

Nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden tuottamien
akuuttien kokemusten yhteys niiden käyttöön
masennuksen hoidossa

Joonas Korhonen
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja
Lääkehoidon Osasto

Toukokuu 2025

Tiivistelmä

Tiedekunta: Farmasian tiedekunta

Koulutusohjelma: Proviisorin koulutusohjelma, farmaseutti ja proviisori

Opintosuunta: Farmakologia

Tekijä: Joonas Korhonen

Työn nimi: Nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden tuottamien akuuttien kokemusten yhteys niiden käyttöön masennuksen hoidossa

Työn laji: Kandidaatintutkielma

Kuukausi ja vuosi: Toukokuu 2025

Sivumäärä: 19

Avainsanat: nopeavaikutteiset masennuslääkkeet, psilosybiini, ketamiini, mystinen kokemus, aivojen verenkierto

Ohjaaja: Tomi Rantamäki

Säilytyspaikka: Farmakologian ja lääkehoidon osasto

Tiivistelmä:

Nopeavaikutteisena masennuslääkkeenä on ensisijaisesti käytetty dissosiativisia anesteetteja, ketamiinia ja kokeellisemmin typpioksiduulia. Muuna kokeellisena hoitona näiden lisäksi on käytetty myös klassisia psykedeleejä, psilosybiiniä ja lysergihapon dietyyliamidia. Molempien ryhmien yhdisteet tuottavat nopean oireiden lievityksen lisäksi samankaltaisia voimakkaita psyykkisiä kokemuksia. Näiden kokemusten merkitys hoidon vasteessa onkin noussut relevantiksi kysymykseksi. Tämän työn tavoitteena oli tarkastella psilosybiinin ja ketamiinin tuottamia niin sanottuja ”mystisiä kokemuksia” ja niiden yhteyksiä hoitojen tehokkuuteen.

Sekä ketamiinin että psilosybiinin tuottama mystisen kokemuksen piirre, kokemus valtamerellisestä rajattomuudesta, on korreloinut positiivisesti hoidon tehokkuuden kanssa. Mystisen kokemuksen kaikkien piirteiden kokonaistulos taas ei ole ilmennyt tilastollisesti merkittävänä tekijänä. Juuri valtamerellisen rajattomuuden osatekijät toisaalta vahvistuvat suhteellisesti eniten suuremmilla annoksilla psilosybiiniä (10 mg verrattuna 25 mg: n). Tämä voisi viitata yksilöllisen herkkyyden psilosybiinille olevan vahvemman antidepressiivisen tehon takana. Ketamiinin osalta annoksen ja mystisen kokemuksen vahvuuden suhteesta ei löytynyt julkaistua tietoa. Tämä jättää psilosybiinin tarkastelun esille nostamat kysymykset auki.

Ketamiinin ja psilosybiinin on myös ilmoitettu parantaneen potilaiden omia mielikuvia hyvinvoinnistaan ja elämästään. Psilosybiinillä muutokset korreloivat mystisen kokemuksen koetun vahvuuden kanssa. Toisaalta koettua hyvinvointia ei näissä tutkimuksissa mitattu masennuksen osalta osuvaksi validoiduilla metodeilla. Lisäksi turvallinen ympäristö ja avoimuus kokemukselle ovat lisänneet yhtälailla hoitovastetta kuin mystisten kokemusten esiintyvyyttä. Nämä toisaalta ovat odotettavissa olevia ilmiöitä myös perinteisillä lääkehoidoilla. Tutkimusten kuvaukset mielialan muutoksista ja kokemuksen kontekstin merkityksestä eivät siis ole tarpeeksi yksityiskohtaisia vahvojen johtopäätösten muodostamiseksi.

Työn tärkeimpänä havaintona esitetään psilosybiinin tuottamien kokemusten vahvuuden mahdollista yhteyttä yksilön herkkyyteen psilosybiinille, jota puolestaan voi selittää $5HT_{2A}$ -reseptorien vaihteleva tiheys yksilöiden välillä. Psilosybiinin akuutin kokemuksen vahvuuden lisäksi sen $5HT_{2A}$ -reseptorien aktiivisuus on yhdistetty psilosybiinin tuottamaan aivoverenkierron muunteluun. Mielenkiintoisesti myös psilosybiinin antidepressiivinen teho on yhdistetty sen vaikutusten aikaiseen aivoverenkierron vaihteluun. Jos samojen aivoalueiden verenkierron muutokset havaittaisiin olevan vastuussa sekä vahvemmassa kokemuksesta, että hoitovasteesta, voisi tämä avata akuutin kokemuksen merkitystä hoidolle.

Abstract

Faculty: Faculty of pharmacy

Degree programme: Proviisorin koulutusohjelma, farmaseutti ja proviisori

Study track: Pharmacology

Author: Joonas Korhonen

Title: Effect of acute experiences induced by rapid acting antidepressants on their use in treating depression

Level: Bachelor's thesis

Month and year: May 2025

Number of pages: 19

Keywords: rapid acting antidepressants, psilocybin, ketamine, mystical experience, cerebral blood flow

Supervisor: Tomi Rantamäki

Where deposited: Division of Pharmacology and Pharmacotherapy

Abstract:

Dissociative anaesthetics, such as ketamine and experimentally nitrous oxide, are used as rapid acting antidepressants. Psilocybin and lysergic acid diethylamide have also been tested as an experimental treatment. As well as the rapid ease of symptoms, both groups of drugs produce powerful acute experiences. The relevance of these experiences to the treatment has risen as a relevant question. The goal of this thesis was to observe so called mystical experiences induced by ketamine and psilocybin, and their connections to the treatment's efficacy.

With both ketamine and psilocybin, the experience of oceanic boundlessness has positively correlated with the treatment's efficacy. On the other hand, the prevalence of this part of mystical experience increases relatively more with a higher dose of psilocybin (10 mg compared with 25 mg). This could point to an individual sensitivity to psilocybin being behind a stronger therapeutic response. No published data was found about this dose-effect relationship with ketamine. Thus, the questions raised by observing psilocybin remain unanswered.

Ketamine and psilocybin have also been reported to improve patient's views on their life and well-being. With psilocybin these improvements have correlated with the strength of the mystical experience. It also must be noted that in these studies the improvements in well-being weren't measured with scales validated to be relevant in depression. Additionally, a safe environment and an open attitude to the experience have increased the likelihood of a mystical experience as well as a response to the treatment. But then again, these are phenomena that are to be expected with traditional treatments as well.

The main observation of this thesis is that the strength of the acute mystical experiences produced by psilocybin might be in correlation with an individual sensitivity to psilocybin, through a genetically determined difference in 5HT_{2A}-receptor density. As well as the strength of the experience, 5HT_{2A}-receptor activity of psilocybin has been associated to its effects on cerebrovascular circulation. Interestingly, psilocybin's cerebrovascular effects have also been associated with its efficacy in treating depression. If the same changes in the same areas of the brain were seen to be responsible for both, the strength of the experiences and the antidepressant efficacy, it could shine a light on the role of psilocybin's acute experience on the treatment.

SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto	1
2. Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Katsaus käsitteistä ja aineiden yleisistä ominaisuuksista	2
2.1.1 Mystinen kokemus	3
2.1.2 Psilosybiini	4
2.1.3 Ketamiini	5
2.1.4 Haastavat kokemukset	6
2.1.5 Tehon kesto	6
2.2 Akuutin kokemuksen merkitys hoidolle	7
2.2.1 Yhteys masennuskyselytuloksiin	7
2.2.2 Muutokset koetussa hyvinvoinnissa	11
2.2.3 Yksilölliset ja ympäristön ennakkotekijät	13
3. Johtopäätökset	14
4. Kirjallisuusluettelo	15

1. Johdanto

Masennus on merkittävästi elämänlaatua ja työkykyä häiritsevä sairaus, joka ilmenee tyypillisesti mielialan masentuneisuutena, jatkuvana murehtimisena ja elämänhallinnan ongelmina (1). Näitä on perinteisesti hoidettu pitkinä hoitjaksoina mm. trisyklisillä masennuslääkkeillä, SSRI: llä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), SNRI: llä (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) ja MAO-A estäjillä (monoamiinioksidaasi A: n estäjät) (2). Kuitenkaan kaikki lääkkeet eivät toimi kaikille potilaille ja osa potilaista jää täysin ilman vastetta. Vaikka lueteltujen aineiden pääasialliset vaikutustavat liittyvät vahvasti serotoniinin ja muiden välittäjäaineiden pitoisuuksien tai aktiivisuuden lisäämiseen aivoissa, on antidepressiiviselle teholle esitetty kriittisemmäksi suoraa TrkB-reseptoriaktiivisuutta (tropomyosiini-reseptorikinaasi B) (3). TrkB-reseptoriaktiivisuus on esitetty hiirillä synapsien plastisuudelle olennaiseksi ja rotilla oppimiselle tärkeäksi mekanismiksi (4,5).

Nopeavaikutteiset masennuslääkkeet ovat lupaavia hoitoja erityisesti perinteisille hoidoille resistentteihin masennustiloihin. Useimmiten nopeavaikutteisella masennuslääkkeellä viitataan dissosiatiivisiin anesteetteihin kuten NMDA-reseptorin antagonisteihin ketamiiniin ja kokeellisemmin typpioksiduuliin (niin sanottu ilokaasu). Muuna kokeellisena hoitona on kuitenkin käytetty myös klassisia psykedeelejä, 5HT_{2A}-reseptoriagonisteja psilosybiiniä ja lysergihapon dietyyliamidia (LSD). Kuten laajemmin käytössä olevien mielialalääkkeiden, myös näiden tärkeimmäksi vaikutusmekanismiksi on esitetty TrkB-reseptoriaktiivisuuden kautta välittyvää aivojen plastisuuden muuntelua (3,6). Tätä on kumminkin kritisoitu epätäydelliseksi perusteluksi ja tilalle onkin ehdotettu laajempia homeostaattisia säätelymekanismeja (7,8).

Riippumatta neuromodulaation takana olevasta mekanismista, mainitut aineet tuottavat vahvoja psyykkisiä kokemuksia. Relevantiksi kysymykseksi onkin noussut akuutin kokemuksen rooli hoidon tuloksissa (9,10). Kokemusten merkityksettömyyttä on perusteltu sekä eläinkokeiden tuloksilla että katsoen vaikutuksia pinnallisesti tai vain

vaikutusten vahvuutta yksittäisenä mittarina (9,10). Psykkisten vaikutusten skaala on kuitenkin laaja, ja niiden kokonaisvaltaisen hahmotuksen kannalta olisikin syytä käyttää myös tarkempia kyselyitä. Näitä ovat esimerkiksi *"Mystical experience Questionnaire"* (MEQ-30), *"Five ja Eleven Dimensional Altered States of Consciousness"* (5D-ASC ja 11D-ASC). Erityisesti 5D-ASC on nostettu tarkaksi työkaluksi mystisen kokemuksen havainnoimisessa, ja 11D-ASC siitä laajennettuna versiona toimii sen luonnollisena jatkeena (11,12).

Tässä työssä tarkastellaan nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden kokemuksellisten vaikutusten, erityisesti niin sanottujen "mystisten kokemusten" ja niiden tarkempien piirteiden yhteyksiä hoidon lopputulemiin. Päätös käsitellä kahta aineryhmää juontuu löydöksistä, joiden mukaan ketamiini tuottaa samantyyppisiä mystisen kokemuksen piirteitä kuin psilositybiini (13,14). Kahden erilaisen ensisijaisen kohdereseptorin omaavan aineryhmän antaman tiedon katsotaan tässä voivan mahdollisesti täydentää toisiaan. Dissosiativisia anesteetteja nostetaan edustamaan ketamiini ja klassisia psykedeelejä psilositybiini, sillä aineryhmien sisällä olevaa vaikutusten variaatiota ei katsota tasoltaan relevantiksi tämän mittaluokan työlle (15,16).

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Katsaus käsitteistä ja aineiden yleisistä ominaisuuksista

Aluksi on tärkeää käsitellä ketamiini- ja psilositybiinivusteisessa terapiassa ilmenevien psykkisten muutosten yleistä luonnetta. Tämän lisäksi määritellään mitä tarkoitetaan puhuttaessa mystisestä kokemuksesta tai sen piirteistä. On tärkeää huomata, että puhutaan kahdesta hyvin eri tavalla vaikuttavasta aineesta ja mystisen kokemuksen määritelmän vaihtelevan hieman kontekstin perusteella. Suurin osa aiheeseen liittyvästä kirjallisuudesta on englanninkielistä ja tämän johdosta iso osa käsitteistä on vasta tässä työssä vapaasti käännetty suomeksi kirjoittajan toimesta. Kääntäessä on pyritty

pitämään kiinni sävyerojen tarkkuudesta, mutta lukiessa kehoitetaan silti huomioimaan käsitteiden syntyneen eri kielellisessä ja kulttuurillisessa kontekstissa.

2.1.1 Mystinen kokemus

Mystinen kokemus on useisiin piirteisiin jaettu konsepti, joka klassisten psykedeelien tuottamana tyypillisesti koostuu kokemuksista oivalluksesta (*"insight"*), ykseydestä (*"unity"*), ajan ja paikan merkityksen katoamisesta (*"transcendence of space and time"*), pyhyyden tuntemuksesta (*"sense of sacredness"*) ja syvästä positiivisuuden tunteesta tai autuudesta (*"deeply felt positive mood"*). Lisäksi kyseinen olotila on hankalasti selitettävissä (*"paradoxicality"* ja *"ineffability"*) ja väliaikainen, kuitenkin mahdollistaen pysyviä positiivisia muutoksia (17).

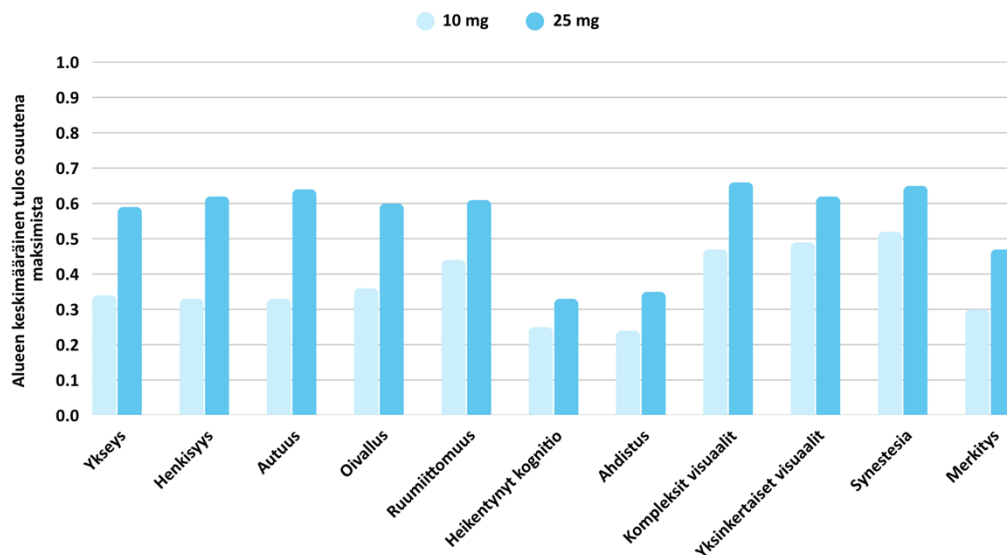
Ykseydellä tässä kontekstissa tarkoitetaan tunnetta sisäisen kokemuksen tiivistä sulautumista yhdeksi tajunnanvirraksi tai tämän kokemuksen sulautumista osaksi koko maailmaa (17). Oivalluksella tarkoitetaan yhtäkkistä ymmärryksen ja selkeyden kokemusta kaikesta, asioiden todellisen luonteen kokemista. Muut piirteet ovat suhteellisen suoraviivaisia sanamuodostaan, mutta tarpeen tullen selvennyksille suositellaan Pahnken ja Richardsin (17) käsitteitä alun perin määritellyttä julkaisua.

Nämä piirteet pohjaavat osittain aiempiin määritelmiin mystisistä kokemuksista uskonnollisissa konteksteissa (17). Käytetyt muotoilut ovat tarkentuneet klassisten psykedeelien tutkimuksen yhteydessä, niiden tuottamaa akuuttia kokemusta tarkemmin kuvaaviksi. Mittareiksi näille on sovitettu mm. MEQ30, joka käsittelee kaikkia yllä mainittuja. Yleisemmin käytössä ovat kumminkin 5D-ASC ja 11D-ASC, joista ensimmäisessä mystisen kokemuksen piirteet oivallus, autuus, ykseys ja henkisyyden tunne on tiivistetty yhdeksi valtamerellisen rajattomuuden kokemuksen (suomennettu vapaasti termistä *"oceanic boundlessness"*) mittariksi (12). 11D-ASC erittelee mm. nämä alueet itsenäisiksi piirteiksi. 5D-ASC ja 11D-ASC käsittelevät pitkälti samoja asioita kuin MEQ30, mutta sisältävät lisäksi visuaalisia muutoksia arvioivat osiot ja ovat näin hieman

tarkempia kuvauksissaan (11). Toisaalta varsinkin yksittäisiä piirteitä katsoessa näillä kyselyillä on enemmän yhteistä kuin eriävää. Tästä syystä niiden tuloksia on tässä työssä verrattu toisiinsa taustalla olevien ilmiöiden ollessa oletettavasti samoja.

2.1.2 Psilosybiini

Yllä eritelty mystisen kokemuksen määreet ovat osin kehittyneet kuvaamaan psykedeelien tuottamia akuutteja vaikutuksia. Kumminkin ajatuksenkulkuun liittyvien muutosten lisäksi klassisten psykedeelien aineryhmätyypillinen vaikutus on skaala visuaalisia muutoksia, kuten värien muutoksia, valon välähdyksiä, geometrisia kuviota ja harvemmin kokonaisia hallusinoituja kokemuksia (18). Psilosybiinin psyykkisten vaikutusten on todettu olevan 5-HT_{2A}-reseptorivälitteisiä ja annosriippuvaisia (19,20). Osa vaikutuksista myös lisääntyy suhteellisesti enemmän annosta nostettaessa, katso alla **Kuva 1**.



Kuva 1. Psilosybiinin vaikutusten vahvuuden muutos 11D-ASC: n mittaamina kahdella eri kerralla annetulla annoksella, 10 ja 25 mg (20). Kyselyyn vastattiin heti akuuttien vaikutusten laannuttua merkityksettömälle tasolle.

Kuten **Kuvasta 1** voidaan nähdä, joidenkin kokemuksen piirteiden vahvuuden kasvu annoksen noustessa voi olla lähes kaksinkertaista verrattuna toisiin. Erityisesti huomioitavaa on negatiivisten vaikutusten, kuten ahdistuksen ja heikentyneen kognition heikko kasvu annoksen kasvaessa. Tämän voidaan tulkita liittyvän mahdollisesti yhtäläiseen todennäköisyyteen haastaviin kokemuksiin. Eniten kasvua on havaittavissa piirteillä ykseys, henkisyys, autuus ja oivallus.

MEQ30-kyselyssä 60-70% pisteistä kaikissa kategorioissa viittaa kokonaiseen mystiseen kokemukseen. Vastaavan pistemäärän saavuttaa näin mitattuna noin kolmasosa psilosybiinin vaikutuksen alla olevista (21). 5D-ASC-kyselyllä mitattuna kokonaisen mystisen kokemuksen kriteerit on täyttänyt jopa noin puolet koehenkilöistä (22). Tämä on merkityksellistä, sillä kokonainen mystisen kokemus on ollut yhteydessä noin kaksinkertaiseen hoitovasteen todennäköisyyteen.

2.1.3 Ketamiini

Ketamiinin on havaittu tuottavan ykseyden, henkisyyden, oivalluksen ja ahdistuksen kokemuksia yhtä paljon kuin psilosybiinin, mutta kehottomuuden kokemuksia ja kognition häiriöitä sitä enemmän (12). Muita 11D-ASC-kyselyn kuvaamia piirteitä on ilmennyt vaihtelevissa määrin vähemmän. Osa näistä voi olla toki vain ns. saman perheen vaikutuksia, ja esimerkiksi ketamiinin luomana muutos kehon ja ympäristön havainnoinnissa voi olla oikealta luonteeltaan erilaista, kuin psilosybiinin tuottamana. Ketamiinin on kuitenkin todettu tuottavan psilosybiinin kanssa samankaltaisia visuaalisia muutoksia, kuten geometrinen kuvioiden havainnointia (14).

Lisäksi, kuten psilosybiinillä, osa ketamiinin vaikutuksista vahvistuu suhteellisesti enemmän annoksen kasvaessa (23). Aineryhmälle odotettavasti erityisesti anestesiaan liitetyt vaikutukset, kuten muistin häiriöt kasvoivat annoksen noustessa. Kuitenkin, Castle ym. (23) käyttivät tutkimuksessaan vain dissosiativisia oireita mittaavaa CADSS-kyselyä. Tästä jää epäselväksi muuttuisiko esim. 11D-ASC-kyselyn mittaamien

kokemuksen piirteiden esiintyvyys. Tämän johdosta, vaikka ketamiinilla on tutkimusten mukaan potentiaalia tuottaa mystisen kokemuksen piirteitä, ei voida luottaa, että korkeampi annos välttämättä tuottaisi niitä korkeammalla todennäköisyydellä.

2.1.4 Haastavat kokemukset

Yksi relevantti kysymys liittyen psyykkisten kokemusten osallisuuteen hoidossa on negatiivisten vaikutusten määrä ja laatu. Osa tätä on pysyvien psyykkisten häiriöiden puhkeaminen tai vahvistuminen. Tyypillisempiä negatiivisia reaktioita ovat kumminkin ahdistus ja kontrollin menettämisen pelko (13,22). On kumminkin vielä hieman epäselvää, miten akuutit negatiiviset reaktiot ketamiiniin tai psilosybiiniin käytön yhteydessä vaikuttavat myöhemmin. Psilosybiinin osalta haastavat kokemukset joko eivät ole olleet korrelaatioissa hoitotulosten kanssa (24), tai ovat voineet hieman heikentää hoitotuloksia (22). Silti riippumatta ahdistuksen määrästä, yhdenkään koehenkilön tila ei huonontunut suhteessa lähtötasoon. Ketamiini poikkeaa tästä mielenkiintoisella tavalla, sillä ahdistus ja lievät pelkotilat on havaittu yleisemmiksi hoidosta hyötyvillä (13,25).

2.1.5 Tehon kesto

Nopeavaikutteiset masennuslääkkeet nimensä mukaisesti alkavat vaikuttaa hyvin pian hoidon jälkeen. Tärkeimpänä erona ketamiinin ja psilosybiinin välillä nouseekin tehon lopullinen kesto. Yksittäisen annoksen ketamiinia kohdalla puhutaan useimmilla potilailla viikkojen tasolla laskettavasta kestosta, kuukausia kestäviä muutoksia ilmenee vain vähän (13). Kahdella annoksella psilosybiinillä on todettu olevan tehoa jopa vuoden jälkeen hoidoista (24).

2.2 Akuutin kokemuksen merkitys hoidolle

2.2.1 Yhteys masennuskyselytuloksiin

Ykseyden, oivalluksen ja henkisyyden piirteet kokemuksesta korreloivat positiivisesti madaltuneiden masennuskyselytulosten kanssa, mutta tieto on erityisesti ketamiinin osalta epävarmaa (13,20,22,24,25).

Taulukko 1. Masennuskyselytulosten korrelaatio mystisen kokemuksen piirteiden esiintyvyyteen (13,20,22,24,25), *ilmoitettu vain ahdistuksen määrän korreloivan hoitovasteen kanssa positiivisesti, **ilmoitettu vain p-arvo, ***tarkkaa arvoa ei ilmoitettu, ****Carhart-Harrisin ym. (20) luoma yhdistetty määre ykseyden, henkisyyden ja autuuden kokemuksista, t = käsitellyn aineen annostuksen ajankohta, r_s = Spearmanin korrelaatiokerroin

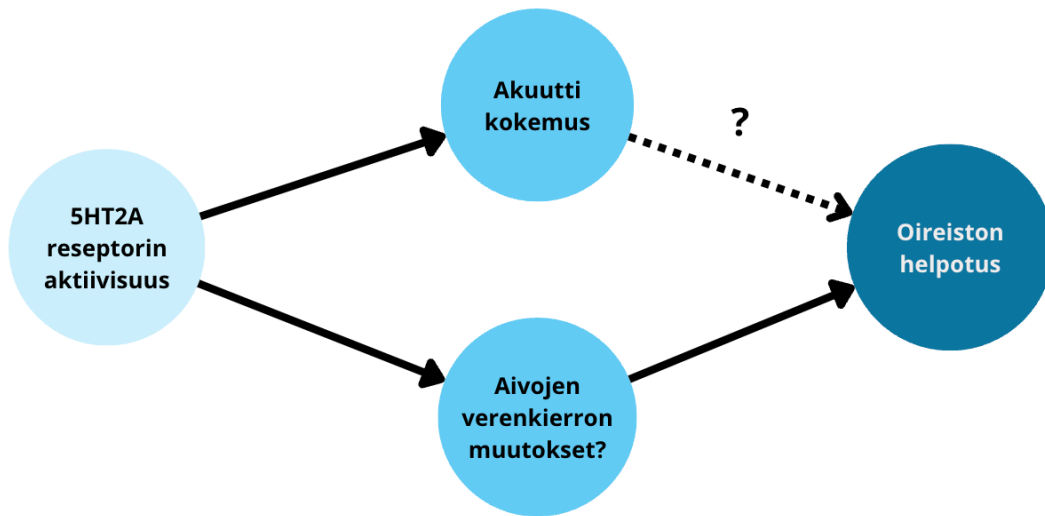
Tutkimus	Käsitelty aine	Mittauksen ajankohta	Käytetty masennuskysely	Määre	Korrelaation taso	p-arvo
Sumner ym. 2021	Ketamiini	t + 24 h	MADRS	Ykseys	$r_s = -0,44$	0,039
				Hengellisyys	$r_s = -0,429$	0,039
				Oivallus	$r_s = -0,398$	0,044
Aust ym. 2019	Ketamiini	t + 4 h	MADRS	Ahdistus	*	< 0,004***
				Valtamerellinen rajattomuus	**	> 0,05***
Gukasyan ym. 2022	Psilosybiini	t + 4 vko	%Δ GRID-HAMD	Oivallus	$r_s = 0,36$	> 0,05***
				Henkilökohtainen merkitys	$r_s = 0,67$	< 0,01***
				Hengellinen merkitys	$r_s = 0,56$	< 0,01***
				MEQ30 kokonaistulos	$r_s = 0,38$	> 0,05***
Roseman ym. 2018	Psilosybiini	t + 5 vko	ΔQIDS-SR	Valtamerellinen rajattomuus	$r = 0,44$	< 0,05***
Carhart-Harris ym. 2018	Psilosybiini	t + 5 vko	GIDS-SR16	USB****	$r = -0,49$	0,03
				Oivallus	$r = -0,57$	0,01

Kuten **Taulukosta 1** nähdään, tieto on vielä osin epäselvää. Kokonaisuuksina mystisyyttä mittaavat mittarit eivät ole aina tilastollisesti merkittävästi korreloineet hoitovasteen

kanssa. Toisaalta valtamereellinen rajattomuus käsitteenä kattaa pitkälti vain samat osat mystisestä kokemuksesta, kuin Carhart-Harrisin ym. (20) määre USB. Täten näiden havaintojen tilastollista merkitystä ei mitätöi Gukasyanin ym. (24) löydös MEQ30-kokonaistuloksen tilastollisesta merkityksettömyydestä. Tästä voitaisiin päätellä, että määreistä valtamereellinen rajattomuus ja USB ulos jäävät mystisen kokemuksen piirteet, kuten ajan ja paikan merkityksen katoaminen sekä hankala selitettävyyys, eivät välttämättä olisi merkittäviä hoitotulokselle. Tätä tukisi myös Rosemanin ym. (22) havainto siitä, että myös 11D-ASC asteikolla juuri vain valtamereellisen rajattomuuden kattamat piirteet ovat hoitovasteen saavuttaneilla vahvemmat suhteessa muihin.

Toisaalta, kuten **Kuvassa 1** ylempänä näkyy, juuri hoitotulosten kanssa korreloivat piirteet korostuvat koehenkilöillä myös psilosybiinin annoksen kasvaessa (20). Vaikutuksille herkemmällä yksilöllä voisi siis vaikuttaa valtamereellisen rajattomuuden osatekijöiden suhteellisesti vahvistuvan, vaikka oikeasti kyse olisi vieläkin tavanomaisesta vaikutusten kulusta. Tämä ei välttämättä sulje pois kokemuksen mahdollista vaikutusta hoidon tuloksiin. Kumminkin, se on asetettava kyseenalaiseksi.

Merkittävämmäksi havainnoksi voikin siis todeta, että 5HT_{2A}-reseptoriaktiivisuus saattaa olla mystisestä kokemuksesta erillisenä tekijänä merkittävä hoidolle, kuten on havainnollistettu **Kuvassa 2**. Sillä vaikka herkkyys psilosybiinille olisi korkeampien 5D-ASC ja 11D-ASC tulosten taustalla, tarkoittaisi tämä vahvempaa 5HT_{2A}-reseptorivälitteistä vastetta (19). Tulosten vaihtelua yksilöiden välillä voisi selittää Pinborgin ym. (26) havainto 5HT_{2A}-reseptorien tiheyden perinnöllisesti määräytyvästä vaihtelusta. Lisäksi Rieser ym. (27) havaitsivat, kuinka psilosybiini luo yksilöiden välisesti vaihtelevia muutoksia aivoverenkierrolle. Muutokset ovat relevantteja akuutin kokemuksen yhteydessä, sillä psilosybiinin vaikutus aivoverenkiertoon yleisesti on yhdistetty sen 5HT_{2A}-reseptoriaktiivisuuteen (28). Tiettyjen aivoalueiden kohdalla Rieserin ym. (27) havaitsemat muutokset korreloivatkin 5D-ASC-kyselyn kokonaistuloksen kanssa. Lisäksi Carhart-Harris ym. (29) havaitsivat psilosybiinin tuottamien aivoverenkierron muutosten korreloivan osalla alueista hoidon tehokkuuden kanssa.



Kuva 2. Havainnollistus psilosybiinin erilaisten vaikutusten mahdollisista yhteyksistä masennuksen oireiden helpotukseen.

Aivoverenkierron lisääntyminen on yhdistetty kasvaneeseen energiankäyttöön ja sitä myötä lämpötilan muutoksiin (30). Tämä voisi viitata psilosybiinillä samanlaiseen perusmekanismiin kuin typpioksiduulilla, jolla hiirillä suoritetuissa kokeissa lämpötilan säätelyn muutokset on osoitettu kriittiseksi hoidon jälkeen ilmenevälle TrkB-reseptorivälitteiselle signaaloinnille (8). Vahvistuksen saadessaan tämä tekisi kokemuksesta mahdollisesti välttämättömän sivuvaikutuksen. Samalla tämä luo ongelman todellisen tilanteen selvittämiseen. Jos sama reseptoriaktiivisuus luo kaksi vaikutusta, joista mahdollisesti vain toinen on merkityksellinen hoidolle, miten estää vain toinen vertailun vuoksi? Kuten ylempänäkin todettu, kehon oman lämpötilan säätelyn estolla voidaan poistaa typpioksiduulin antidepressiivinen teho hiirillä (8). Ei toisaalta ole selkeää mitä jyräjät yleisesti kokevat nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden vaikutuksen alaisena, tai voisivatko edes teoriassa kokea mystisyyttä missään muodossa. Akuuttia kokemusta koskettavan tiedon osalta olisi siis olennaista selvittää asiaa jatkossa ihmisillä. Rieserin ym. (27) ja Carhart-Harrisin ym. (29) tulosten perusteella voisi olla hyödyllistä tarkastella syvemmin psilosybiinin tuottamia

aivoverenkierron muutoksia, sekä niiden yhteyksiä kokemuksen luonteen ja hoidon tulosten kanssa.

Yksittäinen tekijä, joka erottuu annoksen ja vaikutuksen suhteesta on silti se, miten matala ahdistuksen määrä kontrollin menettämisestä korreloi hoitovasteen kanssa (22). Tarkalleen Roseman ym. (22) havaitsivat tämän olleen hoitotulosten vahva tilastollinen selitystekijä, ilmetessään yhdessä korkeiden valtamereellisen rajattomuuden tulosten kanssa. Vaikka ahdistuksen yhteydestä tuloksiin voisi herkästi vetää johtopäätöksen, että kokemus on täten vaikuttava tekijä yleisesti, olisi se liian suoraviivaista. On kuitenkin mahdollista, että kokemuksen aikainen ahdistus vaikuttaisi vasta annostuspäivää seuraavina päivinä ja viikkoina toimintatapojen ja mielen mallien muutokseen negatiivisesti.

Myöskin Sumner ym. (13) käyttivät 11D-ASC: tä ketamiinin tuottaman akuutin kokemuksen mystisyyden mittaukseen, mutta eivät ilmoittaneet muiden kuin **Taulukossa 1** näkyvien piirteiden korrelaatioita tai tilastollisia merkittävyyksiä. Avoimeksi jää, oliko motiivina käsitellä juuri psilositybiinin osalta keskusteluun nousseita piirteitä, vai jättää ilmoittamatta poikkeavia ominaisuuksia. Joka tapauksessa, haastatteluosiossa ilmoitettiin hoitovasteen saavuttaneilla yhtä paljon tai vain hieman enemmän aistihavaintojen muutoksia sekä ajan ja paikan havainnoinnin häiriöitä, samansuuntaisesti Rosemanin ym. (22) havaintojen kanssa. Niistä poiketen, hoitovasteen saavuttaneilla ilmeni enemmän ahdistusta ja vain hieman enemmän positiivisia tuntemuksia. Suurempia ahdistuksen määriä raportoivat myös Aust ym. (25), mutta poiketen aiemmasta, he eivät havainneet minkään muun kokemuksen piirteen korreloivan tulosten kanssa kumpaankaan suuntaan. Toisaalta he suorittivat mittaukset neljä tuntia annoksen antamisen jälkeen, mikä voi vääristää tuloksia ketamiinin antidepressiivisen tehon muuttuessa vielä 24 tuntiin asti (25). Tämä kuitenkin osin tukee Sumnerin ym. (13) löydöstä kokemuksen toimivan vain heikkona selittäjänä. Jos tekijän tilastollinen selittävyys olisi vahvempi, olisi kokemus myös todennäköisesti ennustava tekijä aiemmalla mittausajankohdalla. Kuva jää siis epäselväksi, kun tiedetään

psilosybiinin osalta annoksen oleva mahdollinen selittävä tekijä vaikutusten kirjolle. Tämän kannalta olisi siis olennaista tarkastella vaikutusten muutoksia eri annoksilla ketamiinia.

Lääkeaineita vertaillen täytyy kuitenkin huomioda, että ketamiinia käsitteli vain kaksi psilosybiiniin verrattuna hyvin erilaista loppuajankohtaa käyttänyttä tutkimusta. Ei voida siis poissulkea tulosten kallistumista eri suuntaan, jos nämä erot saataisiin poistettua. Käytetyn mittausten ajankohdan ero on hankalasti käsiteltävä, sillä ketamiinin hoitotehon lopullinen kesto on paljon psilosybiiniä lyhyempi (13,24). Ketamiinin kokemuksellisella osuudella ei siis välttämättä enää viiden viikon kohdalla olisi havaittavaa vaikutusta, vaikka tällainen olisi ollut aiemmin havaittavissa. Kuitenkin, jo yhden päivän jälkeen annoksesta psilosybiiniä, ovat masennuskyselytulokset olleet matalampia kokonaisen mystisen kokemuksen kriteerit täyttävillä (22). Tämän pohjalta voisi olettaa, että yksittäiset piirteet korreloivat hoitotuloksien kanssa yhtä lailla jo aiemmin. Mittaukset voisi siis suoraan vertailevassa tutkimuksessa mahdollisesti ajastaa samaan hyvin aikaiseen ajankohtaan, muutamien päivien sisälle annostuksesta.

2.2.2 Muutokset koetussa hyvinvoinnissa

Jos kaikki akuutin kokemuksen piirteet eivät ole yhteydessä hoitotuloksiin, onko kokemus yhteydessä kaikkiin osiin masennuksen oireistoa? Kysymystä käsiteltiin Sumnerin ym. (13) tutkimuksessa haastattelumuotoisesti sekä Gukasyanin ym. (24) tutkimuksessa soveltaen Griffithsin ym. (31) rakentamaa psykedeelien tuottamia kestäviä muutoksia käsittelevää ”*Persisting Effects Questionnaire*”-kyselyä. Gukasyan ym. (24) käyttivät kyselystä osioita, jotka käsittelevät positiivisia muutoksia asenteissa itseä tai elämää kohtaan, mielialassa, ihmissuhteissa tai käytöksessä.

Sumnerin ym. (13) tutkimuksessa valtaosa hoitovasteen saavuttaneista kertoi muutoksista suhtautumisessaan muihin ihmisiin ja elämään yleisesti, sekä noin puolet muutoksista suhtautumisessa ongelmiinsa sekä masentuneisuuteensa. Lähes kaikki

muutoksia ilmoittaneista kertoi näiden muutosten kestäneen yli kolme viikkoa. Tämän lisäksi myös hoitovastetta saavuttamattomista noin neljäsosa kertoi vastaavista muutoksista. Heistä yli puolet kertoi muutosten kestäneen yli kolme viikkoa. On kumminkin odotettavissa, että tämänlaisella masennuksen oireistoa sivuavalla mittarilla tapahtuu suurempaa muutosta hoitovasteen saavuttaneilla. Tämän pohjalta ei siis voida vetää tiukkoja yhteyksiä, vaan olisi syytä tarkastella yksittäisten kokemuksen alueiden yhteyksiä hyvinvoinnin arviointiin myös ketamiinin osalta.

Psilosybiinin osalta on jo saatavilla tarkemmin eriteltyä aineistoa, jota esitellään alla **Taulukossa 2.**

Taulukko 2. MEQ30: n (*"Mystical experience questionnaire 30"*) valtamereellisen rajattomuuden sisältämien piirteiden, sekä sen kokonaistuloksen Spearmanin korrelaatiokertoimet koetun hyvinvoinnin kanssa, sovellettuna *"Persisting Effects Questionnaire"*: n kysymyksistä. (24) Tarkkoja p-arvoja ei ilmoitettu yhdellekään kertoimista. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$.

Mittauksen ajankohdat	4 vko	3 kk	6 kk	12 kk
Henkilökohtainen merkitys	0,70**	0,43	0,51*	0,45*
Oivallus	0,49*	0,35	0,27	0,39
Henkinen merkitys	0,67**	0,54*	0,44	0,60**
Kokemuksen haastavuus	0,12	0,09	0,13	0,06
MEQ30	0,71**	0,43*	0,5*	0,5*

Kuten **Taulukosta 2** nähdään, mystinen kokemus pysyy huomattavan pitkään korreloivana koetun hyvinvoinnin kanssa. Huomiota voi kiinnittää myös siihen, että valtamereellisen rajattomuuden sisältämien piirteiden korreloinnin lisäksi juuri MEQ30-kokonaistulos on tilastollisesti merkittävässä yhteydessä, aiemmasta poiketen, katso

Taulukko 1. Lisäksi erikoisesti silmään pistävät ajalliset tauot yksittäisten piirteiden korrelaatioiden tilastollisessa merkittävydessä.

Viitteellisenä tietona voidaan lisäksi todeta psilosybiinin painottavan akuutin kokemuksen aikana visuaalisten ja sanallisten viestien tulkitsemista positiiviseksi 5HT_{2A}-reseptori riippuvaisesti (19). Emotionaalista vastetta mittaavat testit suoritettiin kuitenkin juuri vaikutusten alaisena, joten ei voida yleistää muutosten välttämättä pysyvän vaikutuksen jälkeen. Kuitenkin samoilla asteikoilla mittaus eri aikamäärien jälkeen voisi jatkossa toimia tukena tarkkojen muutosten hahmotukselle.

Masennuksen yksi keskeisimmistä ilmiöistä on itseen ja maailmaan liittyvä jatkuva murehtiminen (1). Olisikin hienoa, jos juuri tähän kohdistuisi masennuslääkkeiden vaikutuksia suoraan. Toisaalta tämä tarkoittaa, että jos hoito toimii, vaikuttaa se todennäköisesti myös murehtimiseen, tehden muutoksen pisteen erottelusta keskenään riippuvaisesta oireiden verkosta hankalaa. Lisäksi *"Persisting effects questionnaire"* tai sen johdannaiset eivät ole suunniteltuja tai validoituja tunnistamaan muutoksia juuri kliinisesti relevantissa masentuneisuudessa. Asia jää täten kaipaamaan validimpaa vahvistusta.

2.2.3 Yksilölliset ja ympäristön ennakkotekijät

Viimeisimpänä on myös käsiteltävä potilaan kokemusta ympäröiviä tekijöitä. Kokemuksen henkinen ja potilaan ympäristön konteksti on nostettu merkittäväksi tekijäksi teorian tasolla (32). Selvyyttä akuuttien kokemusten merkitykseen hoidolle voisikin siis tuoda, jos niitä voitaisiin muunnella ympäristöä ja henkistä kontekstia vaihtelemalla.

Ketamiinin kohdalla yksi hoitovasteen saavuttaneilla yleiseksi teemaksi noussut ennakkokäsitys on niin sanottu "valmius päästää irti" (13). Toisessa tutkimuksessa Aust ym. (25) havaitsivat ahdistuksen kokemuksen aiheuttamana vähentävän avoimuutta

kokemukselle, mutta ahdistuneisuuden luonteenpiirteenä tai jo ennen kokemusta vallinneena mielentilana olleen merkityksetön tekijä. Avoimuuden merkitys havaittiin myös psilosybiiniä käsitelleissä systeemisissä katsauksissa, joissa todettiin avoimuuden käsillä olevaa, sekä yleisemmin uusia kokemuksia kohtaan lisäävän mystisen kokemuksen piirteiden esiintyvyyttä (33,34). Samoissa tutkimuksissa havaittiin myös seuran ja sijainnin olevan merkittäviä tekijöitä kokemuksen luonteelle. Näissä mm. perustellusti turvalliseksi mielletyt puitteet, ystävät ja koti, luonto tai asialle omistettu retriitti, nousivat tilastoista esiin tuloksiin liittyvinä tekijöinä. Näiden tulkintaa tärkeinten rajoittavana tekijänä toimii kumminkin havaintojen ulkoa tarkasteleva luonne ilman kontrolliolosuhteita.

Tarkemmin rajattuna havaintona Kaelen ym. (35) toivat esiin psilosybiinihoidon aikana soitettun musiikin toimivan mystisen kokemuksen ja hoitotulosten tilastollisena ennustajana. Erityisesti avoimuus musiikille ja yhteyden kokemus sen kanssa korreloivat positiivisesti hoitovasteen sekä mystisen kokemuksen kanssa. Tässä kumminkin täytyy huomioida musiikkiin suhtautumista arvioineiden määreiden olleen todella lähellä konseptiltaan mystisen kokemuksen osakäsitteitä. Lisäksi kontrolliolosuhteet puuttuivat, mikä aiemman kanssa yhdessä tulkittuna tekee tuloksista parhaimmillaankin heikot.

Yleisesti ottaen tieto on siis hieman heikkoa. Kumminkaan viitteet yleisen avoimuuden yhteydestä hoitotehoon eivät ole yllättäviä, sillä ne ennakoivat hoitovastetta myös muilla masennuksen hoitokeinoilla (36). Olisikin ollut siis enemmän yllättävää, jos tämä ei toistuisi.

3. Johtopäätökset

Sekä ketamiinin että psilosybiinin tuottamassa akuutissa kokemuksessa hoitovasteen kanssa korreloivat kokemukset ykseydestä, oivalluksesta ja henkisydestä (13,20,22,24,25). Psilosybiini tuottaa juuri näitä vaikutuksia todennäköisemmin

korkeammilla annoksilla, mutta ketamiinin osalta tätä muuttujaa ei ole tutkittu (20). Tämä huomioiden on tällä hetkellä vaikea sanoa vaikuttavatko ketamiinin tuottamat kokemukset sen käyttöön hoitona masennuksessa. Ensisijaisesti olisi syytä tarkkailla vaihteleeke ketamiinin tuottama mystinen kokemus annoksen kasvaessa. Lisäksi tarkempi selvitys kokemukseen vaikuttamisesta ei-farmakologisin keinoin voisi tuottaa hyödyllistä tietoa.

Työn päähavaintona esitetäänkin, että mystisen kokemuksen vahvuus psilosybiinin vaikutusten aikana voisi johtua yksilön herkkyydestä sille. Tämä ei poissulje sitä, että mystinen kokemus voisi vaikuttaa hoitotuloksiin. Tämänhetkisen tiedon valossa sen roolia on kuitenkin vaikea erotella muista samaan aikaan ilmenevistä aivojen aktiivisuuden muutoksista. On onneksi jo olemassa jonkin verran tietoa, jonka avulla tätä kysymystä voidaan lähestyä. Osan psilosybiinin tuottamista muutoksista aivoverenkierrolle on havaittu korreloivan 5D-ASC: n muutosten kanssa, sekä osan muutoksista korreloivan hoidon tehon kanssa (27,29). Voisikin olla hedelmällistä tarkastella ovatko tapahtuvat muutokset päällekkäisiä, vai voidaanko kokemukseen yhteydessä olevat muutokset katsoa erillään ilmeneviksi. Lisäksi 5HT_{2A}-reseptoriaktiivisuus voitaisiin estää kontrollihenkilöillä, esimerkiksi ketanseriinia käyttäen. Tämä voisi auttaa näkemään mitkä muutokset aivoverenkierrossa ovat 5HT_{2A}-reseptoriaktiivisuudesta riippuvaisia yleisesti. Näistä tiedoista voisi olla mahdollista erotella onko mystisellä kokemuksella, tai 5HT_{2A}-reseptoriaktiivisuudella yleisemmin merkitystä masennuksen hoidossa psilosybiinillä.

4. Kirjallisuusluettelo

1. Erkki Isometsä. Masennustilan oireet ja diagnoosi. Teoksessa: Masennus [Internet]. Duodecim; 2017 [viitattu 30. tammikuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/msn00215>
2. Esa Leinonen El. Masennuslääkkeet ja lääkkeen valinta. Teoksessa:

- Masennus [Internet]. Duodecim; 2017 [viitattu 5. helmikuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/msn00260>
3. Casarotto PC, Girysh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, ym. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. 4. maaliskuuta 2021;184(5):1299-1313.e19.
 4. Kwok-On Lai, Lai KO, Alan S.L. Wong, Wong ASL, Man Chun Cheung, Cheung MC, ym. TrkB phosphorylation by Cdk5 is required for activity-dependent structural plasticity and spatial memory. *Nat Neurosci*. 1. marraskuuta 2012;15(11):1506–15.
 5. Musumeci G, Sciarretta C, Rodríguez-Moreno A, Al Banchaabouchi M, Negrete-Díaz V, Costanzi M, ym. TrkB Modulates Fear Learning and Amygdalar Synaptic Plasticity by Specific Docking Sites. *J Neurosci*. 12. elokuuta 2009;29(32):10131–43.
 6. Moliner R, Girysh M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, ym. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci*. 2023;26(6):1032–41.
 7. Rantamäki T, Kohtala S. Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects. *Koulu M, toimittaja. Pharmacol Rev*. 1. huhtikuuta 2020;72(2):439–65.
 8. Alitalo O, Kohtala S, Rosenholm M, Saarreharju R, González-Hernández G, Sarparanta M, ym. Nitrous oxide induces hypothermia and TrkB activation: Maintenance of body temperature abolishes antidepressant-like effects in mice. *Neuropharmacology*. 15. joulukuuta 2024;261:110172.
 9. Hashimoto K. Are “mystical experiences” essential for antidepressant actions of ketamine and the classic psychedelics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 27. helmikuuta 2024 [viitattu 24. marraskuuta 2024]; Saatavissa: <https://link.springer.com/10.1007/s00406-024-01770-7>
 10. Dahan JDC, Dadiomov D, Bostoen T, Dahan A. Meta-correlation of the effect of ketamine and psilocybin induced subjective effects on therapeutic outcome. *Npj Ment Health Res*. 6. lokakuuta 2024;3(1):1–8.
 11. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow

- phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1. maaliskuuta 2015;29(3):241–53.
12. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLoS ONE*. 31. elokuuta 2010;5(8):e12412.
13. Sumner RL, Chacko E, McMillan R, Spriggs MJ, Anderson C, Chen J, ym. A qualitative and quantitative account of patient's experiences of ketamine and its antidepressant properties. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1. elokuuta 2021;35(8):946–61.
14. Collier BB. Ketamine and the conscious mind. *Anaesthesia*. 1972;27(2):120–34.
15. Izumi Y, Hsu FF, Conway CR, Nagele P, Mennerick SJ, Zorumski CF. Nitrous Oxide, a Rapid Antidepressant, Has Ketamine-like Effects on Excitatory Transmission in Adult Hippocampus. *Biol Psychiatry*. 15. joulukuuta 2022;92(12):964–72.
16. Holze F, Ley L, Müller F, Becker AM, Straumann I, Vizeli P, ym. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. toukokuuta 2022;47(6):1180–7.
17. Pahnke WN, Richards WA. Implications of LSD and experimental mysticism. *J Relig Health*. 1. heinäkuuta 1966;5(3):175–208.
18. Komater M, Vollenweider FX. Serotonergic Hallucinogen-Induced Visual Perceptual Alterations. Teoksessa: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, toimittajat. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018 [viitattu 5. helmikuuta 2025]. s. 257–82. Saatavissa: https://doi.org/10.1007/7854_2016_461
19. Komater M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors. *Biol Psychiatry*. joulukuuta 2012;72(11):898–906.
20. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, ym. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month

follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):399–408.

21. Pahnke WN. Psychedelic Drugs and Mystical Experience. *Int Psychiatry Clin*. 1969(Volume 5, Number 4).

22. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* [Internet]. 17. tammikuuta 2018 [viitattu 9. joulukuuta 2024];8. Saataavissa:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00974/full>

23. Castle C, Gray A, Neehoff S, Glue P. Effect of ketamine dose on self-rated dissociation in patients with treatment refractory anxiety disorders. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1. lokakuuta 2017;31(10):1306–11.

24. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, ym. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1. helmikuuta 2022;36(2):151–8.

25. Aust S, Gärtner M, Basso L, Otte C, Wingenfeld K, Chae WR, ym. Anxiety during ketamine infusions is associated with negative treatment responses in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1. huhtikuuta 2019;29(4):529–38.

26. Pinborg LH, Arfan H, Haugbol S, Kyvik KO, Hjelmberg J v. B, Svarer C, ym. The 5-HT_{2A} receptor binding pattern in the human brain is strongly genetically determined. *NeuroImage*. 15. huhtikuuta 2008;40(3):1175–80.

27. Rieser NM, Gubser LP, Moujaes F, Duerler P, Lewis CR, Michels L, ym. Psilocybin-induced changes in cerebral blood flow are associated with acute and baseline inter-individual differences. *Sci Rep*. 14. lokakuuta 2023;13:17475.

28. Larsen K, Lindberg U, Ozenne B, McCulloch DE, Armand S, Madsen MK, ym. Acute psilocybin and ketanserin effects on cerebral blood flow: 5-HT_{2A}R neuromodulation in healthy humans [Internet]. *medRxiv*; 2024 [viitattu 31. tammikuuta 2025]. s. 2024.09.19.24313958. Saataavissa:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.09.19.24313958v1>

29. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, ym. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 13. lokakuuta 2017;7(1):13187.
30. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:989487.
31. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. 1. elokuuta 2006;187(3):268–83.
32. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, ym. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1. heinäkuuta 2018;32(7):725–31.
33. Borkel LF, Rojas-Hernández J, Henríquez-Hernández LA, Santana Del Pino Á, Quintana-Hernández DJ. Set and setting predict psychopathology, wellbeing and meaningfulness of psychedelic experiences: a correlational study. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(2):165–76.
34. Studerus E, Gamma A, Komater M, Vollenweider FX. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLoS ONE*. 17. helmikuuta 2012;7(2):e30800.
35. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, ym. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):505–19.
36. Meerman JJ, ter Hark SE, Janzing JGE, Coenen MJH. The Potential of Polygenic Risk Scores to Predict Antidepressant Treatment Response in Major Depression: A Systematic Review. *J Affect Disord*. 1. toukokuuta 2022;304:1–11.