

PSILOSYBIININ HYÖDYNTÄMINEN MASENNUS- JA
AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖIDEN HOIDOSSA

Anni Karjala
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Psykiatria
Tammikuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KARJALA, ANNI K.: Psilositybiinin hyödyntäminen masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa.

Opinnäytetutkielma, 42 sivua, 0 liitettä

Tutkielman ohjaajat: Minna Valkonen-Korhonen, professori

Tammikuu 2019

Asiasanat: psilositybiini, masennus, ahdistuneisuushäiriöt

Psilositybiini on useissa *Psilocybe*-suvun sienilajeissa esiintyvä hallusinogeeni. Sitä syntetisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1958. Syntetisoinnin jälkeen psilositybiiniä tutkittiin aktiivisesti viime vuosituhaten keskivaiheilla masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa, kunnes sen käyttö kiellettiin runsaan viihdekäytön vuoksi lailla 1970-luvulla. Kliiniset tutkimukset on kuitenkin 2000-luvun alkupuolella käynnistetty uudelleen.

Tässä katsauksessa aineistona käytettiin vuoden 1980 jälkeen psilositybiinillä toteutettuja kliinisiä tutkimuksia. Mukaan otettiin myös joitain tutkimuksia, joissa psilositybiinin vaikutuksia oli tutkittu terveillä koehenkilöillä. Katsauksen perusteella psilositybiini on potentiaalinen, mutta vielä hyvin vähän tutkittu hoitomuoto masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Psilositybiini on valikoiduille koehenkilöille valvotuissa olosuhteissa annosteltuna turvallinen aine, eikä tutkimuksissa tullut esiin vakavia haittavaikutuksia. Yleisimpiä psilositybiinin käytön riskejä näyttäisivät kirjallisuuden perusteella olevan erilaiset annostelun jälkeen aiheutuvat aistiharhat.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa saatiin yhdellä tai kahdella psilositybiini annoksella lupaavia alustavia tuloksia masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Oireilu väheni, ja vaikutus kesti keskimäärin useita viikkoja. Mahdolliseksi toimintamekanismiksi nousi tutkimusten perusteella psilositybiinin vaikutus aivojen lepotilajärjestelmän toimintaan serotoniinireseptori 5-HT_{2A}:n kautta.

Useimmista tutkimuksista kuitenkin puuttui kontrolliryhmä ja otoskoot olivat pieniä. Tutkimukset eivät olleet randomoituja tai plasebo-kontrolloituja, eikä niiden luotettavuus täten ollut hyvä. Lisäksi seuranta-ajat olivat lyhyitä, joten pitkäaikaisia vaikutuksia tai pitkäaikaishaittoja ei näiden tutkimusten perusteella vielä voida arvioida. Tulosten varmistamiseksi tarvitaan siis vielä lisää randomoituja kontrolloituja kokeita, sekä seurantatutkimuksia. Psilositybiini on vaikutuksiltaan lupaava uusi masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoitomuoto. Ainutlaatuista muihin lääkehoitoihin verrattuna on sen harvoin tapahtuva annostelu, ja pitkäkestoinen vaikutus. Runsaasti lisää laadukkaita tutkimuksia kuitenkin tarvitaan, jotta saadaan tietoa psilositybiinin vaikutusmekanismeista, tehosta ja turvallisuudesta.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

KARJALA, ANNI K.: The use of psilocybin in the treatment of depression and anxiety disorders.

Thesis, 42 pages, 0 appendixes

Tutors: Minna Valkonen-Korhonen, professor

January 2019

Keywords: depression, anxiety, anxiety disorders, psilocybin

This literature review investigated the use of psilocybin in the use of depression and anxiety disorders. Psilocybin is a serotonergic hallucinogen, that can be found in many species of *Psilocybe* genus. Psilocybin was first synthesized in 1958. After that it became a subject of eager research for many psychiatric conditions. Due to frequent use outside scientific and medical settings, it was listed as an illegal substance in 1970. This made scientific research difficult, and clinical research ceased for a large part. In the recent decades, the clinical research has started again.

This review included clinical research executed after 1980, and preclinical research executed after 1958. Out of anxiety disorders, psilocybin has been investigated for obsessive compulsive disorders and the anxiety in patients with life-threatening cancer. Research investigating the effects of psilocybin in healthy volunteers were also included.

Based on the literature, psilocybin seems like a potential treatment option for depression and certain anxiety disorders. In the reviewed literature, no severe adverse events were encountered. Some mild adverse events, such as headache, occurred more frequently. The most common risks of psilocybin use seem to be different kinds of sensations that resemble the effects of psilocybin, but occur long after its intake.

Psilocybin relieved depression and anxiety in all of the included studies. In all of the cases, the effects lasted for several weeks. The suggested mechanism of action was the dampening of the default mode network through the serotonin receptor 5-HT_{2A} activation. However, many of the studies lacked a proper control group, and were not double-blinded. The sample sizes were often small, and the duration of follow-up short. More research on the effects and mechanisms of action is still needed.

1. JOHDANTO
 - 1.1 Masennus ja ahdistuneisuushäiriöt
 - 1.1.1 Yleisyys ja taudinkuva
 - 1.1.2 Etiologia ja patofysiologia
 - 1.1.3 Hoito
 - 1.1.4 Kansantaloudellinen merkitys
 - 1.2 Psilosybiini ja sen käyttö mielenterveysongelmien hoidossa
 - 1.2.1 Historia
 - 1.2.2 Käytön yleisyys
 - 1.2.3 Laillisuus
 - 1.2.4 Nykytutkimus
2. TUTKIMUSAINEISTO
 - 2.1 Hakumenetelmät
 - 2.2 Aineiston esittely
3. PSILOSYBIININ OMINAISUUDET
 - 3.1 Metabolia
 - 3.2 Farmakokinetiikka
 - 3.3 Farmakodynamiikka & neurofarmakologia
 - 3.4 Toksikologia
 - 3.5 Fysiologiset vaikutukset
 - 3.6 Psykologiset vaikutukset
 - 3.6.1 Akuutit psykologiset vaikutukset ja psilosybiinikokemus
 - 3.6.2 Psykologiset pitkäaikaisvaikutukset
 - 3.7 Vaikutukset aivojen toimintaan
4. KLIINISET TUTKIMUKSET
 - 4.1 Ahdistuneisuushäiriöt
 - 4.1.1 Syöpäpotilaiden kuolemanpelko
 - 4.1.2 OCD
 - 4.2 Masennus
5. HYPOTEESIT TOIMINTAMEKANISMEISTA
 - 5.1 Kuvantamistutkimukset ja psilosybiinin vaikutukset aivotoimintaan
 - 5.2 Neurofarmakologiset hypoteesit
6. RISKIT JA HAITTAVAIKUTUKSET
 - 6.1 Riskeistä yleisesti
 - 6.2 Riippuvuuspotentiaali
 - 6.3 Käyttäytymiseen liittyvistä riskeistä
 - 6.4 HPPD
 - 6.5 Ohimenevät aistiharhat
 - 6.6 Psykkinen sairastavuus ja sairastavuus
 - 6.7 Fysiologiset riskit
 - 6.8 Yhteenveto riskeistä
8. KESKUSTELU JA YHTEENVETO
11. LÄHDELUETTELO

1. JOHDANTO

1.1 Masennus ja ahdistuneisuushäiriöt

1.1.1 Yleisyys ja taudinkuva

Ahdistuneisuushäiriöt ovat laaja tautiryhmä, joka kattaa paniikkihäiriön, sosiaalisen fobian, määräkohteiset pelot, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön, traumaperäisen stressihäiriön, julkisten paikkojen pelon, sosiaalisten tilanteiden pelon, elimellisoireiset häiriöt sekä eroahdistushäiriöt. (Lönnqvist, 2017) Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä; suomalaisista 12,6 % sairastaa elämänsä aikana jonkin ahdistuneisuushäiriön. (THL) Masennus on puolestaan yleisin yksittäinen mielenterveyshäiriö, josta kärsii vuosittain noin 5% suomalaisista aikuisista. (Isometsä, 2017a) Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus myös liittyvät läheisesti toisiinsa; noin 30-50%:lla masennuspotilaista on diagnosoitavissa myös ahdistuneisuushäiriö. (Hirschfeld 2001; Moffit 2007)

Masennuksen kliininen kuva on vaihteleva. Oirekuvaan kuuluu keskeisenä masentunut mieliala, kiinnostuksen tai mielihyvän puute, uupumus, itsearvostuksen menetys ja kohtuuton itsekritiikki. (Isometsä, 2017b) Kliiniseen kuvaan vaikuttaa erityisesti masennuksen vaikeusaste. (Isometsä, 2017c) Masennukseen liittyy usein myös muuta sairastavuutta, kuten ahdistuneisuushäiriöitä, ja myös nämä muut tekijät vaikuttavat masennuksen kliiniseen taudinkuvaan. (Isometsä, 2017c)

Ahdistuneisuushäiriöissä keskeinen yhdistävä tekijä on pitkäkestoinen ahdistuneisuuden tunne, ja todelliseen uhkaan tai riskiin nähden suhteettoman voimakkaat pelot ja huolet. (Craske 2016; Isometsä, 2017d) Ahdistuneisuuteen liittyy eri ahdistuneisuushäiriöissä myös muita oireita. Paniikkihäiriössä keskeistä on voimakkaiden ahdistus- ja paniikkikohtausten esiintyminen, johon liittyy esimerkiksi hulluksi tulemisen pelkoa. (Isometsä, 2017e) Agorafobisissa eli julkisten paikkojen peloissa pelkojen aiheina ovat usein tietyt tilanteet, kuten kotoa poistuminen tai ihmisjoukossa oleminen. (Isometsä, 2017f) Sosiaalisten tilanteiden pelossa keskeistä on sosiaaliin tilanteisiin liittyvä ahdistus ja pelko, ja määräkohtaisissa peloissa pelko taas keskittyy johonkin määrättyyn objektiin, paikkaan tai tapahtumaan. (Isometsä, 2017g,h) Yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä tyypillistä on pitkäkestoinen ahdistuneisuus, ja erilaiset

tavanomaisiin asioihin liittyvät kohtuuttomat huolet. (Isometsä, 2017) Ahdistuneisuushäiriöissä esiintyy tyypillistä välttämiskäyttäytymistä keinona pyrkiä hallitsemaan tiettyihin asioihin tai tilanteisiin liittyvää ahdistuneisuutta. Pakko-oireiseen häiriöön taas liittyy usein erilaisia pakko-ajatuksia, jotka usein tunnistetaan vieraisiksi. (Isometsä, 2017) Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus puhkeavat myös usein vakavien sairauksien, kuten syövän, yhteydessä. (Khalil et al, 2016; Pandey et al, 2006)

1.1.2 Etiologia & patofysiologia

Masennuksen etiologia on monitekijäinen, eikä vielä kokonaisuudessaan tarkalleen tunnettu. Masennuksen ajatellaan osittain olevan perinnöllistä. (Isometsä, 2017j) Välittäjäainetasolla masennuksen ajatellaan liittyvän serotoniinin ja noradrenaliinin aineenvaihduntaan monessa eri vaiheessa, HPA (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori) akselin säätelyhäiriöön, matalaan BDNF:n (aivoperäinen hermokasvutekijä) tasoon ja lisääntyneeseen sytokiineritykseen. (Palazidou, 2012; Chaudhury et al, 2015) Aivokuvantamisessa ollaan havaittu aktiivisuuden lisääntymistä limbisen järjestelmän osissa, ja vaimenemista aivokuorella. (Isometsä, 2017)

Ahdistuneisuushäiriöiden etiologia ja patofysiologia on vielä huonosti tunnettu. Geenien ajatellaan osittain vaikuttavan ahdistuneisuushäiriöiden syntyyn. (Craske, 2016)

Aivokuvantamistutkimuksissa tautiryhmän taustalla vaikuttavaksi mekanismiksi on ehdotettu aivojen uhkasta viestivien alueiden yliaktivaatiota. (Craske et al, 2016)

Aivokuvantamistutkimuksissa ollaan havaittu yliaktivaatiota limbisillä alueilla emotionaalisten äsrykkeiden prosessoinnin aikana. Yliaktivaatiota on näissä tutkimuksissa havaittu erityisesti amygdalan ja insulan alueilla. (Craske et al, 2016) Lisäksi on ehdotettu, että ahdistuneisuushäiriöiden taustalla saattaisi olla poikkeava toiminnallinen yhteys erilaisten limbisen järjestelmän, ja inhibitoristen aivoalueiden, kuten mediaalisen prefrontaalikorteksin (mPFC) alueilla. (Craske et al, 2016) Reseptoritasolla ahdistuneisuushäiriöiden ajatellaan liittyvän GABAergisen neurotransmission häiriöihin. (Craske et al, 2016) Muita ahdistuneisuushäiriöihin yhdistettyjä välittäjäaineita ja reseptoreja ovat esimerkiksi serotoniini, oksitosiini, endokannabinoidit. (Nuss et al, 2015)

1.1.3 Hoito

Ahdistuneisuushäiriöihin ja masennukseen on molempiin tarjolla sekä psykologisia että farmakologisia hoitomuotoja. Useimmissa suosituksissa kehoitetaan yhdistämään nämä parhaan hoitovasteen saavuttamiseksi. (Käypä hoito: masennus, 2016, Bandelow et al, 2017) Lääkehoitoja käytetään tyypillisesti vaikeammassa tautimuodoissa, kuten keskivaikeassa- ja vaikeassa masennuksessa. (Käypä hoito: masennus, 2016, Bandelow et al, 2017) Hoitoresistentit ahdistuneisuushäiriöt ja masennus ovat yleisiä: jopa 15-40% ahdistuneisuushäiriöitä ja 10-30% masennusta sairastavista eivät saa apua käytettävissä olevista hoidoista. (Bystritsky 2006, Al Harbi 2012) Uusille ja tehokkammille hoitomuodoille on siis suuri tarve. Hyvän hoitovasteen saavuttaminen masennus- ja ahdistuneisuushäiriöissä niin farmakologisilla, kuin psykologisillakin hoitomuodoilla kestää tyypillisesti useita viikkoja. (Chaudhury et al, 2015)

Masennuksen hoidon kulmakivenä on vaikeusasteen määrittäminen, sillä se vaikuttaa hoidon valintaan. Taudin vaiheen perusteella määritellään, mitä tavoitteita hoidoilla kulloinkin on. (Käypä hoito: masennus, 2016) Lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa suositeltavia hoitomuotoja ovat lääkitys ja psykoterapia, jotka ovat näissä tapauksissa tehoiltaan yhtä hyviä. (Käypä hoito: masennus, 2016) Toisaalta joissain lievissä tapauksissa riittävä hoito on psykoterapia. (Isometsä, 2017k) Farmakologisten ja psykoterapeuttisten hoitomuotojen yhtäaikainen käyttö on kuitenkin tehokkaampaa, kuin kummankaan käyttö yksin. (Käypä hoito: masennus, 2016) Masennuksen hoidossa käytettyjä psykoterapiamuotoja ovat erilaiset kognitiivisen ja käyttäytymisterapian muodot, sekä erilaiset psykodynaamiset, interpersonaaliset ja ratkaisukeskeiset terapiat. (Käypä hoito: masennus, 2016) Masennuksen lääkehoidossa tyypillisesti käytettyjä lääkeryhmiä ovat selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin estäjät, trisykliset masennuslääkkeet sekä muut masennuslääkkeet, kuten Agomelatiini, Bupropioni ja Duloksetiini. (Käypä hoito: masennus, 2016) Vaikeissa tapauksissa voidaan käyttää esimerkiksi sähköhoitoa, transkraniaalista magneettistimulaatiota tai neuromodulaatiohoitoja. (Käypä hoito: masennus, 2016)

Ahdistuneisuushäiriöiden hoito on monimuotoista, ja eri häiriöille on osittain erilaisia hoitosuosituksia. Hoidon kulmakivenä on kaikissa kuitenkin psykologinen hoito, johon voidaan yhdistää lääkehoito. (Käypä hoito: ahdistuneisuushäiriöt, 2019; Craske et al, 2016) Yleisin psykologinen hoitomuoto on kognitiivis-behavioraalinen terapia. (Craske et al, 2016) Myös lyhytpsykoterapioilla ollaan saatu hyviä, nopeita hoitovasteita ja toisaalta pitkällä psykodynaamisella psykoterapialla ja psykoanalyysillä taas hyviä pitkäkestoisia hoitovasteita ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. (Käypä hoito: ahdistuneisuushäiriöt, 2019) Joihinkin

ahdistuneisuushäiriöihin suositellaan myös tiettyjä muita hoitomuotoja. Esimerkiksi määrakohtaisiin pelkoihin hoitona on usein altistushoito. (Taiminen, 2017) Farmakologisessa hoidossa suositukset eroavat eri ahdistuneisuushäiriöiden kohdalla jonkin verran. Useimmissa häiriöissä käytetään SSRI-lääkkeitä. (Craske et al, 2016; Käypä hoito: ahdistuneisuushäiriöt, 2019) Bentsodiatsepiinejä taas voidaan käyttää oirelääkkeenä yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä, sosiaalisten tilanteiden pelossa sekä paniikkihäiriöissä. (Griebel & Holmes, 2013) Niiden riippuvuuspotentiaalini ja haittavaikutusten vuoksi näitä lääkkeitä käytetään vain valikoiduissa tapauksissa. (Koponen, 2017)

Uusia farmakologisia hoitomuotoja masennus- ja ahdistuneisuushäiriöihin on saatu tuotua tutkimuksista kliiniseen käyttöön viime vuosikymmenen aikana kohtuullisen vähän. USA:n lääketutkimusta ja kehitystä valvova viranomainen, FDA, hyväksyi 49 uutta molekyyliä psykiatristen ongelmien hoitoon vielä vuosina 1996-2006, kun vastaava määrä oli vuosina 2007-2016 vain 22. (Schenberg, 2018)

1.1.4 Kansantaloudellinen merkitys

Masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden kansantaloudellinen merkitys on huomattava. Yhteensä masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden kustannukset pelkästään Euroopassa ovat vuosittain lähes 200 miljardia euroa. (Craske et al 2016; Sobocki et al 2006) Summa koostuu paitsi sairauspäivärahasta ja –eläkkeistä, myös hoidon aiheuttamista kustannuksista. (Isometsä, 2017a) Tautiryhmät on myös liitetty lisääntyneeseen terveyspalveluiden käyttämiseen. (Martin-Merino et al, 2010; Choi et al, 2014) Lisäksi masennus vaikuttaa elinajanodotteeseen pääasiassa itsemurhariskin vuoksi. (Candace et al, 2017) Suomessa masennukseen liittyviä itsemurhia tehdään vuosittain noin 500. (Isometsä, 2017a) Kansantaloudellisten vaikutusten lisäksi masennus ja ahdistuneisuushäiriöt aiheuttavat yksilöille elämänlaadun laskua ja inhimillistä kärsimystä.

2. Psilosybiini ja sen käyttö mielenterveysongelmien hoidossa

1.2.1 Historia

Termin *psykedeeli* lanseerasi ensimmäisen kerran Humphrey Osmond vuonna 1957. (Nichols, 2016) Sillä tarkoitetaan ryhmää aineita, jotka aiheuttavat mielentilaa ja tietoisuutta muovaavia

kokemuksia. (Nichols, 2016) Ryhmään luetaan tyypillisesti kuuluvan psilosybiini, LSD, meskaliini ja dimetyylitryptamiini (DMT). (Garcia-Romeu et al, 2016) Toinen samaa aineryhmää kuvaava, yleisemmin tieteellisessä tutkimuksessa käytetty termi on *hallusinogeeni*. (Garcia-Romeu et al, 2016) Hallusinogeenit taas on luokiteltu hallusinogeeniksi siksi, että ne aiheuttavat usein erilaisia aistiharhoja. Ne jaetaan eri alaluokkiin niiden farmakologisten toimintamekanismien perusteella. Näitä ovat esimerkiksi serotonergiset hallusinogeenit (eli nk. klassiset hallusinogeenit), joihin psilosybiini kuuluu. (Garcia-Romeu et al, 2016)

Psykedeelejä on käytetty eri heimojen toimesta jo vuosituhansia. Niiden käyttäminen on liittynyt pääasiassa erilaisiin uskonnollisiin rituaaleihin. Esimerkiksi Asteekkien shamaanit käyttivät psilosybiiniä sisältäviä sieniä erilaisissa seremonioissa transsin kaltaisen tilan saavuttamiseksi. (Nichols, 2016; Carod-Artal, 2015) Historiallisia viitteitä psilosybiiniä sisältävien sienten käytöstä on jopa 3500 vuoden takaa. (Carod-Artal, 2015)

Psilosybiiniä tutkittiin innokkaasti sen löytämisen vuonna 1957 jälkeen erilaisten psykiatristen häiriöiden hoidossa. Tieteellisen tutkimuksen lisäksi myös psilosybiinin viihdekäyttö kuitenkin yleistyi sen syntetisoinnin jälkeen, ja oli erityisen runsasta vuosina 1958-70. (Johnson et al, 2008) Tämän vuoksi psilosybiinin käyttö kiellettiin Yhdysvalloissa lailla, samalla tehden kliinisestä tutkimuksesta hankalaa. (Johnson & Griffiths 2017; Nichols, 2014)

1.2.2 Käytön yleisyys

Psilosybiinin käytön yleisyyttä on tutkittu maailmalla kyselytutkimuksin. Hollantilaisessa kyselytutkimuksessa tutkimuksessa arviolta 6% aikuisväestöstä oli joskus kokeillut psilosybiiniä sisältäviä sieniä. (Van Amsterdam, 2011) Suomessa on tehty samankaltainen tutkimus. Vuonna 2014 julkaistun tutkimuksen mukaan suomalaisesta aikuisväestöstä 2,2% oli kokeillut elämänsä aikana "huumaavia sieniä". (Hakkarainen et al, 2014) Oletettavasti suurin osa näistä koski psilosybiiniä koskevia sieniä, mutta tutkimuksessa tätä ei kuitenkaan eritelty. Psilosybiiniä sisältävien sienten käytön tarkasta yleisyydestä Suomessa ei siis ole varmuutta.

1.2.3 Laillisuus

Psilosybiiniä sisältävät sienet on aiemmin luokiteltu rikoslaisa erittäin vaarallisiksi huumausaineiksi. (Finlex, luku 50) Erittäin vaarallisen huumausaineen määritelmän mukaan

tällaiset aineet aiheuttavat virheellisestä annostelusta johtuvan hengenvaaran, lyhytaikaisestakin käytöstä johtuvan vakavan terveydellisen vaurion vaaran tai voimakkaita vieroitusoireita. (Finlex, luku 50) Vuonna 2017 käsitellyssä tapauksessa korkein oikeus kuitenkin katsoi, ettei psilositybiiniä sisältäviä sieniä voida pitää näiltä osin erittäin vaarallisena huumausaineena, sillä se ei vaarallisuusprofiilinsa puolesta täytä erittäin vaarallisen huumausaineen kriteereitä. (Korkein oikeus, 2017) Lainsäädäntöä ei virallisesti ole kuitenkaan muutettu.

1.2.4 Nykytutkimus

Viime vuosikymmenen aikana psilositybiinillä tehtävä tutkimus on käynnistynyt uudelleen. (Nichols, 2017) Uusissa tutkimuksissa on tutkittu psilositybiinin käyttöä erilaisten mielenterveyden ongelmien hoidossa, kuten mielialahäiriöihin sekä riippuvuuksiin liittyen. (Thomas et al 2017; Mahapatra & Gupta 2017; Tupper et al, 2015) Myös perustutkimusta psilositybiinin farmakologiasta, ja mahdollisista vaikutusmekanismeista on tuotettu melko runsaasti. (Passie et al, 2002; Vollenweider & Kometer, 2010, Carhart-Harris et al, 2012)

2. TUTKIMUSAINEISTO

Psykedeelien tutkimus oli erityisen kiivasta LSD:n ja psilositybiinin syntetisoinnin jälkeen. Tuolloin tuotettiin runsaasti tutkimuksia aineiden potentiaalista erilaisten psykiatristen ongelmien hoidossa. (Carhart-Harris & Goodwin, 2017) Ajanjakson aikana on arvioitu kymmenien tuhansien potilaiden ottaneen osaa LSD:llä ja psilositybiinillä toteutettuihin tutkimuksiin tai ”psykedeeliterapiaan”, eli psykedeelien annosteluun terapeuttisissa tarkoituksissa. (Daniel & Haberman, 2017)

Näissä tutkimuksissa oli kuitenkin runsaasti puutteita. Monissa tutkimuksissa otoskoot olivat hyvin pieniä, vertailuryhmät puuttuivat usein, eivätkä mittausmenetelmät olleet luotettavia. (Daniel & Haberman, 2017) Erään arvion mukaan osalle potilaista ei myöskään annettu etukäteen riittävää tietoa tutkimuksista ja niiden sisällöstä. (Carhart-Harris & Goodwin, 2017) Tutkimusten laatu ei siis usean tuona ajanjaksona toteutetun tutkimuksen kohdalla täytä nykykäsityksen mukaisia eettisen ja luotettavan tutkimuksen piirteitä, ja ne on siksi jätetty tämän katsauksen ulkopuolelle.

Tässä katsauksessa on käytetty 1980-luvun jälkeen toteutettuja kliinisiä tutkimuksia psilositybiinin käytöstä masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa, sekä 1957 jälkeen toteutettuja prekliinisiä tutkimuksia psilositybiinin farmakologiasta, toksikologiasta ja neurobiologisista vaikutuksista. Katsaukseen on sisällytetty modernit psilositybiinillä toteutetut kliiniset tutkimukset, joissa on tutkittu psilositybiinin vaikutuksia aivoihin, sekä tämän tutkielman otsikossa mainittuihin psykiatrisiin tiloihin.

2.1 Hakumetodit

Haku toteutettiin 1.1.2018-1.12.2018 välisenä aikana. Haku tehtiin Pubmed-tietokantaan. Hakusanat olivat *psilocybin*, *psilocybin and anxiety*, *psilocybin and anxiety disorders*, *psilocybin and panic disorder*, *psilocybin and social phobia*, *psilocybin and general anxiety disorder*, *psilocybin and obsessive compulsive disorder*, *psilocybin and post-traumatic stress disorder*, *psilocybin and general anxiety disorder* ja *psilocybin and depression*.

2.2 Aineiston esittely

Tutkimusaineistoa ahdistuneisuushäiriöstä ja masennuksesta oli melko niukasti. Masennuksesta löytyi yhteensä kaksi kliinistä tutkimusta. Ahdistuneisuushäiriöiden osalta sairaudet, joihin psilositybiiniä oli kliinisissä kokeissa tutkittu, olivat pakko-oireinen häiriö (OCD) sekä pitkälle edennyttä syöpää sairastavien potilaiden ahdistuneisuushäiriö. Näihin liittyviä kliinisiä kokeita oli syöpäpotilaiden ahdistuneisuuteen kolme ja pakko-oireiseen häiriöön vain yksi.

Tähän katsaukseen on sisällytetty lisäksi kliinisiä kokeita psilositybiinin vaikutuksista terveisiin koehenkilöihin, sillä näissä tutkimuksissa oli perehdytty psilositybiinin vaikutuksiin aivojen toimintaan ja mielialaan. Katsauksessa on myös käytetty prekliinisiä tutkimuksia esimerkiksi psilositybiinin metaboliaa ja farmakologiaa koskien. Näiden tutkimusten kautta pyritään luomaan teoriapohjaa, ja ymmärtämään mahdollisia hypoteeseja ja toimintaperiaatteita, joiden kautta psilositybiinillä saattaisi olla vaikutusta masennus- ja ahdistuneisuushäiriöihin.

3. PSILOSXYBIININ OMINAISUUDET

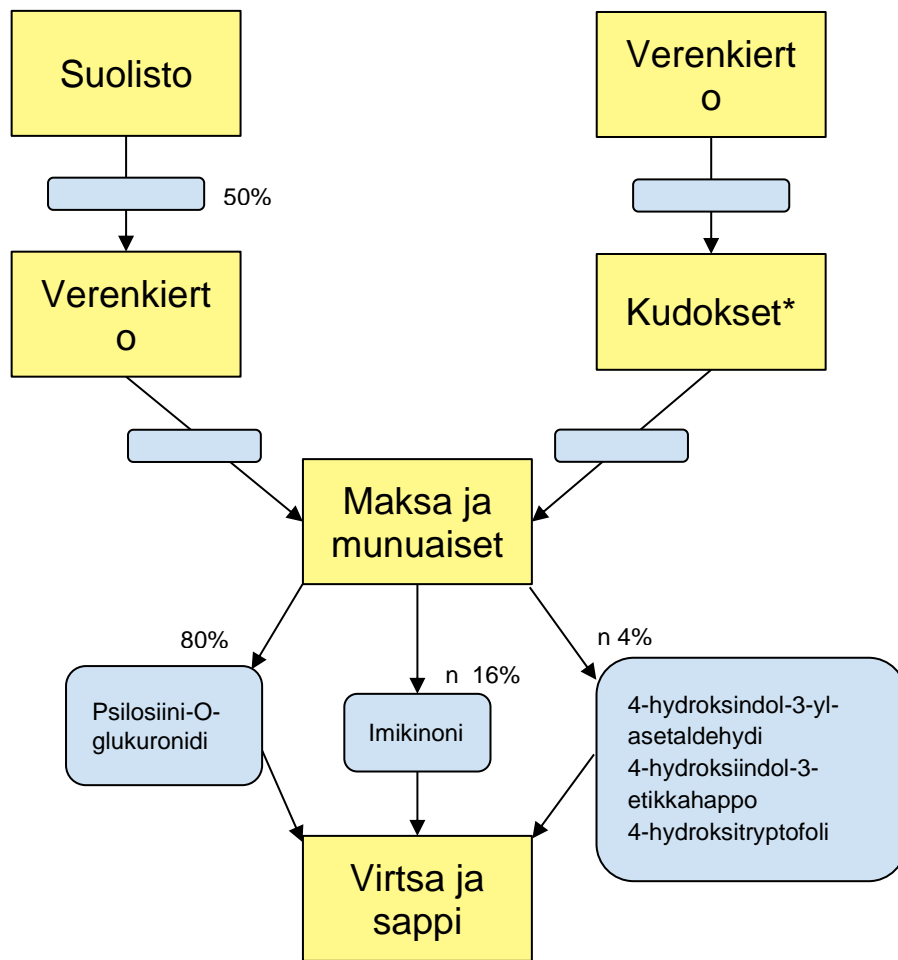
3.1 Rakenne ja metabolia

Psilosybiini (4-fosforyylioksi-N,N-dimetyylitryptamiini) kuuluu rakenteellisesti jaoteltuna tryptamiinien luokkaan, ja muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia. Luonnossa psilosybiiniä esiintyy hallusinogeenisissä *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Conocybe*, *Gymnopilus*, *Stropharia*, *Pluteus* ja *Panaeolina*-sukujen sienissä sienissä. (Guzman, 1998) Psilosybiini eristettiin ensimmäisen kerran *Psilocybe Mexicana*-sienilajista vuonna 1957 Sveitsiläisen kemistin, Albert Hoffmanin, toimesta joka myös ensimmäisenä syntetisoi sitä vuonna 1958. (Passie et al, 2002) Tunnetuin sienilajeista on *P. Cubensis*, jossa psilosybiinipitoisuus vaihtelee 0.2-0.4% välillä sienten kuivapainosta. (Tittarelli et al, 2015)

Ihmiskehossa psilosybiini defosforyloituu nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi, psilosiiniksi (4-hydroksi-N,N-dimetyylitryptamiini). (Vollenweider, 1998) Suun kautta annosteltu psilosybiini defosforyloituu psilosiiniksi suoliston alkalisen fosfataasin ja epäspsifin esteraasin toimesta. (Tyls et al, 2014) Tutkimusten perusteella ei ole täyttä varmuutta siitä, metaboloituuiko kaikki psilosybiini psilosiiniksi ihmiskehossa. (Carhart-Harris et al, 2013) Suun kautta otetusta psilosybiini-annoksesta imeytyy verenkiertoon noin 50%. (Passie et al, 2002) Suonensisäisesti annosteltu psilosybiini taas defosforyloituu aktiiviseksi metaboliitiksi kudosten fosfataasien toimesta, etenkin munuaisissa. (Tyls et al, 2014) Tämän jälkeen psilosiiini glukuronidoituu psilosiiini-O-glukuronidiksi hepatosyyttien ja enterosyyttien solun sisäisen, endoplasmisessa retikulumissa sijaitsevan UDP-glukuronyylitransferaasin toimesta. (Tyls et al 2014) Tässä muodossa 80% psilosiinistä poistuu lopulta kehosta virtsan mukana. (Tyls et al 2014) Tätä, psilosybiiniin verrattuna suhteellisen stabiilia metaboliittia käytetäänkin esimerkiksi psilosybiinin havaitsemiseksi virtsanäytteistä. (Dinis-Oliveira, 2016) Noin 4% psilosiinistä metaboloituu toista metaboliareittiä maksan monoamiinioksidaasin ja aldehydidehydrogenaasin toimesta kolmeksi virtsan mukana poistuvaksi metaboliitiksi. (Tyls et al, 2014) Loppu psilosiiini metaboloituu hydroksindoli-oksidaasien toimesta imikinoniksi tai o-kinoniksi, ja poistuvat kehosta näissä muodoissa. (Tyls et al, 2014)

Psilosybiini suun kautta

Psilosybiini suonensisäisesti



KUVA 1: Psilosybiinin metaboliareitit, suun kautta ja suonensisäisesti annosteltuna.

*Kudosten alkaalista fosfataasia, joka muuntaa i.v. annostellun psilosybiinin psilosiiniksi, on kaikissa elimistön kudoksissa. Erityisen paljon sitä on kuitenkin maksassa, sappiteissä ja luustossa. (Lowe, 2018)

3.2 Farmakokinetiikka

Kun psilosybiini annostellaan suun kautta, havaitaan plasmassa merkittäviä pitoisuuksia 20-40 min kuluttua annostelusta. (Passie et al, 2002) Maksimikonsentraatio mitataan tyypillisesti 80-100 minuuttia annostelun jälkeen. Kun annostelusta on kulunut 4-6 tuntia, vaikutukset yleensä katoavat. (Dinis-Oliveira, 2016) Plasman psilosiinipitoisuudet vaihtelevat kuitenkin yksilöiden välillä samojen peroraalisten annosten jälkeen. (Ray, 2010)

Suurin osa psilosiinista poistuu elimistöstä virtsan (65%), sapon ja ulosteiden (10-20%) kautta ensimmäisen kahdeksan tunnin aikana annostelusta. Elimistöön jää kuitenkin tyypillisesti vielä noin 10-20% erilaisina metaboliitteina, ja näitä voidaan todeta virtsasta jopa viikon jälkeen annosteluajankohdasta. (Kalberer et al, 1962)

3.3 Farmakodynamiikka & neurofarmakologia

Koska psilositybiinin vaikutukset kehossa välittyvät aktiivisen metaboliitin, psilosiinin kautta, keskitytään tässä osiossa psilosiinin neurofarmakologisiin ominaisuuksiin. Psilosiini on serotoniinireseptoriagonisti, jolla on voimakas affiniteetti erityisesti 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C sekä 5HT1A reseptoreihin. (Tyls et al, 2014) Yhteensä psilosiini sitoutuu 15 reseptoriin erilaisilla affiniteeteillä. (Tyls et al, 2014) Vastoin aiempaa käsitystä, psilositybiinillä näyttää serotoniinireseptorin lisäksi olevan myös jonkin verran suoraa vaikutusta dopamiinireseptoreihin. Lisäksi psilosiini näyttää myös lisäävän epäsuorasti 5HT2A-vaikutuksen kautta aiheutuvaa dopamiinieritystä ventraalisessa striatumissa (aivojuovio). (Vollenweider, 1999; Sakashita et al 2015; Dinis-Oliveira, 2017)

Tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että psilositybiinin psykoaktiiviset ja hallusinogeeniset vaikutukset välittyvät pääasiassa 5HT2A reseptorin kautta. (Vollenweider, 1998) Tätä hypoteesia vahvistaa se, että 5HT2A-affiniteetti korreloi eri aineiden hallusinogeenisten vaikutusten voimakkuuden kanssa. (Vollenweider, 1998) Tutkimuksissa on myös havaittu, että 5HTA2A antagonistit ketanseriini estää psilositybiinin subjektiiviset vaikutukset tehokkaasti. Myös 5-HT2A/D2 antagonistit, risperidoni, estää melko tehokkaasti psilositybiinin vaikutukset. (Vollenweider, 1998) 5-HT2A-reseptorin lisäksi myös muiden 5-HT- reseptorien on arveltu osallistuvan psilositybiinin vaikutusten välittämiseen, mutta tarkkoja mekanismeja niiden osalta ei vielä tunneta. (Ray, 2010) 5-HT2A reseptoreita on aivoissa erityisesti korteksin alueella sijaitsevilla pyramidaalneuroneissa. (Wollenweider & Kometer, 2010)

On ehdotettu, että 5HT2A-reseptoriaktivaatiosta seuraavat neurofysiologiset kaskadit ovat keskeisimmät psilositybiinin vaikutuksia välittävät järjestelmät. (Hasler et al 2004) 5-HT2A agonistit näyttävät reseptoriin sitoutuessaan aikaansaavan useita solunsisäisiä neurofysiologisia vaikutuksia. Nämä kaskadit johtavat pyramidaalisolun sisäisten signaalireittien proteiinien tuoton säätelyyn, esimerkiksi EGR-reseptorien (early growth

receptor) 1 ja 2 kautta. (Wollenweider & Kometer, 2010) 5-HT_{2A} reseptoriaktivaatiosta seuraavia solunsisäisiä vaikutuksia ei kuitenkaan vielä kokonaan tunneta.

5-HT_{2A}-aktivaatio, niin serotoniinin kuin psilosybiinin vaikutuksesta, johtaa hermoverkkotasolla pyramidaalisolujen aktivaation lisääntymiseen erityisesti prefrontaalikorteksilla, glutaminergisen vaikutuksen kautta. (Wollenweider & Kometer, 2010) Tämä glutaminerginen kaskadi saa alkunsa tiettyjen prefrontaalikorteksin soluryhmien aktivoitumisesta 5-HT_{2A} reseptoriaktivaation seurauksena. (Wollenweider & Kometer, 2010) Tämä aikaansaa aivojen korkeampien assosiaatioalueiden aktiivisuuden vaimenemista. (Nutt et al, 2013) Psilosybiini toimii siis prefrontaalisen hermoverkoston aktiivisuuden säätelijänä serotonergisten glutaminergisten verkostojen kautta. (Wollenweider & Kometer, 2010)

3.4 Toksikologia

Toksikologisten tutkimusten perusteella Psilosybiini vaikuttaa kohtalaisen turvalliselta aineelta. Psilosybiini ei ole neurotoksista (Johnson et al 2008), eikä sillä vaikuta olevan toksisia vaikutuksia myöskään muihin elimiin suurillakaan annoksilla. (Cerletti et al 1958) Moderneissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esiin toksisia vaikutuksia, tai allergisia reaktioita psilosybiiniin liittyen. (Johnson et al 2008)

Psilosybiinin LD₅₀ rotille ja hiirille on 280-285mg/kg ja kaneille 12.5mg/kg. Psilosiinin LD₅₀ on puolestaan 75mg/kg rotille ja hiirille, ja 7mg/kg kaneille. (Tyls et al). Ihmisille LD₅₀ arvoa ei ole kirjallisuudessa raportoitu. Esimerkiksi psilosybiiniä sisältäviä sieniä tulisi syöttää rotalle 17 kg, jotta LD₅₀-määrä saavutettaisiin. (Nutt et al, 2013)

Tutkimuksissa, jossa fysiologisia ja psykologisia vaikutuksia testattiin, annosteltu psilosybiinin määrä vaihteli välillä 45-315 ug/kg. 45 ug/kg annos oli eräässä tutkimuksessa määritelty ”hyvin pieneksi”, ja 315ug/kg taas ”hyvin suureksi” annokseksi. (Hasler et al, 2004)

Psilosybiiniin liittyviä kuolemantapauksia on kuvattu kirjallisuudessa vähän. Vain yhdessä tapausselostuksessa varsinaisena kuolinsyynä on pidetty psilosybiiniä. Tapauksessa psilosiinin plasmapitoisuudeksi mitattiin 4ug/ml. (Gerault ja Picart, 1996)

Psilosybiinin teratogeenisyyttä on tutkittu eläinkokeissa hiirillä. Tutkimuksissa ei havaittu psilosybiinillä olevan teratogeenisiä vaikutuksia. (Van Went, 1978) Tämän pohjalta teratogeenisyyttä ihmisissä ei kuitenkaan voi poissulkea.

3.5 Fysiologiset vaikutukset

Psilosybiini aiheuttaa kehossa erilaisia voimakkaita, mutta ohimeneviä fysiologisia vaikutuksia. Vaikutukset ovat havaittavissa 60 min kuluttua *per os* psilosybiinin annostelusta, ja häviävät täysin 6-8h kuluessa. (Hasler et al, 2004) Suonensisäisesti annostellun psilosybiinin vaikutukset alkavat taas 2 minuuttia psilosybiinin annostelun jälkeen, ja vaikutukset häviävät noin 20-40 minuutin kuluttua. (Nutt et al, 2013)

5HT_{2A}:n aktivaatio aiheuttaa ACTH:n lisääntynyttä erityystä ja tätä kautta sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymistä. (Hensler, 2012) Kliinisissä kokeissa onkin havaittu, että psilosybiinin annostelua seuraa verenpaineen ja ruumiin lämpötilan nousu. (Hensler, 2012) Lisäksi se aiheuttaa takykardiaa (Hensler, 2012) sekä mydriaasia (Griffiths et al. 2006) ja refleksien kiihtymistä. (Passie et al, 2002) Vaikutukset ovat sitä voimakkaampia, mitä suurempia annoksia käytetään. (Passie et al, 2002)

Yleinen fysiologinen haittavaikutus psilosybiinin annostelun seurauksena on päänsärky, mutta tämän etiologiaa ei vielä tunneta. (Studerus et al, 2011) Muita tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia olivat ohimenevä pahoinvointi. (Passie et al, 2002) EKG-rekisteröinnissä psilosybiini aiheutti ohimenevää takykardiaa, muttei pysyviä muutoksia. (Hasler et al, 2004) Tutkimuksissa on myös mitattu psilosybiinin vaikutuksia verensokeri-arvoihin, elektrolyyttitasapainoon ja maksa-arvoihin. Osalla koehenkilöistä eräät maksa-arvot (glutamiinitransferaasi ja aspartaattiaminotransferaasi) nousivat väliaikaisesti psilosybiinin annostelun aikana, mutta palautuivat lähtötasolle seuraavan päivän mittauksissa. (Hasler et al, 2004) Verensokerissa tai elektrolyyttitasoissa ei havaittu muutoksia. (Studerus et al, 2011)

Psilosybiinin vaikutuksia myös endokriinisen järjestelmän toimintaan on tutkittu.

Tutkimuksissa mittareina toimivat ACTH, TSH, prolaktiini ja kortisoli. Vaikka psilosybiini väliaikaisesti nosti näitä arvoja 100 minuutin kuluttua annostelusta, palasivat ne lähtötasolle

300 minuutin kohdalla. (Hasler et al, 2004) Psilositybiinillä ei ole näinollen näytä olevan pitkäaikaista vaikutusta endokriinisen järjestelmän toimintaan. Kaikenkaikkiaan tutkimuksissa havaitut psilositybiinin fysiologiset vaikutukset ovat olleet luonteeltaan lieviä ja ohimeneviä.

3.6 Psykologiset vaikutukset

3.6.1 Akuutit psykologiset vaikutukset ja psilositybiinikokemus

Psilositybiinin psykologisia vaikutuksia terveillä on tutkittu melko laajalti. Psilositybiinin psykologiset, tai koetut tunnetiloihin aiheutuvat psykoaktiiviset muutokset vaikutukset alkava noin 20-40 min psilositybiinin annostelun jälkeen, jos psilositybiini annostellaan suun kautta. (Hasler et al, 2004) Voimakkaimmillaan vaikutukset ovat 60-90 min kohdalla, ja häviävät kokonaan noin 6h kuluessa annostelusta. (Hasler et al, 2004) Vaikutukset ovat sitä voimakkaampia, mitä suurempi annos on kyseessä. (Lewis et al, 2017) Suonensisäisesti annosteltuna vaikutukset alkavat keskimäärin viiden minuutin kuluttua annostelusta, ja häviävät 20-40 minuutin kuluessa. (Nutt et al, 2013)

Kaikissa tässä katsauksessa mukana olleissa tutkimuksissa psykologisia vaikutuksia arvioitiin validoidulla 5D-ASC-kyselyllä. Kysely mittaa muuttuneita, normaalista poikkeavia tietoisuuden tiloja. Se koostuu 94 eri kysymyksestä, jotka jakautuvat viiteen eri alaluokkaan. Nämä tutkivat egon hälvenemistä, eri aistikokemusten muuttumista, sekä todellisuudentajun ja tarkkaavaisuuden muutoksia. (Studerus et al, 2010; Liehti et al, 2017)

Psilositybiinin vaikutuksen aikana koehenkilöt raportoivat näkö- ja kuuloaistimuksen muutoksia, ja aistien voimistumista. (Studerus et al, 2011) Terveillä koehenkilöillä psilositybiini lisäsi sisäänpäinkääntyneisyyttä ja koehenkilöiden herkkyyttä tunnetiloilleen. (Hasler et al, 2004) Lisäksi psilositybiinin vaikutuksena on kuvattu ajan- ja paikan tajun häiriintymistä, minän tai egon löyhenemisen kokemuksia, sekä yhteyden kokemista ympäristöön. (Hasler et al, 2004) Myös kehosta irtautumisen tuntemuksia on raportoitu psilositybiinin vaikutuksen alaisena. (Lewis et al, 2017)

Lisäksi useassa tutkimuksessa koehenkilöt ovat raportoineet psilositybiinin vaikutuksen alaisuudessa erilaisia “mystisiä” tuntemuksia. Nämä mystiset tuntemukset on kirjallisuudessa määritelty tuntemuksina yhteydestä muiden ihmisten ja luonnon kanssa, sekä hengellisinä tai uskonnollisina kokemuksina. (MacLean et al, 2011; Griffiths et al, 2011; Griffiths et al, 2006)

Psilositybiinin aiheuttama tila muistuttaa useassa mielessä psykoottista tai deliriöottista tilaa (näkö- ja kuuloharhat, minän ja ajan kokemuksen muuttuminen, oudot ja epätavanomaiset ajatukset). Psilositybiinin vaikutuksen alaisena koetut aistivääristymät ovat kuitenkin useammin aistien voimistumisia ja synestesioita, kuin varsinaisia aistiharhoja. (Studerus et al, 2011) Toisena näitä tiloja erottavana tekijänä on se, että psilositybiinin vaikutuksen alaisena koehenkilöiden todellisuudentaju ei ole kokonaan hävinnyt, eikä psilositybiinin ole havaittu aiheuttavan määritelmän mukaista varsinaista psykoottisuutta. (Studerus et al, 2011)

Psilositybiinin on myös todettu lisäävän koehenkilöiden omaan elämään liittyvien muistojen muisteluun liittyvien sensoristen aivoalueiden aktiivaatiota. (Carhart-Harris 2012b) Tutkimuksessa koehenkilöt myös raportoivat muistoihin liittyvien aistikokemusten lisääntymistä, esimerkiksi muistojen visuaalisen aistikokemuksen voimistumista. (Carhart-Harris 2012b) Tutkijat liittivät tämän potentiaaliseksi positiivisia kokemuksia voimistavaksi mekanismiksi, jolla saattaisi olla yhteys muissa tutkimuksissa havaittuihin positiivisten kokemusten ja elämäntutkimuksen lisääntymiseen.

Kirjallisuudessa on kuvattu myös koehenkilöiden negatiivisia psykologisia kokemuksia psilositybiinin vaikutuksen aikana. Näitä olivat keskittymisvaikeus, väsymys sekä aloitekyvyttömyys. (Studerus et al, 2011) Osalla koehenkilöistä psilositybiini aiheutti myös akuutisti ahdistuneisuutta, ja paniikinomaista tunnetta, sekä nopeita tunnetilan vaihteluita. (Studerus et al, 2011, Johnson et al, 2008) Nämä vaikutukset olivat kuitenkin olleet ohimeneviä. Useat koehenkilöt raportoivat psilositybiinin vaikutuksen alaisena myös erilaisia ohimeneviä pelkotiloja. (Griffiths et al, 2008) Tällaiset vaikutukset ovat sitä tyypillisempiä, mitä suurempi psilositybiini-annos oli kyseessä. (Studerus et al, 2011) Tällainen oireisto saattaa myös sympaattisen hermoston aktivaation kautta myötävaikuttaa fysiologisiin muutoksiin, kuten takykardiaan ja verenpaineen nousuun.

3.6.2 Psykologiset pitkäaikaisvaikutukset

Kahdessa plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa tarkasteltiin psilositybiinin psykologisia vaikutuksia terveillä koehenkilöillä. (Griffiths et al 2006, Griffiths et al, 2008) 67% koehenkilöistä raportoi 2kk kuluttua annostelusta psilositybiinikokemuksen olleen yksi heidän viidestä merkittävimmästä elämäkokemuksestaan. (Griffiths et al. 2008) 64% koehenkilöistä koki psilositybiinikokemuksen lisänneen heidän hyvinvointiaan tai tyytyväisyyttä elämäänsä. (Griffiths et al. 2008) Tulokset säilyivät samanlaisina myös 14 kk annostelusta.

Eräs kyselytutkimus raportoi, että itsemurha-ajatukset ja ahdistuneisuus olivat harvinaisempia psilositybiiniä joskus käyttävillä henkilöillä, kuin normaaliväestöllä. (Hendricks et al, 2015) Lisäksi kahdessa edellä mainitussa plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa koehenkilöt, jotka saivat psilositybiiniä, raportoivat useammin positiivisen mielialan ja ajattelun lisääntymistä kontrolliryhmään verrattuna. (Griffiths et al 2006, Griffiths et al, 2008) Vaikutus säilyi vielä 14 kk kuluttua psilositybiinin annostelusta. (Griffiths et al, 2008)

Psilositybiinin vaikutuksen alaisena koetut mystiset tuntemukset on liitetty eräässä tutkimuksessa persoonan muutoksiin. (MacLean et al, 2011) Mystisiä kokemuksia psilositybiinin vaikutuksen aikana raportoineilla koehenkilöillä tapahtui persoonan muutoksia NEO-PI (Neuroticism Extraversion Openness Personality Inventory) mittarilla mitattuna useammin kuin niillä, joiden kokemus ei täyttänyt mystisyyden kriteereitä. NEO-PI mittari sisältää 240 eri kysymystä viidellä eri persoonallisuuden osa-alueella. (Young & Schinka, 2001) Tällä mittaristolla mitattuna psilositybiinin vaikutuksen aikana raportoidut mystiset kokemukset lisäsivät erityisesti persoonan avoimuutta uusille kokemuksille. (MacLean et al, 2011) Muutokset pysyivät tilastollisesti merkittävinä vielä vuoden päästä niillä henkilöillä, joilla mystinen kokemus oli raportoitu voimakkaaksi. (MacLean et al, 2011)

3.7 Vaikutukset aivojen toimintaan

Akuutteja vaikutuksia on tutkittu ihmisillä erilaisia kuvantamistekniikoita käyttäen. Kahdessa tutkimuksessa (Carhart-Harris et al, 2012, Lewis et al, 2017) kuvattiin psilositybiinin vaikutuksen alaisena olevien terveiden koehenkilöiden aivotoimintaa kahdella eri funktionaalisella magneettikuvantamistekniikalla, jotka olivat arterial spin labeling (ASL) sekä blood oxygen level dependent (BOLD)).

Molemmissa tutkimuksissa tehtiin yhteneväisiä löydöksiä psilosybiinin vaikutuksista aivoihin. Psilosybiinin vaikutuksen alaisena verenkierto näyttää vähenevän sekä kortikaalisilla että subkortikaalisilla aivoalueilla. (Carhart-Harris et al, 2012, Lewis et al, 2017) Päälöydös oli, että psilosybiinin vaikutuksesta verenkierron väheneminen lokalisoituu näillä alueilla erityisesti korkeampien toimintojen assosiaatioalueisiin, kuten pihtipoimun posteriorisiin alueisiin (posterior cingulate cortex, PCC) sekä mediaaliseen prefrontaarikorteksiin (medial prefrontal cortex, mPFC). (Carhart-Harris et al, 2012) alueilla. Verenkierron vähenemisen voimakkuus puolestaan ennusti koettujen vaikutusten voimakkuutta. (Carhart-Harris et al, 2012)

Toinen tärkeä löydös oli verenkierron väheneminen talamuksen alueella. (Carhart-Harris et al, 2012) Lisäksi psilosybiini näytti vähentävän mediaalisen prefrontaalikorteksin ja pihtipoimun posterioristen alueiden toiminnan yhdysvaikutusta. (Carhart-Harris et al, 2012) Subjektiiiviset kokemukset olivat henkilöillä sitä voimakkaampia, mitä suurempi oli verenkierron väheneminen. (Carhart-Harris et al, 2012, Lewis et al, 2017)

Tutkimusten tulokset kuitenkin erosivat toisistaan osassa löydöksistä. Toinen tutkimuksista (Lewis et al, 2017) havaitsi myös verenkierron lisäyksen osassa aivoalueita, kun taas toinen ei (Carhart-Harris et al, 2012). Havaitut verenkierron lisääntymiset tapahtuivat frontaali- ja temporaalilohkoissa sekä anteriorisen insulan alueella. (Lewis et al, 2017) Näillä alueilla on aiemmin havaittu myös metabolisen aktiivisuuden lisääntyminen psilosybiinin vaikutuksen alaisena. (Wollenweider et al, 1998) Tarvitaan siis lisää tutkimuksia sen selvittämiseksi, lisääkö psilosybiini aivoverenkiertoa osassa aivo-alueita.

Kolmannessa tutkimuksessa psilosybiinin aivovaikutuksia tutkittiin terveillä koehenkilöillä magnetoenkefalografiaa (MEG) käyttäen. (Muthukumaraswamy et al, 2013) Tutkimuksessa havaittiin psilosybiinin vaikutuksen aikana tapahtuvaa aktiivisuuden vähenemistä erityisesti kortikaalisilla assosiaatio-alueilla. Aktiivisuus vaimeni erityisesti posteriorisilla pihtipoimun alueilla. (Muthukumaraswamy et al, 2013) Löydökset ovat tältä osin linjassa kahden edellämämainitun tutkimuksen kanssa. Lisäksi tutkimuksessa analysoitiin hermoverkkojen toimintaa. Synkronisaation vähenemistä havaittiin yhteensä neljässä hermoverkossa, mutta suurin vaimentuminen tapahtui aivojen lepotila-järjestelmässä. (Muthukumaraswamy et al, 2013)

Yhteenvetona vaikutuksista voidaan siis sanoa, että psilosybiini vaimentaa aivotoimintaa erityisesti aivojen kortikaalisilla assosiaatio-alueilla, ja vähentää myös aivojen eri alueiden välistä synkronisaatiota erityisesti lepotila-järjestelmässä. Toisaalta psilosybiinin vaikutuksen alaisena verenkierto ja metabolinen aktiivisuus saattaa lisääntyä etenkin frontaalisilla aivoalueilla.

4. KLIINISET TUTKIMUKSET

4.1 Ahdistuneisuushäiriöt

4.1.1 Syöpäpotilaiden kuolemanpelko

Psilosybiinin vaikutuksia pitkälle edennyttä sairastavien potilaiden ahdistuneisuuteen on tutkittu kolmessa eri kliinisessä kokeessa. Eräässä plasebo-kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkittiin kuolemanpelon vähenemistä kahdellatoista pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilaalla. (Grob et al, 2011) Kaikilla potilailla oli pitkälle edenneeseen syöpätautiin liittyvän ahdistuneisuushäiriön diagnoosi. Potilaat saivat joko psilosybiiniä (200 mikrogrammaa/kg) tai aktiivista plaseboa, niasiinia (250 mg). Molemmat aineet annosteltiin suun kautta kaksoissokkoutetusti. Potilaat toimivat omina kontrolleinaan, eli kaikki koehenkilöt saivat kerran sekä aktiivista plaseboa että psilosybiiniä. Ahdistuneisuutta mitattiin State-Trait Anxiety Inventory-mittarilla. 1 ja 3 kk kuluttua psilosybiinin annostelun jälkeen mitattuna ahdistuneisuus ja masennusoireilu väheni merkittävästi. Myös mieliala oli Beck Depression Inventory-kyselyllä mitattuna 6kk kohdalla kohentunut tilastollisesti merkittävästi. (Grob et al, 2011)

Tulokset toistuivat toisessa plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa jossa oli 51 koehenkilöä. (Griffiths et al, 2016) Tässä tutkimuksessa aktiivisena plasebona toimi hyvin pieni annos (0.014-0.043 mg/kg) psilosybiiniä. Kaikille annosteltiin sekä psilosybiiniä, että aktiivista plaseboa. Annostelukerrat tapahtuivat 5 vk kuluttua toisistaan. Potilaat toimivat näin myös tässä tutkimuksessa omina kontrolleinaan. Mittaukset tehtiin 5 vk sekä 6kk kohdalla. Mittareina tutkimuksessa olivat Beck Depression Inventory, State Trait Anxiety Inventory ja Hamilton Depression & Anxiety Rating Scale. Tutkimuksessa havaittiin jopa 80%:lla koehenkilöistä merkittävää ahdistuneisuuden ja masennuksen vähenemistä kaikilla mittareilla

mitattuina. Tulokset säilyivät 6kk kohdalla. Tutkimuksen heikkous oli kontrolliryhmän puute. (Griffiths et al, 2016)

Kolmas kliininen tutkimus koostui 29 koehenkilöstä, jotka sairastivat pitkälle edennyttä syöpää. (Ross et al, 2016) Potilaat saivat sekä psilosybiiniä (0.3mg/kg) sekä aktiivista plaseboa, niasiiniä (250mg). Molemmat annosteltiin suun kautta, ja toisen annoksen annostelu tapahtui 7 vk kuluttua ensimmäisestä. Tämän jälkeen ryhmät ristesivät. Lisäksi molemmat ryhmät saivat psykoterapiaa. Myös tässä tutkimuksessa havaittiin masennus- ja ahdistuneisuusoireilun väheneminen, mutta myös elämänlaadun paraneminen. (Ross et al, 2016)

4.1.2 OCD

Pakko-oireisen häiriön hoitoa on toistaiseksi tutkittu vain yhdessä kliinisessä tutkimuksessa. (Moreno et al, 2006) Tässä otoskoko oli pieni, koehenkilöitä oli vain yhdeksän. Tutkimuksessa koehenkilöt sairastivat pakko-oireista häiriötä, eikä oireisto ollut vähentynyt tavanomaisella hoidolla SSRI-lääkkeillä. (Moreno et al, 2006) Tutkimuksessa koehenkilöille annosteltiin neljä kohtalaisen suurta annosta psilosybiiniä: 25 mikrog/kg, 100 mikrog/kg, 200 mcg/kg, ja 300 mikrog/kg. Psilosybiini annosteltiin suun kautta. Annosteluajankohtien välillä oli vähintään viikko. (Moreno et al, 2006) Vastetta mitattiin Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) mittarilla. 88.9 %:lla potilaista oireilu väheni vähintään 25%. Vastetta kuitenkin seurattiin vain vuorokauden ajan. 24 tunnin kuluttua annostelusta, oireiden väheneminen vähintään neljäsosalla säilyi 66.5%:lla potilaista. (Moreno et al, 2006)

Tutkimus ei sisältänyt kontrolliryhmää, eikä plasebon vaikutusta vertailtu. Tutkimus ei myöskään ollut sokkoutettu, ja seuranta-aika oli lyhyt. Näiden seikkojen vuoksi tutkimuksen pohjalta ei vielä voida arvioida psilosybiinin tehoa pakko-oireisen häiriön hoidossa.

4.2 Masennus

Hoitoresistentin masennuksen hoitoa psilosybiinillä on raportoitu yhteensä kahdessa tutkimuksessa, jotka kuitenkin käyttivät samaa aineistoa. Yhdessä tutkimuksessa kahdelletoista hoitoresistenttiä masennusta sairastavalle potilaalle annettiin kaksi annosta psilosybiiniä. Potilailla oli diagnosoitu keskivaikea tai vaikea masennus, joka ei ollut

reagoi tavanomaisiin hoitoihin (kaksi eri lääkekokeilua). Ensimmäinen annoksista oli pieni, 10 mg, ja toinen hieman suurempi, 25mg. Psilosybiini annettiin molemmilla kerroilla suun kautta.(Carhart-Harris et al, 2016) Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää. Potilaat myös saivat psykologista tukea psykiatrien toimesta, joka ei ollut kuitenkaan varsinaista psykoterapiaa. Tämä sisälsi potilaiden valmistelua kokemukseen, tunnetilan tiedustelua ja läsnäoloa psilosybiinin vaikutuksen aikana. Lisäksi potilaiden tuntemuksia kokemuksesta purettiin yhdessä sessioiden jälkeen. (Carhart-Harris et al, 2016)

Tuloksia masennusoireilun suhteen mitattiin erilaisin mittarein. Näitä olivat Beck Depression Index (BDI), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS), Global Assessment of Functioning (GAF) sekä Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T). Myös klinikot arvioivat potilaiden masennustilaa HAM-D kyselyllä. Tuloksia mitattiin ensimmäisen kerran viikon jälkeen suuremmasta psilosybiiniannoksesta (25mg) aina 3kk kohtaan asti. (Carhart-Harris et al, 2016)

Potilaiden QIDS pisteytykset laskivat, ja tulokset säilyivät 3kk kohdalla. Suurin vaikutus havaittiin 2 viikon kuluttua annostelusta. Masennusoireilu väheni tilastollisesti merkittävästi myös BDI:n ja klinikkojen arvion mukaan.(Carhart-Harris et al, 2016) Kahdeksan kahdestatoista potilaasta (67%) saavuttivat remission (alle 9 pistettä BDI:ssä) yhden viikon kohdalla. Seitsemän potilasta oli taudin suhteen remissiossa vielä 3kk kohdalla. (Carhart-Harris et al, 2016) Viidellä koehenkilöllä tauti oli kuitenkin relapsoinut 3kk kohdalla. (Carhart-Harris et al, 2016)

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin samoja koehenkilöitä kuusi kuukautta ensimmäisen psilosybiini-annoksen jälkeen. Tutkimuksessa 6 kuukauden kuluttua annostelusta tehtiin kuitenkin vain QIDS-kysely. Tämän perusteella masennusoireilun väheneminen pysyi vielä 6kk kohdallakin. Tässä tutkimuksessa osa tutkituista (kaksi henkilöä) oli kuitenkin jo ehtinyt saada muuta hoitoa masennukseensa psilosybiinin lisäksi. (Carhart-Harris et al, 2018)

Psilosybiinin käytöstä masennuksen hoidossa on vasta alustavia tuloksia, sillä tutkimuksissa ei ole ollut plasebo-kontrolleita, ja otoskoot ovat olleet pieniä. Kaikenkaikkiaan saadut tulokset ovat lupaavia: kahdella annostelukerralla on saatu aikaan merkittävä vaste, joka säilyi useita kuukausia.

5. HYPOTEESIT TOIMINTAMEKANISMEISTA

5.1 Neurofarmakologiset hypoteesit

On ehdotettu, että neurofarmakologisesta näkökulmasta tarkasteltuna psilositybiinin aikaansaama 5-HT_{2A} reseptoriaktivaatio olisi keskeinen mekanismi sen antidepressiivisten vaikutusten taustalla. (Vollenweider & Komater, 2010) Masennusta sairastavien potilaiden aivoissa 5-HT_{2A} reseptorin määrä on tavallista korkeampi erityisesti prefrontaalikorteksilla. Sen määrä normalisoituu masennuslääkityksen seurauksena. (Vollenweider & Komater, 2010) Myös eläinkokeissa on havaittu, että 5-HT_{2A} reseptorin ekspression väheneminen laskee ahdistuneeksi tulkittavan käyttäytymisen määrää. Tämän vaikutusmekanismin pohjalta on ehdotettu, että psilositybiinin masennusta ja ahdistuneisuutta vähentävä vaikutus saattaisi välittyä erityisesti 5-HT_{2A} reseptorin kautta. (Vollenweider & Komater, 2010)

5.2 Kuvantamistutkimukset ja psilositybiinin vaikutukset aivotoimintaan

Hypoteeseja psilositybiinin toimintamekanismille masennuksen hoidossa on kuvattu erityisesti kuvantamistutkimuksissa. Mediaalisen prefrontaalikorteksin aktiivisuuden tiedetään nousevan masennustilassa, ja normalisoituvan onnistuneen hoidon myötä. (Holzheimer & Mayberg, 2011) Toisaalta mediaalisen prefrontaalikorteksin liika-aktivaatio sekä 5-HT_{2A} reseptorin aliaktivaatio on yhdistetty pessimismiin ja haitalliseen asioiden murehtimiseen. (Carhart-Harris et al, 2012, Meyer et al, 2003) Prefrontaalikorteksin yliaktiivisuus näyttää myös ennakoivan masennuksen relapsointia. (Farb et al, 2011) Psilositybiinin yksi mahdollinen vaikutusmekanismi masennuksessa saattaa siis liittyä prefrontaalikorteksin aktivaation vähentämiseen, 5-HT_{2A} reseptorin kautta.

Pihti-oimu ja prefrontaalikorteksi ovat tärkeitä aivojen peruslepotilan (default mode network) toiminnan säätelijöitä. (Carhart-Harris et al, 2012, Wise et al 2017) Peruslepotilan normaali toiminta on yhdistetty mm. tietoisuuden (Raichle, 1998), minäkuvan sekä egon rakentumiseen. (Carhart-Harris et al, 2010) Sen yliaktivaatio taas on yhdistetty masennukseen ja ahdistuneisuuteen. (Wise et al, 2017; Coutinho et al, 2016; Bergman et al, 2010) Yksi esitetty hypoteesi on, että psilositybiinin potentiaalinen masennus- ja ahdistuneisuusoireilua lievittävä toimintamekanismi voisi olla tämä aivojen lepotilaverkoston uudelleenjärjestely. (Carhart-Harris et al, 2012)

Eräissä tutkimuksissa tarkasteltiin psilositybiinin vaikutusta uhan prosessointiin liittyvän hermoverkon aktiivisuuteen. (Kraehenmann et al, 2015) Tutkimuksessa käytettiin funktionaalista magneettikuvantamista. Kuvantamisella tutkittiin, moduloiko psilositybiini yhteyksiä prefrontaalikorteksin, limbisen verkoston ja visuaaliseen prosessointiin liittyvien aivoalueiden välillä. (Kraehenmann et al, 2015) Tutkimuksessa havaittiin, että psilositybiinin annostelu vähensi amygdalan ja visuaaliseen prosessointiin liittyvien aivoalueiden välistä signalointia. Koska samojen aivoalueiden välinen hyperkonnektiviteetti on aiemmin yhdistetty ahdistuneisuuteen ja yliaktiiviseen uhantulkintaan (Frick et al., 2013), tutkimuksessa ehdotettiin että tämä saattaisi olla yksi mekanismi, jolla psilositybiini voisi vähentää ahdistuneisuutta. (Kraehenmann et al, 2015)

6. RISKIT JA HAITTAVAIKUTUKSET

6.1 Riskeistä yleisesti

Moderneissa tutkimusasetelmissa psilositybiiniä on annosteltu ainakin 100 koehenkilölle aivokuvantamistutkimuksissa, ja toiselle 100:lle kliinisissä kokeissa. (Johnson et al, 2018) Vakavia haittavaikutuksia ei koehenkilöillä ole esiintynyt. Pääasialliset sivuvaikutukset on kuvattu tarkemmin kohdassa *fysiologiset efektit*. Niistä yleisin oli päänsärky. (Johnson et al, 2008) Tässä katsauksessa läpikäytyissä tutkimuksissa ei terveiden tai sairaiden kohdalla noussut esiin merkittäviä haittavaikutuksia.

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin eri huumausaineiden haitallisuutta itselle ja muille, psilositybiini osoittautui vähiten haittoja aiheuttavaksi aineeksi. (Nutt et al, 2010) Esimerkiksi alkoholin yhteenlasketut haitat oli arvioitu 12-kertaisiksi psilositybiiniin verrattuna. Tutkimuksessa otettiin huomioon aineen toksiset vaikutukset, aineeseen liittyvä tapaturma-alttius, riippuvuuspotentiaali, vaikutukset sosiaalisiin suhteisiin sekä pitkäaikaiset vaikutukset kognitioon. (Nutt et al, 2010)

6.2 Riippuvuuspotentiaali

Psilositybiinillä ei muiden psykedeelien tapaan näytä tutkimusten perusteella olevan merkittävää riippuvuuspotentiaalia. (Johnson et al, 2018; O'Brien, 2006), eikä psilositybiinin

käytön yhteydessä olla havaittu fyysisiä tai psyykkisiä vieroitusoireita. (Johnson et al, 2018; Johnson 2008; Griffiths et al, 2008) Tämä selittyy sillä, että psilositybiini vaikuttaa pääasiassa serotonergisten vaikutusmekanismien kautta ja sillä on vain vähän dopaminergisiä vaikutuksia. (Nichols, 2016) Psilositybiinille kehittyy myös nopeasti toleranssi, mikä aiheuttaa sen vaikutusten nopean vaimenemisen jos sitä annostellaan useasti lyhyen ajan sisällä. (Johnson et al, 2018) Myös tämä vähentää psilositybiinin riippuvuuspotentiaalia.

6.3 Käyttäytymiseen liittyvistä riskeistä

Kuolemantapausten perusteella suurin psilositybiinin käyttöön liittyvä riski on erilaisista pelkotiloista aiheutuva riskikäyttäytyminen. (Johnson et al, 2008) Psilositybiinin käyttöön on tutkimuksissa liitetty erilaiset psykologiset ahdistustilat. (Johnson et al, 2008; Studerus et al, 2011) Näitä ovat esimerkiksi erilaiset somaattiset efektit, jotka aiheuttavat pelkotiloja (visuaaliset hallusinaatiot, oudot tuntemukset kehossa), psykologiset pelkotilat (kuolemanpelko, paniikin tuntemukset) sekä muut pelkotilat. (Johnson et al, 2008) On myös havaittu, että psykologisella tilalla (set) ja ympäristöllä (setting) jossa psilositybiini annostellaan, on vaikutus erityisesti psykologisen haitta- ja sivuvaikutusten määrään. (Johnson et al, 2008) Tämä liittyy psilositybiinin erilaisia aistikokemuksia ja tunteita voimistaviin vaikutuksiin. (Studerus et al, 2011) Jos psilositybiinin vaikutuksen alaisena altistuu ympäristöstä lähtöisin oleville ahdistaville kokemuksille, voivat nämä voimistuessaan olla hyvinkin pelottavia, ja johtaa esimerkiksi riskialttiisiin pakoyrityksiin. Siksi riskien minimoimiseksi tulisi psilositybiiniä annostella vain käyttöä varten suunnitelluissa, rauhallisissa ja valvotuissa tiloissa.

Valvomattomassa viihdekäytössä käyttäytymiseen liittyvät riskit korostuvat. Joissakin raportoiduissa kuolemantapauksissa, psilositybiinin käyttämisestä johtuva ahdistuneisuus on johtanut esimerkiksi parvekkeelta hyppäämiseen. (O'Brien 2006)

6.4 HPPD

Lyhenne *hppd* tulee englanninkielisestä termistä *hallusinogen persisting perception disorder*. Termille ei ole vielä lanseerattu virallista suomenkielistä vastinetta. Hppd:n oireenkuvaan kuuluu psilositybiinin (tai muun hallusinogeenin) käytön lopettamisen jälkeen aiheutuvat, aineen vaikutusten kaltaiset kokemukset. (Halpern ja Pope, 2003) Oireisto voi kestää

kuukausia tai vuosia, toistuen. Hppd:stä on myös käytetty termiä “flashback- ilmiö”. Hppd:n määritelmän täyttymiseksi oireet eivät saa selittyä muulla lääketieteellisellä tilalla, ja oirekuvan aikana on oltava havaittavissa toimintakyvyn lasku. (Johnson et al, 2008) Hppd:n prevalenssi ei ole tiedossa, mutta tapauksia on raportoitu kirjallisuudessa. (Halpern ja Pope, 2003) Myöskään tarkkoja riskitekijöitä tai etiologiaa ei ole tiedossa. Hppd:n hoidolle ei ole yhteneväisiä suosituksia, mutta tapausselostusten perusteella esimerkiksi Lamotrigiinilla on saatu hyvä vaste. (Hermle et al, 2012; Halpern & Pope 2003)

6.5 Ohimenevät aistiharhat

Laajassa kyselytutkimuksessa hyvin lieviä, psykedeelien käytön jälkeen ilmaantuvia aineen vaikutuksen kaltaisia visuaalisten aistien voimistumista ja muuttumista ilmaantui jopa 60%:lla vastanneista. (Baggott et al, 2011) Toisaalta tutkimuksessa ei tarkasteltu vain psilositybiiniä, vaan psykedeelisiä yleisesti. Vaikka vain pieni osa (4,2%) tutkimukseen osallistuneista koki näköhäiriöt epämiellyttäväksi tai häiritseviksi, voivat tämänkaltaiset näköhäiriöt aiheuttaa riskejä esimerkiksi liikenteessä. (Baggott et al, 2011)

Myös toisessa kyselytutkimuksessa psilositybiinia käyttäneet henkilöt raportoivat psilositybiinikokemuksen jälkeen tapahtuvia, muutamia sekunteja kestäviä psilositybiinin vaikutuksen kaltaisia kokemuksia. (Studerus et al, 2011) Näitä olivat esimerkiksi hetkelliset näön- tai kuulon vääristymät. (Studerus et al, 2011) Näissä tapauksissa oireet olivat kuitenkin lieviä, eivätkä siten kattaneet hppd:n määritelmää. Tulosten mukaan myös voimakkaampi oireilu korreloi runsaan käytön ja aineista erityisesti LSD:n kanssa. (Baggott et al, 2011)

Tutkimusten perusteella ei vielä voida sanoa, millä mekanismeilla nämä pysyvät vaikutukset aiheutuvat. Tämän selvittämiseksi tarvitaan lisää tutkimuksia psilositybiinin pitkäaikaisvaikutuksista ja -haitoista.

6.6 Psykykinen sairastavuus ja sairastavuus

Psykedeelisiin liittyvää psykykinen sairastavuutta tutkittiin laajassa kyselytutkimuksessa, joka kattoi 135 095 aikuista USA:ssa. Heistä 19 299 oli käyttänyt jotakin psykedeeliä (LSD, meskaliini, psilositybiini). (Krebs & Johansen, 2015) Psykedeelien käytön ja psykykinen sairastavuuden välillä ei löytynyt yhteyttä. Kyselytutkimusten luotettavuus saattaa kuitenkin

olla heikko, sillä vakavasti psyykkisesti sairaat kykenevät laskeneen toimintakyvyn vuoksi mahdollisesti huonommin raportoimaan haitoista ja sairastuneisuudestaan. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös psykedeelejä yleisesti, eikä luotettavaa tietoa psilositybiinin aiheuttamasta psyykkisen sairastavuuden lisääntymisestä ole saatavilla.

LSD:hen on raportoitu liittyvän psykoosiriski, joka on arviolta noin 0.8/1000. (Johnson et al, 2008). Samanlaisia arvioita psilositybiinin kohdalla ei kuitenkaan ole tämän katsauksen julkaisupäivään mennessä tehty. Koska psilositybiini ja LSD ovat rakenteeltaan ja vaikutuksiltaan melko samankaltaista, on kuitenkin syytä epäillä, että psilositybiiniin saattaa liittyä samankaltainen riski.

Niemi-Pynttari ym. tutkivat päihteiden käyttöön liitettyjen psykoosien kroonistumista skitsofreniaksi. (Niemi-Pynttari et al., 2013) 18 478:sta vuosina 1987-2003 tutkitusta psykoositapauksesta alkoholin käyttöön liittyviä oli 15 787 tapausta. Näistä 631 kroonistui skitsofreniaksi. (Niemi-Pynttari et al., 2013) Amfetamiinin käyttöön liittyvien psykoosien osalta vastaavat luvut olivat 825 (psykoosidiagnoosit) ja 130 (skitsofreniadiagnoosit). Kannabiksen käyttöön liittyvien osalta vastaavat luvut olivat 125 psykoosidiagnoosia ja 46 skitsofreniadiagnoosia. Aineisto ei eritelty eri hallusinogeenieja, vaan luokitteli ne yhdeksi ryhmäksi. Hallusinogeenien käyttöön liittyviä psykoositapauksia oli aineistossa 84, ja 15:lla näistä potilaista diagnosoitiin myöhemmin skitsofrenia. (Niemi-Pynttari et al., 2013)

Psilositybiinin käyttö ei 14 kk seuranta-aikana lisännyt suisidaalisuutta tai ahdistuneisuutta, vaan jopa vähensi näitä. (Griffiths et al, 2008) Psilositybiiniä käyttäneet myös raportoivat vähemmän suisidaalisia ajatuksia, kuin normaaliväestö. (Hendricks et al, 2015) Tutkimuksessa ei kuitenkaan mitattu onnistuneita itsemurha-yrityksiä, joten tämän tutkimuksen perusteella itsemurhariskiä ei vielä voida luotettavasti arvioida.

6.7 Fysiologiset riskit

Fysiologisista vaikutuksista keskeisimmät riskejä aiheuttavat tekijät ovat verenpaineen ja syketaason nousu, jotka tulisi erityisesti huomioida sydänsairaiden kohdalla. Myös verenpainetautia sairastavat on useissa tutkimuksissa linjattu karsittavaksi koehenkilöistä. (Johnson et al, 2008) Hetkellinen verenpaineen nousu saattaa nostaa myös aivotapahtumien, erityisesti aivoverenvuotojen riskejä. (Lattanzi, 2016) Myös yksilöt, joilla on todettu

esimerkiksi aivoverisuoniston poikkeavuus (aneurysma tai aivoverisuonimalformaatio) tai muuten suuri aivoverenvuotoriski, tulisikin jättää koeasetelmista, vaikka heillä olisi normaali verenpaine.

Psilosybiini metaboloituu maksan ja munuaisten kautta. (Passie et al, 2002) Lisäksi sen annostelu nostaa väliaikaisesti ASAT- sekä GT-arvoja. (Studerus et al, 2011) Täten psilosybiinin annostelussa tulisi noudattaa varovaisuutta maksan ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, vaikka pysyviä vaurioita psilosybiinin aiheuttamana ei olekaan osoitettu.

6.8 Yhteenveto riskeistä

Riskeistä psilosybiinin käyttöön liittyen tiedetään siis vielä verrattain vähän. Moderneissa kliinisissä kokeissa koehenkilöiden valintakriteerit ovat olleet riskien minimoimisen suhteen aiheellisesti tiukat. Tämä kuitenkin johtaa siihen, ettei kontrolloiduissa kokeissa saada väestötasolla yleisemmin pätevää tietoa psilosybiinin riskeistä. Tietoa voidaan jossain määrin kerätä myös kyselytutkimuksin, joskin niiden luotettavuus jäänee heikoksi, sillä sairastuneet voivat raportoida vaikutuksista laskeneen toimintakyvyn vuoksi vähemmän kuin terveenä säilyneet. Useat riskeihin liittyvät tutkimukset tarkastelivat myös psykedeelien käyttöön liittyviä haittoja yleisemmin, ja lisää tutkimusta nimenomaan psilosybiiniin liittyen tarvitaan.

7. KESKUSTELU JA YHTEENVETO

Katsauksessa pyrittiin tuomaan yhteen moderni tutkimustieto psilosybiinistä masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Tutkimustietoa aiheesta on viime vuosina tuotettu kiihtyvään tahtiin.

Psilosybiinin farmakologia, metabolia ja psykologiset vaikutukset ovat melko hyvin tunnetut, niitä on tutkittu usean vuosikymmenen ajan niin ihmis- ja eläinkokeissa. Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu psilosybiinin siedettävyyttä, vaikutuksia ja tehoa masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Tähän mennessä eniten näyttöä on psilosybiinin hyödyntämisestä syöpäpotilaiden ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Psilosybiini kuitenkin vähensi masennus- ja ahdistuneisuusoireilua merkittävästi kaikissa tässä katsauksessa

käytetyissä kliinisissä kokeissa. Myös terveillä koehenkilöillä havaittiin positiivisen mielialan yleistymistä psilosybiinin annostelun seurauksena. Vaikutukset kestivät annostelun jälkeen useita kuukausia.

Tuloksissa erityisen mielenkiintoista oli harvoin, jopa kertaluontoisesti, tapahtuneen annostelun myötä saavutetut hyvät tulokset ja nopea mutta pitkäkestoinen hoitovaste. Tämä eroaa merkittävästi nykyisten käytössä olevien farmakologisten hoitomuotojen vaikutuksesta. Tällaisen annostelumallin kustannustehokkuus saattaisikin olla huomattavan paljon parempi kuin esimerkiksi päivittäin käytetyn lääkityksen kohdalla. Toisaalta potilasryhmä, jolle psilosybiini on sopiva hoitomuoto, saattaa jäädä pieneksi.

Katsaukseen sisällytetyissä kliinisissä tutkimuksissa oli melko paljon puutteita. Tutkimuksista puuttui usein kontrolliryhmät, eivätkä ne olleet sokkoutettuja tai randomoituja. Seuranta-ajat olivat myös joissain tutkimuksissa hyvin lyhyitä. Nämä seikat laskivat tutkimusten luotettavuutta.

Pieniin otoskokoihin on saattanut vaikuttaa esimerkiksi se, että halukkuus osallistua psilosybiinillä tehtävään tutkimukseen on saattanut olla vähäinen aineen viihdekäytöstä ja laittomuudesta johtuvan stigman vuoksi. Toisaalta tutkimusten valintakriteerit olivat usein melko tiukat. Tutkimuksiin otetuilla koehenkilöillä ei tyypillisesti saanut olla muuta psyykkistä sairastavuutta, tai esimerkiksi sukurasitteen vuoksi kohonnutta psykoosiriskiä. Tiukkojen valintakriteerien ja pienten otosten vuoksi tulokset eivät vielä sellaisenaan ole sovellettavissa normaaliväestöön, tai laajoihin potilasryhmiin.

Vaikka koehenkilöt oli monen muun tekijän osalta karsittu tiukasti, ei heitä kuitenkaan karsittu aiemman psilosybiinin käytön suhteen. Tämä saattaa johtaa haitallisten vaikutusten vähenemiseen tuloksissa. Jos henkilöllä on aiempaa kokemusta psilosybiinistä, voi kokemus olla tuttu, ja esimerkiksi pelottavat tai ahdistavat kokemukset saattavat olla tällä ryhmällä vähäisempiä.

Lisää laadukkaasti toteutettuja, luotettavia tutkimuksia siis tarvitaan psilosybiinin vaikutuksista niin terveillä koehenkilöillä, kuin masennusta tai ahdistuneisuushäiriöitä sairastavilla. Myös pitkäaikaishaitoista- ja riskeistä olisi tärkeää saada lisää luotettavaa tutkimustietoa. Tutkimusta tarvitaan lisää myös siitä, minkälaisille potilaille psilosybiini-

hoito on tehokkainta ja turvallisinta, jotta voidaan jatkossa tehdä tarkempaa potilasvalintaa niin tutkimuksia, kuin hoitotyötä ajatellen.

Psilosybiinin mahdollisia vaikutusmekanismeja ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen hoidossa on ehdotettu tutkimuksissa. Keskeinen psilosybiinin vaikutusten, ja mahdollisesti myös hoidon tehon välittäjä on 5-HT_{2A} reseptori. Funktionaalisissa magneettikuvantamistutkimuksissa psilosybiini näyttää aivotasolla aiheuttavan korkeampien assosiaatioalueiden toiminnan vaimenemista. Psilosybiinillä näyttää olevan myös vaikutusta aivojen lepotilajärjestelmän toimintaan. Näiden mekanismien on ehdotettu olevan psilosybiinin masennusta ja ahdistuneisuutta lievittävien vaikutusten taustalla. Myös mekanismien kohdalla tutkimuksia on toistaiseksi tehty vähän.

Psilosybiinin riskeistä on jo melko runsaasti tutkimustietoa. Psilosybiini vaikuttaa tutkimusten perusteella matalan toksisuuden omaavalta, valvotuissa olosuhteissa annosteltuna turvalliselta aineelta. Fysiologisia riskejä ei tutkimuksissa ole noussut esiin, vaikka niitäkään ei ole pitkäaikaishaittojen kannalta seurantatutkimuksissa tutkittu. Psilosybiini aiheuttaa kehossa hetkellisen sympatikotonian, jonka mahdolliset riskit tulee ottaa huomioon. Esimerkiksi tiettävästi aneurysmaa sairastavat potilaat tulisi rupturariskin vuoksi jättää pois tutkimuksista.

Muita psilosybiinin riskejä ovat erilaiset psilosybiinikokemuksen kaltaiset aistikokemukset aineen vaikutuksen loppumisen jälkeen. Esimerkiksi ammatikseen autoa ajaville erilaiset myöhemmin ilmenevät aistihäiriöt saattavat olla erityisen vaarallisia. Psilosybiinin käyttö näyttää aiheuttavan myös pientä psykoosi- ja skitsofreniariskin lisääntymistä. Riskin suuruus on kuitenkin pienempi kuin esimerkiksi kannabiksella. Nämäkin riskit tulisi kuitenkin ottaa huomioon koehenkilöitä valittaessa ja mahdollista hoitoa suunniteltaessa. Esimerkiksi henkilöille, joilla on suurentunut psykoosiriski sukurasitteen takia, ei tulisi annostella psilosybiiniä.

Ympäristön vaikutukset psilosybiinikokemukseen vaikuttavat merkittävilä. Käytön tapahtuessa valvomattomassa ympäristössä, voi psilosybiinin aistikokemuksia voimistavilla ominaisuuksilla olla kohtalokkaita vaikutuksia. Psilosybiinin käyttöön liittyvät kuolemantapaukset ovatkin olleet lähinnä onnettomuuksia. Tämä onnettomuusalttius tulee ottaa huomioon esimerkiksi tutkimustiloja suunniteltaessa.

Suomen rikoslaissa psilosybiini on edelleen luokiteltu erittäin vaaralliseksi huumausaineeksi, vaikka vuonna 2017 käsitellyssä ennakkotapauksessa todettiin, ettei psilosybiini täytä erittäin vaarallisen huumausaineen kriteereitä. On kuitenkin ristiriitaista, että esimerkiksi alkoholinkäyttöön verrattuna psilosybiinin riskiprofiili on joidenkin tutkimusten mukaan pieni niin käyttäjille itselleen kuin heidän läheisilleen. Lainsäädäntö ei siis suoraan perustu eri aineiden varsinaisiin haittavaikutuksiin, vaan siihen saattaa vaikuttaa esimerkiksi historiallinen ja kulttuurillinen stigma. Vaikka psilosybiiniä voitaisiin mahdollisesti tulevaisuudessa hyödyntää hoitomuotona, tulisi sen viihdekäyttöä edelleen pyrkiä rajoittamaan etenkin onnettomuusriskin vuoksi.

Masennuksen hoitoon on viime vuosina saatu uusia, kokeellisia hoitomuotoja.

Hoitoresistenssi on kuitenkin edelleen suuri haaste, ja uusille hoidoille on tarvetta.

Psilosybiini on lupaava hoitomuoto masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa, jonka tehosta ja turvallisuudesta tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimusta. Jos tutkimustulokset psilosybiinin käytön potentiaalista masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa toistuvat laajemmissa jatkotutkimuksissa, saattaa siinä olla potentiaalia tietyille potilasryhmille tarjottavaksi hoitomuodoksi etenkin hoitoresistenteissä tapauksissa. Koska psilosybiinin käyttöön kuitenkin liittyy joitakin riskejä, on potilasvalinta tehtävä huolellisesti. Lisää tutkimusta tarvitaan etenkin sen osalta, millaiset potilaat erityisesti hyötyisivät psilosybiinihoidosta.

Maailmalla psilosybiiniin liittyvää tutkimusta tehdään aktiivisesti. Myös Suomessa on viime vuosina käynnistetty psilosybiinin terapeuttiseen potentiaaliin liittyvää kliinistä tutkimusta. Onkin odotettavissa, että lähivuosina saamme lisää tutkimustietoa niin psilosybiinin turvallisuudesta, kuin tehosta ja vaikutusmekanismeista erilaisten mielenterveyshäiriöiden hoidossa.

8. LÄHDELUETTELO

Ahdistuneisuushäiriöt. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019 (päivitetty 7.1.2019, luettu 9.1.2019).

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50119>

Baggott M, Coylea J, Erowid E., Erowid F., Robertson L.C Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011;114(1):61-67. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.006>

Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):93-107. Doi:

Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2010;6(5):548-55.

Bystritsky, A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry* (2006) 11, 805–814. doi:10.1038/sj.mp.4001852; published online 18 July 2006

Candace R. Lewis, Katrin H. Preller, Rainer Kraehenmann, Lars Michels, Philipp Staempfli, Franz X. Vollenweider, Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow, *NeuroImage*, Volume 159, 2017, Pages 70-78,

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, C. M. J. Day, Rucker J., Watts R., Erritzoe DE, Kaelen M., Giribaldi M., Bloomfield M., Pilling S., Rickard JA, Forbes B., Feilding A., Taylor D., Curran HV, and Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(2): 399–408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x

Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):13187.. doi:10.1038/s41598-017-13282-7

Carhart-Harris RL and Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017; 31(9): 1091–1120.

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul; 3(7):619-27.

Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(6):2138-43.

Carod-Artal FJ. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurologia*. 2015 Jan-Feb;30(1):42-9. doi: 10.1016/j.nrl.2011.07.003.

- Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal correlates of depression. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(24):4825-48.
- Craske M, Stein M. Anxiety. *Lancet* 2017; 388: 3048–3059.
- Coutinho JF, Fernandesl SV, Soares JM, Maia L, Gonçalves Ó, Sampaio A. *Brain Imaging Behav.* 2016 Mar;10(1):147-57. doi: 10.1007/s11682-015-9375-7. Default mode network dissociation in depressive and anxiety states.
- Drevets WC, Price J, Furey M Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* 2008 Sep; 213(1-2):93-118.
- Finlex: Rikoslaki. Luku 50: huumausaineet. (Luettu 28.11.2018)
<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1889/18890039001#L50P5>
- Farb NA, Anderson AK, Bloch RT, Segal ZV. Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 2011;70(4):366-72.
- Frick A., Howner K., Fischer H., Kristiansson M., Furmark T. Altered fusiform connectivity during processing of fearful faces in social anxiety disorder. *Transl. Psychiatry.* 2013;3:e312.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* 2008; 213(1-2):93-118.
- Daniel J, Haberman M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *Ment Health Clin.* 2018;7(1):24-28.
- Meyer JH, McMain S, Kennedy SH, Korman L, Brown GM, DaSilva JN, Wilson AA, Blak T, Eynan-Harvey R, Goulding VS, Houle S, Links P. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(1):90-9.
- Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016;24(4):229-68.
- Guzman G, Allen J, Gartz J. A worldwide geographical distribution of the neurotrophic fungi, an analysis and discussion. *Ann Mus Civ Rovereto.* 1998; (14):189-280.
- 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;22(6):621-32.
- Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Cosimano MP, Klinedinst MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1181-1197.
- Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(9):667-87.

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; 68(1): 71- 8.

Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(1):71-8

Hakkarainen P, Karjalainen K, Ojajärvi A, Salasuo M. Huumausaineiden ja kuntodopingin käyttö ja niitä koskevat mielipiteet Suomessa vuonna 2014. *Yhteiskuntapolitiikka* 2015;(4) 324

Halpern J, Pope H. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years?, *Drug and Alcohol Dependence*, 2003;69(2):109-119

Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Vollenweider FX. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal*. 2002; 5;30(2):331-9.

Haberman D., Haberman M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *Ment Health Clin*. 2018;7(1):24-28. doi:10.9740/mhc.2017.01.024
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007659/>

Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172:145–156.

Hendricks P, Johnson M, Griffiths R Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(9):1041-3.

Hensler JG. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:203–214.

Hensler JG. 5-HT_{2A} receptor. Teoksessa: Basic Neurochemistry (Eighth Edition), Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology. Academic Press. 2012, s. 300-322.

Hermle L, Simon M, Ruchsow M, Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(5):199-205.

Hirschfeld RM. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(6):244-254.

Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci*. 2011 Jan; 34(1):1-9

Isometsä, E. (a) Depressiiviset häiriöt. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.

Isometsä, E. (b) Masennuksen ja toistuvan masennuksen diagnoosi. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.

Isometsä, E. (c) Masennustilojen kliininen kuva. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.

- Isometsä, E. (d) Ahdistuneisuushäiriöt. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (e) Paniikkihäiriö Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (f) Julkisten paikkojen pelko eli agorafobia. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (g) Sosiaalisten tilanteiden pelko Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (h) Määräkohtaiset pelot. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (i) Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (j) Masennukset etiologia ja patofysiologia. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Isometsä, E. (k) Masennustilojen hoito. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 2008; 22:(6):603–620.
- Johnson M. W, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):734-740.
- Johnson M, Griffiths RR, Hendricks P, Henningfield J. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act . *Neuropharmacology*. 2018;142:143-166.
- Johansen PO, Krebs T. Psychedelics Not Linked to Mental Health Problems or Suicidal Behavior: A Population Study. *Journal of Psychopharmacology*. 2015; 29(3); 270–279.
- Khalil A, Faheem M, Fahim A. Prevalence of Depression and Anxiety amongst Cancer Patients in a Hospital Setting: A Cross-Sectional Study. *Psychiatry J*. 2016;2016:396.
- Kalberer F, Kreis W, Rutschmann J. The fate of psilocin in the rat. *Biochem Pharmacol*. 1962; 11:261-9.
- Koponen, H. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. 2017. Teoksessa:
Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) Psykiatria. Kustannus oy Duodecim 2018.
- Korkein oikeus. Ennakkopäätökset: KKO:2017:33. Korkein oikeus 2017 (Päivitetty 1.6.2017, Luettu 28.11.2018) <https://korkeinoikeus.fi/fi/index/ennakkopaatokset/precedent/1496137164445.html>

- Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage Clin.* 2015;11:53-60.
- Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;234(9-10):1499-1510.
- Lattanzi S, Silvestrini M. Blood pressure in acute intra-cerebral hemorrhage. *Ann Transl Med.* 2016;4(16):320.
- Lowe D, John S. Alkaline Phosphatase. (Päivitetty 27. lokakuuta 2018). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459201/>. Luettu 13.11.2018
- Lyons T, Carhart-Harris RL. More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Psychol.* 2018;9:1721.
- 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;25(11):1453-61.
- Mahapatra A, Gupta R. Role of psilocybin in the treatment of depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;7(1):54-56.
- Martín-Merino E, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S, García-Rodríguez LA. Prevalence, incidence, morbidity and treatment patterns in a cohort of patients diagnosed with anxiety in UK primary care. *Fam Pract.* 2010; 27(1):9-16.
- Masennus. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 (päivitetty 6.7.2016). <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50023>
- Meyer JH, McMain S, Kennedy SH, Korman L, Brown GM, DaSilva JN, Wilson AA, Blak T, Eynan-Harvey R, Goulding VS, Houle S, Links P. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(1):90-9.
- Muthukumaraswamy S, Carhart-Harris RL, Moran R, Brookes M, Williams T, Errizoe D, Sessa B, Papadopoulos A, Bolstridge M, Singh KD, Feilding A, Friston KJ, Nutt DJ. Broadband Cortical Desynchronization Underlies the Human Psychedelic State. *Journal of Neuroscience* 2013; 33(38):15171-15183.
- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and Generalized Anxiety Disorder: Cumulative and Sequential Comorbidity in a Birth Cohort Followed Prospectively to Age 32 Years. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):651–660.
- Moreno F, Wiegand CB, Taitano E, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(11):1735-40.
- Nichols CD, Johnson MW, Nichols DE. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):209-219.

- Nichols DE, Barker EL. Psychedelics. *Pharmacological Reviews* 2016; 68 (2) 264-355.
- Nichols DE. The Heffter Research Institute: past and hopeful future. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):20-6.
- Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):342-56.
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165-75.
- Nutt D, King LA, Phillips D; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010 6;376(9752):1558-65.
- Nutt D, Carhart-Harris R, Bolstridge M. Psilocybin - Investigator's Brochure. Sept 2013. Imperial College London. Lontoo.
- O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. Teoksessa: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (toim). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11. Painos. New York: McGraw-Hill; 2006. S. 607-627.
- Palazidou E, The neurobiology of depression, *British Medical Bulletin*. 2012; 101(1); 127-145.
- Pandey M, Sarita GP, Devi N, Thomas BC, Hussain BM, Krishnan R. Distress, anxiety, and depression in cancer patients undergoing chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2006;(4):68.
- Patra S, Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. *Asian Journal of Psychiatry*. 2016; (24):51-52.
- Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. 2002;7(4):357-64.
- Qesseveur G, Petit A, Nguyen H, Dahan L, Colle R, Rotenberg S, Seif I, Robert P, David D, Guilloux JP, Gardier AM, Verstuyft C, Becquemont L, Corruble E, Guiard BP. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach. *Neuropharmacology*. 2016;105:142-153.
- Raichle M. The neural correlates of consciousness: an analysis of cognitive skill learning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998; 353(1377):1889-901.
- Ray, TS. Psychedelics and the Human Receptorome *PLoS One*. 2010; 5(2): 9019.
- Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 2018;8:974.
- Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1165-1180.

Sakashita Y, Abe K, Katagiri N, Kambe T, Saitoh T, Utsunomiya I, Horiguchi Y, Taguchi K. Effect of psilocin on extracellular dopamine and serotonin levels in the mesoaccumbens and mesocortical pathway in awake rats. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(1):134-8.

Schenberg E. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol.* 2018; (9):733.

Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* 2006; 9(2):87-98.

Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology*, 2011; 25(11):1434–1452.

Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One.*2010;5(8):e12412.

Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(11):1434-52.

Taiminen, T. Määräkohtaiset pelot. 2017. Teoksessa:

Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria.* Kustannus oy Duodecim 2018.

Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(1):26-46.

THL: ahdistuneisuushäiriöt. Päivitetty 10.9.2018. (Luettu 10.11.2018)

<https://www.thl.fi/fi/web/mielenterveys/mielenterveyshairiot/ahdistuneisuushairiot>

Thomas K, Malcolm B, Lastra D Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *J Psychoactive Drugs.* 2017;8:1-10.

Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):342-56

van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011; 59(3):423-9.

Van Went GF. Mutagenicity testing of 3 hallucinogens: LSD, psilocybin and delta 9-THC, using the micronucleus test. *Experientia.* 1978; 34(3):324-5.

Vollenweider FX1, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 1997;16(5):357-72.

Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1998; 9(17):3897-902.

Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(9):642-51.

Wise T, Marwood L, Perkins AM, et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. *Transl Psychiatry*. 2017;7(4):1105.

Young MS, Schinka JA. Research Validity Scales for the NEO-PI-R: additional evidence for reliability and validity. *J Pers Assess*. 2001;76(3):412-20.