

Hallusinogeenisten 5-HT_{2A} -agonistien
neurobiologia, psykofarmakologia ja
sovellukset lääketieteessä ja psykiatriassa

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Anton Laihi

Fysiologia ja neurotiede

Kevät 2012

Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos Institution – Department	
Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta		Biotieteiden laitos	
Tekijä Författare – Author			
Anton Laihi			
Työn nimi Arbetets titel – Title			
Hallusinogeenisten 5-HT _{2A} -agonistien neurobiologia, psykofarmakologia ja sovellukset lääketieteessä ja psykoterapiassa			
Oppiaine Läroämne – Subject			
Fysiologia ja neurotiede			
Työn laji Arbetets art – Level		Aika Datum – Month and year	
LuK-tutkielma		Kevät 2012	
		Sivumäärä Sidoantal – Number of pages	
Tiivistelmä Referat – Abstract			
<p>Serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (lyh. 5-HT) on neurohormoni ja välittäjäaine, joka säätelee lukuisia eri ihmiskehon toimintoja, joista merkittävä osa sijoittuu keskushermostoon. Keskushermostossa serotoniinia sitovat 5-HT -reseptorit säätelevät kognitiivisia ja psykologisia prosesseja kuten valvetila, mieliala ja muisti. Serotonergisten järjestelmien toiminta on liitetty mielenterveysongelmiin kuten masennus ja skitsofrenia, minkä johdosta yksi modernin psykofarmakologian keskittymisen kohteista on synapsiraossa olevan serotoniinin määrän muuttaminen ja 5-HT-reseptorien aktivointi tai salpaaminen.</p> <p>5-HT_{2A}-agonistit ovat yhdisteitä, jotka keskushermostossa sitoutuvat serotoniinireseptorin alatyypin 5-HT_{2A}, jonka aktivoituminen keskushermostossa säätelee neuronien toimintaa toisiolähtettien kautta.</p> <p>5-HT_{2A}-reseptorin jakautuminen keskushermostossa on painottunut selkeimmin neokorteksille 5-HT_{2A}-agonistit eivät aktivoi pelkästään 5-HT_{2A}-reseptoreja ja ainekohtaiset vaikutukset voivat vaihdella huomattavasti. Esimerkiksi sekä LSD että lisuridi ovat 5-HT_{2A}-agonisteja, mutta PLC-toisiolähtetikaskadin lisäksi LSD aktivoi ylimääräisiä vasteita 5-HT_{2A}-reseptoriin sitoutuessaan ja on hallusinogeeninen, toisin kuin lisuridi.</p> <p>5-HT_{2A}-reseptori tunnetaan epävirallisemmin myös psykedeelireseptorina ja 5-HT_{2A}-agonisteista puhuttaessa ei voida välttää käsittelemästä nimenomaisesti hallusinogeenisiä 5-HT_{2A}-agonisteja joihin viitataan myös klassisina psykedeelienä tai alakulttuurin puhekielessä ”deeleinä”. Näitä yhdisteitä koskevaa aineistoa on saatavilla runsaasti, mutta kliinisen, soveltavan psykedeelitutkimuksen ”kulta-ajan” (erityisesti 1960-luvun) ja nykypäivän välille on jäänyt kyseenalaisen huumausainepolitiikan muodostama vuosikymmenten kuilu. Tutkimuksen pitkäikäisen laiminlyönnin johdosta tässä tutkielmassa pyritään käsittelemään hallusinogeenien toimintamekanismeja, farmakologiaa ja psykotrooppisia ominaisuuksia, tarkoituksenaan hälventää niitä koskevia mahdollisia ennakkoluuloja ja harhakäsityksiä sekä tarjota tieteellisesti uskottavia syitä elvyttää niitä koskevaa kliinistä tutkimusta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Serotoniini, 5-HT _{2A} -reseptori, keskushermosto, 5-HT _{2A} -agonistit, psykiatria, lääkintä, hallusinogeenit, pakko-oireinen häiriö, OCD, Hortonin oireyhtymä, päihderiippuvuus, LSD, psilosybiini, DMT, meskaliini, psykotrooppiset yhdisteet, päihteet, huumet			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Fysiologian ja neurotieteen osasto, biotieteen laitos			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

LYHENTEET

11C	=	Hiili-11
3H	=	Tritium
5-HT	=	Serotoniini (5-hydroksi-tryptamiini)
AA	=	Arakidonihappo (<i>arachidonic acid</i>)
Arc	=	Arc-proteiini (<i>activity-regulated cytoskeleton-associated protein</i>)
CA1	=	Hippokampuksen <i>Cornu Ammonis 1</i> -alaosasto
CaM	=	Kalmoduliini
cAMP	=	Syklinen AMP (adenosiinimonofosfaatti)
CNS	=	Keskushermosto (<i>central nervous system</i>)
D2	=	Dopamiinireseptorin alatyyppeä 2
D4	=	Dopamiinireseptorin alatyyppeä 4
DAG	=	Diasyylyglyseroli
DMT	=	N,N-dimetyylitryptamiini
DOI	=	2,5-Dimetoksi-4-jodoamfetamiini
GPCR	=	G-proteiinikytkentäinen reseptori
G-proteiini	=	Guaniinukleotidia sitova proteiini
HPPD	=	<i>Hallucinogen persisting perception disorder</i> eli HPPD-häiriö
i.v.	=	Suonensisäinen annostelu (intravenöösi)
LD ₅₀	=	LD ₅₀ -arvo (ainemäärä, jolla puolet koe-eläimistä kuolevat)
LSD	=	Lysergihapon dietyyliamidi
M100907	=	Volinanseriini
MAO	=	Monoamiinioksidaasi
PET	=	Positroniemissiotomografia
PIP2	=	Fosfatidyli-inositoli-4,5-bisfosfaatti
PLA	=	Fosfolipaasi A
PLC	=	Fosfolipaasi C
THC	=	Tetrahydrokannabinoli
UDV	=	União do Vegetal

SISÄLLYS

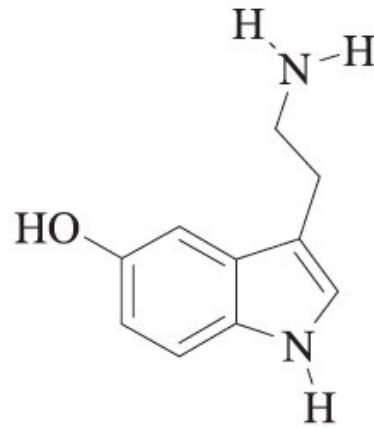
TIIVISTELMÄ

LYHENTEET

SISÄLLYS	1
1 – JOHDANTO	2
2 – SEROTONIINIRESEPTORIT	4
2.1 5-HT -reseptoriperhe	4
2.2 5-HT _{2A} -reseptorin rakenne, kinetiikka ja säätely	4
2.3 5-HT _{2A} :n Sijainti ja jakautuminen keskushermostossa	5
2.4 Aktivaation vaikutukset	5
2.4.1 Neuronaaliset vaikutukset	5
2.4.2 Makroskaalan vaikutukset	6
3 - 5-HT _{2A} -AGONISTIT	8
3.1 Yleiskatsaus	8
3.1.1 Luokittelu ja ominaisuudet	8
3.1.2 Haittavaikutukset	10
3.1.3 Testausasteikot	11
3.1.3.1 OAV-asteikko	11
3.1.3.2 HRS-asteikko	11
3.1.4 Historia ja lainsäädäntö	12
3.2 LSD	13
3.2.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia	13
3.2.2 Käyttövaikutukset	14
3.2.3 Sovellukset	15
3.3 Psilosybiini	17
3.3.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia	17
3.3.2 Käyttövaikutukset	17
3.3.3 Sovellukset	18
3.4 DMT	20
3.4.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia	20
3.4.2 Käyttövaikutukset	21
3.4.3 Sovellukset	21
3.5 Meskaliini	22
3.5.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia	22
3.5.2 Käyttövaikutukset	22
3.5.3 Sovellukset	23
4 - YHTEENVETO JA POHDINTA	24
5 – LÄHTEET	25

1 – Johdanto

Serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (lyh. 5-HT) on neurohormoni ja välittäjäaine, joka säätelee lukuisia eri ihmiskehon toimintoja, joista merkittävä osa sijoittuu keskushermostoon. Keskushermostossa serotoniinia sitovat 5-HT -reseptorit säätelevät kognitiivisia ja psykologisia prosesseja kuten valvetila, mieliala ja muisti (Hannon & Hoyer 2008) (Jean-Pierre, 2003). Serotonergisten järjestelmien toiminta on liitetty mielenterveysongelmiin kuten masennus ja skitsofrenia (Hannon & Hoyer 2008), minkä johdosta yksi modernin psykofarmakologian keskittymisen kohteista on serotoniinin määrän muuttaminen synapsikuilussa ja 5-HT-reseptorien aktivointi tai salpaaminen.



*Serotoniinin rakennekaava
(Nichols, 2004)*

5-HT_{2A}-agonistit ovat yhdisteitä, jotka keskushermostossa sitoutuvat serotoniinireseptorin alatyyppiin 5-HT_{2A}, jonka aktivoituminen keskushermostossa säätelee neuronien toimintaa toisiolähettien kautta (Barnes & Sharp, 1999).

5-HT_{2A}-reseptorin jakautuminen keskushermostossa on painottunut selkeimmin neokorteksille (Hall et al., 2000). 5-HT_{2A}-agonistit eivät aktivoi pelkästään 5-HT_{2A}-reseptoreja ja ainekohtaiset vaikutukset voivat vaihdella huomattavasti. Esimerkiksi sekä LSD että lisuridi ovat 5-HT_{2A}-agonisteja, mutta PLC-toisiolähettikaskadin lisäksi LSD aktivoi ylimääräisiä vasteita 5-HT_{2A}-reseptoriin sitoutuessaan ja on hallusinogeeninen, toisin kuin lisuridi (González-Maeso et al., 2007).

5-HT_{2A}-reseptori tunnetaan epävirallisemmin myös *psykedelireseptorina* ja 5-HT_{2A}-agonisteista puhuttaessa ei voida välttää käsittelemästä nimenomaisesti hallusinogeenisiä 5-HT_{2A}-agonisteja joihin viitataan myös *klassisina psykedeleinä* tai alakulttuurin puhekielessä ”*deeleinä*”. Näitä yhdisteitä koskevaa aineistoa on saatavilla runsaasti, mutta kliinisen, soveltavan psykedelitutkimuksen ”kulta-ajan” (erityisesti 1960-luvun) ja nykypäivän välille on jäänyt kyseenalaisen huumausainepolitiikan muodostama vuosikymmenten kuilu. Tutkimuksen pitkäikäisen laiminlyönnin johdosta tässä tutkielmassa pyritään käsittelemään hallusinogeenien toimintamekanismeja, farmakologiaa ja tajunnantilaa muuntavia ominaisuuksia, tarkoituksenaan hälventää niitä koskevia mahdollisia

ennakkoluuloja ja harhakäsityksiä sekä tarjota tieteellisesti uskottavia syitä elvyttää niitä koskevaa kliinistä tutkimusta.

5-HT_{2A}-agonistit ovat kirjallisuudessa jaettu 5-HT₂-reseptoreille selektiivisiin fenyylialkyyliamiineihin sekä epäselektiivisempiin indoliamiineihin. Indoliamiineja koskeva psykiatria ja lääketieteeseen sovellettava käytännöllinen aineisto on vertaisarvioidussa tieteellisessä kirjallisuudessa fenyylialkyyliamiineja koskevaa vastaavaa tietoa kattavampaa ja tuoreempaa, joten tämä tutkielma käsittelee yksityiskohtaisemmin vain yhtä fenyylialkyyliamiinia eli meskaliinia ja keskittyy muutoin kolmeen kenties tunnetuimpaan indoliamiiniin: LSD:hen, psilosybiiniin ja DMT:hen.

Serotonerginen järjestelmä on laaja-alainen ja monimutkainen ja se säätelee mielialaa, valvetilaa ja muita korkeamman tason kognitiivisia prosesseja. Sen keskeisimmät rakenteet ovat aivorungon keskiviiva- eli raphe-tumakkeet, joiden aksonit ovat yhteydessä lähestulkoon kaikille keskushermoston alueille. Mediaaninen keskiviivatumake on yhteydessä mm. hippokampukseen ja hypotalamukseen ja dorsaalinen keskiviivatumake on yhteydessä basaalganglioiden striatumiin. Lisäksi molemmat edellä mainitut rakenteet muodostavat yhteyksiä aivokuorelle ja osa näistä yhteyksistä on päällekkäisiä. (Siegel et al., 1999)

Dopaminerginen järjestelmä säätelee motoriikkaa sekä lisäksi klassisemman, nykyisin kritisoidun mallin mukaan mielihyvää, motivaatiota, addiktiota ja palkintoreaktioita erillisten neuraalisten päätösten välityksellä. Sen välittäjäaineena toimii dopamiini (DA) ja sen keskeisimpiin rakenteisiin kuuluvat basaalgangliot. Dopaminergiset hermoradat voidaan karkeasti jakaa nigrostriataaliseen, mesolimbiseen, mesokortikaaliseen ja tuberoinfundibulaariseen päätaraan. Koska basaalgangliot ovat striatumin kautta yhteydessä dorsaaliseen keskiviivatumakkeeseen (ja siten serotonergiseen järjestelmään) ja esim. koska LSD on myös dopamiinireseptoriagonisti (Marona-Lewicka et al., 2009), dopaminerginen järjestelmä saattaa osoittautua merkittäväksi tekijäksi näiden yhdisteiden vaikutusten ymmärtämisessä (Purves et al., 2004 ; Siegel et al., 1999).

2 – Serotoniinireseptorit

2.1 5-HT -reseptoriperhe

Serotoniinireseptorit ovat metabotrooppisia eli toisiolähettien kautta neuronin toimintaa muuntelevia reseptoreja, poikkeuksena ionotrooppinen 5-HT₃ -reseptori, joka on itsessään sekä reseptori että ionikanava. Aktivoivana ligandina toimii endogeenisesti serotoniinina eli 5-hydroksitryptamiinina (5-HT) tunnettu monoamiini tai jokin ulkoinen, enemmän tai vähemmän alatyypispesifinen reseptoriagonisti. 5-HT -reseptorien perhe voidaan jakaa 5-HT₁-, 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₅- 5-HT₆-, ja 5-HT₇-reseptoreihin. Näistä 5-HT₁-, 5-HT₂- ja 5-HT₅-reseptorit voidaan jaotella alatyyppeihin, joita merkitään kirjaimin A, B, C jne. (Barnes & Sharp, 1999).

2.2 5-HT_{2A} -reseptorin rakenne, kinetiikka ja säätely

5-HT_{2A} -reseptori on G-proteiinikytkentäinen reseptori (GPCR, engl. *G-protein coupled receptor*). GPCR:t ovat mittava solunsisäisestä- ja välisestä viestinnästä vastaava proteiinien luokka, joiden tunnusomainen piirre on 7 transmembraanidomeenia sekä niiden konformaatiomuutosten aktivoimat solukalvosidonnaiset trimeeriset tai monomeeriset G-proteiinit (Hannon & Hoyer 2008).

5-HT_{2A} -reseptorin kanssa pääasiallisesti vuorovaikuttava heterotrimeerinen G-proteiini kuuluu G_{q/11} -proteiinien ryhmään ja vaikuttaa pääosin alfa-alayksikkönsä kautta toisiolähettikaskadien aloittamiseen. Osat, joiden kautta 5-HT_{2A} -reseptori on vuorovaikutuksessa G-proteiineihin ovat oletettavasti toisen ja kolmannen transmembraanidomeenin solunsisäiset alueet sekä reseptorin C-terminus (Turner & Raymond, 2005).

5-HT_{2A} -reseptorilla on hyvin omalaatuinen säätelymekanismi: solu, jolla on 5-HT_{2A} -reseptoreita reagoi sekä reseptoriagonisteihin että -antagonisteihin desensitisoitumalla. Desensitisoitumisen mekanismeihin kuuluu (riippuen desensitisoitumisen ajallisesta vaiheesta ja ligandin vaikutuksesta) muun muassa reseptorin endosytoosi sekä reseptorin G-proteiinin fosforylaatio proteiinikinaasi C:n (PKC) toimesta (Gerhardt & van Heerikhuizen, 1997) (Shi et al., 2007).

2.3 5-HT_{2A}:n Sijainti ja jakautuminen keskushermostossa

Käyttämällä spesifistä 11C- tai 3H-leimattua 5-HT_{2A}-antagonistia (M100907) 5-HT_{2A}-reseptorien jakautuminen aivoissa voidaan kartoittaa positroniemissiotomografian (PET) avulla. Kaikista voimakkaimmin antagonistin sitoutuminen ilmenee ihmisaivoissa neokorteksilla ja erityisesti frontaalilla aivokuoren alueilla (Hall et al., 2000).

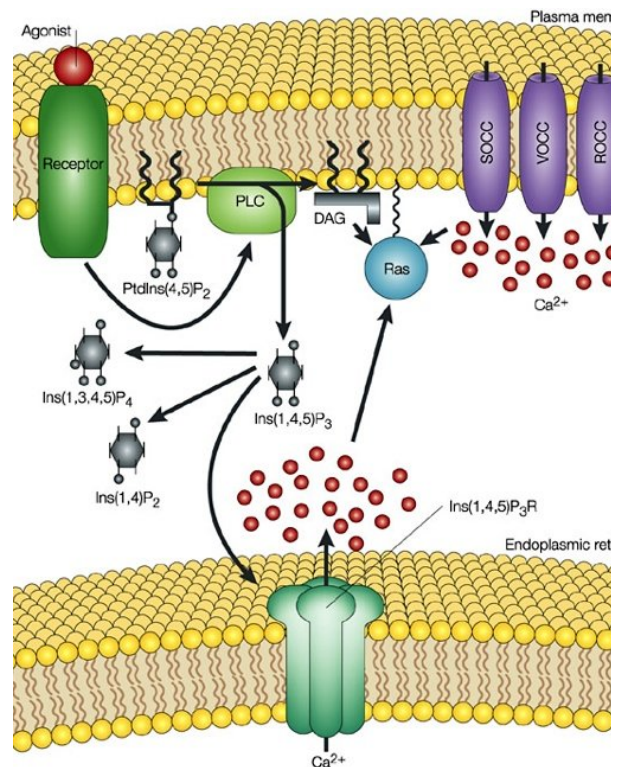
Limbisessä järjestelmässä M100907:n sitoutuminen on vähäisempää ja vaihtelevaa: hippokampuksen CA1-soluissa ilmenee jonkin verran sitoutumista, gyrus dentatuksessa (pykäläpoimu) ei käytännössä lainkaan, amygdalassa ja basaalganglioissa sitoutuminen vaihtelee sijaintikohtaisesti (Hall et al., 2000) (Hannon & Hoyer 2008).

M100907:n sitoutumista ei havaittu keskiviivatumakkeissa (tunnetaan myös raphe-tumakkeina). Myöskään pikkuaivoissa ei havaittu antagonistin sitoutumista (Hall et al., 2000). Reseptoreja on löydetty vaihtelevasti eri puolilta aivorunkoa, esimerkiksi aivohermojen ja aivosillan tumakkeissa (Hannon & Hoyer 2008).

2.4 Aktivaation vaikutukset

2.4.1 Neuraaliset vaikutukset

5-HT_{2A}-reseptorin aktivoituminen johtaa lukuisiin muutoksiin hermosolun toiminnassa, joista osa on keskenään vuorovaikutuksessa ja osa itsenäisiä. Tunnetuimpiin 5-HT_{2A}-reseptorin vaikutuksiin kuuluu toisilähetikaskadi, jossa reseptoriin kytkeytynyt heterotrimeerinen G-proteiini saa aikaan fosfolipaasi C:n (PLC, engl. *phospholipase C*) aktivoitumisen (Gerhardt & van Heerikhuizen 1997).



G-proteiinin indusoima PLC-toisilähetikaskadi (Cullen & Lockyer, 2002)

PLC hajottaa solumembraanilla sijaitsevan PIP₂ - fosfolipidin kahdeksi toisiolähetiksi: Inositolitrifosfaatiksi (IP₃) ja diasyyliglyseroliksi (DAG). IP₃ sitoutuessaan neuronin solulimakalvostolla sijaitsevaan ligandiherkkään kalsiumkanavaan saa aikaan toisiolähetteenä toimivien kalsiumionien (Ca²⁺) vapautumisen endoplasmiselta kalvostosta sytoplasmaan (Foskett et al., 2007), mikä myös depolaroi kalvojännitettä johtuen kalsiumin korkeasta Nernst-potentiaalista. DAG ja/tai kalsium aktivoivat proteiinkinaasi C:n (PKC) sitoutumalla siihen tavallisesti kiinnittyneeseen, inhibitoriseen säätelyosaan. PKC on seriini-treoniinikinaasi eli se fosforyloi reversiibelisti (ei-pysyvästi) lukuisien eri kohdeproteiinien seriini- ja treoniiniaminohappojen hydroksyyliiryhmiä. Fosforylaatio muuttaa proteiinien rakennetta ja toimintaa ja siten saa aikaan muutoksia solun aineenvaihdunnassa. Aktivoitunut PKC fosforyloi erityisesti solukalvolla sijaitsevia proteiineja kuten ionikanavia ja reseptoreita (Siegel et al., 1999).

PLC ei ole ainoa 5-HT_{2A}-reseptorin aktivoima fosfolipaasi. NIH3T3 -fibroblasteissa 5-HT_{2A}-reseptori voi aktivoida myös fosfolipaasi A₂:ta (PLA₂), jonka toiminta muun muassa lisää sytoplasmisen arakidonihapon (AA, engl. *arachidonic acid*) pitoisuutta tuottamalla sitä kalvon fosfolipideistä (Kurrasch-Orbaugh et al., 2003). AA on keskushermostossa runsaissa määrin esiintyvä monitydyttämätön omega-6 rasvahappo, jonka toimintaa ja aineenvaihduntaa koskevat poikkeavuudet ovat yhdistetty muun muassa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja Alzheimerin tautiin (Rapoport, 2008).

PLA- ja PLC-välitteiset reaktioretit ovat NIH3T3 soluissa toisistaan riippumattomia – kumpikin voidaan aktivoida spesifisesti tiettyjen 5-HT_{2A}-reseptoriin sitoutuvien ligandien toimesta (Kurrasch-Orbaugh et al., 2003).

Reseptorin aktivaation on osoitettu nostavan myös syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP, engl. *cyclic adenosine monophosphate*) pitoisuuksia rotan sikiöiden aivokuoresta eristetyissä neuroneissa PLC:n säätelien proteiinkinaasi C:n (PKC) ja kalmoduliinin (CaM) välityksellä. On osoitettu, että sekä PKC että CaM itsenäisesti aktivoivat cAMP:ia muodostavaa adenylaattisyklaasia näissä soluissa (Berg et al., 1994).

2.4.2 Makroskaalan vaikutukset

Serotonerginen järjestelmä osallistuu keskushermostossa korkeamman tason kognitiivisten toimintojen kuten unen, muistin ja mielialan säätelyyn (Hannon & Hoyer, 2008; Williams,

2002) ja siksi 5-HT_{2A}-reseptoriin vaikuttavat yhdisteet johtavat usein näiden toimintojen muuttumiseen. Reseptorin tiheys aivokuorella korreloi tiettyjen mielenterveysongelmien kanssa: itsemurhan tehneillä sekä masentuneilla henkilöillä 5-HT_{2A}-reseptorin tiheys aivokuorella on keskimääräistä korkeampi, skitsofreenikoilla vastaavasti matalampi (Eison & Mullins, 1995; Dean, 2003).

Vaikutukset, jotka seuraavat keskushermoston 5-HT_{2A}-reseptorin aktivaatiosta käyttäytymisessä ja/tai tajunnantilassa, ovat riippuvaisia reseptoriin sitoutuvasta ligandista – jopa kemiallisesti hyvin samankaltaiset aineet kuten esimerkiksi lisuridi ja LSD sitoutuvat 5-HT_{2A}-reseptoriin, mutta näistä kahdesta ainoastaan LSD:llä on hallusinogeenisiä ominaisuuksia, mikä tarkoittaa, että LSD tuottaa neuroneissa nimenomaisesti sille ominaisen solubiologisen vasteen, joka ei ole ennustettavissa pelkästään farmakokineettisten ja/tai kemiallisten, yhteneväisyyksien perusteella (Pieri et al., 1978).

Huolimatta siitä, että lukuisat hallusinogeeniset 5-HT_{2A}-agonistit sitoutuvat myös muihin reseptoreihin ja aktivoivat lisäksi muita neuraalisia järjestelmiä (muun muassa glutamatergisiä, noradrenergisiä ja dopaminergisiä), näiden agonistien psykoaktiivisten vaikutusten ilmentyminen näyttää edellyttävän 5-HT_{2A}-reseptorin toimintaa, sillä reseptorin inaktivaatio poistaa hallusinogeenispesifiset käyttäytymiskorrelaatiot esimerkiksi knockout-hiirikannoissa, joilta reseptoria koodaava geeni (5-HT_{2A}R) on inaktivoitu (González-Maeso et al., 2003). Ihmiskokeissa esimerkiksi ketanseriinilla tai risperidonilla suoritettu 5-HT_{2A}-reseptorin salpaaminen johtaa psilositybiinin (epäselektiivinen 5-HT_{2A}-agonisti) tuottamien hallusinogeeneille ominaisen vaikutusten häviämiseen, joskin on huomioitavaa, että kumpikaan yhdiste ei ole 5-HT_{2A}-reseptorille spesifinen (Vollenweider et al., 1998). Syvemmät vuorovaikussuhteet eri neuraalisten järjestelmien systeemiskaalan vuorovaikutuksista ovat liian moninaiset tullakseen yksityiskohtaisesti käsitellyksi näin rajallisesti mitoitettussa tutkielmassa.

3 - 5-HT_{2A} -AGONISTIT

3.1 Yleiskatsaus

3.1.1 Luokittelu ja ominaisuudet

5-HT_{2A} -agonistit voidaan luokitella lukuisin eri tavoin kontekstista riippuen. Erottelu voidaan pohjata muun muassa hallusinogeenisyyden, aineenvaihdunnallisten reittien, kemiallisen rakenteen tai reseptorispesifisyyden ja -affiniteetin suhteen.

Kemiallisella luokittelulla psykoaktiiviset 5-HT_{2A}-agonistit voidaan jakaa esimerkiksi fenyylialkyyliamiineihin ja indoliamiineihin (Halberstadt & Geyer, 2011). Tätä luokittelua jäljitellen kemiallinen jaottelu voidaan tehdä myös fenetyyliamiineihin ja tryptamiineihin (Nichols, 2004), mutta tässä tutkielmassa sekaannuksen välttämiseksi käytetään ensimmäiseksi mainittua jaottelua. Jaottelulla fenyylialkyyliamiineihin ja indoliamiineihin on runsaasti päällekkäisyyttä farmakologisen profiiliin pohjautuvaan jaottelun kanssa, sillä indoliamiinit sitoutuvat serotoniinireseptoreihin epäspesifisesti (niillä on sitoutumisaffiniteettia myös 5-HT_{1A}-reseptoreihin), kun taas fenyylialkyyliamiinit sitoutuvat merkittävässä määrin lähinnä 5-HT₂-reseptorialatyyppeihin (Penington, 1996) (Halberstadt & Geyer, 2011). Nämä muutokset ilmenevät systeemitasolla erilaisten neuraalisten järjestelmien aktivoitumisena – esimerkiksi fenyylialkyyliamiinit eivät suorasti aktivoi dorsaalista keskiviivatumaketta, koska siellä olevat serotoniinireseptorit edustavat 5-HT_{1A} - alatyyppejä.

Yhdisteen psykofarmakologinen luokittelu voi olla päällekkäistä ja eri psykofarmakologisia kategorioita käytetään riippuen siitä, mitä yhdisteen psykofarmakologisia ominaisuuksia halutaan korostaa (esimerkiksi hallusinogeenit, psykotomimeetit, psykedeelit, dissosiatiiivit, stimulantit, depressantit jne.). Hallusinogeenit muodostavat laaja-alaisen, kemiallisesti heterogeenisen psykofarmakologisen luokan, joihin kuuluu niin 5-HT_{2A}- agonisteja kuin muihinkin neuraalisiin järjestelmiin vaikuttavia yhdisteitä. Hallusinogeeniset 5-HT_{2A}-agonistit kuuluvat hallusinogeenien alaryhmään, jotka tunnetaan *psykedeeleinä*. Luokittelu psykedeelisiin pohjautuu ensisijaisesti käyttövaikutuksiin (muuttunut tajunnantila, mielialan muutokset ja aistivääristymät), eikä kemiallisiin tai farmakologisiin yhteneväisyyksiin; esimerkiksi LSD on indoliamiini ja meskaliini on fenyylialkyyliamiini mutta tästä huolimatta niiden käyttövaikutukset

muistuttavat toisiaan huomattavasti (Halberstadt & Geyer, 2011). Lisäksi on lukuisia psykedeelejä, jotka eivät ole 5-HT_{2A}-agonisteja (esimerkiksi THC), mutta nimenomaisesti hallusinogeenisistä 5-HT_{2A}-agonisteista käytetään ajoittain nimitystä *klassiset psykedeeelit* (Halberstadt & Geyer, 2011). Hippi- ja new age-liikkeissä sekä muissa vastaavissa alakulttuureissa psykedeeleistä ja hallusinogeenistä käytetään myös nimeä *enteogeenit* (nimi viittaa ”jumalaisen kokemuksen” luomiseen tai esilletuomiseen) ja ajoittain tämä käsite saattaa tulla vastaan myös tieteellisessä kirjallisuudessa: esimerkiksi 28.3.2012 tehdyssä artikkelihaussa Medline-tietokannasta löytyi 7 artikkelia käytettäessä yhdistettyjä hakutermejä ”Entheogen” ja ”Entheogens”.

Edellä mainittuihin psykofarmakologisiin luokitteluihin liittyy lukuisia epäkohtia – kenties suurin ongelmia on nimitysten epätarkkuus: esimerkiksi hallusinogeenit eivät nimestään huolimatta tavallisesti aiheuta hallusinaatioita ja psykotomimeettisyys (psykoosia jäljittelevät vaikutukset) on tämän artikkelin kirjoittajan henkilökohtaisen mielipiteen valossa vanhakantainen ja mielivaltainen termi, jolla kuvataan kahta tilaa, joiden yhteneväisyydet ilmenevät lähinnä akuuteissa vaikutuksissa. Molempia termejä käytetään niiden kohtaamasta kritiikistä huolimatta edelleen laajalti kirjallisuudessa niiden vakiintuneisuuden vuoksi (Nichols, 2004).

Hallusinogeenisten ja ei-hallusinogeenisten 5-HT_{2A}-agonistien erot ilmenevät psykotrooppisten vaikutusten (tai niiden puuttumisen) lisäksi solubiologisella tasolla, kuten esimerkiksi yksilöllisessä geeniekspressiossa (González-Maeso et al., 2007). Nämä erot voivat selittää sen, miksi lisuridi ei LSD:n kanssa jaetusta kemiallisesta samankaltaisuudestaan huolimatta tuota hallusinogeenille ominaisia vaikutuksia (Nichols, 2004).

Vaikka psykedeelisten hallusinogeenien oletettavasti keskeisin vaikutuskohde on 5-HT_{2A}-reseptori, ne vaikuttavat suorasti tai epäsuorasti myös mm. dopaminergisiin ja noradrenergisiin järjestelmiin sekä muihin serotoniinireseptorien alatyyppeihin (Nichols, 2004). Dopaminergisiin ja noradrenergisiin järjestelmiin vaikuttaminen voi selittää psykedeelien psykotomimeettiset ja aistihavaintoja muuntelevat ominaisuudet.

3.1.2 Haittavaikutukset

5-HT_{2A}-agonististen hallusinogeenien ei yleisesti ottaen katsota aiheuttavan riippuvuutta (Fantegrossi et al., 2004 ; Nichols, 2004). Käyttö kohottaa kuitenkin nopeasti toleranssia ja eri psykedeelien käytön välillä voi ilmetä ristitoleranssia (Halberstadt & Geyer, 2011).

Psykedeelien yleisluontoisiin ominaisuuksiin kuuluu niiden hyvin matala toksisuus. Tutkielmassa esimerkkitapauksina käsiteltävien yhdisteiden LD₅₀ -arvot ja toksisuus on mainittu kunkin yhdisteen kemiallisia ominaisuuksia spesifisesti käsittelevissä kappaleissa, mutta yleisesti voidaan todeta, että muuten kuin suonensisäisessä käytössä (joka on psykedeelien kohdalla paitsi harvinaista, myös tarpeetonta) hengenvaarallisen toksinen yliannostusskenaario on vaikea – jos ei käytännössä mahdoton – saavuttaa.

Eräs spesifisimmistä hallusinogeenien käytön ongelmatekijöistä on HPPD-häiriö (engl. *Hallucinogen persisting perception disorder*), jonka seurauksena hallusinogeenijä käyttäneen henkilön aistiprosessointi muuttuu pitkäaikaisesti ja sisäinen kokemusmaailma herkistyy psykoaktiivisille yhdisteille siten, että ne voivat laukaista hallusinogeenikokemusta muistuttavan tilan. Hallusinogeenien käyttöön yhdistetyt takaumat ("flashbackit") saattavat olla selitettävissä HPPD:llä. (Espiard, 2005)

Arvaamattomien oireidensa johdosta HPPD voi johtaa ahdistuneeseen ja dysforiseen olotilaan. HPPD vaikuttaa olevan melko harvinaislaatuinen häiriötila, jonka todellista esiintyvyyttä ja vallitsevuutta on raporttien harvalukuisuuden vuoksi vaikea selvittää. Vuonna 2000 julkaistu lääketieteellinen dokumentaatio osoitti, että ilman hoitoa HPPD:n oireet voivat jatkua jopa 8 kuukautta, mutta myös vuosia kestävä häiriötila saattaa anekdotaalisen aineiston valossa olla mahdollinen (Espiard, 2005).

Hallusinogeenien ja mielenterveysongelmien ilmenemisen välillä ilmenee esiintymisyhteys, mutta selkeää syy-seuraussuhdetta on vaikea osoittaa. LSD:n haittavaikutuksista kerättiin vuonna 1960 n. 5000 käyttäjän aineisto, jonka valossa pitkäaikaisten (> 2 vrk) psykiatristen häiriötilojen esiintyvyyttä oli vapaaehtoisilla LSD-koehenkilöillä arvioidusti n. 1/1250 (0,008 %) ja psykiatrisilla potilailla n. 1/556 (0,18 %) (Cohen, S. 1960; Sessa, 2008). Nämä löydökset yhdistettynä siihen tosiasiaan, että on alun alkaenkin vaikeaa erottaa psyykkisesti terveitä koehenkilöitä mielenterveysongelmille alttiista koehenkilöistä osoittavat, että LSD:n ja mielenterveysongelmien välinen kausaalinen yhteys on nykytiedon valossa epäselvä. Oletus LSD:n ja mielenterveysongelmien välisestä syy-seuraussuhteesta ei myöskään kykene tyydyttävästi selittämään, miksi LSD:n viihdekäytöstä

johtuvista mielenterveysongelmista löytyy epäsuhtaisen vähän virallisesti dokumentoituja tapauksia (Nichols, 2004).

Vaikka ekstrapolointi muihin yhdisteisiin ei tarjoa niin luotettavaa aineistoa kuin niiden suora tutkiminen kliinisesti tai keräämällä haastatteluja, muiden vastaavilla mekanismeilla vaikuttavien hallusinogeenien (esimerkiksi psilosybiinin) psykiatristen haittavaikutusten voidaan yleisesti olettaa olevan samaa luokkaa kuin LSD:n johtuen niiden melko samankaltaisesta farmakologisesta profiilista (Nichols, 2004).

3.1.3 Testausasteikot

3.1.3.1 OAV-asteikko

OAV-testausasteikko on muuntuneiden tajunnantilojen tutkimuksessa laajalti käytetty asteikko, jossa tajunnantilaa muuttavan yhdisteen (esimerkiksi hallusinogeenit) tai toimenpiteen (esimerkiksi sensorinen deprivatio) ominaisuuksia mitataan ensisijaisesti kolmessa eri ulottuvuudessa, jotka ovat OBN (engl. *oceanic boundlessness*), DED (engl. *dread of ego dissolution*) ja VRS (engl. *visionary restructuring*). Vaihtoehtoiset nimet OBN:lle, DED:lle ja VRS:lle ovat vastaavassa järjestyksessä OSE, AIA ja VUS (Studerus et al., 2010).

OBN viittaa depersonalisaatioon ja derealisaatioon, joka koetaan myönteisenä sekä lisäksi syvään onnellisuuden, hengellisyyden ja yhteyden tunteeseen. DED viittaa depersonalisaatioon ja derealisaatioon, joka koetaan kielteisenä ja epämiellyttävänä sekä lisäksi vainoharhaisuuteen, pelokkuuteen ja katatonisuuteen. VRS määräytyy aistivääristymien kuten hallusinaatioiden, pseudohallusinaatioiden ja synestesian mukaan. Nämä ulottuvuudet määritellään sarjalla dikotomisia kysymyksiä (Studerus et al., 2010).

3.1.3.2 HRS-asteikko

HRS-asteikko (engl. *Hallucinogen Rating Scale*) on hallusinogeenisten yhdisteiden ominaisuuksia tutkittaessa käytettävä asteikko, joka käyttää kuutta ulottuvuutta jotka ovat englanniksi *somaesthesia* (vaikutukset somaattisiin aistielämyksiin), *affect* (vaikutukset emootioihin ja mielialaan), *volition* (henkilön kyky vuorovaikuttaa tahdonalaisesti

ympäristönsä kanssa), *cognition* (vaikutukset kognitiivisiin prosesseihin, ajatusrakenteisiin ja ajatusten sisältöön), *perception* (vaikutukset näkö-, kuulo-, haju- sekä makuaistin havaintoihin) ja *intensity* (kokemuksen yleisluontoinen voimakkuus). Asteikon ulottuvuudet mitataan 71 tajunnantilaa tiedustelevan kysymyksen kautta, joista jokaiseen vastataan asteikolla 0-4 (Riba et al., 2001).

3.1.4 Historia ja lainsäädäntö

Hallusinogeenisillä 5-HT_{2A}-agonisteilla on juridisesti ja poliittisesti ongelmallinen historia. 50- ja 60-luvulla hallusinogeeniä tutkittiin innokkaasti ja tieteellisessä yhteisössä niiden vaikutuksia muun muassa mielenterveysongelmien ja päihderiippuvuuden suhteen pidettiin lupaavina (Grob et al., 2011). Kuitenkin 70-luvun alussa – jolloin niin kutsutun *huumeidenvastaisen sodan* katsottiin alkaneen – useiden tunnetuimpien hallusinogeenisten (esimerkiksi LSD ja psilosybiini) yhdisteiden valmistus, hallussapito ja käyttö kiellettiin ja niitä koskeva tutkimus kohtasi merkittäviä rajoitteita (*Thirty Years Of America's Drug War – a Chronology*, n.d).

Yhdistykset, kuten vuonna 1968 perustettu MAPS (*Multidisciplinary association for psychedelic studies*), ovat pyrkineet edistämään ja rohkaisemaan psykedeelisiä hallusinogeeniä (joista kenties näkyvimvät yhdisteet, LSD ja psilosybiini, ovat 5-HT_{2A}-agonisteja) koskevien tutkimuksien toteuttamista tarjoamalla niille rahoitusta ja näkyvyyttä sekä hälventämään psykedeelisiä koskevaa ennakkoluuloisuutta. ("Our mission", n.d)

3.2 LSD

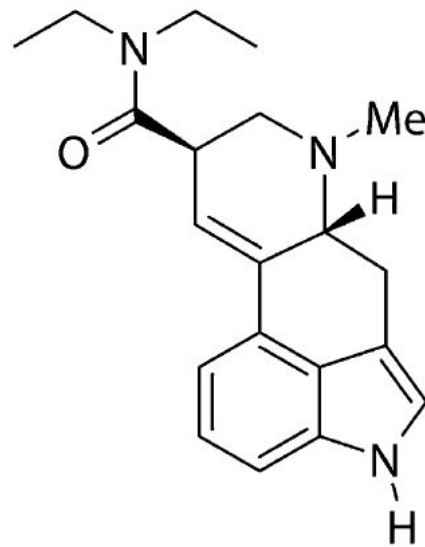
3.2.1 Kemiaalliset ominaisuudet ja farmakologia

LSD-25 (lyhennetään usein LSD:ksi) eli lysergihapon dietyyliamidi (engl. *lysergic acid diethylamide*) on puolisynteettinen indoliamiini ja epäselektiivinen 5-HT-reseptoriagonisti, joka voi sitoutua esimerkiksi 5-HT-reseptorien alatyyppeihin 1 tai 2 (Halberstadt & Geyer, 2011). Sen

vaikutukset keskushermostossa ovat hyvin moninaiset – 5-HT-reseptorien lisäksi se voi sitoutua esimerkiksi dopamiinireseptoreihin, mikä tekee siitä poikkeuksellisen hallusinogeenin. Dopaminergisen järjestelmän toiminta vaikuttaa olevan tärkeä LSD:n tuottamien vasteiden kannalta, sillä dopamiinireseptorien alatyyppejä 4 (D4) salpaavat yhdisteet vaimensivat näitä vasteita, mutta niillä ei ollut vaikutusta 5-HT-reseptorien kannalta spesifisemmän fenyylialkyyliamiinin, 2,5-dimetoksi-4-jodoamfetamiinin (lyh. DOI) toiminnan kannalta (Marona-Lewicka et al., 2009).

LSD nautitaan useimmiten suun kautta. Keskisuureksi annoskooksi voidaan laskea 75-150 µg ja pienin vaikutuksen tuottava annos n. 25 µg (Passie et al., 2008).

LSD:tä ei pidetä toksisena yhdisteenä ja sen terapeuttinen ikkuna sisältää hyvin paljon liikkumavaraa. LD₅₀ vaihtelee suuresti eri koe-eläinlajien välillä – esimerkiksi rotilla LD₅₀ on n. 16,5 mg/kg ja hiirillä 46-60 mg/kg. LSD:n käyttöön ei ole liitettävissä dokumentoituja yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet kuolemaan (Passie et al., 2008). Yliannostustapauksissa, joissa veriplasman LSD-pitoisuus on ollut jopa 1-7 mg/100 ml henkilöiden on nähty toipuvan ilman pysyviä vaurioita (Klock et al., 1973).



LSD:n rakennekaava (Halberstadt & Geyer, 2011)

3.2.2 Käyttövaikutukset

LSD on voimakas psykedeeli, joka muuttaa tajunnantilaa muun muassa kohottamalla introspektiivisyyttä, tuottamalla muutoksia aistielämyksissä ja assosioinnissa sekä vaikuttamalla ajantajuun. Näihin käyttökokemuksiin viitataan ”trippeinä”. Vaikutukset alkavat osapuilleen tunnin kuluttua yhdisteen oraalisesta nauttimisesta ja kestävät akuuteimmassa muodossaan n. 6-10 tuntia (Passie et al., 2008).

LSD:n vaikutusten aikana hienomotoriikka, abstrakti ajattelu (vs luova ja assosiativinen ajattelu) ja muisti useimmiten heikentyvät. LSD vaikuttaa autonomisen hermoston toimintaan ja esimerkiksi eläinkokeissa yhdistettä saaneiden koeyksilöiden pulssi, kehon lämpö ja verensokeri kohosivat (Passie et al., 2008).

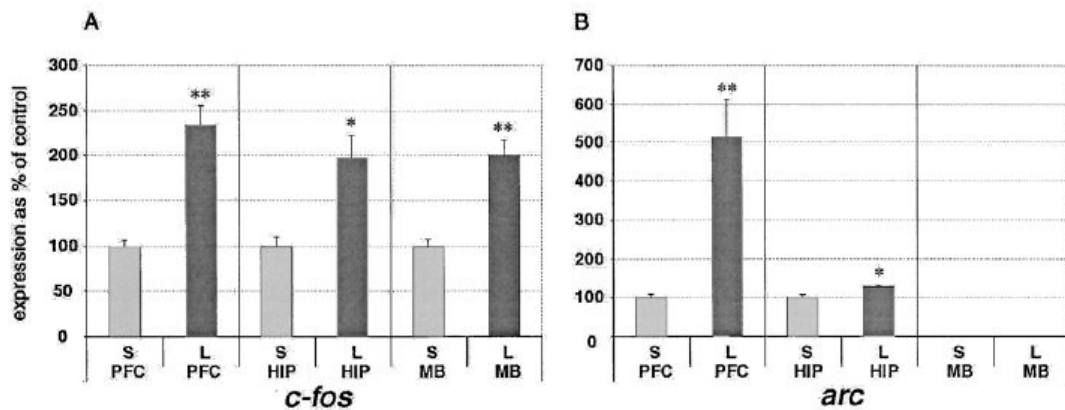


Figure 3. Expression of immediate early genes *c-fos* and *arc*. (A) Acute LSD induces the expression of *c-fos* ~twofold in all regions of the brain examined. (B) Acute LSD induces *arc* expression ~fivefold in the prefrontal cortex, but doesn't dramatically alter levels in the hippocampus. *Arc* expression is not detected in the midbrain. L = LSD treated, S = control. Significance calculated by Student's *t*-test (* $p < .05$; ** $p < .01$).

LSD:n aikaansaamat geeniekspression muutokset eri osissa keskushermostoa (Nichols & Sanders-Bush, 2002)

LSD:n nauttiminen tuottaa jo puolen tunnin sisällä muutoksia nisäkäsaivojen geeniekspressiossa, joihin kuuluvat muun muassa *FOS*- ja *arc*- geenien ekspression moninkertaistuminen (Nichols & Sanders-Bush, 2002). *Arc*-proteiinit ovat neuroplastisuutta sääteleviä proteiineja, joiden toiminta on yhdistetty oppimiseen, muistiin ja ehdollistumiseen (Guzowski et al., 2000) ja *FOS* on neuraalisessa toiminnassa liitetty neuroplastisuuteen. *FOS* on IEG-geeni (engl. *immediate early gene*) eli se aktivoituu nopeasti asianmukaisissa olosuhteissa. *FOS*:n ekspressio kasvaa mm. rottien hippokampuksen CA1-soluissa rottien altistuessa uudenlaiselle ympäristölle (VanElzakker et al., 2008). 5-HT_{2A}-reseptoria koodaavan geenin toiminnassa ei vaikuta tapahtuvan akuutteja muutoksia LSD:n toimesta (Nichols & Sanders-Bush, 2002).

3.2.3 Sovellukset

Vuosikymmenten 1940-1960 välillä LSD:lle kehitettiin lukuisia potentiaalisia käyttösovelluksia, joihin kuuluu muun muassa psykedeeliavusteinen psykoterapia ja kognitiopsykologinen perustutkimus. 50-luvun vaihteessa lääkeyritys Sandoz toi markkinoille LSD:tä vaikuttavana ainesosanaan sisältävän lääkkeen nimeltä Delysid®, jonka oli määrä edistää psykoterapiaa sekä tuottaa ”psykoosia muistuttava tila” (Passie et al., 2008).

LSD:n sovellettavuutta alkoholismiin hoitoon oltiin tutkittu aktiivisesti 60- ja 70-luvulla. Tulokset vaikuttivat erittäin myönteisiltä, mutta 1998 ilmestynyt meta-analyysin mukaan näiden tutkimusten vanhakantaisuudesta ja tieteellisesti heikkolaatuisesta metodologiasta johtuen hoidon lopullisen tehon selvittäminen edellyttäisi lisätutkimusta, jota ei päästy toteuttamaan useimpia hallusinogeeniä koskevan lainsäädännön tiukentuessa 70-luvun alussa (Mangini M.J. 1998). *Journal of Psychopharmacology* julkaisi vastikään tuoreen meta-analyysin, joka tutki aikaisempina vuosikymmeninä toteutettuja tutkimuksia alkoholismihoidosta LSD:n avulla. Tulokset olivat alkuperäistutkimusten kyseenalaisesta laatutasosta huolimatta erittäin myönteisiä ja toivat esille LSD:n harvinaislaatuisen ominaisuuden aikaansaada myönteisiä pitkäaikaisvaikutuksia pelkästään yhden käyttökerran jälkeen, kun useimmiten psykiatriset lääkeyhdisteet edellyttävät päivittäin toistuvaa, pitkäaikaista käyttöä (Krebs & Johansen, 2012).

Table 3. Data from recent meta-analyses of randomized controlled clinical trials on the effectiveness of LSD, naltrexone, acamprosate and disulfiram for alcoholism or alcohol dependence.

Outcome	LSD, single dose		Naltrexone, daily		Acamprosate, daily		Disulfiram, daily	
	Benefit difference (95% CI)	NNT	Benefit difference (95% CI)	NNT	Benefit difference (95% CI)	NNT	Benefit difference (95% CI)	NNT
Improvement on alcohol misuse, or return to heavy drinking	16% (8%, 25%)	6	11% (7%, 15%)	9	1% (-2%, 5%)	100	Not reported	
Maintained abstinence, or return to any drinking	15% (4%, 25%)	7	3% (1%, 6%)	33	11% (7%, 15%)	9	11% (-1%, 22%)	9

Alkoholismiin LSD-avusteisen hoidon tehokkuus verrattuna muihin hoitomuotoihin (Krebs & Johansen, 2012)

Tuoreimpiin kliinisiin tutkimuksiin LSD:n psykiatrisista sovelluksista kuuluu toistaiseksi julkaisematon, Sveitsissä 2008-2011 toteutettu Peter Gasserin tutkimus LSD:n ja psilobyiinin vaikutuksista kuolemansairaiden potilaiden mielentilaan (Sessa, 2008). tämän

tyyppisiä tutkimuksia oli julkaistu myönteisin tuloksin jo 60- ja 70-luvulla ja Gassnerin tutkimus edustaa kliinisten LSD-tutkimusten elpymistä huumausainelainsäädännön aikaansaaman yli 35 vuoden ”hiljaiselon” jälkeen (Nichols, 2004).

Psykiatrian ulkopuolella LSD:n potentiaalia ollaan tutkittu kipulääkkeenä (Nichols, 2004) sekä Hortonin oireyhtymän oireiden lievittämisessä. Hortonin oireyhtymä on myös *sarjoittaisena päänsärkynä* (engl. *cluster headache*) tunnettu neurologinen sairaus, jonka oireisiin kuuluu hyvin voimakas ja lokalisoitunut päänsärky. Haastattelututkimuksista on käynyt ilmi, että LSD:n tai psilosybiinin nauttiminen lieventää tai kokonaan poistaa / ehkäisee päänsärkykohtauksen saamista, mihin nykyiset Hortonin oireyhtymän oireita lievittävät lääkkeet eivät (ainakaan yhtä tehokkaasti) kykene. Haastattelututkimuksen anekdoottisuus todennäköisesti tarjoaa näiden yhdisteiden vaikutuksista kuvan, joka on epäsuhtaisen positiivinen, mutta aiheesta tulisi tehdä kliinistä ja kontrolloitua tutkimusta (Sewell et al., 2006).

Ottaen huomioon vaikutuksiltaan LSD:n kanssa samanlaisten yhdisteiden kuten psilosybiinin tuottamat myönteiset ja pitkäikäiset vaikutukset esimerkiksi mielialassa ja elämänasenteessa (Griffiths et al., 2006), LSD:n sovelluksia koskevat lisätutkimukset olisivat perusteltavissa paitsi myönteisten pitkäaikaismuutosten, myös aiemmin mainitun neuroplastisuutta kohottavan geeniekspression perusteella, joka voi tarjota mekanistisen selityksen psykedeelisten yhdisteiden masennusta ja muita ongelmia lievittäville vaikutuksille.

LSD:llä on merkittävä 60-luvun vastakulttuuriliikkeiden myötä kulttimaineen saanut käyttökulttuuri myös ei-lääkinnällisessä käytössä – LSD:tä käytetään viihde- ja päihtymystarkoituksiin sekä aikaansaamaan hengellisiä kokemuksia ja taiteellista inspiraatiota. (Passie et al., 2008)

3.3 Psilosybiini

3.3.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia

Psilosybiini (4-fosforyylioksi-N,N-dimetyylitryptamiini) on indoliamiineihin ja epäselektiivisiin 5-HT_{2A}-agonisteihin kuuluva

hallusinogeeni, joka toimii

vaikuttavana ainesosana lukuisissa

”taikasienissä” kuten

suippumadonlakissa (*Psilocybe*

semilanceata). LSD:n tavoin sitä ei

käytännössä voi pitää toksisena

yhdisteenä – hiirillä LD₅₀ on n. 280

mg / kg. Psilosybiini nautitaan

useimmiten suun kautta, jolloin nautittu käyttöannos on n. 12-20 mg. Verenkiertoon

päästyään psilosybiini on pääasiallisesti (> 90%) hajonnut psilosiiniksi, joka oletettavasti

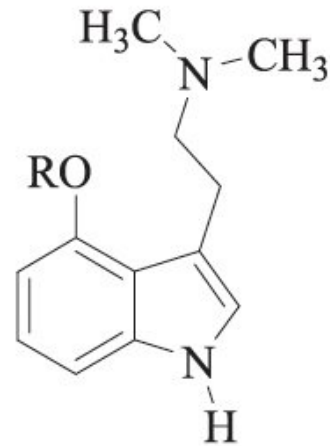
vastaa varsinaisten neuraalisten ja psykologisten vaikutusten synnystä, joten psilosybiinin vaikutuksista puhuttaessa viitataan todellisuudessa psilosiinin vaikutuksiin. (Passie et al.,

2002).

Vaikkei psilosybiinillä tai psilosiinilla ole sitoutumisaffiniteettia dopamiinin D2-reseptorille, dopamiinireseptorien salpaaminen esimerkiksi haloperidolilla muuttaa psilosybiinin nauttimisesta aiheutuvia vaikutuksia vähentämällä kokemuksen voimakkuutta ja muuttamalla sen OAV-arvoja. (Vollenweider et al., 1998).

3.3.2 Käyttövaikutukset

Kuten LSD ja muut psykedeelit, myös psilosybiini tuottaa intensiivisiä muutoksia tajunnantilassa, aistielämyksissä ja mielialassa (Halberstadt & Geyer, 2011). Psilosybiinin vaikutus alkaa 20-30 minuutin sisällä annoksen nauttimisesta ja kestää n. 1-2 tuntia



R = H; Psilocin

R = PO₃H; Psilocybin

Psilosybiinin ja psilosiinin rakennekaava
(Nichols., 2002)

(Vollenweider et al., 1998) tai 3-6 tuntia (Passie et al., 2002), riippuen lähteestä ja akuuttien vaikutusten määritelmästä. Akuutteihin vaikutuksiin kuuluu muun muassa euforia, näköaistin vääristymät (pseudohallusinaatiot), ilon ja rauhan tunnetta, ajoittain myös pahoinvointia, levottomuutta, ahdistuneisuutta ja vainoharhaisuutta (Griffiths et al., 2006). Psilosybiinin vaikutuksia on yleisluontoisesti kuvattu erittäin merkittävinä, mieltä avartavina ja spirituaalisesti tärkeinä kokemuksina (Moreno et al., 2006) (Griffiths et al., 2006).

Psilosybiinin (ja yleisesti hallusinogeenisten 5-HT_{2A}-agonistien) neuraaliset vaikutukset ovat laaja-alaiset johtuen sen affiniteetista lukuisiin eri serotoniinireseptorien alatyyppeihin. Psilosybiini sitoutuu basaalganglioissa esiintyviin serotoniinireseptoreihin, edistäen dopamiinin vapautumista. Dopamiinireseptorien salpaaminen ennen psilosybiinin nauttimista johtaa OAV-asteikossa DED-pisteytyksen kohoamiseen ja OBN-pisteytyksen laskuun, eli keskimääräistä epämiellyttävämpään käyttökokemukseen. Tämä korostaa eri välittäjäaineita käyttävien neuraalisten järjestelmien monimutkaisuutta ja voi tarkoittaa, että dopaminergisillä järjestelmillä saattaa olla merkitys myönteisen käyttökokemuksen synnyssä. (Vollenweider et al., 1998).

Psilosybiini vaikuttaa myös keskiviivatumakkeiden toimintaan. Keskiviivatumakkeet sijaitsevat aivorungossa ja ovat yhteydessä lukuisiin keskushermoston rakenteisiin kuten aivokuorelle ja locus coeruleukseen. Keskiviivatumakkeissa ei ole 5-HT_{2A}-, vaan 5-HT_{1A}-reseptoreita, joihin psilosybiini ja psilosiini myös voivat sitoutua, vaikkakin matalammalla affiniteetilla. (Passie et al., 2002). 5-HT_{1A}-reseptorien aktivaatio keskiviivatumakkeissa vähentää niiden aktiivisuutta, mikä voi selittää psilosybiinin ja muiden indoliamiinien tuottaman unenomaisen, hypnagogisen olotilan (Pudovkina et al., 2002) (Passie et al., 2002).

3.3.2 Sovellukset

Psilosybiini voidaan muiden psykedeelien tavoin luokitella *psykotomimeetiksi*, eli yhdisteeksi, joka kykenee väliaikaisesti tuottamaan psykoosia jäljittelevän mielentilan käyttäjissään (Vollenweider et al., 1998) ja LSD:n tavoin sitä on käytetty tuottamaan hallittu ”mallipsykoosi”, jota käytettiin aiemmin psykiatriseen perustutkimukseen. 60-luvulla Sandoz myi psilosybiiniä lääkenimellä Indocybin® (Passie et al., 2002).

Kuten LSD:tä käsittelevässä kappaleessa ehdittiin jo tarkemmin todeta, myös psilosybiinin potentiaalia on tutkittu (samoissa tai samaan aikaan järjestettävissä tutkimuksissa LSD:n kanssa) kuolemansairaiden potilaiden psykoterapiassa (Sessa, 2008)

sekä Hortonin oireyhtymän oireiden poistamisessa ja lievittämisessä myönteisin tuloksin (Sewell et al., 2006).

Psilosybiinin vaikutusta kuolemansairaiden syöpäpotilaiden mielenlaatuun on tutkittu jo 50- ja 60-luvun aikana. Myönteisistä tuloksista huolimatta 70-luvulle saavuttaessa poliittinen ilmapiiri muodostui esteeksi hallusinogeenijä koskevalle tutkimukselle. Vastikään julkaistussa pilottitutkimuksessa selvitettiin, kuinka turvallisesti ja tehokkaasti psilosybiini voi kohottaa syöpäpotilaiden mielialaa ja vähentää kuolemanpelkoon liittyvää ahdistuneisuutta ja sen tulokset olivat myönteisiä jatkotutkimusten suhteen, kunhan se toteutetaan kriittisesti ja mahdollisimman turvallisesti (Grob et al., 2011).

Vuonna 2003 toteutetussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa selvitettiin psilosybiinin vaikutuksia pakko-oireisen häiriön (lyh. OCD, *obsessive-compulsive disorder*) hoidossa ja lääkitsemisessä. OCD:n oireita mittaavassa YBOCS-pisteytyksessä (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) koehenkilöt saivat matalampia pistemääriä psilosybiinin nauttimisen jälkeen kuin ennen sitä – lisäksi kaksi koehenkilöä ilmoitti oireiden lieventyneen n. viikon ajaksi kokeen jälkeen ja yhden koehenkilön oireet olivat merkittävästi lieventyneet puoli vuotta kestäneen kokeenjälkeisen seurannan aikana (Moreno et al., 2006). Neurobiologisesti tämä olisi selitettävissä, mikäli psilosybiini ja ehkä muut indoliamiinit, LSD:n tavoin, tuottaisivat neuroneissa vasteen, joka muuttaa hermostollista plastisuutta edistävien geenien (esimerkiksi *arc*) ekspressiota.

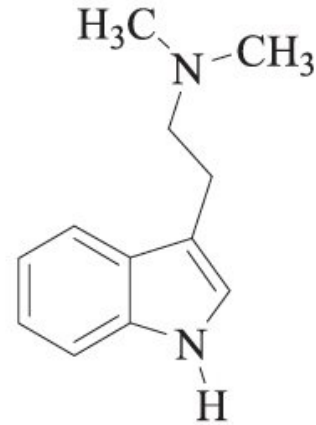
Vuonna 2006 julkaistu yhdysvaltalainen tutkimus selvitti yleisluontoisesti psilosybiinin psykologisia ja kognitiivisia käyttövaikutuksia. Tutkimuksissa käytettiin vapaaehtoisia, henkisesti vakaita koehenkilöitä, joilla ei ollut aikaisempaa kokemusta hallusinogeenisten yhdisteiden käytöstä. Kaksi kuukautta kestäneessä kokeenjälkeisessä seurannassa koehenkilöt sekä heidän lähipiirinsä raportoivat hyvin myönteisistä muutoksista koehenkilöiden elämänasenteessa, käyttäytymisessä sekä mielialassa. Koehenkilöistä hieman yli kaksi kolmasosaa laski psilosybiinin tuottaman kokemuksen koko elämänsä viiden merkittävimmän kokemuksen joukkoon (Griffiths et al., 2006).

Psilosybiinin asema vastakulttuuriliikkeissä ei välttämättä ole niin ikoninen kuin LSD:llä, mutta lääketieteen ulkopuoliset motiivit sen käyttöön liittyvät yhtä lailla spirituaalisuuteen, taiteelliseen inspiraatioon tai itsensä kehittämiseen. Johtuen psilosybiinin luonnollisesta esiintymisestä lukuisissa sienilajeissa sen käyttökulttuuri on tuhansia vuosia vanha ja sitä on käytetty muun muassa shamanistisissa rituaaleissa (Pettigrew, 2011).

3.4 DMT

3.4.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia

DMT (N,N-dimetyylitryptamiini) on ihmiselimestössä endogeenisesti esiintyvä hallusinogeeninen indoliamiini, jota löytyy myös lukuisista kasvikunnan lajeista (McKenna, 2004). Se on muun muassa 5-HT_{2A}- ja 5-HT_{2C}-reseptoriagonisti (Smith et al., 1998).



DMT:n rakennekaava (Nichols, 2004)

Oraalisesti nautittu DMT hajoaa mahalaukussa ja maksassa ennen kuin se pääsee verenkiertoon, joten sen vaikutukset edellyttävät vaihtoehtoista nauttimistapaa (polttaminen, nuuskaaminen tai suonensisäinen) tai sen hajottamisesta vastaavan entsyymin, monoamiinioksidaasin (MAO) toiminnan estämistä. Yksi parhaisimmista ja parhaiten tunnetuista tavoista mahdollistaa oraalisesti nautitun DMT:n toiminta on ayahuascan nauttiminen. Ayahuasca on Etelä-Amerikan alkuasukkaiden kehittämä juoma, joka sisältää MAO-inhibiittoreina toimivia β-karboliineja sisältävää liaania (*Banisteriopsis caapi*) sekä DMT:tä (ja/tai muita psykoaktiivisia yhdisteitä) sisältäviä kasveja (McKenna, 2004).

Keskimääräiset käyttöannokset riippuvat annostelutavasta. Ayahuascan keskimääräiset DMT-annokset voivat vaihdella juoman väkevyyden perusteella, mutta keskimääräisen väkevyyden uskotaan olevan (lähteestä riippuen) välillä 24-60 mg / 100 ml. (Callaway et al., 1999) (McKenna, 2004). Intravenöösillä annoskoot vaihtelevat välillä 0,05 mg/kg (pieni annos) - 0,4 mg/kg (suuri annos) ja hallusinogeeninen vaikutuskynnys on n. 0,3 mg/kg. (Strassman et al., 1995)

Kuten useimmilla muillakin psykedeleeillä, myös DMT:n yliannostuksen annoskoko vaikuttaa olevan huomattavasti keskimääräistä annoskoko suurempi, eikä esim. ayahuascan käyttöä voida yhdistää dokumentoituihin yliannostuskuolemiin. DMT:n LD₅₀-arvoja koskeva aineisto on melko rajallista eikä luotettavasti ekstrapoloitavissa ihmisiin, mutta karkeiden arvioiden mukaan oraalisten annoskokojen täytyisi olla yli 20-kertaisia (toisenlaisten arviointikriteerien mukaan yli 40-50-kertaisia) suhteessa esimerkiksi rituaaleissa nautittuihin annoksiin tuottaakseen hengenvaarallisen myrkytystilan (Gable, R.S. 2007).

3.4.2 Käyttövaikutukset

DMT:n vaikutusaika riippuu annostelutavasta. Nuuskaamalla, suonensisäisesti tai polttamalla käytettynä DMT:n vaikutukset alkavat lähes välttömästi ja kestävät akuuteimmillaan 10 minuuttia ja jo puolen tunnin jälkeen vaikutus on käytännössä täysin hälventynyt. Oraalisesti nautittu DMT (yhdessä MAO-inhibiittoreiden kanssa) vaikuttaa hitaammin: vaikutukset alkavat 20 minuutin sisällä nauttimisesta, kestävät akuuteimmillaan n. 1-2 tuntia ja hälventyvät n. 4 tunnin kuluttua (Gable, R.S. 2007).

Rick Strassmanin toteuttamassa, v. 1995 julkaistussa HRS-asteikkoa käyttävässä tutkimuksessa tutkittiin DMT:n käyttövaikutuksia vapaaehtoisin koehenkilöihin erikokoisilla annoksilla. Vaikutukset vastaavat monilta osin muita hallusinogeenisiä 5-HT_{2A}-agonisteja – aistivääristymiä, muutoksia kognitiivisessa prosessoinnissa ja hyvinolontunnetta, mutta lisäksi myös ahdistuneisuutta ja pelontunnetta. Kokemuksen voimakkuutta luonnehdittiin aaltoilevaksi (Strassman et al., 1995).

3.4.3 Sovellukset

DMT:n lääketieteellistä ja psykiatrista potentiaalia on tutkittu rajoitetusti, mutta ayahuascan ominaisuuksista vähintäänkin osan voi liittää DMT:hen. Ayahuascaa käytetään nykypäivänäkin uskonnollisissa rituaaleissa varsinkin Etelä-Amerikassa ja kenties näkyvin uskonnollinen liike, joka pohjautuu ayahuascan käytölle, on kristillistä alkuperää oleva brasilialainen União do Vegetal (UDV). UDV:n menoissa käytetty ayahuascattee sisältää MAO-inhibiittoria sisältävää liaania (*Banisteriopsis caapi*) sekä DMT:tä sisältävän pensaan (*Psychotria viridis*) lehtiä, jolloin DMT:stä tulee oraalisesti nautittuna aktiivinen yhdiste. UDV:n jäsenet ovat kuvanneet liittymisensä jälkeen elämänasenteensa ja mielenlaatunsa parantuneen merkittävästi ja osa jäsenistä kertoi olleensa ennen liittymistään päihteiden väärinkäyttäjii, esimerkiksi alkoholisteja (Grob et al., 1996). Vaikka nämä kertomukset ovat anekdoottisia ja ne voidaan osaltaan selittää muun muassa uskonnollisen yhteisön vertaistuellalla, ne osoittavat, että DMT:n potentiaalia esimerkiksi psykoterapiassa ja alkoholismin hoidossa olisi aiheellista tutkia syvemmin, ottaen huomioon, että muutkin psykedeelit ovat tuottaneet lupaavia tuloksia näillä alueilla.

3.5 Meskaliini

3.5.1 Kemialliset ominaisuudet ja farmakologia

Meskaliini (3,4,5-trimetoksifenetyyliamiini) kuuluu fenyylialkyyliamiineihin, eli sen sitoutuminen 5-HT₂

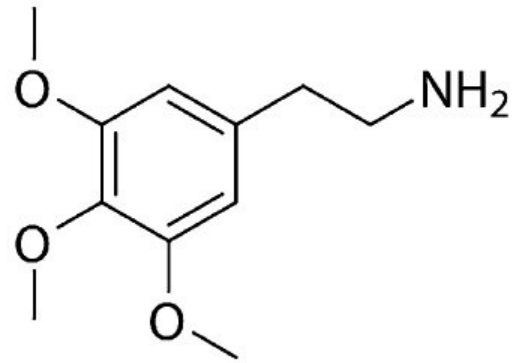
-reseptoreihin on spesifistä – meskaliinilla ei ole

merkittävää sitoutumisaffiniteettia esimerkiksi 5-HT_{1A}

-reseptoreihin, toisin kuin indoliamiineilla (Blaazer et al., 2008). Sitä esiintyy luonnollisesti peyotekaktuksissa (*Lophophora williamsii*) (Páleníček et al., 2008)

Suhteessa vaikuttaviin annoskokoihin meskaliini on muihin klassisiin psykedeeleihin verrattuna vähiten voimakas yhdiste: 0,5 g oraalisesti nautittu meskaliinisulfaattiannos tuottaa psykedeeleille tyypillisiä voimakkaita muutoksia tajunnantilassa, kun taas LSD:n keskimääräinen käyttöannos on satoja mikrogrammoja ja vaikuttava annoskoko alkaa n. 25 milligrammasta. Oraalisesti nautittuna vaikutus kestää n. 10-12 tuntia. (Nichols, 2004)

Nykyisen tutkimustiedon valossa meskaliini, kuten useimmat psykedeeleit, ei ole neurotoksinen. Tämä tutkielman aineistoa etsiessä ei medline-tietokannan hakukoneella löytynyt dokumentoituja meskaliiniyliannostustapauksia käyttettäessä termiä ”*mescaline overdose*” tai yhdistettyjä erillisiä hakutermejä ”*mescaline*” ja ”*overdose*”. Meskaliinin LD₅₀ intravenöösiannostuksella vaihtelee koe-eläinakohtaisesti, mutta vaikka lähtöarvona käytettäisiin matalinta saatua LD₅₀-arvoa, joka on 54 mg/kg (koiralla) (Hardman et al., 1973), voidaan turvallisesti todeta, että keskimääräiset meskaliinin käyttöannokset ovat käytännössä myrkyttömiä ja yhdisteen terapeuttinen ikkuna sisältää paljon liikkumavaraa.



*Meskaliinin rakennekaava
(Halberstadt & Geyer, 2011)*

3.5.2 Käyttövaikutukset

Leo Hermlen toteuttamassa, vuonna 1992 julkaistussa tutkimuksessa selvitettiin meskaliinin aikaansaamia psykologisia ja aineenvaihdunnallisia vaikutuksia. Kuten muitakin psykedeelejä, sitä voidaan neuropsykologisessa ja psykiatrisessa tutkimuksessa kuvata vanhakantaisesti psykotomimeettinä, jota voidaan soveltaa psykoosien tutkimukseen. OAV-

asteikolla meskaliinin OBN-pisteitys oli suhteessa matalampi kuin DED-pisteitys (Hermle et al., 1992).

Meskaliini on fenyylialkyyliamiini, joka ei aktivoi 5-HT_{1A}-reseptoreita, eikä siten vaikuta suorasti esimerkiksi keskiviivatumakkeiden toimintaan (Penington, 1996).

3.5.3 Sovellukset

Meskaliini on LSD:n ohella tutkituimpia tunnettuja psykedeelejä, mutta sen lääketieteellistä ja psykiatrista käyttöpotentiaalia koskevia kliinisiä tutkimuksia on saatavilla rajallisesti.

Koska meskaliinia esiintyy luonnollisesti peyotekaktuksissa, sillä on muun muassa amerikanintiaanien keskuudessa tuhansia vuosia vanha käyttökulttuuri. Yhdysvalloissa helluntaiherätysliikkeen ja NAC:n (*Native American Church*) harjoittamaan meskaliiniavusteiseen päihderiippuvuushoitoon liittyy lukuisia myönteisiä anekdotaalisia raportteja entisiltä päihteiden ongelmakäyttäjiltä (Garrity, 2000). Kuten ayahuascan kohdalla, myös nämä raportit ovat osaltaan selittävässä uskonnollisten järjestöjen sosiaalisella vertaistuella sekä muilla vastaavilla neurotieteiden ulkopuolisilla tekijöillä, mutta huomioitaessa päihderiippuvuuden psykedeelihoitoa koskevan muut tutkimukset, ei olisi yllätys, mikäli meskaliiniakin voitaisiin soveltaa tähän käyttötarkoitukseen (Mangini M.J. 1998) (Sessa, 2008).

4 – YHTEENVETO JA POHDINTA

5-HT_{2A} -agonisteista erityisesti hallusinogeenit edustavat laiminlyötyä lääketieteellistä ja psykiatrista potentiaalia. Esimerkiksi Griffithin ja Morenon vuonna 2006 julkaistujen tutkimusten löydökset osoittavat, että turvallisessa, kontrolloidussa käyttöympäristössä psilositybiini ja muut vastaavat psykedeelit voivat toimia psykoterapeuttisina työkaluina, parantaa elämänlaatua sekä hoitaa masennusta ja että niiden potentiaalia tulee tutkia enemmän. Myönteisistä tuloksista huolimatta tutkimuksen on pysyttävä kriittisenä: psykedeelien käyttöön liitettävää sensaationhakuisuutta tulee välttää, eikä pidä unohtaa, että muiden psykoaktiivisten yhdisteiden tavoin myös hallusinogeeniset yhdisteet voivat johtaa mielenterveysongelmiin ja muihin komplikaatioihin, erityisesti niille alttiilla yksilöillä tai heikkotasoisesti järjestetyissä koeolosuhteissa.

Tämän tutkielman rajallinen keskittyminen vain muutamaankin hallusinogeeniseen yhdisteeseen ei tarkoita, etteikö lukuisilla muillakin hallusinogeenillä (serotonergisillä tai muunlaisilla) olisi sovelluksia – esimerkiksi ibogaiini on näyttänyt lupaavia tuloksia päihdeihppuvaisuuden hoidossa ja MDMA:n (epäpuhtaassa katumuodossa tunnetaan ekstaasina) vaikutuksia ollaan tutkittu muun muassa traumaperäisen stressihäiriön (PTSD, engl. *post-traumatic stress disorder*) hoidossa (Sessa, 2008).

YK:n psykotrooppisia aineita koskevassa yleissopimuksessa tämän tutkielman käsittelemät yhdisteet ovat luokiteltu *luettelon I huumeiksi*. Luokittelun mukaan luettelon I huumeilla on korkea väärinkäyttöpotentiaali eikä yleisesti hyväksytyjä lääketieteellisiä sovelluksia. Ottaen huomioon psykedeelien käytännössä olemattoman riippuvuuspotentiaalın, erittäin matalan toksisuuden, Hortonin syndrooman hoidon kaltaiset neurologiset esimerkit sekä käytön myönteiset psykologiset vaikutukset, tämä luokittelu on tieteellisesti kyseenalainen ja todennäköisesti poliittisesti motivoitunut syistä, joita ei ole mahdollista lähteä käsittelemään luonnontieteellisessä katsausartikkelissa.

Takaiskuista huolimatta hallusinogeeniset yhdisteet näyttävät olevan tekemässä paluuta tieteelliseen tutkimukseen ja tieteellinen yhteisö on pitkään ollut myötämielinen niitä kohtaan. Julkaisua odottava, 2008-2011 toteutettu, Peter Gasserin johtama tutkimus LSD:n ja psilositybiinin vaikutuksista kuolemansairaiden potilaiden mielentilaan on ensimmäinen LSD:n vaikutuksia käsittelevä kliininen tutkimus yli 35 vuoteen. Sveitsissä joka toinen vuosi järjestettävän World Psychedelic Forum -tapahtuman ilmapiiriä on viime vuosina kuvailtu erittäin toiveikkaaksi tuoreemman ja objektiivisemmän tutkimuksen suhteen (Sessa, 2008).

5 – LÄHTEET

Barnes, N.M. & Sharp, T. 1999,

"A review of central 5-HT receptors and their function",

Neuropharmacology, vol. 38, no. 8, pp. 1083-1152.

Berg, K.A., Clarke, W.P., Chen, Y., Ebersole, B.J., McKay, R.D. & Maayani, S. 1994,

"5-Hydroxytryptamine type 2A receptors regulate cyclic AMP accumulation in a neuronal cell line by protein kinase C-dependent and calcium/calmodulin-dependent mechanisms.",

Molecular pharmacology, vol. 45, no. 5, pp. 826-836.

Blaazer, A., Smid, P. & Kruse, C. 2008,

"Structure-Activity Relationships of Phenylalkylamines as Agonist Ligands for 5-HT_{2A} Receptors",

ChemMedChem, vol. 3, no. 9, pp. 1299-1309.

Callaway, J.C., McKenna, D.J., Grob, C.S., Brito, G.S., Raymon, L.P., Poland, R.E., Andrade, E.N., Andrade, E.O. & Mash, D.C. 1999,

"Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans",

Journal of ethnopharmacology, vol. 65, no. 3, pp. 243-256.

Cohen, S. 1960,

"Lysergic acid diethylamide: side effects and complications.",

Journal of Nervous & Mental Disease, vol. 130, pp. 30-40.

Cullen, P.J. & Lockyer, P.J. 2002,

"Integration of calcium and Ras signalling",

Nature Reviews Molecular Cell Biology, vol. 3, no. 5, pp. 339-348.

Dean, B. 2003,

"The cortical serotonin_{2A} receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice",

Journal of neurochemistry, vol. 85, no. 1, pp. 1-13.

Eison, A.S. & Mullins, U.L. 1995,

"Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies",

Behavioural brain research, vol. 73, no. 1-2, pp. 177-181.

Espiard, M., Lecardeur, L., Abadie, P., Halbecq, I. & Dollfus, S. 2005,

"Hallucinogen persisting perception disorder after psilocybin consumption: a case study",

European Psychiatry, vol. 20, no. 5-6, pp. 458-460.

Fantegrossi, W.E., Woods, J.H. & Winger, G. 2004,
"Transient reinforcing effects of phenylisopropylamine and indolealkylamine hallucinogens in rhesus monkeys",
Behavioural pharmacology, vol. 15, no. 2, pp. 149-157.

Foskett, J.K., White, C., Cheung, K. & Mak, D.D. 2007,
"Inositol Trisphosphate Receptor Ca²⁺ Release Channels",
Physiological Reviews, vol. 87, no. 2, pp. 593-658.

Gable, R.S. 2007,
"Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids",
Addiction, vol. 102, no. 1, pp. 24-34.

Garrity, J.F. 2000,
"Jesus, Peyote, and the Holy People: Alcohol Abuse and the Ethos of Power in Navajo Healing",
Medical anthropology quarterly, vol. 14, no. 4, pp. 521-542.

Gerhardt, C.C. & van Heerikhuizen, H. 1997,
"Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors",
European journal of pharmacology, vol. 334, no. 1, pp. 1-23.

González-Maeso, J., Weisstaub, N.V., Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y.,
Zhou, Q., Sealfon, S.C. & Gingrich, J.A. 2007,
"Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior",
Neuron, vol. 53, no. 3, pp. 439-452.

González-Maeso, J., Yuen, T., Ebersole, B.J., Wurmbach, E., Lira, A., Zhou, M., Weisstaub, N., Hen, R.,
Gingrich, J.A. & Sealfon, S.C. 2003,
"Transcriptome Fingerprints Distinguish Hallucinogenic and Nonhallucinogenic 5-Hydroxytryptamine 2A
Receptor Agonist Effects in Mouse Somatosensory Cortex",
The Journal of Neuroscience, vol. 23, no. 26, pp. 8836-8843.

Griffiths, R. R., Richards W. A., McCann, U., & Jesse, R. 2006,
"Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and
spiritual significance",
Psychopharmacology, vol. 187, no. 3, pp. 268-283

Grob, C.S., Danforth, A.L., Chopra, G.S., Hagerty, M., McKay, C.R., Halberstadt, A.L. & Greer, G.R. 2011,
"Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer.",
Archives of General Psychiatry, vol. 68, no. 1, pp. 71-78.

Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J. & Boone, K.B. 1996, "Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil.", *Journal of Nervous & Mental Disease*, vol. 184, no. 2, pp. 86-94.

Guzowski, J.F., Lyford, G.L., Stevenson, G.D., Houston, F.P., McGaugh, J.L., Worley, P.F. & Barnes, C.A. 2000, "Inhibition of Activity-Dependent Arc Protein Expression in the Rat Hippocampus Impairs the Maintenance of Long-Term Potentiation and the Consolidation of Long-Term Memory", *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 11, pp. 3993-4001.

Halberstadt, A.L. & Geyer, M.A. 2011, "Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens", *Neuropharmacology*, vol. 61, no. 3, pp. 364-381.

Hall, H., Farde, L., Halldin, C., Lundkvist, C. & Sedvall, G. 2000, "Autoradiographic localization of 5-HT_{2A} receptors in the human brain using [3H]M100907 and [11C]M100907", *Synapse*, vol. 38, no. 4, pp. 421-431.

Hannon, J. & Hoyer, D. 2008, "Molecular biology of 5-HT receptors", *Behavioural brain research*, vol. 195, no. 1, pp. 198-213.

Hermle, L., Funfgeld, M., Oepen, G., Botsch, H., Borchardt, D., Gouzoulis, E., Fehrenbach, R.A. & Spitzer, M. 1992, "Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research.", *Biological psychiatry*, vol. 32, no. 11, pp. 976-991.

Jean-Pierre, H. 2003, "The human raphe nuclei and the serotonergic system", *Journal of chemical neuroanatomy*, vol. 26, no. 4, pp. 331-343.

Klock J.C., Boerner U., Becker C.E. 1973, "Coma, hyperthermia and bleeding associated with massive LSD overdose-A report of eight cases. The Western Journal of Medicine, vol. 120, pp. 183-188.

- Krebs, T.S. & Johansen, P.Ø. 2012,
"Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials",
Journal of Psychopharmacology, (Published online before print March 8, 2012)
- Kurrasch-Orbaugh, D.M., Watts, V.J., Barker, E.L. & Nichols, D.E. 2003,
"Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor-Coupled Phospholipase C and Phospholipase A₂ Signaling Pathways Have Different Receptor Reserves",
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 304, no. 1, pp. 229-237.
- Mangini M.J. 1998
"Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research"
Psychoactive Drugs, Vol. 30, no. 4, pp. 381-418.
- Marona-Lewicka, D., Chemel, B. & Nichols, D. 2009,
"Dopamine D₄ receptor involvement in the discriminative stimulus effects in rats of LSD, but not the phenethylamine hallucinogen DOI",
Psychopharmacology, 2009, 203, 2, 265-277
- McKenna, D.J. 2004,
"Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges",
Pharmacology & therapeutics, vol. 102, no. 2, pp. 111-129.
- Moreno, F.A., Wiegand, C.B., Taitano, E.K. & Delgado, P.L. 2006,
"Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder.",
Journal of Clinical Psychiatry, vol. 67, no. 11, pp. 1735-1740.
- Nichols, C.D. & Sanders-Bush, E. 2002,
"A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain.",
Neuropsychopharmacology, vol. 26, no. 5, pp. 634-642.
- Nichols, D.E. 2004,
"Hallucinogens",
Pharmacology & therapeutics, vol. 101, no. 2, pp. 131-181.
- Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich, H.M. & Hintzen, A. 2008,
"The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review",
CNS Neuroscience & Therapeutics, vol. 14, no. 4, pp. 295-314.

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U. & Emrich, H.M. 2002,
"The pharmacology of psilocybin",
Addiction Biology, vol. 7, no. 4, pp. 357-364.

Penington, N.J. 1996,
"Actions of methoxylated amphetamine hallucinogen on serotonergic neurons of the brain",
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, vol. 20, no. 6, pp. 951-965.

Pettigrew, J. 2011,
"Iconography in Bradshaw rock art: breaking the circularity",
Clinical and Experimental Optometry, vol. 94, no. 5, pp. 403-417.

Pieri, L., Keller, H.H., Burkard, W., Da Prada, M. 1978,
"Effects of lisuride and LSD on cerebral monoamine systems and hallucinosis",
Nature, vol 272, 278-280

Pudovkina, O.L., Cremers, T.I.F.H. & Westerink, B.H.C. 2002,
"The interaction between the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus studied with dual-probe microdialysis",
European journal of pharmacology, vol. 445, no. 1–2, pp. 37-42.

Purves, D. et al., 2004
"Neuroscience – Third Edition"

Páleníček, T., Balíková, M., Bubeníková-Valešová, V. & Horáček, J. 2008,
Mescaline effects on rat behavior and its time profile in serum and brain tissue after a single subcutaneous dose,
Psychopharmacology, vol 196:51–62.

Rapoport, S.I. 2008,
"Arachidonic Acid and the Brain",
The Journal of nutrition, vol. 138, no. 12, pp. 2515-2520.

Raymond, J.R., Mukhin, Y.V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T.W., Grewal, J.S. & Garnovskaya, M.N. 2001,
"Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction",
Pharmacology & therapeutics, vol. 92, no. 2–3, pp. 179-212.

Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Strassman, R.J. & Barbanoj, M.J. 2001,
"Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale.",
Drug & Alcohol Dependence, vol. 62, no. 3, pp. 215-223.

- Sessa, B.S.J. 2008,
 "Are psychedelic drug treatments seeing a comeback in psychiatry?",
Progress in neurology and psychiatry, vol. 12, no. 8, pp. 5-10.
- Sewell, R.A., Halpern, J.H. & Pope, H.G. 2006,
 "Response of cluster headache to psilocybin and LSD",
Neurology, vol. 66, no. 12, pp. 1920-1922.
- Shi, J., Zemaitaitis, B. & Muma, N.A. 2007,
 "Phosphorylation of Gα11 Protein Contributes to Agonist-Induced Desensitization of 5-HT2A Receptor Signaling", *Molecular pharmacology*, vol. 71, no. 1, pp. 303-313.
- Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., et al., editors., 1999
 Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition.
 Philadelphia: Lippincott-Raven;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28150/>
- Smith, R.L., Canton, H., Barrett, R.J. & Sanders-Bush, E. 1998,
 "Agonist Properties of N,N-Dimethyltryptamine at Serotonin 5-HT2A and 5-HT2C Receptors",
Pharmacology Biochemistry and Behavior, vol. 61, no. 3, pp. 323-330.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H., Kellner, R., Breier, A.C. & Talbott, J.A.E. 1995,
 "Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale",
Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health, vol. 1995, no. 10, pp. 451-452.
- Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F.X. 2010,
 "Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV)"
Public Library of Science, 5(8): e12412
- Turner, J.H. & Raymond, J.R. 2005,
 "Interaction of Calmodulin with the Serotonin 5-Hydroxytryptamine2A Receptor",
Journal of Biological Chemistry, vol. 280, no. 35, pp. 30741-30750.
- Vollenweider, F.X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M.F.I., Babler, A., Vogel, H. & Hell, D. 1998,
 "Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action",
Neuroreport, vol. 9, no. 17, pp. 3897-3902.

Vollenweider, F.X., Vontobel, P., Hell, D. & Leenders, K.L. 1999,
"5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man--a PET study
with [¹¹C]raclopride.",
Neuropsychopharmacology, vol. 20, no. 5, pp. 424-433.

VanElzakker, M., Fevurly, R.D., Breindel, T. & Spencer, R.L. 2008,
"Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the
hippocampal formation and the perirhinal cortex.",
Learning & Memory, vol. 15, no. 12, pp. 899-908.

Williams, G.V., Rao, S.G. & Goldman-Rakic, P.S. 2002,
"The Physiological Role of 5-HT_{2A} Receptors in Working Memory",
The Journal of Neuroscience, vol. 22, no. 7, pp. 2843-2854.

"Thirty Years Of America's Drug War – a Chronology" n.d, (käyty 20.3.2012)
<<http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/drugs/cron/>>

"Our mission" n.d, (käyty 20.3.2012)
<<http://www.maps.org/about/mission/>>