subjetivos e localizar essas mudanças em circuitos relevantes para a depressão (DMN, hipocampo). Essas análises dependem da caracterização precisa da organização cerebral basal de um indivíduo (por exemplo, definição individual de áreas cerebrais, redes e variabilidade diária) para entender como essa organização é alterada por uma intervenção. Este estudo de mecanismo de medicamento de precisão foi conduzido em voluntários não deprimidos. A verificação do mecanismo antidepressivo proposto da psilocibina exigirá estudos de pacientes de precisão. Novos métodos para medir marcadores neurotróficos no cérebro humano [96](#) fornecerão um elo crítico entre observações mecanicistas nos níveis celular, de redes cerebrais e psicológico.

Métodos

Aprovações e registros regulatórios

Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes de acordo com a Declaração de Helsinque e procedimentos estabelecidos pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Washington em Saint Louis. Todos os participantes foram compensados por seu tempo. Todos os aspectos deste estudo foram aprovados pelo Conselho de Revisão Interna da Escola de Medicina da Universidade de Washington (WUSOM), pelo Escritório de Proteção à Pesquisa Humana da Universidade de Washington (WU HRPO), pela Administração Federal de Medicamentos (IND n.º 202002165) e pela Agência de Repressão às Drogas do Missouri (DEA) sob uma licença de pesquisa federal DEA cronograma 1 e registrada com o identificador [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04501653) NCT04501653. A psilocibina foi fornecida pelo Usona Institute por meio da Almac Clinical Services.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Design de estudo

Adultos jovens saudáveis ($n = 7$, 18–45 anos) foram inscritos entre abril de 2021 e março de 2023 em um estudo randomizado de mapeamento cerebral funcional de precisão cruzado na Washington University em Saint Louis (consulte [Métodos Suplementares](#) para critérios de inclusão e exclusão). O objetivo do estudo foi avaliar diferenças na conectômica em nível individual antes, durante e após a exposição à psilocibina. Os participantes foram submetidos a exames de imagem durante as sessões de medicamentos (com ressonância magnética começando 1 h após a ingestão do medicamento) com 25 mg de psilocibina ou 40 mg de MTP, bem como sessões de imagem sem medicamentos. As categorias de condições medicamentosas foram (1) linha de base, (2) medicamento 1 (MTP ou psilocibina), (3) entre, (4) medicamento 2 e (5) após. A alocação aleatória foi conduzida usando REDCap e gerada por membros da equipe que prepararam materiais de estudo incluindo medicamento ou placebo, mas, de outra forma, não tiveram contato com os participantes. Um mínimo de três sessões de imagem sem medicamentos foram concluídas durante cada janela sem medicamentos: linha de base, entre e após as sessões com medicamentos. O número de sessões de ressonância magnética sem drogas dependia da disponibilidade do participante, do scanner e da equipe de suporte do scanner. As sessões de imagem do dia da dosagem foram conduzidas 60–180 min após a administração do medicamento durante o pico de concentração sanguínea [98](#). Um participante (P2) não conseguiu tolerar fMRI enquanto estava tomando psilocibina e teve problemas para ficar acordado em várias visitas de fMRI após a psilocibina e, portanto, foi excluído da análise (exceto para métricas de qualidade de dados na Figura [1](#) de Dados Estendidos).

O MTP foi selecionado como condição de controle ativo para simular os efeitos cardiovasculares e a excitação fisiológica (ou seja, controlar os efeitos dopaminérgicos) associados à psilocibina [99](#). O Usona Institute, uma organização de pesquisa médica sem fins lucrativos dos EUA, forneceu boas práticas de fabricação para a psilocibina.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

As sessões de medicamentos foram facilitadas por dois pesquisadores clínicos que concluíram um programa de treinamento de facilitadores presencial ou online aprovado, fornecido pelo Usona Institute, como parte do estudo de fase 2 (identificador NCT03866174 do [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). O papel dos facilitadores do estudo era construir uma aliança terapêutica com o participante durante todo o estudo, prepará-lo para seus dias de dosagem de medicamentos e observar e manter a segurança do participante durante as visitas do dia de dosagem [64](#). A dupla consistia em um clínico experiente (facilitador clínico líder) e um estagiário (cofacilitador).

A medida de desfecho primário predefinida foi o mapeamento funcional de precisão (várias visitas, varreduras muito longas para produzir conectomas individuais) examinando os efeitos da psilocibina nas redes cerebrais corticais e córtico-subcorticais que poderiam explicar seus efeitos comportamentais rápidos e sustentados. As medidas de desfecho secundário predefinidas incluíram (1) avaliação da resposta hemodinâmica para avaliar como o agonismo do receptor 5-HT 2A por psicodélicos pode alterar o acoplamento neurovascular, (2) avaliação dos efeitos psicológicos agudos da psilocibina usando a pontuação MEQ30 ([Métodos Suplementares](#)) e (3) avaliação da mudança de personalidade usando o Modelo Internacional de Itens de Personalidade - Cinco Fatores [100](#). Mudanças na frequência cardíaca e na frequência respiratória durante a psilocibina e o placebo foram posteriormente adicionadas como medidas de desfecho secundário e a mudança de personalidade foi abandonada porque estava claro que não teríamos poder para detectar a mudança de personalidade.

Protocolo de replicação

Os participantes foram convidados a retornar de 6 a 12 meses após a conclusão do estudo cruzado inicial para um protocolo de replicação. Isso incluiu 1 a 2 fMRIs de base, uma sessão de psilocibina (idêntica à sessão inicial, exceto pela falta de cegamento) e 1 a 2 sessões 'after' dentro de 4 dias da dose.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Participantes

Adultos saudáveis com idade entre 18 e 45 anos foram recrutados por meio de anúncios em todo o campus e indicação de colegas. Os participantes ($n = 7$) foram inscritos de março de 2021 a maio de 2023. Os participantes deveriam ter tido pelo menos uma exposição psicodélica anterior na vida (por exemplo, psilocibina, mescalina, ayahuasca, LSD), mas nenhuma exposição psicodélica nos últimos 6 meses. Indivíduos com doenças psiquiátricas (depressão, psicose ou dependência) com base no DSM-5 foram excluídos. Os detalhes demográficos e de resumo de dados são fornecidos na Tabela Suplementar [1](#). Um dos autores (NUFD) foi um participante do estudo.

Ressonância magnética

Os participantes foram escaneados aproximadamente a cada dois dias ao longo do experimento (Extended Data Fig. [1](#)). A imagem foi realizada em um horário consistente do dia para minimizar os efeitos diurnos no FC [101](#). A neuroimagem foi realizada em um scanner Siemens Prisma (Siemens) nos laboratórios de neuroimagem do Washington University Medical Center.

Varreduras estruturais (T1w e T2w) foram adquiridas para cada participante em resolução isotrópica de 0,9 mm, com correção de movimento em tempo real. Varreduras estruturais de diferentes sessões foram calculadas em média para fins de segmentação Freesurfer e registros de atlas não lineares.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Para capturar imagens de alta resolução do sinal dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD), usamos uma sequência de imagens ecoplanares 102 com voxels isotrópicos de 2 mm, multibanda 6, multieco 5 (tempos para ecoar: 14,20, 38,93, 63,66, 88,39, 113,12 ms) 103 , tempo de repetição ou relaxamento: 1.761 ms, ângulo de inclinação de 68° e aceleração no plano 104 (IPAT ou grappa) de 2. Esta sequência adquiriu 72 fatias axiais (cobertura de 144 mm). Cada varredura em repouso incluiu 510 quadros (com duração de 15 min, 49 s), bem como três quadros no final usados para fornecer estimativa de ruído eletrônico.

Cada sessão incluiu duas varreduras de fMRI em estado de repouso (rs-fMRI) de 15 minutos, durante as quais os participantes foram instruídos a ficar parados e olhar para uma mira de fixação branca apresentada em um fundo preto. O movimento da cabeça foi rastreado em tempo real usando o software Framewise Integrated Real-time MRI Monitoring (FIRMM) 105 . Uma câmera de rastreamento ocular (EyeLink) foi usada para monitorar a sonolência dos participantes.

Tarefa de fMRI perceptual (correspondente)

Os participantes também completaram uma tarefa de fMRI relacionada a eventos previamente validada. Esta foi uma tarefa de correspondência auditivo-visual supralimiar na qual os participantes foram apresentados a uma imagem visual naturalista (duração de 500 ms) e uma frase falada em inglês coincidente, e foram solicitados a responder com um toque de botão para indicar se a imagem e a frase eram "congruentes" (por exemplo, uma imagem de uma praia e a palavra falada "praia") ou "incongruentes". Tanto a precisão quanto o tempo de resposta dos toques de botão foram registrados. Cada teste foi seguido por um intervalo interestímulo jittered otimizado para designs relacionados a eventos. Em um subconjunto de sessões de imagem, duas varreduras de fMRI de tarefa foram concluídas após as duas varreduras em repouso. As varreduras de fMRI de tarefa usaram a mesma sequência usada em fMRI de repouso, incluíram 48 testes (24 congruentes, 24 incongruentes) e duraram um total de 410 s. Nas análises, quadros de alto movimento foram censurados 106 e as duas varreduras de tarefa foram concatenadas para corresponder melhor ao comprimento das varreduras rs-fMRI. Observe que a ordem do estímulo nos dois testes não variou entre as sessões. A ordem das varreduras de repouso e tarefa não foi contrabalançada entre as sessões para evitar preocupações de que as varreduras de tarefa possam influenciar as varreduras de repouso subsequentes.

Processamento de fMRI em repouso e definição de rede em estado de repouso

Os dados de fMRI em repouso foram pré-processados usando um pipeline de processamento interno. Em resumo, isso incluiu a remoção de ruído térmico usando denoising NORDIC [107](#), [108](#), [109](#), correção para tempo de corte e distorções de campo, alinhamento, combinação ótima de muitos ecos por soma ponderada [110](#), normalização, registro não linear, filtragem passa-banda e depuração em um limite de movimento de 0,3 mm para remover e reduzir a influência de fatores de confusão [111](#). Os regressores baseados em tecido foram computados em volume (substância branca, ventrículos, fluido cerebrospinal extraaxial) [112](#) e aplicados após a projeção na superfície. Os regressores baseados em tarefas foram aplicados somente quando indicado. Detalhes sobre o pré-processamento de rs-fMRI são fornecidos em [Métodos Suplementares](#). Visualizações de movimento, traços fisiológicos e sinal através do cérebro ('grayplots') antes e depois do processamento [113](#) são fornecidas no Vídeo Suplementar [1](#).

Geração de superfície e parcelamento de área cerebral

A geração de superfície e o processamento de dados funcionais seguiram procedimentos semelhantes aos de Glasser et al. [114](#). Para comparar redes de FC e de estado de repouso entre os participantes, usamos uma parcela de superfície baseada em grupo e atribuições de comunidade geradas anteriormente [62](#).

Para regiões subcorticais, usamos um conjunto de regiões de interesse [115](#) geradas para atingir cobertura total e homogeneidade de região ótima. Uma rede límbica subcortical foi definida com base na neuroanatomia: amígdala, tálamo anteromedial, núcleo accumbens, hipocampo anterior e hipocampo posterior [116](#), [117](#). Essas regiões foram expandidas para cobrir estruturas anatômicas (por exemplo, hipocampo anterior) [31](#).

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Para gerar matrizes de conectividade por região, os cursos de tempo de todos os vértices de superfície ou voxels subcorticais dentro de uma região foram calculados. FC foi então computado entre cada série temporal de região usando uma correlação bivariada e então Fisher z-transformado para comparação de grupos.

Mapeamento individualizado de redes e áreas cerebrais

Identificamos redes canônicas de larga escala usando a abordagem de correspondência de rede específica individual descrita anteriormente [43](#), [44](#), [62](#). Em resumo, as atribuições de superfície cortical e volume subcortical foram derivadas usando o algoritmo Infomap baseado na teoria dos grafos [118](#). Nessa abordagem, calculamos a matriz de correlação de todos os vértices corticais e voxels subcorticais, concatenados em todas as varreduras de um participante. As correlações entre vértices dentro de 30 mm um do outro foram definidas como zero. O algoritmo Infomap foi aplicado à matriz de correlação de cada participante com limiar em uma faixa de densidades de borda abrangendo de 0,01 a 2%. Em cada limiar, o algoritmo retornou identidades de comunidade para cada vértice e voxel. As comunidades foram rotuladas combinando-as em cada limiar com um conjunto de redes médias de grupo independentes descritas anteriormente [62](#). Em cada indivíduo e na média, uma atribuição de rede de 'consenso' foi derivada pelo colapso de atribuições em limiares, dando a cada nó a atribuição que ele tinha no limiar mais esparsos possível no qual ele foi atribuído com sucesso a uma das redes de grupo conhecidas. Veja a [Figura 4 de Dados Estendidos e a Figura 1](#) Suplementar para atribuições de modo individual e de grupo, respectivamente. As seguintes redes foram incluídas: as redes de associação incluindo as redes DMN, fronto-parietal, atenção dorsal, memória parietal, atenção ventral, modo de ação, saliência e contexto; e as redes primárias incluindo as redes visual, somato-motora, somato-motora facial e auditiva.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Para calcular a dessincronização local (areal), também definimos áreas cerebrais no nível individual usando uma abordagem de parcelamento areal descrita anteriormente [39](#). Em resumo, para cada participante, o FC vértice a vértice foi calculado em média em todas as sessões para gerar um conectoma denso. Então, transições abruptas em valores de FC entre vértices vizinhos foram usadas para identificar limites entre áreas funcionais distintas.

Modelo LME

Para aproveitar o design do estudo de mapeamento funcional de precisão multinível, um modelo LME foi usado. Cada varredura foi rotulada nas seguintes dimensões: identidade do participante (ID), visita de ressonância magnética, tarefa (tarefa ou repouso), condição do medicamento (pré-psilocibina, psilocibina, MTP, pós-psilocibina) e movimento da cabeça (deslocamento médio do quadro). As métricas rs-fMRI (descritas abaixo) foram definidas como a variável dependente, medicamento (condição do medicamento), tarefa, deslocamento do quadro (movimento) e medicamento × tarefa foram definidos como efeitos fixos, e a ID do participante e a sessão de ressonância magnética foram efeitos aleatórios.

Seja y_{ij} a métrica rs-fMRI (por exemplo, pontuação de mudança de FC em um determinado vértice) para a j th observação (varredura de fMRI de 15 min) dentro do i th participante. O modelo LME pode ser escrito como:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_{\text{drug}} \cdot \text{drug}_{ij} + \beta_{\text{FD}} \cdot \text{FD}_{ij} + \beta_{\text{task}} \cdot \text{task}_{ij} + \beta_{\text{task-by-drug}} \cdot \text{task}_{ij} \cdot \text{drug}_{ij} + u_{0i} + v_{0j} + \epsilon_{ij}$$

(1)

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

- β_0 é o termo de interceptação.
- β_{drug} , β_{FD} , β_{task} e $\beta_{task-by-drug}$ são os coeficientes para os preditores de efeitos fixos.
- droga ij , deslocamento de quadro ij (FD ij) e tarefa ij são os valores dos preditores de efeitos fixos para a j -ésima observação dentro do i -ésimo grupo.
- $u_0 i$ representa o intercepto aleatório para o i -ésimo participante, contabilizando a variabilidade específica do indivíduo.
- $v_0 j$ representa a interceptação aleatória para a j -ésima observação dentro do i -ésimo participante, capturando a variabilidade específica da varredura.
- ε_{ij} é o termo de erro que representa a variação aleatória não observada.

No MATLAB (notação Wilkinsoniana), esse modelo é expresso para cada vértice Y (vértice) = fitlme(groupd, FC_Change(vértice) ~ medicamento + deslocamento quadro a quadro + tarefa + tarefa por medicamento + (1 |SubID) + (1 |sessão)).

Para compensar as implementações deste modelo LME em muitas variáveis dependentes relacionadas a rs-fMRI, as diferenças foram destacadas quando $P < 0,001$. Todos os valores de P relatados não são corrigidos para comparações múltiplas.

Mudança de FC em vértices

A mudança de FC ('distância') foi calculada no nível do vértice para gerar mapas de mudança de FC e um modelo LME (equação (1)) foi usado em combinação com bootstrapping selvagem [119](#), [120](#) e aprimoramento de cluster sem limiar (TFCE) [95](#), [121](#) para estimar valores de P para mapas de estatística t resultantes do modelo (Figs. [1a-d](#) e [4](#)). O bootstrapping selvagem é uma abordagem para testes de permutação que foi projetada para modelos que não são independentes e distribuídos de forma idêntica e são heterocedásticos.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Primeiro, um mapa de mudança de FC foi gerado para cada varredura, calculando, para cada vértice, a distância média entre seu seedmap de FC e o seedmap de FC para cada uma das varreduras de linha de base daquele participante. Como cada participante teve várias visitas de linha de base, a mudança de FC foi computada para varreduras de linha de base, calculando a distância de todas as outras varreduras de linha de base (excluindo varreduras dentro da mesma visita). Isso forneceu uma medida da variabilidade diária. Segundo, o valor da distância foi usado como a variável dependente y_{ij} no modelo LME para gerar uma estatística t . Terceiro, um procedimento de bootstrap selvagem foi implementado da seguinte forma. Várias amostras de bootstrap ($B = 1.000$) foram geradas usando o procedimento Rademacher 120, no qual os resíduos foram invertidos aleatoriamente. Especificamente, um vetor Rademacher foi gerado atribuindo aleatoriamente valores de -1 ou 1 com probabilidade igual ao resíduo de cada observação. Por multiplicação elemento a elemento dos resíduos originais com o vetor Rademacher, amostras de bootstrap foram criadas para capturar a variabilidade nos dados.

Para o mapa estatístico t observado e cada amostra bootstrap, o algoritmo TFCE foi aplicado para aumentar a sensibilidade a clusters de voxels ou regiões significativas, controlando comparações múltiplas. O valor da estatística de cluster aprimorada derivada das amostras bootstrap foi usado para criar uma distribuição nula sob a hipótese nula. Ao comparar a estatística de cluster observada original com a distribuição nula, os valores de P foram derivados para quantificar a significância estatística do efeito observado. Os valores de P foram obtidos com base na proporção de amostras bootstrap que produziram uma estatística de cluster máxima excedendo a estatística de cluster observada.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

A abordagem combinada de bootstrapping selvagem com o procedimento de Rademacher e TFCE forneceu o método para estimar valores de P para nosso design multinível (condição do medicamento, participante, sessão, tarefa). Essa metodologia foi responsável pela estrutura de correlação complexa, efetivamente controlada para comparações múltiplas e acomodou a autocorrelação potencial nos resíduos por meio do procedimento de Rademacher. Ao incorporar essas técnicas, a associação com psilocibina e outras condições foi identificada de forma confiável em meio a ruído e dependências espaciais.

Mudança de FC em todo o cérebro

Para análises nas Figs. [1e,g](#), [2](#) e [4a](#) (embaixo), Extended Data Fig. [3](#) e Supplementary Figs. [3](#), [4](#) e [6](#), os cálculos de distância foram computados na matriz FC usando correlação bivariada transformada em *z* de *cursos de tempo de áreas cerebrais parceladas* [62](#). Os efeitos do dia a dia, condição do fármaco, tarefa e deslocamento de quadro e fármaco × tarefa foram examinados diretamente calculando a distância entre matrizes de rede funcional geradas a partir de cada varredura. A distância euclidiana da raiz quadrada média foi computada entre os triângulos superiores linearizados da matriz FC parcelada entre cada par de varreduras de fMRI de 15 min, criando uma matriz de distância de segunda ordem (Extended Data Fig. [3](#)). Subsequentemente, a distância média (relatada como 'mudança de FC de todo o cérebro') foi examinada para matrizes de FC que eram do mesmo indivíduo dentro de uma única sessão, do mesmo indivíduo ao longo dos dias ('dia a dia'), do mesmo participante entre o medicamento e a linha de base (por exemplo, psilocibina), do mesmo indivíduo, mas tarefas diferentes ('tarefa:descanso'), do mesmo indivíduo entre as varreduras de movimento mais alto e a linha de base ('movimento alto:baixo'), de indivíduos diferentes ('entre pessoas'). Na comparação de 'movimento alto da cabeça' ('movimento alto:baixo' na Fig. [3](#) Suplementar), as duas varreduras sem medicamento com o maior deslocamento médio em relação ao quadro foram rotuladas e comparadas com todas as outras varreduras de linha de base.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Um modelo LME (equação (1)) e testes t post hoc foram usados para avaliar diferenças estatísticas entre condições medicamentosas. Uma abordagem relacionada usando correlação bivariada transformada em z ('similaridade' em vez de distância) também foi adotada e os resultados permaneceram inalterados (Fig. 3c Suplementar).

Teste de razão de verossimilhança de resposta específica do participante

Para testar se a variabilidade na resposta específica do participante à psilocibina era maior do que seria esperado por acaso, usamos um teste de razão de verossimilhança para variância de declives aleatórios para uma resposta específica do participante à psilocibina 48. A diferença nas razões de verossimilhança logarítmica foi comparada a uma distribuição nula de 1 milhão de sorteios de uma mistura de distribuições qui-quadrado com graus de liberdade 1 e 2. Notamos que o teste de razão de verossimilhança de componentes de variância é um problema não padrão 47 pois a matriz de covariância dos efeitos aleatórios é positiva definida e as variâncias dos efeitos aleatórios são não negativas. Finalmente, a estatística de teste para a razão de verossimilhança neste modelo LME foi comparada a uma mistura 50/50 de duas distribuições qui-quadrado independentes, cada uma com um e dois graus de liberdade, respectivamente.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Avaliando a experiência subjetiva

A experiência subjetiva foi avaliada para sessões de drogas usando o MEQ30 [46](#) ([Métodos Suplementares](#)). O MEQ30 é projetado para capturar os domínios principais dos efeitos subjetivos dos psicodélicos (em comparação com as escalas de classificação de estados alterados de consciência que avaliam mais amplamente os efeitos de drogas psicoativas [122](#)) e está relacionado aos benefícios terapêuticos dos psicodélicos. Aplicamos um modelo LME em todas as sessões de drogas, semelhante ao descrito acima, mas com a pontuação total do MEQ30 como variável dependente. A mudança de FC do cérebro inteiro e o deslocamento do quadro foram modelados como efeitos fixos, e o participante foi modelado como um efeito aleatório. O mesmo modelo foi resolvido usando a mudança de FC de cada vértice para gerar um mapa de vértice da mudança de FC versus MEQ30.

Mudança de FC normalizada

As condições acima foram comparadas calculando pontuações de mudança de FC normalizadas usando o seguinte procedimento: nós (1) determinamos a mudança de FC para cada condição comparada à linha de base, conforme descrito acima, (2) subtraímos a distância dentro da sessão para todas as condições (de modo que a mudança de FC dentro da sessão fosse 0), (3) dividimos todas as condições pela distância do dia a dia (de modo que a mudança de FC do dia a dia fosse igual a 1). Assim, os valores normalizados de mudança de FC do cérebro inteiro (por exemplo, psilocibina versus base era 3,52) poderiam ser considerados proporcionais à variabilidade do dia a dia.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

MDS orientado a dados

Usamos uma abordagem MDS clássica para agrupar conectomas parcelados em varreduras de fMRI, conforme descrito anteriormente [38](#). Essa abordagem orientada a dados foi usada para identificar como diferentes parâmetros (por exemplo, tarefa, droga, indivíduo) afetam a similaridade e/ou distância entre redes. O MDS coloca os dados no espaço multidimensional com base na dissimilaridade (distância euclidiana) entre os pontos de dados, o que neste caso significa que um ponto de dados representa o triângulo superior linearizado de uma matriz FC. Cada matriz foi inserida no algoritmo MDS clássico (implementado usando MATLAB 2019, cmdscale.m). Muitas dimensões dos dados foram exploradas. Os autovetores foram multiplicados pelas matrizes FC originais para gerar uma matriz de autopesos que correspondiam a cada dimensão. Esses autopesos também foram aplicados a outros conjuntos de dados psicodélicos rs-fMRI para gerar pontuações de dimensões (seção 'Outros conjuntos de dados').

Modelo nulo baseado em rotação (teste de spin) para especificidade de rede

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Para avaliar a especificidade da rede dos valores de mudança de FC, calculamos a mudança média de FC de redes nulas correspondentes consistindo em redes rotacionadas aleatoriamente com tamanho, forma e posição relativa preservadas entre si 62, 97. Para criar redes aleatórias correspondentes, rotacionamos cada hemisfério das redes originais uma quantidade aleatória em torno dos eixos x, y e z na expansão esférica da superfície cortical 62. Este procedimento realocou aleatoriamente cada rede, mantendo os tamanhos, formas e posições relativas das redes entre si. A rotação aleatória seguida pelo cálculo da pontuação média de mudança de FC da rede foi repetida 1.000 vezes para gerar distribuições nulas de pontuações de mudança de FC. Os vértices rotacionados na parede medial não foram incluídos no cálculo. A mudança real de FC da psilocibina foi então comparada às permutações de rotação nula para gerar um valor P para as 12 redes que estavam consistentemente presentes em todas as parcelas do Infomap do participante. Para visualização do gráfico de barras (Fig. 1 e Fig. Suplementar 1b), redes com maior mudança ($P < 0,05$ com base em permutações de rotação nula) são mostradas em suas respectivas cores e outras redes são mostradas em cinza.

NGSC

Usamos uma abordagem previamente validada para avaliar a complexidade espacial (denominada entropia) ou sinais neurais 61. A análise de componentes principais temporais foi conduzida na série temporal densa BOLD completa, que produziu m componentes principais (m aproximadamente 80 K vértices de superfície e voxels subcorticais) e autovalores associados. O autovalor normalizado do i -ésimo componente principal foi calculado como

$$\lambda_i' = \lambda_i / \sum_{i=1}^m \lambda_i'$$

(2)

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

onde m é o número de componentes principais, e λ_i e λ'_i representam o autovalor e o autovalor normalizado do i -ésimo componente principal, respectivamente. Por último, o NGSC, definido como a entropia normalizada de autovalores normalizados, foi calculado usando a equação:

$$NGSC = -\sum_{i=1}^m \lambda'_i \log \lambda'_i / \log m$$

(3)

O NGSC computado acima atinge valores do intervalo de 0 a 1. O menor valor NGSC = 0 significaria que o sinal BOLD de todo o cérebro consistia em exatamente um componente principal ou modo espacial, e há FC global máximo entre todos os vértices. O maior valor NGSC = 1 significaria que a variância total dos dados é uniformemente distribuída em todos os m componentes principais, e uma complexidade espacial máxima ou um FC mais baixo é encontrado.

O NGSC foi adicionalmente calculado no 'nível de parcela'. Para respeitar os limites de área, isso foi feito gerando primeiro um conjunto de parcelas específicas individuais em cada participante (em todas as sessões de fMRI em repouso disponíveis concatenadas) usando procedimentos descritos anteriormente 39, 62.

Os mapas NGSC foram comparados aos mapas de ligação do receptor 5-HT 2A baseados em PET publicados na ref. 33. A similaridade foi avaliada calculando a correlação bivariada entre os valores NGSC e a ligação 5-HT 2A em 324 parcelas corticais da parcela de Gordon-Laumann.

Análise de efeitos persistentes

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Para avaliar os efeitos persistentes da psilocibina, comparamos as alterações de FC 1–21 dias após a psilocibina com a linha de base pré-fármaco. A análise de alteração de FC (descrita acima) indicou que a conectividade no nível do cérebro inteiro não mudou após a psilocibina (Fig. Suplementar 1). Uma triagem foi conduzida com limiar $P < 0,05$ para identificar redes cerebrais ou áreas que mostrassem efeitos persistentes. Esta análise identificou o hipocampo anterior como uma região candidata de interesse para alteração persistente de FC (seção 'Análise de alteração de FC de linha de base/após a psilocibina' em Métodos Suplementares).

Avaliamos a mudança na 'mudança de FC' do hipocampo anterior pré versus pós-psilocibina usando o modelo LME descrito anteriormente. Neste modelo, todas as sessões antes da psilocibina (independentemente ou ordem cruzada) foram rotuladas como pré-psilocibina e todas as sessões dentro de 21 dias após a psilocibina foram rotuladas como pós-psilocibina.

Como controle, testamos a mudança de FC do hipocampo anterior pré versus pós-MTP usando tanto o modelo LME quanto um teste de equivalência. Para controlar os potenciais efeitos persistentes da psilocibina, apenas o bloco de exames imediatamente antes e depois do MTP foi usado (por exemplo, se um participante tomou MTP como droga 1, então todos os exames de base foram rotulados como 'pré-MTP' e todos os exames entre as drogas 1 e 2 foram rotulados como 'pós-MTP').

O teste de equivalência (para concluir que não houve alteração no hipocampo anterior após MTP) foi realizado definindo $\delta = 0,5$ desvio padrão da alteração da FC entre as sessões pré-MTP. Calculamos o IC de 90% da alteração na alteração da FC entre as sessões pré e pós-MTP. Se os limites do IC de 90% estivessem dentro de $\pm \delta$, então a equivalência era determinada 123 .

Outros conjuntos de dados

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

Dados estruturais e de fMRI brutos publicados anteriormente [55](#), [56](#) foram executados por meio de nosso pipeline interno de registro e processamento descrito acima. Esses conjuntos de dados foram usados para replicação, validação externa e generalização para outro psicodélico clássico (isto é, LSD) para as medidas descritas acima (por exemplo, NGSC e a dimensão FC da psilocibina derivada de MDS, dimensão 1).

Usando os dados da ref. [55](#): $n = 15$ adultos saudáveis (cinco mulheres, idade média de 34,1 anos, DP 8,2) completaram duas sessões de varredura (psilocibina e solução salina) que incluíram uma varredura BOLD em estado de repouso com os olhos fechados por 6 minutos antes e após a infusão intravenosa do medicamento. Os dados de fMRI foram adquiridos usando uma sequência de imagens gradiente-eco-planar, TR e TE de 3.000 e 35 ms, campo de visão de 192 mm, matriz de aquisição de 64×64 , fator de aceleração paralela de 2 e ângulo de inclinação de 90° .

Usando os dados da ref. [56](#): adultos saudáveis completaram duas sessões de varredura (LSD e solução salina), que incluíram uma varredura BOLD em estado de repouso com os olhos fechados adquirida por 22 min após infusão intravenosa de drogas com duração de 12 min. $n = 20$ participantes completaram o protocolo, mas os dados foram usados para $n = 15$ (quatro mulheres; idade média 30,5, desvio padrão 8,0) considerados adequados para análises BOLD. Os dados de fMRI foram adquiridos usando uma sequência de imagens gradiente-eco-planar, TR e TE de 2.000 e 35 ms, campo de visão de 220 mm, matriz de aquisição de 64×64 , fator de aceleração paralela de 2, ângulo de inclinação de 90° e voxels isotrópicos de 3,4 mm.

A psilocibina dessincroniza o cérebro humano

O banco de dados ABCD resting-state functional MRI [59](#) (lançamento anual v.2.0, <https://doi.org/10.15154/1503209>) foi usado para replicar os efeitos do uso de estimulantes no FC. O pré-processamento incluiu censura por quadro com um critério de deslocamento de quadro menor ou igual a 0,2 mm, além dos procedimentos de pré-processamento predefinidos padrão [124](#) . Participantes com menos de 600 quadros (equivalente a 8 minutos de dados após a censura) foram excluídos da análise. Matrizes de FC com média de grupo por parcela foram construídas para cada participante, conforme descrito acima, para 385 regiões no interteste no cérebro.

O uso de um estimulante (por exemplo, MTP, sais de anfetamina, lisdexanfetamina) nas últimas 24 h foi avaliado pelo relato dos pais. Participantes com dados faltantes foram excluídos. A análise de regressão foi usada para avaliar a relação entre FC (bordas) e uso de estimulantes nas últimas 24 h. O deslocamento de quadro (média sobre quadros restantes após a censura) foi usado como uma covariável para contabilizar os efeitos relacionados ao movimento. Os valores t que refletem a relação entre o uso de estimulantes e FC foram visualizados em uma escala de cores de -5 a +5 para fornecer uma informação qualitativa sobre o efeito do uso de estimulantes em FC.

PSICODELIX.COM

PESQUISA ETNOBOTÂNICA INDIVIDUAL A Etnobotânica, como campo de estudo, foca na análise da relação entre plantas e culturas humanas, abrangendo o emprego de fungos em aspectos medicinais, alimentares e rituais por diversas comunidades em diferentes épocas. Este ramo do conhecimento não só aprofunda a compreensão sobre práticas espirituais e rituais antigos, mas também valoriza a diversidade cultural e a preservação de conhecimentos tradicionais. Como especialistas em Consultoria Etnobotânica e Psicoterapia Assistida por Psicodélicos, nós proporcionamos serviços personalizados que envolvem a ciência e a espiritualidade. Nosso objetivo é capacitar você, nosso cliente, a ser O PESQUISADOR DE SUA PRÓPRIA EXPERIÊNCIA. Guiamos você na elaboração, execução e documentação de sua PESQUISA PESSOAL, aderindo a normas éticas, sustentáveis e culturalmente sensíveis. Nossa consultoria abrange desde a criação de protocolos éticos até a escolha de métodos adequados de coleta e análise destes dados, além da interpretação de resultados e consultas de integração da experiência religiosa. Promovemos treinamentos para que você conduza suas investigações de maneira segura e consciente, com foco especial no uso de cogumelos alucinógenos em contextos rituais e espirituais. Acreditamos no poder da pesquisa etnobotânica como meio de enaltecer e preservar a diversidade cultural e biológica, e estamos empenhados em contribuir para o progresso do conhecimento científico e a valorização de saberes tradicionais, ancestrais e religiosos. NOSSOS PRODUTOS SÃO LEGAIS e estão em conformidade com a legislação brasileira, não sendo classificados como substâncias entorpecentes. As estruturas frutíferas de certos fungos, que contêm compostos psicotrópicos ou psicoativos, podem ser utilizadas em BUSCA ESPIRITUAL PESSOAL ou cerimônias espirituais tradicionais, com seu uso sendo protegido pela Constituição Federal brasileira. Contate-nos para explorar mais sobre nossos serviços de Consultoria em Pesquisa Etnobotânica Individual e Psicoterapia Assistida por Psicodélicos. Juntos, podemos colaborar na promoção da saúde, bem-estar, diversidade cultural e equilíbrio espiritual.