



HELSINGIN YLIOPISTO

Psykedeelien vaikutukset kognitiiviseen joustavuuteen

Emmi Posio

Kandidaatintutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Helsinki, joulukuu 2022

Ohjaaja: Markus Jokela

Tiedekunta: Lääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Psykologian kandi- ja maisteriohjelma

Tekijä: Emmi Posio

Työn nimi: Psykedeelien vaikutukset kognitiiviseen joustavuuteen

Työn laji: Kandidaatintutkielma

Kuukausi ja vuosi: 12/2022

Sivumäärä: 20

Avainsanat: psykedeelit, psykedeeliavusteinen terapia, kognitiivinen joustavuus, toiminnanohjaus

Ohjaaja: Markus Jokela

Tiivistelmä:

Tavoitteet. Psykedeelit ovat siirtymässä viihdekäytöstä mielenterveyden hoitokeinoksi. Psykedeeliavusteista terapiaa on tutkittu monen eri mielenterveyden häiriön hoitamisessa, kuten masennuksessa, ahdistuneisuudessa ja PTSD:ssä. Psykedeelien vaikutusmekanismeista ei vielä tiedetä tarpeeksi, mutta yhdeksi vaikuttavaksi tekijäksi on ehdotettu kognitiivisen joustavuuden lisääntymistä. Tässä katsauksessa tarkastellaan psykedeelien vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen sekä akuutisti että psykedeelisen kokemuksen jälkeen, ja pohditaan kognitiivisen joustavuuden merkitystä psykedeeliavusteisessa terapiassa.

Menetelmät. Katsauksessa esitellään viisi (5) tutkimusta vuosilta 2018–2022 psykedeelien ja kognitiivisen joustavuuden välisistä yhteyksistä, joista yksi (1) on toteutettu kliinisellä populaatiolla. Tutkimukset haettiin Google Scholar-, Scopus- ja Pubmed-tietokannoista hakusanoilla ”flexibility”, ”cognitive flexib” AND ”psychedelic”, ”mdma”, ”lsd”, ”ayahuasca”, ”psilocybin”.

Tulokset ja johtopäätökset. Tutkimustulokset psykedeelien vaikutuksista kognitiiviseen joustavuuteen ovat ristiriitaisia erityisesti akuuttien vaikutusten osalta, mutta pidemmän aikavälin tulokset ovat yhteneväisempiä, että kognitiivinen joustavuus lisääntyy sekä viikon että kuukauden jälkeen psykedeelisestä kokemuksesta. Tutkimukset ovat kuitenkin alustavia, joten luotettavia johtopäätöksiä on vielä vaikeaa tehdä. Psykedeelien positiiviset vaikutukset mielenterveyteen voivat osaltaan selittyä suoraan kognitiivisen joustavuuden lisääntymisellä, mutta kognitiivinen joustavuus saattaa olla myös psykedeelien vaikutuksia välittävänä tekijänä psykedeeliavusteisessa terapiassa.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Psykedeelit ja psykedeeliavusteinen terapia	2
2.1	Psykedeelien määrittely	2
2.2	Psykedeelien käyttö terapiassa	3
3	Psykedeelien vaikutukset psyykkisiin toimintoihin	4
4	Kognitiivinen joustavuus	5
4.1	Psykologiset mittausmenetelmät	6
5	Kognitiivinen joustavuus ja mielenterveys	7
6	Psykedeelien vaikutus kognitiiviseen joustavuuteen	9
6.1	Tutkimukset ei-kliinisellä populaatiolla	9
6.2	Tutkimus masennusta sairastavilla koehenkilöillä	10
6.3	Tutkimustulosten tarkastelu	11
7	Pohdinta	12
7.1	Kognitiivinen joustavuus ja psykedeelit hermostollisella tasolla	12
7.1.1	5-HT _{2A} -reseptori	12
7.1.2	REBUS-malli	12
7.1.3	Toiminnanohjauksen keskeiset hermoverkot	14
7.2	Kliiniset vaikutukset	15
7.3	Lopuksi	16
8	Lähteet	17

1 Johdanto

Psykedeelien käyttö on siirtymässä viihdekäytöstä mielenterveyden hoitokeinoksi. Tällä hetkellä mielenterveyden häiriöitä hoidetaan useimmiten lääkkeillä, psykoterapialla sekä näiden yhdistelmällä, joista viimeiseksi mainittu on havaittu tehokkaimmaksi hoitomuodoksi (Lönnqvist ym., 2017). Tällä hetkellä yleisimmät mielenterveyden häiriöt ovat masennus ja ahdistuneisuushäiriöt (Lönnqvist ym., 2017). Käytössä olevat mielialalääkkeet eivät tehoa noin 10–30 % masennuksesta kärsiville ja 67 % niistä, joille tehoa, ei kuitenkaan saavuta remissiota (Fakhoury, 2016). Psykedeelien käyttöä terapiassa on tutkittu etenkin hoitoresistenttien ja kroonistuneiden häiriöiden hoitamisessa.

Koska psykedeelit ovat alustavien tutkimusten perusteella tehonneet moniin eri mielenterveyden häiriöihin, on alettu pohtimaan niiden transdiagnostisia vaikutusmekanismeja. Yhdeksi vaikutusmekanismiksi on ehdotettu kognitiivisen joustavuuden lisääntymistä (van Elk & Yaden, 2022), jolla tarkoitetaan kykyä sopeuttaa ajattelua ja käyttäytymistä muuttuviin olosuhteisiin ja siten pystyvyyttä toimia tavoiteorientoituneesti. Kognitiivinen joustavuus nähdään toiminnanohjauksen ominaisuutena. Monissa mielenterveyden häiriöissä on ominaista kognitiivisten toimintojen heikkeneminen, erityisesti voimakas kognitiivinen jäykkyys, joka vaikeuttaa sopeutumista ympäristöön ja sen muutoksiin (Stange ym., 2017; Uddin, 2021).

Tutkimuksia psykedeelien vaikutuksista kognitioon on tehty sekä kemiallisella, hermostollisella että psykologisella tasolla. Psykedeelien on havaittu akuutisti heikentävän ihmisen kognitiota vaikeuttaen esimerkiksi toiminnanohjauksen ja muistin toimintaa. Psykedeelien pitkäaikaisia vaikutuksia kognitioon on tutkittu vielä varsin vähän, mutta alustava tutkimusnäyttö tukee havaintoja, että psykedeeleillä olisi kognitiota ja laajemmin ihmisen hyvinvointia tukeva vaikutus.

Psykedeelien on ajateltu lisäävän ihmisen hyvinvointia sekä suoraan kognitiivisen joustavuuden lisääntymisen kautta että välittävänä tekijänä psykoterapiassa. Psykoterapiassa keskeistä on lisätä asiakkaan joustavuutta suhteessa itseen ja ympäristöön, mutta toisaalta uusien ajattelu- ja käyttäytymismallien sisäistäminen

edellyttää joustavuutta asiakkaalta. Parempi tietämys psykedeelien vaikutusmekanismeista auttaisi kehittämään psykedeeliavusteista terapiaa tehokkaammaksi, ja mahdollisesti lisäisi tietämystä mielenterveyden häiriöiden juurisyyistä ja perinteisessä psykoterapiassa vaikuttavista tekijöistä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen psykedeelien vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen erotellen sen akuutit ja post-akuutit vaikutukset toisistaan. Akuuteilla vaikutuksilla tarkoitetaan psykedeelisen kokemuksen aikana ilmeneviä, ja post-akuuteilla sen jälkeen ilmeneviä vaikutuksia. Sen lisäksi pohdin, mikä rooli kognitiivisella joustavuudella on psykedeeliavusteisessa terapiassa.

2 Psykedeelit ja psykedeeliavusteinen terapia

2.1 Psykedeelien määrittely

Psykedeelit ovat keskushermostoon vaikuttavia psykoaktiivisia aineita, jotka aiheuttavat hetkellisiä, mutta voimakkaita laajoja muutoksia tietoisuudessa, havaitsemisessa ja mielialassa (Nichols, 2016). Niin kutsuttuja klassisia psykedeelejä ovat psilosybiini, meskaliini, dimetyylitryptamiini (DMT) sekä lysergihapon dietyyliamidi (LSD) (Nichols, 2004). Näiden lisäksi psykedeeliksi voidaan kutsua muun muassa MDMA:ta (metyleenidioksimetamfetamiini) ja ketamiinia, joilla on samanlaisia psykologisia vaikutuksia, mutta eroavat farmakologisilta mekanismeiltaan klassisista psykedeeleistä (van Elk & Yaden, 2022). Tässä katsauksessa psykedeeleistä puhuttaessa tarkoitan kaikkia siihen kategoriaan luettavia aineita, elleen toisin tarkenna.

Klassiset psykedeelit vaikuttavat aivojen serotonergiseen järjestelmään stimuloiden erityisesti serotoniinireseptorin alatyyppejä 5-HT_{2A}, jonka on havaittu olevan tärkeässä roolissa monissa kognitiivisissa prosesseissa, kuten työmuistissa, oppimisessa ja toiminnanohjauksessa (Nichols, 2004). Klassiset psykedeelit ovat 5-HT_{2A}-serotoniinireseptorin agonisteja, eli ne matkivat kehon sisäisesti valmistamaa serotoniinia sitoutuen serotoniinireseptoreihin ja aktivoivat niitä. Tämä aktivointi saa aikaan psykedeelien aiheuttamat voimakkaat kokemukset tietoisuudessa, kognitiivisissa prosesseissa ja tunne-elämässä (Nichols, 2004). Psykedeelit ovat

fysiologisesti turvallisia aineita eivätkä näytä tutkimusten perusteella aiheuttavan riippuvuutta (Nichols, 2016).

2.2 Psykedeelien käyttö terapiassa

Psykedeelien käyttöä on tutkittu terapiakäytössä ja kliinisessä kontekstissa 1950-luvulta lähtien. Psykedeelien käytöstä terapiassa on muotoutunut kaksi pääsuuntausta, psykolyttinen ja psykedeelinen terapia, joista ensimmäisessä asiakkaalle annetaan psykedeelistä ainetta pieniä tai kohtalaisia annostuksia useampia kertoja, ja terapiaote on psykoanalyttinen (Reiff ym., 2020). Psykedeelisessä terapiassa puolestaan annetaan yksi tai muutama suuri annostus psykedeelistä ainetta ja tavoitteena on saada aikaan voimakas transsendenti, eli käsityskyvyn ylittävä kokemus, jota käydään läpi integraatiotapaamisissa kokemuksen jälkeen. Nykyisin puhutaan näitä lähestymistapoja yhdistelevästä psykedeeliavusteisesta terapiasta, johon kuuluu tyypillisesti alku- ja valmistelutapaamisia, yhdestä kolmeen kohtalaisen tai suuren määrän psykedeelisen aineen annostussessiota ja lopuksi integraatiotapaamiset (Reiff ym., 2020). Valmistelutapaamisten tavoitteena on muodostaa luotettava terapiasuhte, kartoittaa asiakkaan elämäntilannetta sekä asettaa toiveet ja tavoitteet psykedeelikokemukselle. Annostussessioiden aikana asiakas syventyy kokemukseensa tyypillisesti sängyllä maaten silmät peitettyinä ja kuunnellen psykedeeliseen kokemukseen soveltuvaa musiikkia. Ammattilaisia on kaksi ja he ovat läsnä koko annostussession ajan luoden turvaa asiakkaalle. Integraatiotapaamisilla kokemusta ja siitä heränneitä tunteita ja ajatuksia käydään läpi ja pyritään yhdistelemään koettua asiakkaan elämään laajemmin.

1990-luvulta alkaen psykedeelien kliiniset tutkimukset ovat lisääntyneet merkittävästi. Psykedeelisten aineiden vaikutuksia on tutkittu monien eri psykiatristen häiriöiden, kuten masennuksen, päihderiippuvuuden, posttraumaattisen stressioireyhtymän (engl. post-traumatic stress disorder; PTSD), ahdistuneisuuden, syömishäiriön ja pakko-oireisen häiriön hoitamisessa (Reiff ym., 2020). Tämän hetken lupaavimmat tutkimustulokset on saatu MDMA-avusteisen terapian vaikuttavuudesta PTSD:hen, sekä psilosybiiniavusteisen terapian vaikuttavuudesta masennukseen ja syöpään liittyvään ahdistukseen (Reiff ym., 2020).

Reiffin ja kumppaneiden (2020) katsausartikkelin jälkeen MDMA:n käyttämistä apuna PTSD:n terapeutisessa hoidossa on tutkittu jo enemmän: kolmannen vaiheen kliinisen tutkimuksen tavoitteena on selvittää lääkeaineen vaikuttavuus ja mahdolliset haittavaikutukset. Mitchellin ja kumppaneiden (Mitchell ym., 2021) satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja lumekontrolloidun kolmannen vaiheen kliinisen tutkimuksen koeryhmästä (n=42) 67 % ei enää täyttänyt PTSD:n kriteereitä tutkimusjakson lopussa, kun kontrolliryhmässä (n=37) vastaava osuus oli 32 %. Tuoreessa Goodwinin ja kumppaneiden (2022) toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa hoitoresistentistä masennuksesta kärsiville (yht. n=233) annettiin yksi psilosybiiniannostus; 25 mg, 10 mg tai 1 mg (kontrolliryhmä), yhdessä psykologisen tuen kanssa. Kolme viikkoa annostuksen jälkeen mitattuna masennusoireet vähenivät tilastollisesti merkitsevästi 25 mg:n annostuksen saaneessa koeryhmässä, mutta ei 10 mg:n koeryhmässä, verrattuna kontrolliryhmään.

3 Psykedeelien vaikutukset psyykkisiin toimintoihin

Alustavien tutkimusten perusteella psykedeelillä näyttäisi olevan kliinistä hyötyä monien eri psykiatristen häiriöiden hoidossa. Psykedeelien vaikutusmekanismeista ei kuitenkaan ole vielä tarkkaa käsitystä, mutta tutkimus etenee vauhdilla. Psykedeelien terapeuttisia vaikutuksia on tutkittu niin biokemiallisella, hermostollisella kuin psykologisella tasolla (van Elk & Yaden, 2022).

Psykedeelien vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin ovat moninaisia. Psykedeelit saavat aikaan muuntuneen tietoisuuden tilan, joka usein sisältää mystisyyden kokemusta, syvän kunnioituksen ja ihmetyksen kokemista, minän hälvenemistä ja voimakkaampaa tunteiden kokemista (van Elk & Yaden, 2022). Psykedeelit lisäävät myös empatiaa, yhteyden tunnetta muihin ihmisiin ja ympäristöön, ja voivat saada aikaan muutoksia uskomuksissa ja maailmankatsomuksessa (van Elk & Yaden, 2022). Erityisesti psykologisten vaikutusten kohdalla on tärkeää erottaa niiden akuutit ja post-akuutit vaikutukset: psykedeelikokemuksen aikana ihminen voi kokea esimerkiksi negatiivisia tunteita ja ahdistuneisuutta, mutta jälkeenpäin kokemuksella voi olla pitkäaikaisia positiivisia vaikutuksia hyvinvointiin (van Elk & Yaden, 2022).

Psykedeelien vaikutukset etenkin kognitioon, kuten työmuistiin ja toiminnanohjaukseen, ovat usein akuutisti sitä heikentäviä (Pokorny ym., 2020), mutta alustavat tutkimukset osoittavat, että psykedeelleillä voi olla potentiaalia parantaa kognitiivisia toimintoja lisäten muun muassa mindfulnessin kokemusta (van Elk & Yaden, 2022). Mindfulnessilla tarkoitetaan kykyä olla tietoisesti ja hyväksyvästi läsnä sekä itseä että ympäristöä kohtaan (Yousefi Afrashteh & Hasani, 2022). Läsnäolon kokemuksen lisäksi psykedeelien on ajateltu lisäävän psykologista ja kognitiivista joustavuutta, joiden kautta esimerkiksi tarkkaavaisuus, luovuus ja kognitiivinen kontrolli paranee (van Elk & Yaden, 2022).

Koska psykedeelleillä näyttäisi olevan hyötyä monien eri psykiatristen häiriöiden hoidossa, kognitiivisen ja psykologisen joustavuuden lisääntymistä on ehdotettu yhdeksi psykedeelien transdiagnostiseksi vaikutusmekanismiksi. Psykologista ja kognitiivista joustavuutta on käytetty toisinaan päällekkäisinä termeinä ja niiden ajatellaankin olevan linkittyneinä toisiinsa (Howlett ym., 2021). Psykologisen joustavuuden käsite on peräisin hyväksymis- ja omistautumisterapian viitekehyksestä, jolla tarkoitetaan kykyä olla läsnä kussakin hetkessä ja toimia arvojen mukaisella tavalla myös muuttuvassa ympäristössä (Howlett ym., 2021). Kognitiivisen joustavuuden on ajateltu olevan psykologisen joustavuuden alakomponentti, mutta ei kuitenkaan sitä edellyttävä ominaisuus (Howlett ym., 2021). Tässä katsauksessa erottelen kognitiivisen joustavuuden omaksi osa-alueekseen, sillä käsitteiden välillä on havaittavissa erillisiä ominaisuuksia ja ilmiöitä mitataan eri mittareilla. Lisäksi kognitiivisesta joustavuudesta on kirjallisuushakuni perusteella tehty enemmän kokeellisia psykedeelitutkimuksia.

4 Kognitiivinen joustavuus

Kognitiiviselle joustavuudelle ei ole yhtä selkeää tai yksimielistä määritelmää. Yleisesti kognitiivisella joustavuudella tarkoitetaan kykyä sopeuttaa ajattelua ja käyttäytymistä muuttuvaan ympäristöön edesauttaen tavoiteorientoitunutta toimintaa (Uddin, 2021). Kognitiivinen joustavuus nähdään toiminnanohjauksen ominaisuutena, joka sisältää kolme erillistä, mutta toisiinsa yhteydessä olevaa muuttujaa: tarkkaavaisuuden siirtäminen (engl. mental set-shifting), informaation päivittäminen ja sen hallinnointi työmuistissa (engl. updating) sekä epäoleellisten

ärsykkeiden estäminen (engl. inhibition) (Uddin, 2021). Kognitiivinen joustavuus kehittyy koko lapsuuden ja nuoruuden, ja on korkeimmillaan 20–30-ikävuosien välillä, jonka jälkeen kognitiivinen joustavuus heikkenee ihmisen ikääntyessä (Uddin, 2021).

Kognitiivisella joustavuudella on tärkeä rooli luovuudessa. Luovuus määritellään kyvyksi tuottaa ideoita, ratkaisuja tai lopputulemia, jotka ovat sekä uusia että tilanteeseen sopivia (Prochazkova ym., 2018). Luovuudesta tyypillisesti erotetaan kaksi alatyyppeä; divergentti ja konvergentti ajattelu, joista erityisesti ensimmäiseksi mainittu nojaa paljon kognitiiviseen joustavuuteen (Howlett ym., 2021). Divergentillä ajattelulla tarkoitetaan kykyä keksiä mahdollisimman monipuolisesti ratkaisuja ja ideoita, kun tehtävänanto ei ole tarkkarajainen. Konvergentti ajattelu puolestaan viittaa kykyyn keksiä ja arvioida yksittäinen idea, joka sopii parhaiten tarkemmin rajattuun tehtävään tai tilanteeseen (Prochazkova ym., 2018). Kognitiivisella joustavuudella ja luovuudella näyttäisi alustavien tutkimusten perusteella olevan päällekkäistä neuraalista perustaa frontoparietaalisilla alueilla ja pihtipoimun etuosassa (Uddin, 2021).

4.1 Psykologiset mittausmenetelmät

Koska kognitiivisen joustavuuden määritelmä ei ole kovin tarkkarajainen ja se määritellään eri kirjallisuuksissa hieman eri tavoin, myös sitä mittaavia neuropsykologisia testejä ja itsearviointikyselyitä on kehitetty monia erilaisia. Howlettin ja kumppaneiden (2021) meta-analyysissä havaittiin, että kognitiivista joustavuutta oli mitattu kolmellatoista erilaisella neuropsykologisella testillä ja kahdeksalla itsearviointimittarilla.

Yksi käytetyimmistä kognitiivista joustavuutta mittaavista neuropsykologisista testeistä on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Uddin, 2021; Howlett, ym., 2021). Testissä koehenkilö saa tehtäväkseen lajitella kortteja kolmen eri ärsykeparametrin (väri, muoto ja kuvioiden määrä) välillä sen mukaan, mitä palautetta koehenkilö saa milloinkin testin pitäjältä. Koehenkilön oppiessa säännön testin pitäjä muuttaa sääntöä kertomatta siitä koehenkilölle, jolloin tämän tulee päätellä uusi sääntö saamansa palautteen perusteella. Testillä mitataan yksilön kykyä

päätellä sääntöjä, ylläpitää tarkkaavaisuutta abstrakteihin kategorioihin, vaihtaa tarkkaavaisuutta ja sopeuttaa käyttäytymistä muuttuviin ohjeisiin. On havaittu, että alle nelivuotiaat lapset sekä yksilöt, joilla on etuotsalohkon vaurio, ovat taipuvaisia pidättäytymään ensimmäiseksi opitussa säännössä, ja heillä on vaikeuksia vaihtaa joustavasti uusiin sääntöihin (Uddin, 2021).

Lisäksi kognitiivista joustavuutta on mitattu WCST-testiin perustuvalla the Penn Condition Exclusion -testillä (PCET), jossa koehenkilön tulee päätellä, mikä yksi neljästä objektista ei kuulu joukkoon kokeen pitäjän antaman palautteen perusteella (Van Elk & Yaden, 2022). Stroop-testillä puolestaan mitataan yksilön kykyä inhibitioon eli estämiskontrolliin testaamalla, kuinka hyvin koehenkilö pystyy nimeämään tietyllä värillä kirjoitetun sanan värin, kun sanan merkitys on jokin toinen väri (Rastelli ym., 2022). Kykyä vaihtaa ajattelua eri semanttisten kategorioiden välillä on tutkittu Alternative Uses Task-testillä (AUT), jossa koehenkilön tulee keksiä mahdollisimman monta funktiota tietylle objektille (Rastelli ym., 2022). AUT-testiä käytetään myös luovuuden tutkimisessa, juuri divergentin ajattelun mittaamisessa (Mason ym., 2021; Prochazkova ym., 2018). Konvergentin ajattelun mittaamisessa puolestaan on käytetty Picture Concept Task-testiä (PCT), jossa koehenkilön tulee päätellä, mikä yhdistävä tekijä näytettävien kuvien välillä on (Mason ym., 2021; Prochazkova ym., 2018).

Kognitiivista joustavuutta mitataan myös itsearviointimittareilla, joista Cognitive Flexibility Scale, CFS (Martin & Rubin, 1995) ja Cognitive Flexibility Inventory, CFI (Dennis & Vander Wal, 2010) ovat käytetyimpiä (Howlett ym., 2021). CFS-kyselyssä kognitiivista joustavuutta mitataan kommunikaatiokykyjen perusteella ja CFI-kyselyllä pyritään mittaamaan kykyä havaita vaihtoehtoisia ratkaisuja haastavissa tilanteissa sekä kykyä kokea haastavat tilanteet hallittavina. Itsearviointimittarit pisteytetään Likert-asteikolla siten, että suurempi pistemäärä indikoi parempaa kognitiivista joustavuutta.

5 Kognitiivinen joustavuus ja mielenterveys

Kognitiivisen joustavuuden on havaittu vaikuttavan ihmisen hyvinvointiin monella tavalla. 12-18-vuotiailla (n = 475) tehdyssä poikittaistutkimuksessa CFI-

itsearviointikyselyllä mitattuna kognitiivisen joustavuuden havaittiin olevan sekä suoraan yhteydessä että mindfulnessia välittävänä tekijänä parempaan psyykkiseen hyvinvointiin (Yousefi Afrashteh & Hasani, 2022). Kognitiivisesti joustava yksilö kykenee mukauttamaan ajatteluaan ja käyttäytymistään ympäristön muutoksiin, ja siten pystyy saavuttamaan tavoitteita ja haluttuja lopputulemia muutoksista huolimatta (Stange ym., 2017). Kognitiivinen joustavuus lisää resilienssiä eli yksilön pystyvyyttä selvitä kuormittavista tilanteista (Stange ym., 2017). Kognitiivisesti joustamattomammalla yksilöllä voi puolestaan olla kapeampi määrä vaihtoehtoja toimia tietyissä tilanteissa ja haasteellista tunnistaa, milloin sen hetkiset toimintastrategiat eivät olekaan enää tavoitetta palvelevia (Stange ym., 2017). Lisäksi kognitiivinen joustamattomuus voi ilmetä haluttomuutena tai kyvyttömyytenä muokata käyttäytymistä ja ajattelua ympäristön muuttuessa. Kognitiivinen joustamattomuus voi siis estää tai vaikeuttaa haasteista selviytymistä ja siten heikentää mahdollisuuksia saavuttaa tavoitteita, millä puolestaan on vaikutusta yksilön hyvinvointiin ja merkityksellisyyden tunteeseen.

Kognitiivisen joustavuuden on havaittu olevan heikentynyt monissa psykiatrisissa, neurologisissa ja neurokehityksellisissä häiriöissä. Esimerkiksi skitsofreniassa, Alzheimerin sekä Parkinsonin taudissa yleistä on laaja kognitiivinen jäykkyys (Uddin, 2021). Autismikirjon häiriöön ja pakko-oireiseen häiriöön puolestaan liittyvät rajoittuneet ja toistuvat käyttäytymis- ja ajatustavat (Uddin, 2021). Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön (ADHD) liittyy haasteita keskittymisessä ja tarkkaavaisuuden ylläpitämisessä (Uddin, 2021). Masennuksessa ja ahdistuneisuudessa puolestaan ominaista ovat kehämäiset negatiiviset ajatusmallit (Uddin, 2021). Myös PTSD:n oireiden voimakkuutta on havaittu ennustavan kognitiivisen joustavuuden määrä pian traumaattisen tapahtuman jälkeen mitattaessa (Ben-Zion ym., 2018). Lisäksi syömishäiriöiden kohdalla kognitiivisen joustavuuden on havaittu heikentyneen (Howlett ym., 2021).

Tällä hetkellä suosituimpien ja tutkituimpien psykoterapiamenetelmien, kognitiivisen käyttäytymisterapian sekä hyväksymis- ja omistautumisterapian, perimmäisenä tavoitteena on lisätä asiakkaan kognition joustavuutta. Tarkoituksena on lisätä asiakkaan tietoisuutta haitallisista ajatus- ja käyttäytymismalleista, sekä auttaa tunnistamaan ja muokkaamaan niitä (Magaraggia ym., 2021).

6 Psykedeelien vaikutus kognitiiviseen joustavuuteen

Kokeellisia tutkimuksia psykedeelien vaikutuksista kognitiiviseen joustavuuteen on tehty vielä varsin vähän, mutta esittelen uusimmat alustavat tutkimukset näiden yhteyksistä. Suurin osa tutkimuksista on tehty ei-kliinisellä populaatiolla, ja kirjallisuushakuni perusteella tähän asti ainoastaan yksi tutkimus on toteutettu kliinisellä populaatiolla. Esittelen viisi eri tutkimusta, joista kolmessa psykedeelisenä aineena käytettiin psilositybiiniä. Annostusmäärä vaihteli tutkimusten välillä mikroannostuksesta (0.05 mg/kg) (Prochazkova ym., 2018) kohtalaiseen (0.17 mg/kg) (Mason ym., 2021) ja suureen (0.30–0.40 mg/kg) (Doss ym., 2021). Sen lisäksi yhdessä tutkimuksessa annosteltiin LSD:tä pieni annos (50 µg) (Wießner ym., 2022) ja toisessa ayahuascaa, mutta annostuksen määrästä tutkijat eivät olleet tietoisia (Murphy-Beiner & Soar, 2020).

6.1 Tutkimukset ei-kliinisellä populaatiolla

Mason ja kumppanit (2021) tutkivat psilositybiinin akuutteja ja post-akuutteja vaikutuksia luovuuteen erotellen divergentin ja konvergentin ajattelun. Koehenkilöt suorittivat kaksi neuropsykologista testiä, AUT ja PCT, ennen psykedeelissäsiota, psykedeelisen aineen vaikutuksen alaisena sekä seitsemän päivän jälkeen psilositybiinisessäsiosta. Koehenkilöt (n = 60) satunnaistettiin koe- ja lumekontrolliryhmiin. Suoriutumista kognitiivisista testeistä arvioitiin sekä koehenkilöiden sisäisesti että koehenkilöiden välisesti. Tutkimuksessa havaittiin, että verrattuna kontrolliryhmään psilositybiini heikensi akuutisti suoriutumista (Cohen d = 0.85) PCT-testistä ja seitsemän päivän jälkeen ero oli edelleen tilastollisesti merkitsevä (Cohen d = 0.60). AUT-testistä suoriutumisessa ilmenivät samansuuntaiset akuutit erot koe- ja kontrolliryhmän välillä (Cohen d = 0.85), mutta seitsemän päivän jälkeen koeryhmän suoriutuminen AUT-testistä oli tilastollisesti merkitsevästi parempaa kuin kontrolliryhmässä (Cohen d = 0.52). Paranemista havaittiin siis ainoastaan AUT-testissä, joka mittaa luovuuden divergenttiä ajattelua, jossa myös kognitiivisen joustavuuden nähdään olevan merkittävässä roolissa.

Luovuutta tutkittiin samaisilla neuropsykologisilla testeillä myös Prochazkovan ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa, jossa koehenkilöt ($n = 27$) ottivat mikroannostuksen psykedeelisiä tryffeileitä (sis. psilosybiini, psilosiini ja baeokystiini). Kognitiivista joustavuutta mitattiin sekä ennen annosta että sen vaikutuksen alaisena. Suoriutuminen PCT-testissä oli tilastollisesti merkitsevästi parempaa tryffeileiden vaikutuksen alaisena (Cohen $d = 0.49$) ja samoin AUT-testissä suoriutuminen oli parempaa (osittainen $\eta^2 = 0.365$) verrattuna suoritukseen ennen psykedeelisessä.

Wießnerin ja kumppaneiden (2022) tutkimuksessa mitattiin pienen LSD-annostuksen vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen WCST-testillä ennen LSD-kokemusta ja 24 tuntia annostuksen antamisen jälkeen. Havaittiin, että koehenkilöiden ($n = 24$) suoriutuminen WCST-testissä heikentyi tilastollisesti merkitsevästi monessa eri osatehtävässä (mm. virheiden ja saavutettujen kategorioiden määrä) LSD-annostuksen jälkeen, mutta selitysvoima jäi pieneksi (osittainen $\eta^2 \sim 0.1-0.3$).

Murphy-Beiner ja Soar (2020) tutkivat koehenkilöiden sisäisellä tutkimusasetelmalla ($n = 48$) DMT:tä sisältävän ayahuasca:n vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen ennen psykedeelisen aineen nauttimista ja 24 tuntia ayahuasca:n käyttämisen jälkeen. CFS-kyselyllä mitattaessa kognitiivinen joustavuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi ($\eta^2 = 0.80$) ayahuasca-käytön jälkeen verrattuna ennen sitä saatuihin kyselytuloksiin. Koehenkilöt suoriutuivat WPCST-testistä tilastollisesti merkitsevästi paremmin oikeiden vastauksien määrässä ($\eta^2 = 0.82$), mutta reaktioajat eivät eronneet verrattuna ennen ja jälkeen ayahuasca-annostuksen.

6.2 Tutkimus masennusta sairastavilla koehenkilöillä

Dossin ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa 24 masennuksesta kärsivää koehenkilöä satunnaistettiin välittömään ja viivästyneeseen hoitoryhmään, jotka toteuttivat kaksi psilosybiiniavusteista terapiaistuntoa valmistelu- ja integraatiotapaamisineen. Koehenkilöt suorittivat kognitiivista joustavuutta mittaavan PCET-testin sekä viikko ennen ensimmäistä terapiaistuntoa että viikon ja kuukauden päästä hoitoprosessin jälkeen. Kognitiivisen joustavuuden havaittiin

lisääntyvän tilastollisesti merkitsevästi (osittainen $\eta^2 = 0.35$) ja masennusoireiden havaittiin vähenevän lähes jokaisella koehenkilöllä (osittainen $\eta^2 = 0.75$), mutta näiden muutosten välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

6.3 Tutkimustulosten tarkastelu

Tutkimustulokset psykedeelien ja kognitiivisen joustavuuden yhteydestä ovat osin ristiriitaisia akuuttien ja post-akuuttien vaikutusten osalta. Tutkimuksessa mikroannostuksen vaikutuksista akuutisti havaittiin positiivisia vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen (Prochazkova ym., 2018), kun taas Masonin ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa kognitiivinen joustavuus näytti suurelta osin akuutisti heikentyneen. Eroja voi selittää se, että tutkimuksissa psykedeelistä ainetta annosteltiin eri määrä ja toisessa vertailtiin tuloksia pelkästään koehenkilöiden sisäisesti (Prochazkova ym., 2018) kun taas toisessa oli myös koehenkilöiden välinen vertailu (Mason ym., 2021).

Myös tutkimustulokset vuorokauden jälkeisistä vaikutuksista erosivat: Wießnerin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2022) kognitiivisen joustavuuden havaittiin heikentyvän 24 tuntia LSD:n jälkeen, ja Murphy-Beinerin ja Soarin (2020) tutkimuksessa kognitiivinen joustavuus osittain lisääntyi ayahuasca-annostuksen jälkeen. Näitä eroja voivat puolestaan selittää eri kognitiivista joustavuutta mittaavien mittareiden käyttö, tutkimusten erikokoiset otokset ja eri aineet eroavilla annostusmäärillä.

Pidemmän aikavälin vaikutukset puolestaan ovat melko yhdensuuntaisia; kognitiivinen joustavuus lisääntyy psykedeelikokemuksen jälkeen sekä viikon (Mason ym., 2021; Doss ym., 2021) että kuukauden (Doss ym., 2021) jälkeen mitattuna verrattuna suoriutumiseen ennen psykedeelisen aineen ottamista. Pitää kuitenkin huomioida tutkimusten erikokoiset otokset, käytetyt eri kognitiivisen joustavuuden mittarit ja eri populaatio-ominaisuudet. Tutkimustulokset ovat kuitenkin yhteneväisiä aikaisempien havaintojen ja tutkimusten kanssa siitä, että psykedeelien akuutit ja post-akuutit vaikutukset eroavat toisistaan, myös kognitiivisen joustavuuden osalta.

7 Pohdinta

Psykedeelleillä näyttäisi olevan erilaisia akuutteja ja post-akuutteja vaikutuksia kognitioon ja kognitiiviseen joustavuuteen, mutta ristiriitaisia tuloksia ja tulkintoja on paljon. Seuraavaksi esittelen havaintoja sekä psykedeelien että kognitiivisen joustavuuden ilmenemisestä hermostollisella tasolla, ja nostan esiin merkittävimpiä yhtäläisyyksiä näiden välillä. Sen lisäksi tuon esille kognitiivisen joustavuuden merkityksen psykoterapiassa ja miten psykedeelit voisivat parantaa terapeutista hoitoa.

7.1 Kognitiivinen joustavuus ja psykedeelit hermostollisella tasolla

7.1.1 5-HT_{2A}-reseptori

Psykedeelien akuutteja vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin kemiallisella tasolla välittää nykytietämyksen mukaan pääasiassa 5-HT_{2A}-serotoniinireseptorin aktivoituminen. Kyseistä serotoniinireseptoria esiintyy suuri määrä etenkin aivojen korkeamman tason assosiaatioalueilla, kuten temporaali-parietaalipoimussa ja mediaalisella etuaivokuoren alueella, mikä voisi selittää psykedeelien laaja-alaiset vaikutukset kognitioon, havaitsemiseen ja tunneprosesseihin (van Elk & Yaden, 2022). Tätä tukevat myös havainnot siitä, että 5-HT_{2A}-reseptorin antagonisti, ketanseriini, estää psykedeelisen aineen heikentäviä vaikutuksia työmuistiin, episodiseen muistiin, kognitiiviseen joustavuuteen ja inhibitiokontrolliin (Wießner ym., 2022). Kemiallisella tasolla tämä voisi selittää tutkimustuloksia siitä, miksi psykedeelisen aineen vaikutuksen alaisena kognitiivinen joustavuus on heikompaa (Mason ym., 2021; Wießner ym., 2022). Ristiriitaisia tulkintoja ja tutkimustuloksia 5-HT_{2A}-reseptorin roolista psykedeelien vaikutuksia välittävänä tekijänä ja sen yhteyksistä kognitiivisiin toimintoihin on kuitenkin paljon (van Elk & Yaden, 2022), kuten myös osa yllä olevista tutkimuksista osoittaa.

7.1.2 REBUS-malli

Esittelemissäni tutkimuksissa suurin osa käytetyistä kognitiivista joustavuutta mittaavista menetelmistä oli neuropsykologisia testejä pois lukien kaksi itsearviointikyselyä. Masonin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2021) koehenkilöt raportoivat, että oivaltava ajattelu (engl. insightfulness) tuntui lisääntyvän

psykedeelikokemuksen aikana, vaikka objektiivisten kognitiivisten tehtävien perusteella havaittiin päinvastoin heikkenemistä luovuudessa. Neuraalisella tasolla psykedeelien on havaittu REBUS (the Relaxed Beliefs Under Psychedelics) -mallin mukaan höllentävän tavallisessa tietoisuuden tilassa toimivien hermoverkkojen yhteyksiä ja luovan uusia yhteyksiä sinne, missä niitä ei yleensä ole (van Elk ja Yaden, 2022). Mallin mukaan normaalissa tietoisuuden tilassa aivot toimivat kuin ennustuskone, joka jatkuvasti pyrkii selittämään ja ennustamaan saapuvaa aisti-informaatiota (Carhart-Harris & Friston, 2019). Jos ennuste ja itse ärsyke eivät sovi yhteen, aivot tuottavat ennustevirheen, jonka perusteella ennustamisprosessi päivittyy.

Psykedeelit löyhentävät aiempia ennusteita ja siten ennustevirheitä ei synny yhtä helposti, vaan aisti-informaatio käsitellään sellaisenaan. Mallin mukaan psykedeelien ajatellaan lisäävän aivojen entropiaa eli satunnaista ja häiriöistä (engl. disordered) aivojen aktiivisuutta siten, että aivoalueet ovat eri tavalla ja eri voimakkuudella yhteydessä toisiinsa kuin tavallisessa tietoisuuden tilassa. Psykedeelikokemuksen aikana entropiaa voi olla niin paljon, että mieleen tulevista ideoista on hankalaa muodostaa koherentteja ajatuksia ja toimintamalleja (Carhart-Harris & Friston, 2019). Tämä voisi selittää, miksi psykedeelien vaikutuksen alaisena tarkkoja ohjeita sisältävistä tehtävistä suoriutuminen on vaikeampaa, vaikka samaan aikaan oma subjektiivinen kokemus luovuudesta olisi päinvastainen. Ikään kuin kognitiivinen joustavuus olisi muuttunut niin voimakkaaksi, etteivät ajatukset enää ole tavalliseen tapaan johdonmukaisia. Tätä tukevat myös tutkimustulokset mikroannostuksesta (Prochazkova ym., 2018), jossa psykedeelit vaikuttivat päinvastoin parantavasti kognitiiviseen joustavuuteen kokemuksen aikana, sillä ainetta oli annosteltu sopivan vähäinen määrä.

Carhart-Harrisin ja Fristonin (2019) mukaan monessa psykiatrisessa häiriössä olisi kyse päinvastoin kyseisen ennustuskoneen yliaktiivisuudesta, jolloin yksilö on taipuvainen tulkitsemaan aisti-informaatiota liian jäykästi. Siksi esimerkiksi masentuneilla olisi havaittavissa negatiivisia kehäajatuksia, joista on hankalaa päästä eroon. REBUS-mallia on kuitenkin kritisoitu sen epämääräisistä käsitteistä ja metodologisista haasteista, mutta teoriana sitä on pidetty havainnollistavana psykedeelien vaikutuksista (van Elk & Yaden, 2022).

7.1.3 Toiminnanohjauksen keskeiset hermoverkot

Esittelemieni tutkimusten lisäksi psykedeelien positiivisia post-akuutteja vaikutuksia kognitiiviseen joustavuuteen tukevat havainnot neuraalisella tasolla. Aktiivisuus pihtipoimun etualueella (engl. anterior cingulate cortex, ACC) ja sen yhteydet muihin aivojen korkeampiin assosiaatioalueisiin ovat yhteydessä suurempaan kognitiivisen joustavuuden määrään (Doss ym., 2021). ACC liittyy tarkkaavaisuuteen ja inhibitiokontrolliin ja on osa niin kutsuttua olennaisen tunnistavaa hermoverkkoa (engl. salience network, SN), joka on tärkeässä roolissa helpottamassa siirtymistä valve-lepotilahermoverkon (engl. default mode network, DMN) ja frontoparietaalisen ohjausverkon (engl. frontoparietal control network, FPN) välillä (Mason ym., 2021; Uddin, 2021). DMN:n ajatellaan olevan mielen vaeltamisen ja ideoiden tuottamisen tärkein aivoalue ja FPN:n puolestaan oleellinen toiminnanohjauksessa ja ideoiden arvioimisessa (Mason ym., 2021). Nämä kolme verkostoa ovat ihmisen toiminnanohjauksen keskiössä.

Säännöllisesti ayahuascaa käyttäneillä lisääntyneen ACC-alueen kortikaalisen paksuuden on havaittu olevan yhteydessä parempaan toiminnanohjaukseen (Wießner ym., 2022). Dossin ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa neuropsykologisen testin ja masennusoirekyselyn lisäksi mitattiin fMRI-menetelmällä koeryhmään kuuluvien neuraalista joustavuutta: Suurempi toiminnallisen aktivaation lisääntyminen ACC:n ja DMN-verkoston lukeutuvan pihtipoimun taka-alueen (engl. posterior cingulate cortex, PCC) välillä hoidon jälkeen verrattuna lähtötasoon oli yhteydessä heikompaan parantumiseen kognitiivisessa joustavuudessa. Tämän lisäksi heikompa suoriutumista neuropsykologisesta testistä ennusti korkeampi lähtötason toiminnallinen aktivaatio ACC-alueella. Havaintojen perusteella psykedeeliavusteisesta terapiasta voisi hyötyä erityisesti alaryhmä, jolla on matalaa neuraalista joustavuutta lähtötasolla (Doss ym., 2021). Tähän asti psykedeeliavusteista terapiaa on pääasiassa tutkittu ja suositeltu etenkin kroonistuneista häiriöistä kärsiville ja hoitoresistenteille potilaille, joilla todennäköisesti on hyvin voimakasta kognitiivista joustamattomuutta ja siten myös vähäistä neuraalista joustavuutta.

Masonin ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa aivokuvantamismenetelmällä havaittiin, että koeryhmään kuuluvilla DMN-verkoston aktivaation järjestyneisyyden hajoaminen (engl. disintegration) ennusti sekä akuutisti suurempaa spontaania luovuusajattelua että uusien ideoiden tuottamisen määrän lisääntymistä viikon jälkeen. Lisääntynyt yhteys DMN:n ja FPN:n välillä puolestaan ennusti akuuttia ja post-akuuttia konvergentin ajattelun heikkenemistä. Psykedeelien positiiviset vaikutukset kognitiiviseen joustavuuteen vaikuttaisivat siis näkyvän myös hermostollisella tasolla viikko annostuksen jälkeen.

7.2 Kliiniset vaikutukset

Kirjallisuushakuni mukaan on tehty vain yksi tutkimus, joka tutkii suoraan kognitiivisen joustavuuden muuttumista kliinisessä populaatiossa psykedeeliavusteisessa terapiassa. Dossin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2021) masennusoireet vähenivät ja kognitiivinen joustavuus lisääntyi, mutta näiden välillä ei kuitenkaan löydetty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Kognitiivista joustavuutta mitattiin ainoastaan neurokognitiivisella testillä, mutta olisi ollut mielekästä mitata tuloksia myös itsearviointimittarilla. Howlettin ja kumppaneiden (2021) meta-analyysissä neurokognitiivisten tehtävien ja itsearviointimittareiden ei havaittu ei-kliinisellä populaatiolla mitattuna korreloivan keskenään juuri ollenkaan. Koska kognitiivisesta joustavuudesta ei ole yhtä selkeää määritelmää ja sen tutkimiseen on olemassa monenlaisia mittareita, ei voida vetää johtopäätöstä, etteikö kognitiivisen joustavuuden lisääntymisellä olisi vaikutusta masennusoireiden vähenemiseen. Tämän lisäksi masennusta mittaavat kyselyt eivät juurikaan mittaa ihmisen kognitiivista toimintaa, vaan enemmän yleisesti terveydentilaa, kuten nukkumista ja ruokahalua, mikä on voinut osaltaan vaikuttaa ilmiöiden välisten yhteyksien puuttumiseen (Doss ym., 2021).

Sen lisäksi, että psykedeelien vaikutukset hyvinvointiin voivat selittyä suoraan kognitiivisen joustavuuden lisääntymisellä, kognitiivinen joustavuus saattaa olla myös psykedeelien vaikutusta välittävänä tekijänä psykoterapiassa. Psykedeeliavusteisen terapian vaikutusmekanismeista ei tiedetä vielä tarpeeksi, vaikuttavatko psykedeelit itsessään vai onko niillä enemmän esimerkiksi psykoterapiaa tehostava rooli. Hermostollisella tasolla psykedeelit näyttäisivät lisäävän aivojen plastisiteettia sekä akuutisti että post-akuutisti (Carhart-Harris &

Friston, 2019). Terapiakontekstissa tämän ajatellaan näkyvän siten, että psykedeelit höllentävät aikaisempia uskomuksia ja ajattelumalleja ja siten laajentavat niin kutsuttua sietoikkunaa (engl. "window of tolerance"). Tämä puolestaan lisää asiakkaan alttiutta vastaanottaa uutta tietoa ja helpottaa siten uusien ajattelu- ja toimintamallien käsittelyä ja sisäistämistä psykoterapiassa (van Elk & Yaden, 2022). Toisaalta on havaittu, että psykedeelit saattavat lujittaa olemassa olevia käsityksiä ja uskomuksia, ja lisätä siten kognitiivista jäykkyyttä (van Elk & Yaden, 2022). Olisikin hyvä selvittää vielä tarkemmin, miten psykedeelit vaikuttavat kognitiiviseen joustavuuteen ja aivojen plastisiteettiin sekä akuutisti että post-akuutisti, jotta psykoterapia ja integraatioistunnot saataisiin ajoitettua mahdollisimman hedelmälliseen ja tehokkaaseen ajankohtaan psykedeelikokemuksen jälkeen.

7.3 Lopuksi

Psykedeeliavusteisen terapian käyttämisestä mielenterveyden häiriöiden hoitamisessa on lupaavia tuloksia, mutta paljon on vielä selvitettävää esimerkiksi sen vaikutusmekanismeista ja turvallisuuteen liittyvistä tekijöistä. Psykedeelit vaikuttavat voimakkaasti ihmisen kognitioon, joten olisi tärkeää tutkia, miten, milloin ja kenelle niistä olisi eniten hyötyä. Psykedeeliavusteisesta terapiasta voisivat hyötyä erityisesti yksilöt, jotka kärsivät kroonistuneista mielenterveyden häiriöistä ja joille muut hoitomuodot eivät ole tehonneet.

Kognitiivisen joustavuuden osalta tutkimukset tukevat myös käsitystä siitä, että psykedeeleillä on sekä ihmisen kognitiota ohimenevästi heikentäviä, että jälkeensä tehostavia vaikutuksia, jotka ovat tärkeää erotella toisistaan. Pitää kuitenkin huomioida, että tutkimus kognitiivisen joustavuuden ja psykedeelien yhteyksistä on vielä alkutekijöissään ja siihen liittyy paljon puutteita, kuten pienet otoskoot, satunnaistetun koeasetelman haasteet ja seurantatutkimusten puute. Myös kognitiivisen joustavuuden epäselvä määritelmä ja sen myötä käytössä olevat monenlaiset arviointimittarit vaikeuttavat ilmiön luotettavaa tutkimista.

Psykedeeliavusteista terapiaa tarjotaan jo pienimuotoisesti muun muassa Yhdysvalloissa ja Kanadassa, ja tutkimuksen edetessä psykedeeleistä saattaa muodostua tulevaisuudessa uusi hoitomuoto maailmanlaajuisesti. Ratkaisevan

tärkeää on kuitenkin tehdä psykedeelitutkimusta monesta eri näkökulmasta, jotta tämä hoito saadaan mahdollisimman turvalliseen ja tehokkaaseen muotoon.

8 Lähteet

- Ben-Zion, Z., Fine, N. B., Keynan, N. J., Admon, R., Green, N., Halevi, M., Fonzo, G. A., Achituv, M., Merin, O., Sharon, H., Halpern, P., Liberzon, I., Etkin, A., Hendler, T., & Shalev, A. Y. (2018). Cognitive Flexibility Predicts PTSD Symptoms: Observational and Interventional Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 477. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00477>
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Dennis, J. P., & Vander Wal, J. S. (2010). The Cognitive Flexibility Inventory: Instrument Development and Estimates of Reliability and Validity. *Cognitive Therapy and Research*, 34(3), 241–253. <https://doi.org/10.1007/s10608-009-9276-4>
- Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H., Smith, G. S., Pekar, J. J., Barker, P. B., Griffiths, R. R., & Barrett, F. S. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 574. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>
- Fakhoury, M. (2016). Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 2778–2786. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9152-z>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K.,

- Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Howlett, C. A., Wewege, M. A., Berryman, C., Oldach, A., Jennings, E., Moore, E., Karran, E. L., Szeto, K., Pronk, L., Miles, S., & Moseley, G. L. (2021). Same room - different windows? A systematic review and meta-analysis of the relationship between self-report and neuropsychological tests of cognitive flexibility in healthy adults. *Clinical Psychology Review*, *88*, 102061. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102061>
- Magaraggia, I., Kuiperes, Z., & Schreiber, R. (2021). Improving cognitive functioning in major depressive disorder with psychedelics: A dimensional approach. *Neurobiology of Learning and Memory*, *183*, 107467. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107467>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Reckweg, J. T., Müller, F., Tse, D. H. Y., Da Rios, B., Toennes, S. W., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2021). Spontaneous and deliberate creative cognition during and after psilocybin exposure. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 209. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01335-5>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alora G., M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, *27*(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

- Murphy-Beiner, A., & Soar, K. (2020). Ayahuasca's 'afterglow': Improved mindfulness and cognitive flexibility in ayahuasca drinkers. *Psychopharmacology*, *237*(4), 1161–1169. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05445-3>
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, *101*(2), 131–181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, *68*(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Pokorny, T., Duerler, P., Seifritz, E., Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). LSD acutely impairs working memory, executive functions, and cognitive flexibility, but not risk-based decision-making. *Psychological Medicine*, *50*(13), 2255–2264. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002393>
- Prochazkova, L., Lippelt, D. P., Colzato, L. S., Kuchar, M., Sjoerds, Z., & Hommel, B. (2018). Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology*, *235*(12), 3401–3413. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5049-7>
- Rastelli, C., Greco, A., Kenett, Y. N., Finocchiaro, C., & De Pisapia, N. (2022). Simulated visual hallucinations in virtual reality enhance cognitive flexibility. *Scientific Reports*, *12*(1), 4027. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08047-w>
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & and the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

- Stange, J. P., Alloy, L. B., & Fresco, D. M. (2017). Inflexibility as a Vulnerability to Depression: A Systematic Qualitative Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 24(3), 245–276. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12201>
- Uddin, L. Q. (2021). Cognitive and behavioural flexibility: Neural mechanisms and clinical considerations. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(3), 167–179. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
- van Elk, M., & Yaden, D. B. (2022). Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104793. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104793>
- Wießner, I., Olivieri, R., Falchi, M., Palhano-Fontes, F., Oliveira Maia, L., Feilding, A., B. Araujo, D., Ribeiro, S., & Tófoli, L. F. (2022). LSD, afterglow and hangover: Increased episodic memory and verbal fluency, decreased cognitive flexibility. *European Neuropsychopharmacology*, 58, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.01.114>
- Yousefi Afrashteh, M., & Hasani, F. (2022). Mindfulness and psychological well-being in adolescents: The mediating role of self-compassion, emotional dysregulation and cognitive flexibility. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 9(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40479-022-00192-y>