

5-HT_{2A} ja MAO-A AYAHUASCAN VAIKUTUSKOHTEINA
NYKYPÄIVÄN MOLEKYYLIPSYKIATRIASSA

Joona Marjamaa
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Biolääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden
tiedekunta, lääketieteen laitos /
biolääketieteen yksikkö
Tammikuu 2016

Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta, biolääketieteen koulutusohjelma
Joona Marjamaa: 5-HT_{2A} ja MAO-A ayahuasca:n vaikutuskohteena nykypäivän
molekyylipsykiatriassa
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma, 34 sivua
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielman ohjaajat: Marko Pietilä ja Markus Storvik
Tammikuu 2016

Avainsanat: ayahuasca, serotoniini, 5-HT_{2A}-reseptori, monoamiinioksidaasi A,
dimetyylitryptamiini, harmiini

Tiivistelmä

Maailmanlaajuisesti melkein puoli miljardia ihmistä kärsii mielenterveyden ongelmista. WHO:n mukaan masennuksesta on tulossa yhteiskunnille suurin terveysuhka sekä taloudellisesti että sosiologisesti. Globaalit itsemurhatilastot eivät ole merkittävästi pienentyneet kuluneina vuosikymmeninä ja masennusluvut ovat olleet kasvamaan päin. Ayahuasca on Etelä-Amerikan alkuperäiskansojen parissa tuhansia vuosia käytetty kasvipohjainen rituaalijuoma, jolla on esitetty olevan lääkinnällistä potentiaalia mielenterveyden hoidossa. Tämän työn tarkoituksena on selvittää ayahuasca:n bioaktiivisten komponenttien molekulaarisia toimintamekanismeja, käsitellä pintapuolisesti moninaisia makroskaalan psykologiskognitiivisia vaikutuksia ja paneutua tutkimustuloksiin. Työn rajallisen mitoituksen vuoksi neuronaalisten järjestelmien yksityiskohtainen systeemitason käsittely jää kirjallisuuskatsauksesta pois. Tavoitteena on myös avata tieteellistä keskustelua, hälventää vuosikymmeniä jatkuneesta kyseenalaisesta huumausainepolitiikasta johtuvia ennako- ja harhaluuloja sekä tarjota tieteellisesti uskottavia syitä, miksi ayahuasca-avusteisia terapiamuotoja tulisi tutkia laajemmin. Ayahuascajuoma sisältää mm. serotoniini-_{2A}-reseptorin agonistia ja yhdistelmän erilaisia monoamiinioksidaasi-inhibiittoreita. Ayahuasca:n farmakologiset vaikutukset kohdistuvat ainakin serotoniinijärjestelmään, joka koordinoi muistin, tunteiden, mielialan ja uni-valverytmin säätelyä. Serotoniinijärjestelmän toiminta on yhteydessä mielenterveysongelmiin kuten masennukseen, ahdistukseen ja päihteiden väärinkäyttöön. Useat modernit mielenterveyden hoidossa käytettävät lääkeaineet kohdistuvat serotoniinijärjestelmään lisäämällä serotoniinin määrää synapsiraossa tai aktivoimalla/salpaamalla serotoniinireseptoreita. Ayahuasca:n komponentit aiheuttavat voimakkaan muutoksen tajunnantilassa moduloimalla aivojen informaatioprosessointia. Ayahuasca vaimentaa aivoissa introspektioon, sisäänpäin kääntyneisyyteen ja mielenvaellukseen liittyvän tiedonkäsittelyverkoston toimintaa, jonka yliaktiivisuus on liitetty toistuvasti masennukseen ja ahdistukseen. Näyttää siltä, että ayahuasca liittyy yleisen psykologisen tilan kohenemiseen ja se saattaa olla potentiaalinen työkalu päihdeongelmien ja masennuksen hoidossa. Ayahuasca-avusteista psykoterapiaa on sovellettu viime vuosina yhä enenevässä määrin erityisesti addiktioiden hoidossa. Maailmanlaajuiset itsemurha- ja masennustilastot antavat modernille psykiatriselle lääketieteelle motiivin kartoittaa uusia toimintamalleja kliinisine sovelluksineen ja lisätutkimukset ayahuasca:n suhteen ovat perusteltuja.

Sisällysluettelo

1. Johdanto	6
2. Serotoniinijärjestelmä, 5-HT _{2A} -reseptori ja MAO-entsyymi	7
2.1. Serotoniinijärjestelmä.....	7
2.2. Serotoniinireseptorit	8
2.3. 5-HT _{2A} -reseptori.....	9
2.3.1. Rakenne ja funktio	9
2.3.2. Jakautuminen aivoissa.....	10
2.3.3. Psykedeliavaikutus.....	11
2.3.4. Rooli mielenterveydessä	11
2.3.5. Vaikutus informaatioprosessointiin	12
2.4. MAO-entsyymi, funktio ja farmakologinen asema	14
3. Ayahuasca	15
3.1. Yleisesti	15
3.2. DMT	16
3.3. DMT ja 5-HT _{2A}	16
3.4. β-karboliini alkaloidit.....	17
3.4.1. Harmiini	17
3.4.2. Harmiini, 5HT _{2A} ja MAO-A.....	18
3.4.3. Harmiini ja BDNF.....	19
4. Ayahuasca psykiatriassa	20
4.1. Annoskoko ja turvallisuus	20
4.2. Haittavaikutukset.....	22
4.3. Biokemialliset ja fysiologiset vaikutukset.....	23

4.4. Psykologiset vaikutukset	24
4.5. Transsendentiaaliset vaikutukset.....	25
4.6. Esimerkkejä tutkimuksista	26
5. Johtopäätökset.....	29
6. Lähteet.....	32

Lista lyhenteistä

WHO	Maailman terveysjärjestö
SSRI	Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä
DMT	<i>N,N</i> -dimetyylitryptamiini
5-HT _{2A}	5-hydroksitryptamiini-2A -reseptori
5-HT	5-hydroksitryptamiini
GABA	Gamma-aminovoihappo
MAO	Monoamiinioksidaasi-entsyymi
cAMP	Syklinen adenosiinimonofosfaatti
DAG	Diasyyliglyseroli
IP3	Inositoli-trifosfaatti
GPCR	G-proteiinikytkentäinen reseptori
PLC	Fosfolipaasi C
PKC	Proteiinikinaasi C
Ca ²⁺	Kalsium-ioni
Na ⁺	Natrium-ioni
H ⁺	Vety-ioni
PET	Positroniemissiotomografia
3H	Tritium
11C	Hiili-11
M100907	Volinansiini
PCC	Posteriorinen singulaattikorteksi
LSD	Lysergihapon dietyyliamidi
PFC	Prefrontaalikorteksi

mPFC	Mediaalinen prefrontaalikorteksi
DMN	Oletustoimintaverkosto
THC	Tetrahydrokannabinoli
fMRI	Toiminnallinen magneettikuvaus
MAO-i	Monoamiinioksidaasi-estäjä
UDV	União do Vegetal
REM	<i>Rapid eye movement</i>
TAAR1	<i>Trace amine-associated receptor 1</i>
D	Dopamiinireseptori
BDNF	Aivoperäinen hermokasvutekijä
DYRK1A	<i>Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
PTSD	Traumaperäinen stressihäiriö
MDMA	3,4-metyleenidioksimetamfetamiini
OBE	Kehostapoistumiskokemus

1. Johdanto

Maaailmanlaajuisesti melkein puoli miljardia ihmistä kärsii mielenterveyden ongelmista. WHO:n (maailman terveysjärjestö, engl. *world health organisation*) mukaan masennuksesta on tulossa yhteiskunnille suurin terveysuhka sekä taloudellisesti että sosiologisesti. Huolimatta viimeisen 60 vuoden aikana tapahtuneista mielenterveyden hoidon edistymispyrkimyksistä, maailman itsemurhatilastot eivät ole merkittävästi pienentyneet kuluneina vuosikymmeninä. Masennusluvut ovat olleet kasvamaan päin. WHO:n arvion mukaan masennuksesta kärsii globaalisti lähes puoli miljardia ihmistä ja maailmassa tehdään vuosittain noin 800 000 itsemurhaa. (Hendricks ym. 2015)

Serotoniini on keskus- ja ääreishermostossa esiintyvä välittäjäaine, jonka funktio liittyy olennaisesti psykologiskognitiivisiin toimintoihin. Serotoniinijärjestelmä vastaa mm. muistin, tunteiden ja mielialan säätelystä. Yleisesti masennuksen hoidossa käytettävillä SSRI (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*) lääkkeillä pyritään kasvattamaan synapsiraon serotoniinipitoisuutta keskushermostossa. Yhä useampi markkinoille tähtäävä psykofarmakologinen lääkeaine pyrkii kohdistamaan vaikutuksensa serotoniinijärjestelmään. Serotonergisen järjestelmän rooli ja sen poikkeava toiminta mielenterveydellisissä häiriötiloissa on kiistanon. (Cowen ja Sherwood 2013, Hornung 2003)

Ayahuasca on alun perin Amazonin sademetsien alkuperäiskansojen parissa käytetty, psykedeliavaikutuksen aiheuttava rituaalijuoma, jonka etnofarmakologinen potentiaali on noteerattu lähivuosina myös länsimaisessa lääketieteessä. Klassisten psykedeelien psykoterapeuttista potentiaalia tutkittiin paljon 1950–1970-luvuilla, mutta laajamittainen psykedeelien viihdekäyttö 1960-luvulla johti valtioiden taholta lainsäädännöllisiin toimenpiteisiin kaikista tiukimpine rajoituksineen (*luettelon I huumausaineet*) – vastuuntuntoisten tutkijoiden tyrmistykseksi –, mikä teki tieteellisen tutkimuksen ja perusteellisempien johtopäätösten tuottamisen yksioikoisen mahdottomaksi. Lainsäädännölliset rajoitukset pantiin täytäntöön ilman vakuuttavaa tieteellistä perustelua. Nykypäivän tarkastelu osoittaa klassisten psykedeelien ovat vähiten haitallisten, vähiten väärinkäytettyjen ja vähiten riippuvuuspotentiaalia ilmentävien huumausaineiden joukossa. (Hendricks ym. 2015)

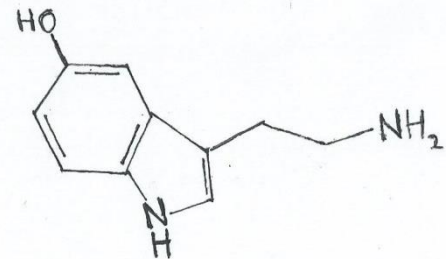
Ayhuascajuoman pääasiallisia bioaktiivisia yhdisteitä ovat *N,N*-dimetyylitryptamiini (DMT) ja harmiini, joiden farmakologinen toiminta kohdistuu aivojen tiedonkäsittelymekanismeihin liittyvään 5-HT_{2A}-serotoniinireseptoriin sekä serotoniinin hajotuksesta vastaavaan MAO-entsyymiin. Hetkellisesti, mutta voimakkaasti aivojen informaatioprosessointia ja tajunnantilaa muunteleva DMT on luokiteltu huumausaineeksi, mutta vapautettu tutkimustarkoitukseen muutamissa maissa. (Smith ym. 1998, Callaway ym. 1999).

Ayahuascaan lääkinnällisen hyödyn on esitetty kohdistuvan serotoniinijärjestelmään ja kliinisen terapeuttisen potentiaalin psykiatriaan: erityisesti päihderiippuvuuksien, masennuksen ja ahdistuksen hoitoon. Laajamittaiset prekliiniset tutkimukset ja alustavat kliiniset pilottitutkimukset rakentavat pohjaa tulevaisuuden tutkimuksille ja ovat avanneet tieteellisen keskustelun sille, voitaisiinko ayahuasca käyttää modernissa lääketieteessä kontrolloidusti esimerkiksi psykoterapiaan yhdistettävänä työkaluna. (McKenna 2004)

2. Serotoniinijärjestelmä, 5-HT_{2A}-reseptori ja MAO-entsyymi

2.1. Serotoniinijärjestelmä

Serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (5-HT) on monoamiineihin lukeutuva välittäjäaine ja neurohormoni. Ihmiselimestössä serotoniinia esiintyy sekä keskus- että ääreishermostossa, mutta myös ei-neuronaalisissa kudoksissa (mm. ruoansulatuskanava ja verihiutaleet). Biokemiallisesti tryptofaanista derivoituva serotoniini säätelee ihmisen elintoimintoja, joista merkittävä osa kohdistuu keskushermostoon. (Hannon ja Hoyer 2008, Hornung 2003)



Kuva 1. Serotoniinin (5-hydroksitryptamiini) rakennekaava

Keskushermostossa sijaitsevat 5-HT-reseptorit sitovat serotoniinia ja osallistuvat korkeampien psykologiskognitiivisten prosessien koordinointiin; serotoniinijärjestelmän tiedetään liittyvän muistin, tunteiden, mielialan ja uni-valverytmin säätelyyn. Serotonerginen järjestelmä on

yhteydessä mielenterveydellisiin ongelmiin kuten masennukseen, ahdistukseen, päihteiden väärinkäyttöön ja skitsofreniaan. Merkittävä osa masennuslääkkeistä ja niiden vaikutuksista kohdistuvat serotoniinijärjestelmään. (Hornung 2003, Hannon ja Hoyer 2008)

2.2. Serotoniinireseptorit

Serotoniinireseptorit l. 5-HT-reseptorit ovat evolutiivisesti iäkäs ryhmä solukalvon läpäiseviä G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita ja ligandikytkettyjä ionikanavia. Niitä esiintyy sekä perifeerisessä hermostossa että keskushermostossa. 5-HT-reseptorit vaikuttavat neurotransmissioon sekä kiihdyttävästi että hillitsevästi. Ihmiselimestön sisäsyntyinen ligandi 5-HT-reseptoreille on serotoniini (Hannon ja Hoyer 2008). 5-HT-reseptorit säätelevät hermovälittäjäaineiden, kuten glutamaatin, GABA:n (gamma-aminovoihappo), dopamiinin, adrenaliinin, noradrenaliinin ja asetyylikoliinin vapautumista. Farmakologisesti serotoniinireseptorit ovat mm. antidepressanttien, antipsykoottien, oksennuslääkkeiden, migreenilääkkeiden ja klassisten psykedeelien vaikutuskohteita (Hannon ja Hoyer 2008, Nichols ja Nichols 2008).

Aivoissa serotoniinia tuotetaan hermosolujen aksoneissa (presynaptisissa hermopääteissä), josta se vapautetaan aktiopotentialin vaikutuksesta synapsirakoon. Synapsiraossa serotoniini stimuloi dendriiteissä (postsynaptisissa hermopääteissä) 5-HT-reseptoreita, joiden aktivoituminen johtaa solun sisäiseen signaaliketjuun. 5-HT-reseptori on transportteriproteiini, joka siirtää serotoniinin aktiivisesti solun ulkoisesta tilasta solun sisään. Lopulta serotoniini hajotetaan solunsisäisesti monoamiinioksidaasi A -entsyymillä (MAO-A) toimesta (Blier ja El Mansari 2013, Youdim ym. 2006).

Serotoniinireseptorit luokitellaan rakenteen ja funktion perusteella seitsemään perheeseen: 5-HT₁–5-HT₇-reseptoriperheisiin, joista 5-HT₁-, 5-HT₂- ja 5-HT₅-reseptoriperheet jaetaan edelleen kirjaimin merkattaviin alatyyppeihin (esim. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}). Nisäkkäillä alatyyppejä on todennettu tähän mennessä neljatoista. Kaikki 5-HT-reseptorit – lukuun ottamatta 5-HT₃-reseptoria, joka on ligandikytkettyvä kationiselektiivinen ionikanava – ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita, jotka aktivoivat solunsisäisen toisiolähettikaskadin. Tämä toisiolähettikaskadi aiheuttaa solussa joko kiihdyttävän tai inhibitorisen vasteen. G-proteiinikytkentäiset 5-HT-reseptorit säätelevät hermosoluissa toisiolähettien kuten cAMP, DAG ja IP₃ tasoja ja siten moduloivat metabotrooppisesti neuronien toimintaa (Nichols ja Nichols 2008, Barnes ja Sharp 1999). Vaikka 5-

HT-reseptorit on luokiteltu eri perheisiin osittain niiden päätoimisten signalointireittien perusteella, on niiden biokemiallinen signalointi osin päällekkäistä, eikä yksikään reseptori hyödynnä vain yhtä ainutta transduktiomekanismia (Millan ym. 2008).

2.3. 5-HT_{2A}-reseptori

2.3.1. Rakenne ja funktio

Serotoniinireseptoriperheeseen kuuluva 5-HT_{2A}-reseptori määritellään G-proteiniyhteyttäiseksi (GPCR) reseptoriksi. GPCR:t ovat laaja joukko metabotrooppisia reseptoriproteiineja, jotka vastaavat solun sisäisestä viestinnästä toisiohjauskaskadien välityksellä. GPCR:lle on tunnusomaista seitsemän kertaa solukalvon läpäisevä transmembranaalinen osa sekä solukalvosidonnaiset mono- ja trimeeriset entsyymiset G-proteiinit, jotka laittavat alulle solun sisäisen signaalitransduktion vasteena reseptorin solun ulkoiseen osaan kiinnittyneen ligandin aiheuttamaan reseptorin konformaatiomuutokseen. Kaikki 5-HT₂-perheen alareseptorit (A, B ja C) käyttävät G $\alpha_{q/11}$ välitteisesti PLC:ä (fosfolipaasi C) pääasiallisena signalointireittinä. PLC:n aktivoituminen puolestaan johtaa PKC:n (proteiinikinaasi C) aktivaatioon ja edelleen intrasellulaaristen Ca²⁺ (kalsium-ioni) varastojen vapautumiseen. (Hannon ja Hoyer 2008)

5-HT_{2A}-reseptorin tiedetään signaloivan pääasiassa heterotrimeerisen G $\alpha_{q/11}$ -proteiiniperheen kautta. Kun 5-HT_{2A}-reseptorin solun ulkoista osaa stimuloidaan agonistilla, G α_q -proteiinin dissosioituminen γ - ja β -alalyksikoista aktivoi PLC:n. Tämä johtaa IP₃:n ja DAG:n muodostumiseen, josta seuraa PKC:n aktivoituminen ja IP₃ välitteinen kalsiumin vapautuminen solunsisäisistä varastoistaan. Em. tapahtumat muuttavat hermosolun aineenvaihduntaa ja kalvojännitettä (Conn ja Sanders-Bush 1984, Turner ja Raymond 2005). Muut toisiohjaajat ja efektorit, joita 5-HT_{2A}-reseptori säätelee, ovat fosfolipaasi A2, fosfolipaasi D, Ca²⁺-kanavat, reaktiivisen happi- ja typpiradikaalit sekä Na⁺/H⁺ vaihto (Turner ja Raymond 2005). Lopulta 5-HT_{2A}-reseptorin stimuloiminen johtaa kaliumionien ulosvirtauksen voimistumiseen, joka depolarisoi isäntäsolun ja saa sen eksitoitumaan suuremmalla todennäköisyydellä. Se, onko eksitaation makroskaalavaikutus hillitsevä vai kiihdyttävä, riippuu kohdesolun ominaisuuksista, funktiosta ja välittäjäainespesifisyydestä (Carhart-Harris ym. 2014).

2.3.2. Jakautuminen aivoissa

5-HT_{2A}-reseptoreiden jakautumista ja sijaintia aivoissa on kartoitettu positroniemissiotomografisilla (PET) kuvauksilla käyttäen hyväksi selektiivistä 3H- tai 11C-radioleimattua 5-HT_{2A}-antagonistia (M100907). Radioleimatun merkkiaineen tiheää sitoutumista – ja siten tiheää 5-HT_{2A} reseptoreiden esiintymistä – tavataan kaikilla neokorteksin alueilla. Tiheimmillään 5-HT_{2A}-reseptoreita on frontaalikorteksin alueella (Hall ym. 2000) ja korkean tason assosiointialueilla kuten PCC (posteriorinen singulaattikorteksi, engl. *posterior cingulate cortex*) sekä talamuksessa; vähiten niitä esiintyy primaarisella motorisella aivokuorella (Carhart-Harris ym. 2014). Mainittakoon jo tässä yhteydessä, että 5-HT_{2A}-reseptoreiden välityksellä toimivat *klassiset psykedeelit* vaikuttavatkin voimakkaasti kognitioon ja havainnointikykyyn, mutta eivät juurikaan lainkaan motorisiin toimintoihin (Carhart-Harris ym. 2014).

Erityisen paljon 5-HT_{2A}-reseptoreita löytyy neokorteksin kerroksista yksi, neljä ja viisi. Kaikista eniten näitä tavataan postsynaptisesti viidennen kerroksen pyramidaalisten neuronien apikaalisista dendriiteistä. Nämä suuret eksitatoriset neuronit ovat keskeisiä kortikaalisten aivoalueiden tiedonkäsittelyn kannalta, koska ne muodostavat yhteyksiä hierarkkisesti alemmille/syvemmillä kortikaalisille ja subkortikaalisille aivoalueille. (Carhart-Harris ym. 2014)

Claustrumissa tiheys on verrattain suurta. Claustrumin funktio on osin tuntematon, mutta se vastaanottaa informaatiota lähes kaikilta korteksin alueilta ja projektoi yhteyksiä takaisin lähes kaikkiin korteksin osiin (Hannon ja Hoyer 2008, Crick ja Koch 2005).

Suhteutettuna neokorteksiin, 5-HT_{2A}-reseptoreiden esiintyminen on niukempaa aivojen sentraalisissa osissa: limbisessä järjestelmässä – esim. hippokampus – tiheys vaihtelee ollen toisaalla keskinkertaista ja joillakin alueilla olematonta. 5-HT_{2A}-reseptoreita on huomattavasti amygladan (ns. pelkokeskus) basaalissa ja lateraalissa osissa. Basaaliganglioissa, talamuksessa ja niihin sidonnaisilla alueilla 5-HT_{2A}-reseptorin esiintyminen on verrattain vähäistä sillä poikkeuksella, että basaaliganglioiden häntätumakkeissa sekä mielihyvakeskuksessa (engl. *nucleus accumbens*) reseptoreita on enemmän. Myös muutamissa aivorungon rakenteissa reseptoreita esiintyy vaihtelevasti: kohtalaisesti aivosillan ja aivohermojen tumakkeissa, mutta esimerkiksi

raphetumakkeissa, pikkuaivoissa ja pikkuaivotumakkeissa reseptoreita ei esiinny havaittavasti ollenkaan. (Hall ym. 2000, Hannon ja Hoyer 2008)

2.3.3. Psykedeliavaikutus

5-HT_{2A}-reseptoreita kutsutaan epävirallisemmissä yhteyksissä myös *psykedeelireseptoreiksi*. Nimitys juontaa juurensa hallusinogeenisten 5HT_{2A}-agonistien (esim. LSD eli lysergihapon dietyyliamidi, DMT, psilosybiini ja meskaliini) – joihin viitataan myös termeillä *klassiset psykedeelit* tai *klassiset hallusinogeenit* – informaatioprosessointia ja tajunnantilaa säätelevästä vaikutuksesta, *psykedeliavaikutuksesta*. (Baumeister ym. 2014)

Hallusinogeenisten substanssien psykedeliavaikutus tapahtuu pääosin 5-HT_{2A}-reseptorivälitteisesti. Klassisten psykedeelien affiniteetti 5-HT_{2A}-reseptoria kohtaan korreloi positiivisesti psykedeliavaikutuksen voimakkuuden kanssa (Carhart-Harris ym. 2012) ja klassiset psykedeelit eivät aiheuta psykedeliavaikutusta hiirillä, joiden 5-HT_{2A}-reseptoria koodaava geeni on tehty toimimattomaksi (Lee ja Roth 2012). Selektiivinen 5-HT_{2A}-antagonisti ketanseriini ja osittaisantagonisti risperidoni estävät psilosybiinin välittämän subjektiivisen psykedeliavaikutuksen (Baumeister ym. 2014).

Hallusinogeenisten 5-HT_{2A}-agonistien kuten LSD:n, psilosybiinin, DMT:n ja meskaliinin ei yleisesti ottaen katsota aiheuttavan riippuvuutta, mutta niiden käyttö kohottaa toleranssia nopeasti ja ne aiheuttavan ristitoleranssia keskenään (Nichols D.E 2004). Toisin sanoen, LSD:n subjektiivinen psykedeliavaikutus on vähäisempää, mikäli henkilö on altistunut psilosybiinille ja päinvastoin. Jatkuva LSD:n käyttö johtaa psykedeliavaikutuksen täydelliseen loppumiseen neljännen päivän kohdalla. Tämän katsotaan johtuvan 5-HT_{2A}-reseptoreiden omalaatuisesta säätelymekanismista, nopeasta down-regulaatiosta l. desensitisaatiosta. (Baumeister ym. 2014)

2.3.4. Rooli mielenterveydessä

Masentuneilla (Shelton ym. 2009) sekä itsemurhan tehneillä (Pandey ym. 2002) ihmisillä 5-HT_{2A}-reseptorin esiintyvyys on tavanomaista runsaampaa aivojen kuorikerroksessa – masentuneilla

erityisesti PFC:n (prefrontaalikorteksi, engl. *prefrontal cortex*) osalta. Skitsofreenikkojen aivokuorella 5-HT_{2A}-reseptorin tiheys on normaalia alhaisempi (Dean 2003).

5-HT_{2A}-reseptorin signaloinnin häiritseminen aiheuttaa eläinmalleissa ahdistuskäyttäytymistä ja rotilla kortikaalisten alueiden normaalia korkeampi 5-HT_{2A}-reseptorin ilmentyvyys on liitetty avuttomuuteen (Baumeister ym. 2014). Ihmisaivojen PET-kuvaukset ovat osoittaneet positiivisen korrelaation frontolimbisen 5-HT_{2A}-reseptori-ilmentyvyyden ja neuroottisen pessimismin välillä (Carhart-Harris ym. 2014). Vähäisestä 5-HT_{2A}-reseptoreiden stimuloinnista johtuva mPFC:n (mediaalinen prefrontaalikorteksi) yliaktiivinen toiminta on yhteydessä neuroottiseen pessimismiin ja sairaalloiseen murehtimiseen (Carhart-Harris ym. 2012).

Psilosybiinin, joka on klassinen psykedeeli ja 5-HT_{2A}-agonisti, tiedetään parantavan koehenkilöiden subjektiivista hyvinvointia (Griffiths ym. 2008) ja lisäävän luonteen avoimuutta (MacLean ym. 2011) useiden kuukausien ajaksi. Terminaalivaiheessa olevien syöpäpotilaiden ahdistus – ja masennusoireet ovat merkittävästi lievempiä kuusi kuukautta psilosybiinialtistuksen jälkeen (Grob ym. 2011). Psilosybiini on tehokas työkalu myös tupakkariippuvuuden hoidossa (Johnson ym. 2014). Hallusinogeenisten 5-HT_{2A}-agonistien käytön on osoitettu olevan yhteydessä merkittävästi alhaisempaan psykologiseen stressiin ja pienentyneeseen itsemurhariskiin Yhdysvaltaisilla aikuisilla (Hendricks ym. 2015).

2.3.5. Vaikutus informaatioprosessointiin

DMN (oletustoimintaverkosto, engl. *default mode network*) on aivoanatominen neurotieteen termi, jolla tarkoitetaan useasta avaruudellisesti erillään sijaitsevasta aivoalueesta koostuvaa toiminnallisesti yhtenäistä hermoverkostoa. Tämän informaatioprosessointiverkoston alueet aktivoituvat yhtäaikaaisesti silloin, kun koehenkilö on hereillä lepotilassa ja ”antaa mielensä vaeltaa” eli kokee ns. ärsykeettömiä ajatuksia. Tapahtumasta käytetään myös termiä *spontaani kognitio*. (Raichle 2015)

DMN:n aktiivisuuden kanssa positiivisesti korreloivissa spontaaneissa ja sisäisesti suuntautuneissa mentaalisisissä prosesseissa ajatukset keskittyvät rutiininomaisesti vanhojen tapahtumien muisteleamiseen, tulevaisuuden suunnitteluun, haaveiluun ja toisten näkökulmien arvioimiseen. Verkoston aktiivisuus on vähäistä ihmisen suorittaessa ulkoista, keskittymistä ja kognitiivista

orientoitumista edellyttävää, päämäärään tähtäävää tehtävää. DMN on saanut lähivuosina paljon huomiota osakseen, koska sen on yhdenmukaisesti havaittu liittyvän sisäänpäin kääntyneisyyteen, introspektioon ja mielenvaellukseen, jotka ovat henkilökohtaisia, jatkuvia ja monesti täysin huomaamattomia kokemuskentän ilmiöitä. (Buckner ym. 2008, Palhano-Fontes ym. 2015)

Eniten kortiko-kortikaalisia yhteyksiä tavataan koko aivojen osalta DMN-alueilla. Kyseiset alueet ovat informaation prosessoinnin kannalta avainasemassa olevia keskushermoston solmukohtia (Carhart-Harris ym. 2012). Anatomisesti merkittävimmät DMN:n keskittymät ovat mPFC ja PCC/precuneus. Ensiksi mainittu on kriittinen elementti verkostoissa, jotka vastaanottavat sensorista informaatiota sekä ulkoisesta maailmasta että kehon sisältä ja jotka välittävät em. tietoa rakenteisiin kuten hypotalamus, amyglada ja keskiaivojen harmaa aines. Ventraalisen mPFC:n yliaktiivinen toiminta korreloi positiivisesti ahdistuksen ja masentuneisuuden kanssa. PCC/precuneus -alueen toiminta ja sen vuorovaikutus hippokampuksen kanssa liittyy aikaisemmin opittujen asioiden onnistuneeseen mieleen palauttamiseen. (Raichle 2015)

DMN:n toiminnallinen yliaktiivisuus on tyypillistä masennuksessa, ahdistuksessa, skitsofreniassa, Parkinsonin taudissa, sosiaalisessa fobiassa ja kannabiksen psykoaktiivisen ainesosan THC:n (tetrahydrokannabinoli) vaikutuksen alaisuudessa (Palhano-Fontes ym. 2015). Tiettyjen DMN:n alueiden ylikonnektiivisuus on yhdistetty masentuneilla henkilöillä ilmenevään mietiskelyyn ja ”märehdintään”, jossa itseä arvostellaan kriittisessä, syyllistävässä ja negatiivisessa valossa (Zhu ym. 2012). Vastaavasti DMN:n vähäinen aktiivisuus on tyypillistä autismissa, Alzheimerin taudissa, hypnoosin ja meditaation aikana sekä *psykedeliavaikutuksen* alaisuudessa (Palhano-Fontes ym. 2015).

Viimeaikaiset psilosybiinitutkimukset vahvistavat käsitystä, jonka mukaan 5-HT_{2A}-reseptorilla on tärkeä rooli DMN:n säätelyssä ja DMN:n psykedeliavaikutuksen aikaisessa deaktivoitumisessa. Laaja prekliininen näyttö osoittaa, että 5-HT_{2A}-reseptorin stimulointi kiihdyttää interneuronien GABAergistä transmissiota ja inhiboi pyramidaalisten neuronien (aivokuori, hippokampus, amyglada) toimintaa. Tämä selitys on yhdenmukainen psilosybiinin aiheuttaman 5-HT_{2A} välitteisen DMN deaktivaation kanssa. Mainittakoon lisäksi, että 5-HT_{2A}-reseptoreiden ilmentyminen on tiehää niillä aivokuoren alueilla, joiden aktiivisuus ja konnektiivisuus vähenee merkittävästi psilosybiinin vaikutuksesta. Toiminnalliset magneettikuvaukset eli fMRI-kuvaukset (engl. *functional magnetic resonance imaging*), joissa on käytetty muita 5-HT-reseptoreita kuin 5-HT_{2A}-

reseptoreita (esim. 5-HT_{2C} ja 5-HT_{1A}) stimuloivia yhdisteitä, vahvistavat 5-HT_{2A}-reseptoreiden tärkeän roolin havaituissa aivoverkoston aktiivisuusmuutoksissa. (Carhart-Harris ym. 2012)

2.4. MAO-entsyymi, funktio ja farmakologinen asema

Ihmiselimistössä (mm. hermosto, ruoansulatuskanava, maksa ja veri) esiintyvä, mitokondrion ulkokalvolla sijaitseva MAO I. monoamiinioksidaasi-entsyymi kuuluu monoamiinien oksidaatiivista deaminaatiota katalysoivaan entsyymiperheeseen. Ihmisellä MAO-entsyymit jaetaan kahteen alaryhmään: MAO-A- ja MAO-B-isotsyymeihin. Monien neuroaktiivisten amiinien, kuten serotoniinin, melatoniinin adrenaliinin ja noradrenaliinin hajottaminen tapahtuu pääasiallisesti MAO-A-entsyymien toimesta, kun taas MAO-B:n ensisijaiset hajotuskohteet ovat bentsyyli – ja fenyylityyliamiineja. Molemmat isotsyymit osallistuvat dopamiinin, tyramiinin ja tryptamiinin hajotukseen (Shih ja Chen 2004).

MAO-entsyymien inhiboinnilla on antidepressiivisiä eli masennusta lievittäviä vaikutuksia (MAO-A) ja neuroprotektiivisiä eli hermosoluja suojaavia vaikutuksia (MAO-B) (Herraz ym. 2010). MAO-knockout hiirillä suoritettavat kokeet osoittavat, että MAO-entsyymillä on selkeä rooli käyttäytymiseen liittyvissä sairauksissa ja neurologisissa häiriötiloissa (Shih ja Chen 2004).

MAO-entsyymiin on pyritty vaikuttamaan farmakologisesti jo vuosikymmeniä johtuen sen neuromodulatorisesta asemasta ja yhteydestä psykologiskognitiivisiin toimintoihin. Monoamiinioksidaasi-estäjät (MAO-i) ovat länsimaisen lääketieteen historian ensimmäisiä kehitettyjä masennuslääkkeitä I. antidepressantteja (1950-luku). MAO-estäjät inhiboivat MAO-entsyymien toimintaa, vähentävät välittäjäaineiden hajottamista aineenvaihduntatuotteikseen ja täten kasvattavat neurokemikaalien pitoisuuksia synapseissa. MAO-A-inhibiittorit toimivat serotoniinitasojen (myös dopamiinin, melatoniinin, adrenaliinin ja noradrenaliinin) kohottajina, minkä johdosta MAO-A-estäjiä (esim. *moklobemidi*, ns. toisen sukupolven reversiibeli MAO-A-estäjä) on käytetty psykiatriassa yleisesti masennuslääkkeinä. (Shulman ym. 2013)

Koska MAO-A vastaa serotoniinin hajotuksesta, mikä tahansa lääkeaine, joka toimii serotoniinin takaisinoton estäjänä voi aiheuttaa yhdessä MAO-A-estäjän kanssa saatuna hengenvaarallisen myrkytystilan, *serotoniinioireyhtymän*. Tämä myrkytystila johtuu äärimmilleen kohonneista serotoniinipitoisuuksista keskushermostossa. Myös mahdollinen *hypertensiivinen kriisi* (voimakas verenpaineen nousu) toimii vasta-aiheena MAO-estäjien käytölle. (Shulman ym. 2013)

3. Ayahuasca

3.1. Yleisesti

Ayahuasca eli ”sielun liaani” tai ”kuoleman köynnös” on Etelä-Amerikkalainen, alun perin Amazonin sademetsien alkuperäiskansojen parissa käytetty etnofarmakologinen rituaalijuoma ja psykedeeli. Lääketieteen tutkimuksen viimeaikaiset havainnot antavat viitteitä ayahuascaan lääkinnällisistä hyödyistä ja sen terapeuttinen potentiaali keskittyy eräiden psyykkisten tilojen, kuten päihderiippuvuuksien, masennuksen ja ahdistuksen hoitoon (McKenna 2004). Päihdeongelmiin tarjottavaa ayahuasca-avusteista terapiamuotoa on tarjolla nykypäivänä Perussa, Brasiliassa, Ecuadorissa, Kolumbiassa, Argentiinassa, Chilessä ja Meksikossa. (Loizaga-Velder ja Verres 2014)

Ayahuascajuoma valmistetaan teejuomaksi keittämällä Amazoninajahuaskaliaanin l. *Banisteriopsis Caapi* -kasvin tyviosaa yhdessä *Psychotria viridis* -kasvin lehtien kanssa. *B. Caapi*n, pääasialliset aktiiviset komponentit ovat β -karboliini alkaloidit kuten harmiini, harmaliini ja tetrahydroharmiini, joista kaksi ensimmäistä ovat potentteja reversiibeleit^ä MAO-estäjiä ja viimeisin heikko (Callaway ym. 1999). Tetrahydroharmiini on myös kohtalainen SSRI (Palhano-Fontes ym. 2015). *Psychotria viridis* sisältää hallusinogeenista alkaloidia, *N,N*-dimetyylitryptamiinia (DMT), joka on 5HT_{2A/2C/1A}-reseptoreiden agonisti (Deliganis ym. 1991, Smith ym. 1998).

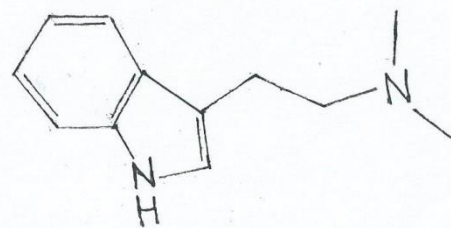
Ihmiselimistön (mm. ruoansulatuskanava ja maksa) MAO-entsyymi hajottaa normaalisti DMT:n hallusinogeenisesti inaktiiviseen muotoon ennen kuin tämä saavuttaa verenkierron ja aivot. Täten pelkistetyksi suun kautta nautittu DMT ei ilmennä hallusinogeenisia vaikutuksia. DMT:n psykoaktiivinen vaikutus kuitenkin säilyy, mikäli se niellään yhtäaikaaisesti perifeerisen MAO-estäjän (esim. β -karboliini) kanssa. Tämä synergistinen interaktio on psykotrooppisen ayahuascaan perusta (Callaway ym. 1999).

Ayahuasca on käytetty lääkkeenä vuosituhansia mm. pohjoisläntisen Amazonin heimon, mestizo-kansan parissa. Brasiliassa sitä käytetään nykyään sakramenttina l. pyhänä toimituksena eräiden uuden ajan synkreettisten uskonnollisten organisaatioiden (vaikutteita kristillisyydestä, shamanismista ja spiritualismista) piirissä. Säännölliset ayahuascarituaalit ovat laillistettu ja

vakiintunut käytäntö esimerkiksi *União do Vegetal* (UDV) - ja *Santo Daime* -yhteisöjen uskonnollisissa seremonioissa. Myös Yhdysvalloissa on vastaavanlaisia organisaatioita, joille on myönnetty lainsäädännöllinen poikkeuslupa ayahuascan rituaalinomaista käyttöä varten. Ayahuascajuoman sisältämä hallusinogeeninen DMT on luokiteltu *luettelon I huumausaineeksi*, joten ayahuascan lääkinnällisessä käytössä on eettisiä ongelmia. Ayahuascan uskonnollinen käyttö, viihdekäyttö, yhtä lailla kuin ”ayahuascaturismikin” ovat olleet lähivuosina lisääntymään päin. (McKenna 2004)

3.2. DMT

DMT eli N,N-dimetyylitryptamiini on kasvi- ja eläinkunnassa esiintyvä hallusinogeeninen indoliamiini ja tryptamiinin aineenvaihduntatuote (McKenna 2004). Tryptamiinin on pitkään katsottu olevan psykoaktiivisten yhdisteiden perustavaa laatua oleva amiinikomponentti. DMT:tä on löydetty mm. ihmisen aivo-selkäydinnesteestä ja sitä tuotetaan sisäsyntyisesti sekä rottien että



Kuva 2. DMT:n (N,N-dimetyylitryptamiini) rakennekaava

ihmisten aivoissa (Brierley ja Davidson 2012). Barker ym. havaitsivat DMT:tä rottien käpyrauhasissa REM-unen (vilkeuni, engl. *rapid eye movement*) aikana. Käpyrauhasen on ehdotettu olevan osallisena sisäsyntyisen DMT:n valmistuksessa ja unien näkemisessä (Barker ym. 2013).

DMT on 5-HT_{2A/2C/1A}-reseptoreiden agonisti (Smith ym. 1998, Deliganis ym. 1991) ja sen aikaansaamat psykoaktiiviset vaikutukset tapahtuvat pääasiassa 5-HT_{2A}-reseptorin välityksellä. DMT:n on sittemmin osoitettu olevan myös korkean affiniteetin agonisti TAAR1-reseptoria (engl. *trace amine-associated receptor 1*) (Bunzow ym. 2001) kohtaan sekä ligandi sigma-1-reseptorille (Fontanilla ym. 2009).

3.3. DMT ja 5-HT_{2A}

DMT on 5-HT_{1A/2A/2C}-reseptoreiden agonisti ja sen affiniteetti em. reseptoreita kohtaan on voimakkuusjärjestyksessä: 5-HT_{1A} (K_i = 200 nM), 5-HT_{2A} (K_i = 323 nM) ja 5-HT_{2C} (K_i = 1450 nM).

Kahden DMT:n aineenvaihduntatuotteen, 4-metoksi-DMT:n ja 5-metoksi-DMT:n, vastaavat arvot 5-HT_{2A}-reseptorin suhteen ovat molemmilla alle 100 nM. (Smith ym. 1998, Deliganis ym. 1991)

Kuten muidenkin klassisten psykedeelien kohdalla, myös DMT:n aikaansaamat psykedeliavaikutukset välittyvät pääasiassa 5-HT_{2A}-reseptoreiden aktivaation vaikutuksesta. Kortikaalisissa pyramidaalisissa neuroneissa 5-HT_{1A}- ja 5-HT_{2A}-reseptoreiden stimuloinnilla on vastakkaiset farmakologiset vaikutukset ja 5-HT_{1A}-reseptorin antagonisointi tehostaa DMT:n indusoimaa psykedeliavaikutusta (Nichols 2004). DMT:lle altistettaessa 5-HT_{2C}- ja 5-HT_{2A}-reseptoreiden kinetiikassa havaitaan selvä ero: 5-HT_{2C}, toisin kun 5-HT_{2A}, alassäädellään nopeasti. Tämä tieto yhdistettynä havaintoon, jonka mukaan toistuvasti käytettäessä DMT:n psykedeeliset vaikutukset eivät desensitoidu viittaa siihen, että 5-HT_{2C}-reseptorilla ei ole niin suurta roolia DMT:n psykedeliavaikutusten suhteen kuin 5-HT_{2A}-reseptorilla (Smith ym. 1998).

3.4. β-karboliini alkaloidit

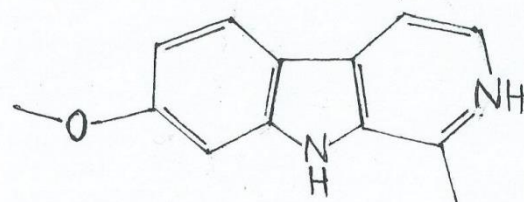
β-karboliini alkaloidit l. β-karboliinit ovat indolialkyyliamiineja, joita esiintyy mm. kasveissa, juomissa, hyvin paistetuissa ruoissa sekä tupakan savussa. β-karboliinit ovat myös ihmiskehon kudosten ja eritteiden luonnollinen komponentti, joilla on biokemiallisia ja psykofarmakologisia vaikutuksia. β-karboliinien laajakirjoisiin farmakologisiin vaikutuksiin kuuluvat MAO-inhibitio sekä sitoutuminen serotoniini-, bentsodiatsepiini-, imidatsoliini- ja opiaattireseptoreihin. Käytöstutkimukset ja neurokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet, että β-karboliini alkaloidit vuorovaikuttavat D₁- ja D₂-reseptoreiden (dopamiinireseptorit) kanssa striatumissa ja helpottavat dopaminergista neurotransmissiota. (Patel ym. 2012)

Ayahuascajuoman valmistuksessa käytettävä *B. caapi* sisältää lukuisia bioaktiivisia aineita, joista kolme tutkituinta ovat β-karboliineja: harmiini, harmaliini ja tetrahydroharmiini. Kaikki em. ovat reversiibeleitä MAO-A-estäjiä (Callaway ym. 1999) ja tetrahydroharmiini on myös heikko SSRI (Palhano-Fontes ym. 2015).

3.4.1. Harmiini

Ayahuascajuoman komponenteista tutkituin ja kirjallisuuden valossa suurinta

17



Kuva 3. Harmiinin rakennekaava

lääketieteellistä potentiaalia ilmentävä β -karboliini on harmiini, jolla on sekä antidepressiivisiä että anti-inflammatorisia vaikutuksia (Patel ym. 2012). Harmiinin antidepressiivisten I. masennusta lievittävien vaikutusten katsotaan johtuvan ainakin kolmesta tekijästä: harmiinin MAO-A-entsyymiä inhiboivasta vaikutuksesta, sen interaktiosta 5-HT_{2A}-reseptorin kanssa ja vaikutuksesta BDNF:n (aivoperäinen hermokasvutekijä, engl. *brain-derived neurotrophic factor*) tuotantoon (Reus ym. 2010).

Muita harmiinin farmakologisia vaikutuskohteita ovat sykliiniriippuvaiset kinaasit ja imidazoliinireseptorit. Harmiini on myös potentti DYRK1A-entsyymien (engl. *dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase IA*) estäjä, jonka seurauksena se saattaa säädellä Tau-proteiinin fosforilaatiota. Harmiini vähentää ahdistusta eläinmalleilla ja käyttäytyy syöpä- ja kasvainsoluja kohtaan sytotoksisesti *in vitro* ja *in vivo*. Harmiinilla on myös antifungaalisia, antimikrobiaalisia, antigenotoksisia, anti-HIV (engl. *human immunodeficiency virus*) ja hallusinogeenisiä ominaisuuksia. (Patel ym. 2012)

3.4.2. Harmiini, 5HT_{2A} ja MAO-A

Ayahuascan β -karboliinien joukosta harmiinin affiniteetti 5-HT_{2A}-reseptoria kohtaan on voimakkain. Grella ym. mittasivat harmiinin K_i-arvoksi 230 nM, kun taas Glennon ym. 397 nM (K_i = 230 - 397 nM). Harmiinin sitoutuminen 5-HT_{2A}-reseptoriin on 20 - 30 kertaa voimakkaampaa verrattuna harmaliiniin (K_i = 5010 - 7790 nM). Tetrahydroharmiinin affiniteetti (K_i > 10 000 nM) on heikompi kuin harmaliinin ja käytännössä katsoen olematon. Vastaavasti affiniteetit 5-HT_{2c}-reseptoria kohtaan ovat voimakkuusjärjestyksessä harmiini (K_i = 5340 nM), harmaliini (K_i = 9430 nM) ja tetrahydroharmiini (K_i > 10 000 nM). K_i-arvot 5-HT_{1A}-reseptoria kohtaan olivat jokaisen kohdalla yli 10 000 nM. Voidaankin todeta, että ko. β -karboliinien osalta merkittävin sitoutumiskohde tutkittujen 5-HT-reseptoreiden suhteen on 5-HT_{2A} ja β -karboliineista harmiini (K_i = 230 - 397 nM) sitoutuu 5-HT_{2A}-reseptoriin ylivoimaisesti suurimmalla affiniteetilla, joskin vain kohtalaisesti sekin. Harmiinilla ei ole havaittavaa affiniteettiä dopamiini- eikä bentsodiatsepiinireseptoreita kohtaan. (Grella ym. 1998, Glennon ym. 2000)

Harmiinin agonistista/antagonistista luonnetta 5-HT_{2A}-reseptoria kohtaan ei ole yksimielisesti todennettu puutteellisen tutkimusdatan vuoksi, mutta sen on arveltu olevan ainakin osittain

agonistinen. Harmiinin on havaittu lisäävän dopamiinin vapautumista ($148 \% \pm 8 \%$) rotan mielihyvakeskuksessa (engl. *accumbens nucleus*) MAO riippumattomalla mekanismilla (Brierley ja Davidson 2013) ja sen tiedetään inhiboivan dopamiinitransportterin toimintaa. Ketanseriini on yleisesti tunnettu selektiivinen potentti 5-HT_{2A}-antagonisti ($K_i = 2 - 3 \text{ nM}$), joka inhiboi dopamiinin vapautumista rotan mielihyvakeskuksessa. Havaintojen on katsottu puoltavan näkemystä, jonka mukaan harmiini käyttäytyy agonistin tavoin 5-HT_{2A}-reseptorin suhteen (Brierley ja Davidson 2012).

Harmiini on potentti MAO-A- ja heikko MAO-B-inhibiittori. *In vitro* kokeissa harmiinin K_i -arvoksi MAO-A-entsyymiä kohtaan on mitattu 2.0 - 8.7 nM. MAO-B-entsyymiä kohtaan harmiinin inhibitorinen potentiaali on vaatimattomampaa ($K_i = 20\,000 \text{ nM}$) (Samoylenko ym. 2010, Herraiz ym. 2010).

3.4.3. Harmiini ja BDNF

Hermosolujen neurogeneesiä ja plastisuutta (selviytyminen, ylläpito, kasvu) säätelevä aivoperäinen hermokasvutekijä BDNF liittyy masennukseen ja on osaltaan välittämässä masennuslääkkeiden käytöstä koituvia positiivisia vaikutuksia. Edesmenneiden masennuspotilaiden aivonäytteiden BDNF tasot ovat tavanomaista matalammat, masennusta potevien seerumista mitataan normaalia pienempiä BDNF pitoisuuksia, ja aivoihin annettava BDNF infuusio vähentää masennuskäyttäytymistä rotilla. Stressille altistuminen laskee BDNF tasoja masennusliitännäisillä aivoalueilla. Masennuslääkkeet laukaisevat päinvastaisen tapahtuman ja poistavat stressin BDNF tasoihin kohdistaman vaikutuksen. (Fortunato ym. 2010)

Samalla kun harmiinin on osoitettu lisäävän antioksidatiivista aktiiviteettiä rottien prefrontaalikorteksilla ja hippokampuksella (Reus ym. 2010), on samaisten aivoalueiden lisääntynyt oksidatiivinen stressi liitetty rottien masennuskäyttäytymiseen (de Moraes ym. 2014). Sekä akuutisti että kroonisesti annettava harmiini vähentää rottien masennusta ilmentäviä käyttäytymiskorrelaatioita. Harmiinin on havaittu indusoivan BDNF tasojen kasvua rottien hippokampuksella (Fortunato ym. 2009, Fortunato ym. 2010).

4. Ayahuasca psykiatriassa

Ayahuascaan terapeuttisen potentiaalin katsotaan keskittyvän eräiden psyykkisten tilojen, kuten päihderiippuvuuksien (erityisesti alkoholi, kokaiini ja nikotiini), masennuksen, ahdistuksen ja traumaperäisen stressihäiriön (PTSD, engl. *post-traumatic stress disorder*) hoitoon (Loizaga-Velder ja Verres 2014). Ayahuasca näyttää parantavan henkilöiden mielenterveyttä ja vähentävän huumeriippuvaisten ”repsahtamista” l. sortumista huumeisiin kuivan kauden aikana (Halpern ym. 2008). Havainnot ovat suhteellisen tuoreita. Tutkimus on menossa vasta ensimmäisessä (terveet koehenkilöt) ja toisessa (potilaat) kliinisessä vaiheessa. Kirjallisuus koostuu tässä pisteessä prekliinisistä eläinkokeista, havainnoivista haastattelututkimuksista sekä pienen otannan kliinisistä tutkimuksista (Loizaga-Velder ja Verres 2014). Ensimmäisen vaiheen kliinisiä placebokontrolloituja yksöis- ja kaksoissokkotutkimuksia on suoritettu vasta toistakymmentä. Lisätutkimuksia kaivataan.

4.1. Annoskoko ja turvallisuus

Rituaaleissa käytettävän ayahuascajuoman DMT:n pitoisuus vaihtelee lähteestä riippuen, mutta Callaway ym. 1996 määrittivät UDV:ssä käytettävän tavanomaisen seremonia-annoksen (100 ml) sisältävän DMT:tä 24 mg ja harmiinia 170 mg. Suhteutettuna 70 kg painavaan henkilöön em. tarkoittaa samassa järjestyksessä 0.34 mg/kg ja 2.4 mg/kg. (McKenna 2004)

Riba ym. annostelivat kliinisissä laboratorioskokeissa koehenkilöille ayahuascateestä valmistettua tasalaatuisesti standardisoitua kylmäkuivattua jauhetta oraalisesti kapseloituna. Perustuen aiempaan siedettävyyttä ja subjektiivisia vaikutuksia arvioivaan kirjallisuuteen henkilöille annettiin pienenä/suurena annoksena DMT:tä 0.60/0,85 mg ja harmiinia 1,0/1,4 mg painokiloa kohden. DMT:n konsentraatio veressä oli korkeimmillaan 1.5 h ($T_{max} = 1,5$ h) kapselin nieläisemisestä ja merkittävät subjektiiviset vaikutukset ilmenivät välillä 1,5 - 2,0 h. Aikaisempien kliinisten kokeiden pohjalta annoskoot DMT:n osalta on sovittu seuraavasti: 0.5 - 0.75 mg/kg (pieni), 0.75 - 1.0 mg/kg (suuri). (Riba ym. 2003)

Akuutti hengenvaaralliseen myrkytystilaan johtava oraalinen annos DMT:tä on 8 mg/kg eli 70 kg painavalla henkilöllä 560 mg. Toisin sanoen, letaali annos on yli 20 kertaa suurempi (20:1) kuin seremonioissa käytettävä tyypillinen annos. Vertailun vuoksi, esimerkiksi alkoholin kohdalla

hengenvaarallisen annoksen suhde viihdekäyttöannokseen on 10:1. Ayahuascaan turvallisuusmarginaali on samaa luokkaa kuin yskänlääkkeissä esiintyvän kodeiinin ja opiaattiriippuvuuden vieroitushoidossa käytettävän metadonin. (Gable 2007)

Ayahuascaan fysiologinen riippuvuuspotentiaali on pientä tai olematonta (Gable 2007). Espanjassa suoritettut kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että terveet aikuiset voivat käyttää ayahuascaa turvallisesti huolellisesti järjestetyssä ympäristössä (Riba ym. 2001). Ayahuascaan pitkäaikaiskäytöllä on hyvä kokonaisvaltainen siedettävyyys ja keskikokoiset ayahuasca-annokset ovat fysiologisesti hyvänlaatuisia. Useat poikkitieteelliset tutkimusprojektit ovat arvioineet ayahuascaan lääkinnällisiä, farmakologisia ja fysiologisia vaikutuksia ayahuascakirkkojen pitkäaikaisjäsenissä, jotka nauttivat ayahuascaa keskimäärin kahdesti kuukaudessa. Kannustavan ympäristön piirissä – jollaisiksi kyseiset uskonnolliset yhteisöt voitaneen lukea - tapahtuva rituaaliseen kontekstiin yhdistetty ayahuascaan säännöllinen käyttö on turvallista. Tutkituilla pitkäaikaiskäyttäjillä ei ole tapahtunut psykologista, neuropsykologista tai psykiatrista vahinkoa eikä fysiologisesta toksisuudesta pitkäaikaiskäyttäjillä ole näyttöä (Bouso ym. 2012, Loizaga-Velder ja Verres 2014)

Ayahuascaa säännöllisesti käyttävien ryhmien yksilöissä ei ole havaittu sopeutumattomuutta, psykologisen hyvinvoinnin heikkenemistä, kognitiivisia häiriöitä tai muita huumeiden käyttöön liitettäviä psykososiaalisia ilmiöitä. Joissakin tutkimuksissa on havaittu positiivinen korrelaatio henkilöiden kognitiivisten kykyjen sekä fyysisen terveyden suhteen. Myös muiden psykoaktiivisten substanssien kulutuksen on osoitettu olevan vähäisempää ayahuasca käyttävien keskuudessa. Havainnot ovat johdonmukaisia muiden psykedeeliavusteisten psykoterapiamuotojen turvallisuuteen liitettävien havaintojen kanssa. Sveitsiläisen retrospektiivisen tutkimuksen mukaan tämän kaltaisen terapiamuodon (psykedeeliavusteinen psykoterapia) aiheuttamat komplikaatiot eivät ole huolellisesti järjestetyissä yhteyksissä sen yleisempiä kuin tavanomaisen psykoterapian parissa esiintyvät komplikaatiot. (Loizaga-Velder ja Verres 2014)

Mikäli ihminen altistuu ayahuascalle, on ensiarvoisen tärkeää ottaa huomioon vallitsevat olosuhteet. Klassisilla psykedeelillä tehtyjen tutkimusten pohjalta tiedetään, että tapahtumamiljööllä (fyysinen ympäristö ja ympärillä olevilla ihmiset) ja henkilökohtaisella asennoitumisella (odotukset, motivaatio, intentio) voidaan vaikuttaa perustavanlaatuisesti siihen, millä tavalla ihminen reagoi psykedeliakokemukseen. Miellyttävä ympäristö ja positiivinen asennoituminen johtavat usein

positiiviseen kokemukseen, kun taas huonot olosuhteet edesauttavat epämiellyttävän kokemuksen syntymistä (katukielessä ”paha trippi”). Näistä tekijöistä, jotka määrittelevät suuresti kokemuksen laatua ja joiden merkitystä ei voi korostaa liikaa, käytetään yleisesti nimitystä *set and setting*. (Lieber ja Prickett 2012)

4.2. Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmeneviin haitallisiin ja epäsuotuisiin sivuvaikutuksiin kuuluu pahoinvointi, ripulointi, oksentelu, huimaus, vapina, puutuneisuus, korkea verenpaine ja muutokset sydämen sykkeessä. Oireet ilmenevät akuutisti ayahuascan nauttimisen jälkeen sekä subjektiivisten vaikutusten aikana. Jotkut koehenkilöt kokevat aika ajoin eri voimakkuudellisia ahdistustuntemuksia, epämiellyttäviä tunnetiloja sekä dysforiaa, mutta mieltävät kokonaisuudessaan ayahuascakokemuksen euforiseksi. Voimakkaimmat ahdistustuntemukset tapahtuvat useimmiten subjektiivisten vaikutusten saavuttaessa huippuarvonsa. (dos Santos 2013a)

Yksittäistapauksena manittakoon tilanne, jossa keskinkertaisen annoksen (DMT: 0.75 mg/kg) saanut koehenkilö koki voimakkaita dysforisia tuntemuksia, tilapäistä sekavuutta, disorientaatiota ja intensiivistä ahdistusta. Aktiivinen verbaalinen tuki sai hänet rauhoittumaan ja ko. paniikin kaltainen tila laukesi 20 minuutissa. Epämiellyttävä kokemus sai hänet vetäytymään vapaaehtoisesti kokeesta. Tapaus ilmeni kliinisessä pilottitutkimuksessa (Riba ym. 2001), ja sen on katsottu olevan lopputuloksiltaan kliinisen tutkimushistorian haitallisin. Muutamia koehenkilöitä ovat raportoineet laboratorio-olosuhteissa tapahtuneen ayahuascan nauttimisen jälkeisistä luulotautisista ajatuksista ja uhkaavista tuntemuksista, jotka ovat kaikonneet ayahuascan vaikutusajan loputtua. Kliinisissä tutkimuksissa farmokologisia interventioita ei ole tarvittu. (dos Santos 2013a)

Harvinaisiin haittavaikutuksiin kuuluvat psykoottiset tai skitsofreniset oireet ja kohtaukset. Gablen katsausartikkelin mukaan 5 vuoden aikana järjestetyissä UDV-kirkon seremonioissa, joissa oli tarjottu yhteensä 25 000 annosta ayahuascateetä, sattui yhteensä 13 - 24 dokumentoitua tapausta (alle 0.1 %), joissa ayahuasca on saattanut myötävaikuttaa määrittelemättömän psykoottisen kohtauksen ilmenemiseen. Useimmat psykoottiset jaksot olivat olleet ohimeneviä ja laantuneet itsestään. Kuitenkin, eräässä tapaustutkimuksessa raportoitiin 23-vuotiaasta mieshenkilöstä, joka käytti ayahuascarituaalin aikana myös kannabista ja sai voimakkaita luuloharjoja, itsemurha-ajatuksia ja viilsi itseään terävällä esineellä. Psykoottiset oireet, jotka kestivät kahdesta kolmeen

viikkoa, saatiin laukeamaan vahvan antipsykoottisen lääkityksen avulla. Psykoosin tai skitsofrenian esiintyvyys Yhdysvaltalaisessa aikuisväestössä riippuu diagnostisointikriteereistä, mutta sen katsotaan yleisesti olevan noin 1.3 %. (Gable 2007)

Tietyt aineet – ayahuascan kanssa yhtäaikaisesti nautittuna – saattavat aiheuttaa elimistössä vaarallisia biokemiallisia interaktioita. Ayahuascan sisältämät MAO-estäjät (β -karboliinit) voivat yhdessä monoaminergisten tai serotonergisten komponenttien kanssa kohottaa keskushermoston serotoniinitasot vaarallisen korkeiksi ja aiheuttaa elimistön myrkytystilan, *serotoniinisyndrooman*. Pahimmillaan serotoniinisyndrooma voi johtaa kuolemaan. Em. kriittisen yhteisvaikutuksen ayahuascan kanssa saattaa aiheuttaa masennuslääkkeet (esim. SSRI), aminohappo tryptofaani ja huumausaineet (esim. amfetamiini ja MDMA 1. 3,4-metyleenidioksimetamfetamiini). Tietyissä ruoka-aineissa esiintyvä tyramiini voi kohottaa yhdessä ayahuascan kanssa verenpainetta ja aiheuttaa *hypertensiivisen kriisin* eli voimakkaan verenpaineen nousun. Myös psilosybiinillä, meskaliinilla ja kannabiksella saattaa olla haitallisia yhteisvaikutuksia ayahuascan kanssa. (dos Santos 2013a)

Väitetään, että ayahuasca olisi aiheuttanut myrkytys-, kooma- ja kuolemantapauksia erilaisissa yhteyksissä järjestetyissä seremonioissa ja viihdekäytössä. Ayahuascan aiheuttamista hengenvaarallisista vaikutuksista on kirjoitettu muutamia spekulatiivisia artikkeleita epätieteellisen lehdistön toimesta, mutta ayahuascan kausaalinen rooli on kaikissa tapauksissa epäselvä ja kyseenalainen. Selvin ayahuascaan assosioitava tragediatapaus on vuodelta 2012, kun Perulainen shamaani, Jose Pineda, myönsi haudanneensa ayahuascaseremoniaan osallistuneen ja ulkoa menehtyneenä löytyneen yhdysvaltalaisainin. Ruumiinavauksessa kuolinsyytä ei kyetty todentamaan, mutta oletettavasti hän oli saanut toksisen yliannoksen ayahuascaa. Jose Pineda tuomittiin viideksi vuodeksi vankilaan henkirikoksesta ja salailusta. Tieteellisessä kirjallisuudessa ei ole raportoituja hengenvaarallisia vaikutuksia tai kuolemaan johtaneita tapauksia, jotka voitaisiin assosoida kausaalisesti ayahuascaan *per se*. Raportoituja negatiivisia tapauksia koskeva tieto on puutteellista ja monet niistä liittyvät edellisessä kappaleessa mainittuihin lääkkeiden ja muiden aineiden kanssa tapahtuviin yhteisvaikutuksiin. Sekä tieteelliset raportit että median esille nostamat skenaariot ovat analysoitu perinpohjaisesti ja tapauskohtaisesti oheisessa artikkelissa Santosin toimesta. (dos Santos 2013b)

4.3. Biokemialliset ja fysiologiset vaikutukset

Ayahuascan komponenttien biokemiallisia vaikutuksia ovat 5-HT_{2A/2C/1A}-reseptoreiden agonisointi (DMT), sitoutuminen 5-HT_{2A/2C}-reseptoreihin (harmiini), MAO-entsyymien toiminnan estyminen (β -karboliinit) ja em. johtuva serotoniini-, dopamiini-, ja noradrenaliinitasojen kohoaminen. Krooninen ayahuascan käyttö on yhdistetty lisääntyneeseen serotoniinireseptorien määrään verihiutaleissa. Ayahuasca vaikuttaa myös hormonitasoihin: prolaktiini-, kortisoli- ja kasvuhormonitasot ovat normaalia korkeammalla 120 minuuttia ayahuascan nauttimisen jälkeen. (Liester ja Prickett 2012)

Ayahuascan fysiologiset vaikutukset kestävät noin 12 tuntia. Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaikutukset ovat pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli. Edellä mainitut ilmenevät tyypillisesti vaiheessa, jossa tietoisuuden tila ja ajattelun laatu ei ole tavanomaisesta poikkeavaa. Neurologisia vasteita ovat vapina, huimaus, pupillien laajentuminen, synestesia (aistimuksen syntyminen toisen aistin piiriin kuuluvasta ärsykkeestä l. aistien sekoittuminen) ja kihelmöinnin tunne. Kardiovaskulaarisiin oireisiin lukeutuvat kohonnut syke ja verenpaine. Metabolisiin vaikutuksiin liittyy muuntuneet tunteet kehon lämpötilan ja ihon herkkyyden aistimuksessa. (Liester ja Prickett 2012)

4.4. Psykologiset vaikutukset

Ayahuascan aiheuttamiin psykologisiin vaikutuksiin lukeutuu muutokset havainnoinnin, tunteiden ja ajattelun prosessoinnissa. Tajunnan menetystä ei tapahdu tyypillisesti ayahuascan nauttimisen yhteydessä, mutta annosvasteista tietoisuuden tilan perusteellista muuntumista ilmenee yleisesti (Riba ym. 2001). Usein aistimukselliseen muutostilaan liittyy visuaaliset näyt, jotka ilmenevät, kun koehenkilöt ovat hereillä ja useimmiten silmät kiinni. Tyypillisimpiä näkyjä ovat kuvat käärmeistä ja jaguaareista. Myös geometrinen kuvien havaitseminen on verrattain yleistä. Kuuloaistin toiminnassa tapahtuu usein muutoksia ja monet kuulevat mm. virtaavan veden, sateen, ihmislaulun, vaskibändin ja puheen ääniä. Eräät koehenkilöt ovat raportoineet myös kyvystään kommunikoida luonnon kanssa (Liester ja Prickett 2012). Hallusinogeeniset vaikutukset ilmenevät 30 - 40 min annostelun jälkeen ja kestävät tyypillisesti n. 4 tuntia (McKenna 2004).

Ayahuasca saattaa aiheuttaa hyvin voimakkaita emotionaalisia reaktioita. Onnellisuus, ilo, suru, puhdas rakkaus, syvä kunnioitus, hämmästys, ahdistus ja pelko lukeutuvat koettuihin tyypillisiin emotionaalisiin tuntemuksiin – jotkut yksilöt kokevat vastakkaisia tunnetiloja samanaikaisesti. Myös nuorekkuuden ja toivon tunteet ovat raportoituja. Pitkäkestoinen hyvinvoinnin tuntemus voi

jatkaa olemassaoloaan senkin jälkeen, kun akuutit aistilliset, kognitiiviset ja voimakastunteiset vaikutukset ovat hävinneet. (Liester ja Prickett 2012, Riba ym. 2001)

Kognitiivisiin vaikutuksiin kuuluu ajatusprosessien lisääntyminen. Ayahuascan vaikutuksen alaisuudessa ajatusten sisällöllä on taipumus keskittyä yksilön henkilökohtaiseen psykologiseen maailmaan, jonka seurauksena henkilö saattaa kokea uudenlaisen introspektion ja syvällisen oivalluksen jonkin henkilökohtaisen ongelman tai huolenaiheen suhteen. Mikäli koehenkilö prosessoi muuntuneessa tajunnantilassa ”hautautuneita” muistoja, liittyvät ne yleensä henkilökohtaisiin kysymyksiin. Jotkut koehenkilöt tulevat tietoisiksi unohdetuista traumaistaan ja peloistaan, jotkut kokevat ymmärtäneensä millaiseen lopputulokseen erilaiset henkilökohtaiset valinnat tulevat lopulta johtamaan. (Riba ym. 2001, Liester ja Prickett 2012)

4.5. Transsendentiaaliset vaikutukset

Ayahuascaa käyttäneet raportoivat usein transsendentiaalisista (*transsendentiaalilla tarkoitetaan käsityskyvyn ylittävää mysteeria tai havaintokokemuksen ulkopuolelle jäävää ilmiötä, josta ei voi saada järkipäristä tietoa*) kokemuksista, joita ayahuasca laukaisee. Tällaiset kokemukset voivat sisältää näkyjä nk. henkisestä todellisuudesta tai yhteydestä henkimaailmaan, muuntunutta ajan ja paikan hahmottamista, sanoinkuvaamattomuutta, intuitiivista syvää ymmärtämistä, kehostapoistumiskokemuksia (OBE, engl. *out-of-body experience*) sekä ykseyden tunteita. Oman itsensä ja muiden välillä olevien rajojen hämärtyminen saa aikaan yhtenäisyyden tuntemuksia luonnon kanssa. Myös ykseyden tuntemukset koko universumin kanssa ovat yleisiä. (Liester ja Prickett 2012, Riba ym. 2001)

Ayahuascan laukaisemat subjektiiviset kokemukset sisältävän näkyjä etäisistä tai yliluonnollisista paikoista, joita asuttaa ”jumalolennot, demonit tai henkiolennot”. Ajan ja paikan taju saattaa muuttua: jotkut kokevat tunteita ajattomuudesta, ajan nopeutumisesta/hidastumisesta, ajan läpi menneisyyteen/tulevaisuuteen kulkemisesta ja avaruuden läpi matkaamisesta. Toisinaan koehenkilöillä on vaikeuksia viestiä kokemaansa muille. Tämä johtunee siitä, että heidän kokemansa ei ole samassa aistillisessa viitekehyksessä heidän kanssaan, joilla ei ole vastaavanlaisia kokemuksia. Tästä käytetään termiä ”sanoinkuvaamattomuuden tunne”. Intuitiivisella syvällä ymmärtämisellä, joita ayahuascakokemus saattaa laukaista, tarkoitetaan rationalisoimatonta informaation saamista esimerkiksi jonkin kadonneen objektin tai sukulaisen olinpaikasta. Yksilöt,

jotka käyttävät ayahuascaa usein, raportoivat tuntemuksista, jossa heidän tietoisuutensa erkaantuu heidän ruumiistaan (OBE). (Liester ja Prickett 2012, Riba ym. 2001)

4.6. Esimerkkejä tutkimuksista

Klassinen kontrolloitu haastattelututkimus, jonka tulosten on arveltu tukevan näkemyksiä ayahuascan terapeuttisesta potentiaalista, on jo vuodelta 1996. Tutkimusasetelmassa Grob ym. haastatteli 15 ayahuascaa säännöllisesti käyttänyttä (vähintään kaksi kertaa viikossa yli 10 vuoden ajan) Brasilialaisen *União do Vegetal* -yhteisön (UDV) jäsentä. Ennen ensimmäisiä ayahuascasessioitaan yksitoista jäsenistä käytti alkoholia paljon tai keskimääräisesti; viisi ilmoitti kärsineensä ryyppyputkiliitännäisistä väkivaltaisista käyttäytymisjaksoista ja viidellä oli diagnoosi alkoholin väärinkäytön oireyhtymästä; neljällä oli huumeongelma (kokaiini ja/tai amfetamiini); kahdeksan yhdestätoista alkoholia tai muita huumeita käyttäneistä henkilöistä olivat addiktoituneita myös nikotiiniin; kahdella oli diagnoosi vakavasta masennusoireyhtymästä ja kolmella ahdistuneisuushäiriöstä. Arviointihetkellä kenelläkään UDV-koehenkilöistä ei ollut enää psykiatrisia diagnooseja. Kaikki 11 alkoholiriippuvaista olivat lopettaneet alkoholin käytön pian ayahuascasessioiden aloittamisen jälkeen. Neljä huumeongelmaista olivat lopettaneet kokaiinin ja amfetamiinin käytön eikä kukaan käyttänyt enää nikotiinituotteita. Kaikki 15 jäsentä raportoivat, että ayahuascakokemuksilla – monille varsinkin ensimmäisellä – oli ollut perustavanlaatuinen vaikutus heidän elämänlaatuunsa ja elämän suuntautumiseensa. Muuntuneen tajunnantilan aikana koettu yleinen ajatus oli: ”...ymmärrys siitä että olen itsetuhoisalla polulla, joka tulee väistämättä pilaamaan elämäni tai johtamaan jopa kuolemaan, mikäli en muuta käyttäytymistäni ja elämäni suuntaa”. Tutkimus oli ensimmäinen yritys tarkastella ayahuascaa biolääketieteellisestä perspektiivistä, mutta koska tutkimusmiljöö oli suhteellisen alkeellinen ja otanta pieni, tulee tuloksiin suhtautua tunnustelevalta. (Grob ym. 1996)

Uudemmassa vastaavanlaisessa haastattelututkimuksessa arvioitiin 32 *Santo Daime* -yhteisön (Yhdysvallat) jäsenen psykiatrista tilaa ennen ja jälkeen rituaalinomaisten ayahuascasessioiden aloittamisen (viikoittainen käyttö, 20 - 1300 sessiota/henkilö, keskiarvona 269 sessiota/henkilö). Haastatelluista henkilöistä suurimmalla osalla (19) oli ollut psykiatrisia häiriöitä ennen kirkkoon liittymistä. Arviointihetkellä kahdella oli aktiivisia psykiatrisia häiriöitä. Ongelmat olivat elpyneet täysin 13 henkilöllä ja osittain 6 henkilöllä. Heistä 8 ilmoitti elpymisvaiheen käynnistyneen kirkkoon liittymisen myötä. Jäsenistä 24 oli ollut alkoholin tai huumeiden suhteen riippuvuus- ja

väärinkäyttöhistoriaa. Haastatteluhetkellä 22 jäsenistä oli päässyt päihde- ja huumeongelmista eroon täysin. Yksi ilmoitti kannabisiippuvuutensa lieventyneen ja yksi ilmoitti jatkaneensa kannabiksen väärinkäyttöä. Tutkimuksen rajoituksina ovat verrokkiryhmän puuttuminen ja mahdollisuus valikoituneeseen otantaan (kaikki jäsenet eivät tahtoneet osallistua tutkimukseen). Tämän kaltaiset havainnot voivat toimia enintään suuntaa antavana näyttönä ayahuascan hyödyistä uskonnollisessa kontekstissa, mutta eivät ole yleistettävissä laajemmin. (Halpern ym. 2008)

Selvästi suuremman otannan tutkimuksessa (n = 127, käyttö \geq kahdesti kuukaudessa yli 15 vuoden ajan) tarkasteltiin sekä ayahuascaa käyttävien että sitä käyttämättömien päihteiden kulutusta ja niihin liittyviä psykososiaalisia muuttujia. Koehenkilöt jaettiin urbaaniin (n = 71) ja non-urbaaniin (n = 56) alaryhmään kontroleineen. Päihteiden käyttöön ja psykiatriaan liittyvä historia selvitettiin ja seurantadata kerättiin vuoden seurantapisteessä. Molemmissa alaryhmissä ayahuascaa käyttävät pärjäsivät kontrolliryhmää (tilastollisesti merkittävästi) paremmin alkoholin käytön ja psykiatrisen statuksen suhteen. Lisäksi ayahuascaa käyttävien kohdalla alkoholin, barbituraattien, sedatiivien, kokaiinin, amfetamiinin ja liuottimien käyttö oli vähentynyt merkittävästi ayahuascarituaaleihin osallistumisen jälkeen. Poikkeuksena oli kannabiksen käyttö, joka oli non-urbaanissa ayahuascaryhmässä samalla tasolla kuin ennen ayahuascarituaaleihin osallistumista ja molemmissa ryhmissä samalla tasolla vuoden seurantapisteessä kuin vuotta aiemmin. Tutkimuksen selvimpänä puutteena on uskonnollisen yhteisön tuen huomiotta jättäminen. (Fabregas ym. 2010)

Vuonna 2012 Bouso kollegoineen yritti vahvistaa aikaisempia päätelmiä suuremman otannan tutkimuksella; he vertasivat uskonnollisen yhteisön 127 ayahuascakäyttäjää kontrolliryhmään, joka koostui 115 uskonnollisesti aktiivisesta ayahuascaa käyttämättömästä ihmisestä, joiden sosioekonominen asema (ikä, sukupuoli, koulutus jne.) oli yhdenmukainen käyttäjäryhmän kanssa. Ayahuascaryhmä pärjäsikin paremmin kaikilla psykopatologiamittareilla sekä parametrien suhteen, jotka kuvaavat vaikeuksien välttämistä ja itseohjautuvuutta. Lisäksi ayahuascaryhmä saavutti paremmat pisteet kaikilla psykososiaalisen hyvinvoinnin, elämänasenteen ja mielenlaadun mittareilla sekä suoriutui paremmin testeissä, jotka havainnollistavat emotionaalisen häirinnän vastustuskykyä ja työmuistin kapasiteettia. Tässä vuoden ajan kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa säännöllisillä ayahuascakäyttäjillä ei ilmennyt mielenterveyden tilan heikkenemistä. (Bouso ym. 2012)

Kanadassa järjestetyn havainnointitutkimuksen tulosten on arveltu puoltavan ayahuasca-avusteisen intervention terapeuttista potentiaalia addiktioitilaiden hoidossa. Tutkimukseen oli ottanut osaa 12 ongelmallisesti päihteitä käyttävää Kanadan aboriginaalia. Neljän päivän ”*addiktion ja stressin kanssa työskenteleminen*” -retriitti oli sisältänyt kaksi asiantuntijan johtamaan ryhmäneuvontaan ja moderniin psykoterapiaan yhdistettyä ayahuasca-seremoniaa. Koehenkilöistä oli kerätty etukäteen ongelmalliseen päihteiden käyttöön liittyvää psykologis-käyttäytymyksellistä tietoa ja seurantadataa oli kerätty kuuden kuukauden ajalta retriitin loputtua. Tilastollisesti merkittävää edistymistä oli tapahtunut muuttujilla, jotka kuvaavat toivottomuutta, voimaantumista, läsnä olemisen taitoa, elämän tarkoitusta ja tulevaisuuden näkymiä. Itse-raportoitu alkoholin, kokaiinin ja tupakan käyttö oli vähentynyt – kokaiinin tilastollisesti merkittävästi. Kannabiksen ja opiaattien kohdalla merkittävää muutosta ei ollut tapahtunut. Kaikki koehenkilöt olivat raportoineet retriittiin osallistumisen myötävaikuttamista subjektiivisista positiivisista ja pitkäkestoisista elämänmuutoksista. (Thomas ym. 2013)

Ayahuascan kliinistä tehokkuutta kartoitettiin alustavasti pienen otannan avoimella tutkimuksella, joka toi masennuspotilaat toisen vaiheen kliinisiin kokeisiin. Vuonna 2015 julkaistun pilottitutkimuksen mukaan yhdellä suurella ayahuasca-annoksella oli nopeavaikutteisia, pitkäkestoisia ja tilastollisesti merkittäviä masennus- ja ahdistusoireita lievittäviä vaikutuksia. Tutkimuksessa oli mukana kuusi akuutista masennuksesta kärsivää henkilöä, joiden mentaalista tilaa arvioitiin pisteytyksellä alkutilanteessa sekä 1, 7 ja 21 päivää ayahuascakäsittelyn jälkeen. Tutkimuksen luotettavuutta rajoittaa turvallisuussyistä valittu pieni otanta ja kontrollina toimivan placeboryhmän puuttuminen. Tämän kaltaisten kokeiluiden funktiona on tehdä tietä uskottavammille toisen vaiheen kliinisille kokeille. (Osorio Fde ym. 2015)

Viimeaikaisessa aivokuvantamistutkimuksessa Palhano-Fontes ryhmineen osoitti useimpien DMN-alueiden (katso kappale 2.3.5.) aktiivisuuden vähenevän merkittävästi ayahuascan (DMT: 1.76 mg/kg, harmiini: 0.46 mg/kg) vaikutuksen alaisuudessa, mukaan lukien tärkeimmät keskittymät mPFC ja PCC/Precuneus. Lisäksi funktionaalisen konnektiivisuuden havaittiin vähenevän PCC/Precuneus alueilla. Aivot skannattiin fMRI menetelmällä ennen ja 40 minuuttia ayahuascan annostelun jälkeen. Tutkimuksen aineistossa oli 10 koehenkilöä ja 26 kontrollihenkilöä. Koehenkilöiksi valittiin käytännöllisistä syistä vain ayahuascan pitkäaikaiskäyttäjiä (oksentelu ja

ripulointi yleistä kokemattomilla) ja tämä rajoittaa tutkimuksen luotettavuutta. (Palhano-Fontes ym. 2015)

Ayahuascan pitkäaikaiskäyttäjien aivorakenteissa havaittiin pysyviä muutoksia DMN-alueiden (katso kappale 2.3.5.) ja varsinkin PCC:n osalta. PCC oli merkittävästi ohuempi ayahuascaa käyttävillä kuin sitä käyttämättömillä kontroleilla. Aivokuoren paksuus ja konnektiviteetti PCC:n kohdalla oli kääntäen verrannollinen ayahuascan käyttämisen ajalliseen pituuteen ja kvantitatiiviseen määrään. Tutkimuksessa oli mukana 22 koehenkilöä ja 22 kontrollia. Tulosten mukaan on mahdollista, että ayahuascan säännöllinen käyttö saattaa johtaa anatomisiin muutoksiin aivorakenteissa, jotka liittyvät huomiokykyyn, introspektioon ja käsitykseen minuudesta. Kausaliteettia ei kuitenkaan voida todentaa. (Bouso ym. 2015)

5. Johtopäätökset

Ayahuascaa liittyvä näyttö on herättänyt psykiatrisissa piireissä perustellusti kasvavaa kiinnostusta. Tutkimusten mukaan ayahuasca vaimentaa masennuksessa ja ahdistuksessa yliaktiivisena toimivien aivoalueiden toimintaa (Palhano-Fontes ym. 2015) sekä myötävaikuttaa päihde- ja huumeongelmista, kuten alkoholi-, kokaiini- ja nikotiiniriippuvuuksista irti pääsemiseen. Rituaalisessa kontekstissa ja kannustavan ympäristön ilmapiirissä tapahtuva ayahuascan käyttö saattaa edesauttaa pysyviä elämänlaadullisia muutoksia ja huomattavaa subjektiivisen hyvinvoinnin lisääntymistä. (Loizaga-Velder ja Verres 2014)

Ayahuasca moduloi neuronien toimintaa, muuttaa keskushermoston yhteyksien vuorovaikutusta ja vaikuttaa voimakkaasti aivoissa tapahtuvaan tiedonkäsittelyyn (Palhano-Fontes ym. 2015). Näyttää siltä, että ayahuascan indusoiman psykedeliakokemuksen aikana tapahtuva poikkeavanlaatuinen aivotoiminta saattaa johtaa tiettyjen ”alitajuisten” tai ”tiedostamattomien” prosessien tietoiseen prosessointiin ja läpikäymiseen. Raportoidut unohdettujen tai tietoisesta mielestä poissuljettujen psykologisten traumojen kohtaamiset (Liester ja Prickett 2012) tukevat tätä hypoteesia.

Puhuttaessa mielenterveysongelmien primaarista olemuksesta on huomionarvoista pohtia, ovatko esimerkiksi masennus tai päihderiippuvuudet itsenäisesti ilmeneviä sattumanvaraisia sairauksia vai sivuoireita syvemmällä sijaitsevasta tuntemattomasta ongelmasta. Päihteiden väärinkäyttö ja

riippuvuudet kulkevat monesti käsi kädessä masennuksen, ahdistuksen ja muiden mielenterveysongelmien kanssa. Kausaliteettia eli sitä, aiheuttaako päihteiden väärinkäyttö mielenterveysongelmia vai mielenterveysongelmat päihteiden väärinkäyttöä, on hankala todentaa. Mikään ei myöskään sulje pois vaihtoehtoa, jossa molemmat – sekä mielenterveysongelmat että päihteiden väärinkäyttö – ovat samaisesta tekijästä kumpuavia oireita ja esiintyvät tästä syystä rinnan.

Tavanomaisen psykoterapian keskeisenä päämääränä on syventyä henkilön elämäntarinaa ja päästä käsiksi menneisyyden skenaarioihin, joiden ohjausvaikutus jokapäiväiseen elämään ylettää nykypäivään asti. Monesti nämä tapahtumat ovat negatiiviseksi miellettyjä, kivuliaita tai traumaattisia ja niiden käsitteleminen voi olla toisinaan haasteellista mielen nk. *defenssimekanismien* johdosta. Voisiko pakonomainen päihteiden käyttö ja riippuvuudet olla viimekädessä pelkojen, mentaalisen kivun, masennuksen tai epämiellyttävien emotionaalisten prosessien tukahduttamista, joiden taustalla tiedostamattomat psykologiset kiputekijät näyttelevät omaa rooliaan? Tässä valossa tarkasteltuna esimerkiksi addiktiot näyttäytyisivät ikään kuin syväjuurtuneina käyttäytymismalleina, joiden perustavanlaatuisen, mutta tiedostamaton funktio olisikin lopulta oireen – mutta ei syvemmillä piilevän psykologisen ongelman – itselääkintää. Voiko ongelmasta päästä eroon tietoisella ponnistuksella, jos ei ole tietoinen siitä, mikä itse ongelma on?

Ihminen ymmärretään nykyisin psyko-fyysis-sosiaalisena kokonaisuutena, jonka osa-alueet kytkeytyvät tiiviisti toisiinsa. Ayahuascaan uskotaan parantavan traumoja ja täten kokonaisvaltaista hyvinvointia muun muassa biokemiallis-psykologisella mekanismilla (Liester ja Prickett 2012), jossa muuntunut tietoisuuden tila auttaa ihmistä oivaltamaan, kuinka menneisyyden tapahtumat vaikuttavat tulkintaan nykypäivän kokemuksista ja kuinka menneisyys heijastuu tämän hetkisiin ajatuksiin, käytökseen ja sosiaalisiin suhteisiin. Ajatellaan myös, että muuntuneen tajunnantilan aikana koettu uusi näkökulma auttaa näkemään selkeämmin nykyisen toiminnan tulevaisuuden seuraukset. Monet ayahuascaa käyttäneet uskovat ayahuascaan olevan lääke, jonka avulla on mahdollista päästä tietoiseen yhteyteen tiedostamattomien emotionaalisten prosessien kanssa. Tällöin oikeiden kysymysten ja vastausten suuntaaminen ongelman syntysijoille on kertaluokkaa helpompaa ja psykologiseen tervehtymiseen tähtäävät toimet saadaan kohdistettua onnistuneemmin ongelman kannalta keskeisiin uskomusrakennelmiin, ajatuksiin ja toimintaan. Toisin sanoen,

ajatellaan, että kokemus voi toimia suunnannäyttäjänä ja laukaisevana tekijänä psykologisen työn aloittamisen ja kohdistamisen suhteen. Psykologisen hypoteesin mukaan tapahtumasarja johtaa lopulta siihen, että kokemus vähentää riippuvuuksia ja todennäköisyyttä sortua päihdyttävien aineiden väärinkäyttöön tulevaisuudessa. Joidenkin ayahuascaretriittiin osallistuneiden omakohtaisen subjektiivisen näkemyksen mukaan heidän psykologinen olotilansa on parantunut siksi, että ayahuascaseremonia on saanut heissä aikaan ”*yhteyden itseä suurempaan henkiseen energiaan sekä ymmärryksen elämän tärkeydestä ja sen henkisestä ulottuvuudesta*” (Loizaga-Velder ja Verres 2014).

Ei ole perusteltua väittää, että juuri ayahuasca olisi itseisarvoinen syy päihteiden väärinkäytön vähentymiseen tai psykologisen tilan kohenemiseen. Ayahuasca nähdään lääkeintervention sijaan enemmänkin eräänlaisena terapiakatalyyttinä, jonka potentiaalinen psykologisia defenssimekanismeja hillitsevä kyky sallii ihmisen psyyken tutkimisen tavalla, joka ei ole todennäköistä tavanomaisen terapiaistunnon ja normaalin mielentilan aikana. Sosiaalisilla tekijöillä kuten yhteisön tuella ja kannustavalla ympäristöllä on tiedetysti merkittävä rooli; huomionarvoista on myös se, että nimenomaan rituaalisessa kontekstissa tapahtuva ayahuascaan käyttö näyttää aikaansaavan parempia psykologista tilaa kohentavia tuloksia kuin rituaalisesta kontekstista irrallaan tapahtuva käyttö (esim. laboratorio-olosuhteet tai ns. katukäyttö) (Loizaga-Velder ja Verres 2014). Joka tapauksessa havainnot viittaavat siihen, että ayahuasca liittyy konseptuaalisesti positiivisiin elämänlaadullisiin muutoksiin ja siksi ayahuascaan komponenttien farmakologisia ominaisuuksia sekä ayahuasca-avusteisia psykiatrisia sovelluksia tulisi tutkia ennakkoluulotta eksakteimmin, laajemmin ja kontrolloidummin jatkotutkimuksiin.

Koska ihmisiä koskeva kirjallisuus pohjautuu toistaiseksi pienen otannan kliinisiin tutkimuksiin sekä enemmän virhetulkintoja mahdollistaviin haastattelututkimuksiin, tulee havaintoihin suhtautua tässä vaiheessa maltillisesti ja ammattimaisesti toteutettuja lisätutkimuksia isommalla otannalla kaivataan. Voimakkaasti tietoisuudentilaa muuntelevien substanssien kliinisessä käytössä on luonnollisesti riskinsä, eikä mahdollisia haittavaikutuksia tule suinkaan vähätellä; ayahuascaan liitettävä hyöty- ja haittavaikutusten suhde näyttää kuitenkin olevan verrattain positiivinen. Ottaen huomioon globaalit itsemurha- ja masennustilastot, laajat päihdeongelmat, nykyisenlaiset riippuvuushoidot, viimeaikaiset aivokuvantamishavainnot ja ayahuascaan liitettävät tilastollisesti merkittävät psykologiskognitiiviset edistysaskeleet, on tämän kaltainen lähestymistapa

mielenterveyden hoidossa vähintäänkin huomionarvoista ja lääketieteellisiä tutkimuksia tulee jatkaa.

6. Lähteet

References

1. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the united states adult population. *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):280-8.
2. Cowen P, Sherwood AC. The role of serotonin in cognitive function: Evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol*. 2013 Jul;27(7):575-83.
3. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat*. 2003 Dec;26(4):331-43.
4. Smith RL, Canton H, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998 Nov;61(3):323-30.
5. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999 Jun;65(3):243-56.
6. McKenna DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*. 2004 May;102(2):111-29.
7. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*. 2008 Dec 16;195(1):198-213.
8. Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors. *Chem Rev*. 2008 May;108(5):1614-41.
9. Blier P, El Mansari M. Serotonin and beyond: Therapeutics for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Feb 25;368(1615):20120536.
10. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Apr;7(4):295-309.
11. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999 Aug;38(8):1083-152.

12. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, Mannoury la Cour C. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: Recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Sep;29(9):454-64.
13. Conn PJ, Sanders-Bush E. Selective 5HT-2 antagonists inhibit serotonin stimulated phosphatidylinositol metabolism in cerebral cortex. *Neuropharmacology.* 1984 Aug;23(8):993-6.
14. Turner JH, Raymond JR. Interaction of calmodulin with the serotonin 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor. A putative regulator of G protein coupling and receptor phosphorylation by protein kinase C. *J Biol Chem.* 2005 Sep 2;280(35):30741-50.
15. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci.* 2014 Feb 3;8:20.
16. Hall H, Farde L, Halldin C, Lundkvist C, Sedvall G. Autoradiographic localization of 5-HT_{2A} receptors in the human brain using [(3)H]M100907 and [(11)C]M100907. *Synapse.* 2000 Dec 15;38(4):421-31.
17. Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 Jun 29;360(1458):1271-9.
18. Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014 Aug;4(4):156-69.
19. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Feb 7;109(6):2138-43.
20. Lee HM, Roth BL. Hallucinogen actions on human brain revealed. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Feb 7;109(6):1820-1.
21. Shelton RC, Sanders-Bush E, Manier DH, Lewis DA. Elevated 5-HT_{2A} receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience.* 2009 Feb 18;158(4):1406-15.
22. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, et al. Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry.* 2002 Mar;159(3):419-29.
23. Dean B. The cortical serotonin_{2A} receptor and the pathology of schizophrenia: A likely accomplice. *J Neurochem.* 2003 Apr;85(1):1-13.

24. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):621-32.
25. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol*. 2011 Nov;25(11):1453-61.
26. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jan;68(1):71-8.
27. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014 Nov;28(11):983-92.
28. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015 Jul 8;38:433-47.
29. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1-38.
30. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*. 2015 Feb 18;10(2):e0118143.
31. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, et al. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):611-7.
32. Shih JC, Chen K. Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. *Curr Med Chem*. 2004 Aug;11(15):1995-2005.
33. Herraiz T, Gonzalez D, Ancin-Azpilicueta C, Aran VJ, Guillen H. Beta-carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol*. 2010 Mar;48(3):839-45.
34. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 2013 Oct;27(10):789-97.
35. Loizaga-Velder A, Verres R. Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence--qualitative results. *J Psychoactive Drugs*. 2014 Jan-Mar;46(1):63-72.
36. Deliganis AV, Pierce PA, Peroutka SJ. Differential interactions of dimethyltryptamine (DMT) with 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors. *Biochem Pharmacol*. 1991 Jun 1;41(11):1739-44.

37. Brierley DI, Davidson C. Developments in harmine pharmacology--implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3;39(2):263-72.
38. Barker SA, Borjigin J, Lomnicka I, Strassman R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomed Chromatogr*. 2013 Dec;27(12):1690-700.
39. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*. 2001 Dec;60(6):1181-8.
40. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science*. 2009 Feb 13;323(5916):934-7.
41. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):131-81.
42. Patel K, Gadewar M, Tripathi R, Prasad SK, Patel DK. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "harmine". *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Aug;2(8):660-4.
43. Reus GZ, Stringari RB, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Hallak JE, et al. Harmine and imipramine promote antioxidant activities in prefrontal cortex and hippocampus. *Oxid Med Cell Longev*. 2010 Sep-Oct;3(5):325-31.
44. Grella B, Dukat M, Young R, Teitler M, Herrick-Davis K, Gauthier CB, et al. Investigation of hallucinogenic and related beta-carbolines. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Apr 1;50(2):99-107.
45. Glennon RA, Dukat M, Grella B, Hong S, Costantino L, Teitler M, et al. Binding of beta-carbolines and related agents at serotonin (5-HT₂) and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepine receptors. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Aug 1;60(2):121-32.
46. Brierley DI, Davidson C. Harmine augments electrically evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens shell. *J Psychopharmacol*. 2013 Jan;27(1):98-108.
47. Samoylenko V, Rahman MM, Tekwani BL, Tripathi LM, Wang YH, Khan SI, et al. Banisteriopsis caapi, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*. 2010 Feb 3;127(2):357-67.
48. Fortunato JJ, Reus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, et al. Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *J Neural Transm*. 2010 Oct;117(10):1131-7.

49. de Moraes H, de Souza CP, da Silva LM, Ferreira DM, Werner MF, Andreatini R, et al. Increased oxidative stress in prefrontal cortex and hippocampus is related to depressive-like behavior in streptozotocin-diabetic rats. *Behav Brain Res.* 2014 Jan 1;258:52-64.
50. Fortunato JJ, Reus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Stertz L, Kapczinski F, et al. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Nov 13;33(8):1425-30.
51. Halpern JH, Sherwood AR, Passie T, Blackwell KC, Rutenber AJ. Evidence of health and safety in american members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med Sci Monit.* 2008 Aug;14(8):SR15-22.
52. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanoj MJ. Human pharmacology of ayahuasca: Subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Jul;306(1):73-83.
53. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction.* 2007 Jan;102(1):24-34.
54. Riba J, Rodriguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijoan R, Montero M, et al. Subjective effects and tolerability of the south american psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Feb;154(1):85-95.
55. Bouso JC, Gonzalez D, Fondevila S, Cutchet M, Fernandez X, Ribeiro Barbosa PC, et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study. *PLoS One.* 2012;7(8):e42421.
56. Liester MB, Prickett JI. Hypotheses regarding the mechanisms of ayahuasca in the treatment of addictions. *J Psychoactive Drugs.* 2012 Jul-Aug;44(3):200-8.
57. dos Santos RG. Safety and side effects of ayahuasca in humans--an overview focusing on developmental toxicology. *J Psychoactive Drugs.* 2013a Jan-Mar;45(1):68-78.
58. dos Santos RG. A critical evaluation of reports associating ayahuasca with life-threatening adverse reactions. *J Psychoactive Drugs.* 2013b Apr-Jun;45(2):179-88.
59. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in brazil. *J Nerv Ment Dis.* 1996 Feb;184(2):86-94.
60. Fabregas JM, Gonzalez D, Fondevila S, Cutchet M, Fernandez X, Barbosa PC, et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Oct 1;111(3):257-61.

61. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: Results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013 Mar;6(1):30-42.
62. Osorio Fde L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015 Jan-Mar;37(1):13-20.
63. Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodriguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JA, et al. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Apr;25(4):483-92.