



HELSINGIN YLIOPISTO

# Kärsivä mieli uusiin uomiin henkäyksellä konnanmyrkkyä?

Kirjallisuuskatsaus 5-MeO-DMT:n pitkäaikaisvaikutuksista mielenterveyteen

Ville Sakari Salmensuu  
Kandidaatintutkielma  
Psykologia  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Kesäkuu 2023  
Ohjaaja: Markus Jokela

**Tiedekunta:** Lääketieteellinen

**Koulutusohjelma:** Psykologian kandi- ja maisteriohjelma

**Tekijä:** Ville Salmensuu

**Työn nimi:** Kärsivä mieli uusiin uomiin henkäyksellä  
konnanmyrkkyä? Kirjallisuuskatsaus 5-MeO-DMT:n  
pitkäaikaisvaikutuksista mielenterveyteen

**Työn laji:** Kandidaatintutkielma

**Kuukausi ja vuosi:** Kesäkuu 2023

**Sivumäärä:** 28

**Avainsanat:** 5-MeO-DMT, psykedeeli, psykedeeliavusteinen terapia,  
mystinen kokemus, käänteentekevä kokemus

**Ohjaaja:** Markus Jokela

**Säilytyspaikka:** E-thesis-järjestelmä, Helsingin yliopisto

## **Tiivistelmä:**

*Tavoitteet.* Psykedeleejä tutkitaan mielenterveysongelmien hoidossa. Niiden tyypillisesti useita tunteja kestävä vaikutusaika edellyttää annostelupäivänä pitkää terapeutista seurantaa. Toisaalta on viitteitä, että kokemuksen voimakkuus liittyy pitkäaikaisiin paranemistuloksiin. Psykedeeli 5-MeO-DMT:n akuutti vaikutus on hyvin lyhytaikainen, mutta siihen liitetään erityisen voimakkaita ja uudistavia kokemuksia. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, soveltuisiko 5-MeO-DMT mielenterveysongelmien hoitoon, ja mitkä tekijät liittyvät pitkäaikaisiin tuloksiin.

*Menetelmät.* Tehtiin 31.5.2023 kirjallisuushaku keskeisistä lääketieteen ja psykologian tietokannoista hakusanoilla ”5-MeO-DMT” ja ”5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine”. Rajattiin ulos muilla kuin ihmisillä tehdyt kokeelliset tutkimukset, synteesiin ja tunnistukseen liittyvät tutkimukset, pelkät patenttihakemukset sekä katsaukset, joissa 5-MeO-DMT ei ollut keskeisessä roolissa, tai jos tutkimus ei ollut mielenterveysvaikutusten kannalta kiinnostava.

*Tulokset ja johtopäätökset.* Katsaukseen hyväksyttiin 16 vertaisarvioitua artikkelia ja kaksi tiivistelmää. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole vielä julkaistu vertaisarvioidusti lehdissä. Terveillä vapaaehtoisilla tehty kontrolloitu tutkimus, naturalistiset sekä kyselytutkimukset täydentävät kuvaa. On olemassa alustavaa näyttöä hoitoresistentin masennuksen merkittävästä lievittymisestä muutamassa tunnissa kontrolloidussa kliinisessä kokeessa, tulosten säilyessä ainakin viikon ajan. On raportoitu hyötyjä mm. ahdistuneisuudesta, traumaattisesta stressihäiriöstä, pakko-oireisesta häiriöstä ja päihdehäiriöistä kärsiville. Mielenterveyden parantuminen pitkäaikaisesti vain yksittäisten annostelukertojen jälkeen saattaa olla mahdollista. Pitkäaikaisiin tuloksiin liitetään tietoisuustaitoharjoitusten käyttöä sekä rakenteisia annostelutilanteita, seremoniallisia tekniikoita ja mystistä kokemusta. Synteettistä 5-MeO-DMT:tä käytettäessä ei ole raportoitu vakavia haittatapahtumia laboratorio-olosuhteissa, mutta sääntelemättömissä olosuhteissa hengitettyyn konnanmyrkkyyneen on liittynyt kuolemantapauksia. Kuten muissakin psykedeelihoidoissa, merkitystä vaikuttaa olevan potilaan mielentilalla ja ympäristöllä. 5-MeO-DMT:n erityisenä etuna on tajunnan muuntumisen lyhyt kesto, mikä mahdollistaa yksilöllisen annostelun ja muihin psykedeelihoitoihin verrattuna lyhyet annosteluistunnot.

# Sisällysluettelo

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Johdanto</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2</b>   | <b>Kirjallisuushaku</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Mielenterveyden häiriöiden hoito</b>  | <b>8</b>  |
| 2.1.1      | Hoitoresistentti masennus remissioon tunneissa                                   | 8         |
| 2.1.2      | Suotuisat vaikutukset ilmenevät alle vuorokaudessa ja kypsyvät neljässä viikossa | 9         |
| 2.1.3      | Sivuvaikutuksena ahdistuksen ja masennuksen helpottuminen                        | 11        |
| 2.1.4      | Mielenterveys avoimessa kyselytutkimuksessa                                      | 11        |
| <b>2.2</b> | <b>Onko mystisellä kokemuksella yhteyttä pitkäaikaiseen paranemiseen?</b>        | <b>13</b> |
| 2.2.1      | Mystinen kokemus kuin korkealla psilosybiiniannoksella                           | 13        |
| 2.2.2      | Korkeampi annos liittyy nopeaan vasteeseen ja mystiseen kokemukseen              | 13        |
| <b>2.3</b> | <b>Miten edistää pitkäaikaista paranemista?</b>                                  | <b>15</b> |
| 2.3.1      | Meditaatio ja muut valmistautumistavat   | 15        |
| 2.3.2      | Rakenteinen käyttöympäristö  | 16        |
| <b>2.4</b> | <b>Vakavia haittoja ei toistaiseksi todettu kontrolloiduissa tutkimuksissa</b>   | <b>16</b> |
| <b>3</b>   | <b>Pohdinta</b>  | <b>19</b> |
|            | <b>Lähteet</b>   | <b>23</b> |

# 1 Johdanto

Psykedeelit, vaihtoehtoiselta nimitykseltään hallusinogeenit, ovat serotoniinijärjestelmän kautta vaikuttavia psykoaktiivisia molekyyliä, joilla on subjektiivista tajunnantilaa muuntavia vaikutuksia. Niitä tutkittiin 1900-luvulla mielenterveysongelmien hoidossa (Gründer & Jungaberle, 2021). Tutkimus tyrehtyi maailmanlaajuisesti lähes kokonaan, kun psykedeelit kiellettiin huumausaineina 1971. Viime vuosina psykedeelien tutkimus on kuitenkin kokenut renessanssin. On esitetty, että psykedeeleillä on transdiagnostisia mielenterveyttä edistäviä vaikutuksia (Brouwer & Carhart-Harris, 2021; Gründer & Jungaberle, 2021). Useita toisen ja kolmannen vaiheen kliinisiä tutkimuksia on meneillään (Gründer & Jungaberle, 2021). Lupaavia alustavia tuloksia yksittäisten psykedeeliannosten hyödyistä psykoterapian tukemana on saatu hoitoresistentin masennuksen, loppuvaiheen syövän aiheuttaman ahdistuksen, posttraumaattisen stressihäiriön ja riippuvuuksien hoidossa (Cavarra ym., 2022; Gründer & Jungaberle, 2021).

Psykedeeli 5-MeO-DMT:llä (5-metoksidimetyylitryptamiini, 5-metoksi-N,N-dimetyylitryptamiini, O-metyylilibufoteniini) on akuutisti lyhytaikainen, mutta voimakas vaikutus. Se on hoitojärjestelmän kannalta kiinnostavaa, mutta nykyisellään tutkimusnäyttö muihin psykedeeleihin verrattuna on niukkaa (Ermakova ym., 2022; Reckweg, Uthaug, ym., 2022). Suomen lainsäädännössä 5-MeO-DMT on luokiteltu kuluttajamarkkinoilta kielletyksi psykoaktiiviseksi aineeksi. Kysely- ja havaintotutkimuksissa siitä on raportoitu myönteisiä vaikutuksia masennukseen, ahdistukseen ja stressiin (Ermakova ym., 2022; Reckweg, Uthaug, ym., 2022). On avoin kysymys, kuinka pitkäaikaisia nämä vaikutukset ovat, ja mitkä tekijät ennustavat pitkäaikaisia hoitotuloksia. Tässä kuvailevassa katsauksessa käsittelen näiden kysymysten kannalta oleellisia tutkimuksia 5-MeO-DMT:stä ja viittaan myös yleisemmin psykedeeleistä, käännteentekeivistä kokemuksista sekä psykoterapian merkityksestä psykedeelihoitojen yhteydessä kertoviin artikkeleihin.

Klassisia esimerkkejä psykedeeleistä ovat LSD, psilosybiini ja DMT. Näiden vaikutus välittyy hermosolujen 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoria aktivoimalla (Gründer & Jungaberle, 2021). Tyypillisiä subjektiivisia vaikutuksia ovat aistikokemusten, tunteiden ja ajattelun muuntuminen sekä hallusinaatiot eli näkö- tai kuuloharhat ilman ulkoista ärsykettä. Psykedeelisiä vaikutuksia on myös pääosin muilla reseptoritason mekanismeilla

vaikuttavilla aineilla kuten ketamiinilla ja jossain määrin MDMA:lla (Gründer & Jungaberle, 2021).

Psykedeelien aivotason vaikutuksesta on esitetty moderneja teorioita. Psykedeelit vaikuttavat akuutisti lisäävän aivojen toiminnallista epäjärjestyä (entropiaa) ja työntävän hermoverkostoja kohti epävakaata tilaa, löysentäen jäykistyneitä korkean tason uskomuksia maailmasta ja minäkuvasta (Carhart-Harris & Friston, 2019; Swanson, 2018). Tämä mahdollistaisi psykologisen joustavuuden lisääntymisen ja yhdenkin annoksen seurauksena siirtymisen uuteen, mielenterveydelle suotuisampaan uskomusmalliin. On esitetty, että psykedeelit saavat aikaan käänteentekevää henkistä tilaa (pivotal mental state, peak experience, rajatilakokemus, liminaalinen kokemus) (Brouwer & Carhart-Harris, 2021). Psykedeeleillä annosriippuvaisesti saavutettavaa ns. mystistä kokemusta (mystical type experience) on pidetty mahdollisena välittäjänä positiivisille ja transdiagnostisille muutoksille mielenterveydessä (Cavarra ym., 2022; Kangaslampi, 2023). Tunnuksmerkkejä mystiselle kokemukselle on kokemus intuitiivisesta tietämisestä, kaiken ykseydestä, ajan ja paikan tuonpuoleisuudesta, pyhydestä, syvän positiivinen mieliala, sanoinkuvaamattomuus ja paradoksaalisuus. Mystisiä kokemuksia on kuvattu myös syvissä meditatiivisissa tiloissa, uskonnollisissa rituaaleissa ja kuolemanrajakokemuksissa (Kangaslampi, 2023).

Psykedeelien käyttöön ja käänteentekeviin tiloihin yleisemminkin liittyy paitsi positiivisen pitkäaikaisen muutoksen mahdollisuus, myös psykoosin riski (Brouwer & Carhart-Harris, 2021). Kontekstitekijöitä, kuten potilaan odotuksia, mielentilaa ja käyttötilanteen ympäristökijöitä (set & setting) pidetään merkittävinä psykedeelien terapeuttisessa käytössä (Cavarra, ym. 2022; Gründer & Jungaberle, 2021). Psykedeelit saavat aikaan lisääntyntä psykologista joustavuutta ja neuroplastisuutta käytön aikana ja sen jälkeen. On oletettavaa, että psykoterapeuttisesta tuesta olisi hyötyä ohjaamaan muutosta positiiviseen suuntaan ja ylläpitämään sitä (Cavarra, ym. 2022). Kliinisissä psykedeelitutkimuksissa psykoterapeuttinen tuki annosteluistunnon aikana sekä sitä ennen (valmistautuminen) että jälkeen (integraatio) onkin tyypillistä (Cavarra, ym. 2022; Gründer & Jungaberle, 2021). Psykedeelejä on käytetty vuosituhansien ajan sosiaalisissa ja uskonnollisissa rituaaleissa (Gründer & Jungaberle, 2021), jotka mahdollisesti vastaavasti tukevat adaptaatiossa (Brouwer & Carhart-Harris, 2021).

Kuten muitakin psykoaktiivisia tryptamiineja, 5-MeO-DMT:tä esiintyy useissa Amazonin alueen kasvilajeissa (Reckweg, Uthaug, ym., 2022). Näitä raportoidaan käytetyn alkuperäiskansojen šamanistisissa ja parannusrituaaleissa. 5-MeO-DMT on pääasiallinen psykoaktiivinen yhdiste Pohjois-Amerikassa elävän koloradonkonnann (Coloradojokkonna, *Incilius alvarius*, aiemmin *Bufo alvarius*) korvasylykirauhasen erittämässä myrkyssä. Konnanmyrkkyy sisältää myös 5-MeO-DMT:n aineenvaihduntatuotetta bufoteniinia. Konnanmyrkyistä ihmisen käyttämänä ei ole näyttöä ennen 1900-luvun loppupuolta.

Kuten DMT:kin, sen johdannainen 5-MeO-DMT on hengittämällä annosteltuna psykedeeliksi erittäin nopea- ja lyhytvaikutteinen. Sen akuutti vaikutus alkaa sekunneissa kestäen noin 15–20 minuutin ajan (Reckweg, Uthaug, ym., 2022). DMT:stä poiketen 5-MeO-DMT:llä on 5-HT<sub>2A</sub>:n sijaan suhteellisesti enemmän 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriaktivaatota, mikä vähentää visuaalisia hallusinaatioita. 5-MeO-DMT:n aiheuttamaa kokemusta pidetään erityisen intensiivisenä ja siihen liittyy erityisen suuri todennäköisyys mystisille kokemuksille, joiden on todettu olevan yhteydessä mielenterveyden positiiviseen muutokseen (Kangaslampi, 2023; Reckweg, Uthaug, ym., 2022). Akuutin vaikutuksen ajallinen profiili ja toleranssin vähäisyys mahdollistavat yksilöllisen annoksen joustavan säätämisen (Reckweg, Uthaug, ym., 2022). Nämä ominaisuudet tekevät 5-MeO-DMT:stä kiinnostavan ajatellen mielenterveysongelmien hoitoa. Annostelupäivänä psyykkisen voinnin tai peruselintoimintojen valvontaan ei tarvitse myöskään sitoa yhtä lailla resursseja kuin pitkävaikutteisemmilla yhdisteillä, joilla annosteluistunto voi kestää jopa koko työpäivän edellyttäen 1–2 terapeutin läsnäoloa (Gründer & Jungaberle, 2021; Cavarra, ym. 2022).

Psykedeeleillä yleisesti ja ominaisuuksiensa vuoksi erityisesti 5-MeO-DMT:llä voi olla tulevaisuudessa rooli mielenterveysongelmien hoidossa ja mielenterveyden edistämässä. Pyrin tässä kirjallisuuskatsauksessa kokoamaan saatavilla olevaa näyttöä, joka tukisi ymmärrystä siitä, onko 5-MeO-DMT:n osalta näin, ja jos on, niin minkälaisilla ehdoilla ja rajoituksilla.

## 2 Kirjallisuushaku

Tein julkaisuhaut 31.5.2023 psykologian ja lääketieteen kannalta keskeisistä tietokannoista hakusanoilla ”5-MeO-DMT” ja ”5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine” tietokantojen oletushakukriteereihin. Hakutulokset jakaantuivat seuraavasti: EBSCO (64 julkaisua), OVID Medline (492), PsychINFO (Ovid) (155), PubMed (597), ScienceDirect (339), SCOPUS (1075) ja Web of Science (724). Rajasin ulos muilla kuin ihmisillä tehdyt kokeelliset tutkimukset, synteesiin ja tunnistukseen liittyvät tutkimukset, pelkät patenttihakemukset sekä katsaukset, joissa 5-MeO-DMT ei ollut keskeisessä roolissa, tai jos tutkimus ei ollut mielenterveysvaikutusten kannalta kiinnostava. Yhteensä relevantteja tutkimusartikkeleita käsittelen 16 kappaletta vuosilta 2018–2023 sekä yhden konferenssiivistelämän ja yhden posteriabstraktin.

### 2.1 Mielenterveyden häiriöiden hoito

#### 2.1.1 Hoitoresistentti masennus remissioon tunneissa

Psykiatrisilla potilailla tehtyjä, kokeellisia, kontrolloituja tutkimuksia 5-MeO-DMT:stä ei ole julkaistu vertaisarvioituissa lehdissä. Reckweg ja van Leeuwen kumppaneineen (2022) ovat kuitenkin julkaisseet konferenssiivistelämän kliinisestä faasin 1 ja 2 tutkimuksestaan hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla, ja sitä esiteltiin myös Alankomaissa ICPR 2022-konferenssissa. Ykkösfaasissa (N=8, mediaani MADRS 33) tutkittiin ensisijaisesti turvallisuutta annostelemalla hengitettävää 5-MeO-DMT:tä yksittäisillä 12 tai 18 mg hoitoannoksilla. Kakkosfaasissa (N=8, mediaani MADRS 32) tutkittiin yksilöllistetyn annostelun tehokkuutta. Tässä annosta tarvittaessa nostettiin 6 milligrammasta 18 milligrammaan asti kolmen tunnin välein. Muut psykiatriset lääkkeet oli tauotettu, hoito toteutettiin yhden päivän aikana ja ilman strukturoitua psykoterapiaa. Ensisijainen päätemuuttuja oli remissio (MADRS  $\leq$  10) päivän 7 kohdalla. Yksilöllinen annostelu lisäsi huippukokemuksen ja remission todennäköisyyttä: tässä ryhmässä 88 % (N=7) oli remissiosta viikon kohdalla. Kaikki koehenkilöt molemmista faaseista mukaan luettuna todettiin 10 remissiota (63 %), joista kaikki alkoivat annostelupäivän kuluessa ja näistä seitsemän remissiota kahden tunnin kuluessa annostelusta.



## 2.1.2 Suotuisat vaikutukset ilmenevät alle vuorokaudessa ja kypsyvät neljässä viikossa

Yhdysvaltalaiset sotaveteraanit kärsivät hankalasti hoidettavista mielenterveysongelmista, kuten traumaattisesta stressihäiriöstä (Davis ym., 2020). Näitä he ovat käyneet hoidattamassa Meksikossa useamman päivän kliinisessä ohjelmassa, jossa tarjottiin ensin psykedeeli ibogaiinia ja sitten 5-MeO-DMT:tä. Retrospektiiviseen kyselytutkimukseen vastasi 51 osallistujaa. Ensimmäisenä hoitopäivänä ohjelman terapeutti piti ryhmäistunnon, jossa valmisti osallistujia kertomalla millainen ibogaiinikokemus saattaisi olla, opasti osallistujia tietoisuusharjoituksiin ja tunnistamaan intentionsa eli tavoitteensa kokemukselle. Osallistujat saivat sitten annoksen ibogaiinia valvotusti ryhmämuotoisena. Seuraavana päivänä he integroivat kokemuksiaan pääosin introspektiivisin keinoin, kuten päiväkirjaa kirjoittamalla. Kliinisen ohjelman henkilökuntaa oli saatavilla kahdenkeskisiin tapaamisiin ja keskustelu ryhmässä muiden kanssa oli mahdollista. Kolmantena päivänä valmistavien istuntojen jälkeen osallistujat saivat yksitellen vähintään kolme annosta 5-MeO-DMT:tä hengitettynä: 5, 15 ja 30 mg ja mahdollisesti lisäännoksia jopa 45 mg asti, kunnes vaikuttivat saavuttavan huippukokemuksen, eli muuntuneen tajunnantilan tai katarsiksen, voimakkaan tunnekokemuksen. Akuuttien vaikutusten hävittyä osallistujat integroivat kokemuksiaan yksilöllisesti tai ryhmässä. Kyselyn perusteella ohjelma voimakkaasti vähensi seuraavan 30 päivän aikana suisidaalisia ajatuksia ( $d=-1.9$ ), kognitiivista heikentymistä ( $d=-2.8$ ), PTSD-oireilua ( $d=-3.6$ ), masennusta ( $d=-3.7$ ) ja ahdistusta ( $d=-3.1$ ). Myös psykologinen joustavuus lisääntyi ( $d=2.9$ ) ja liittyi useaan edellä mainittuun muutokseen. 84 % osallistujista raportoi psykedeelisten kokemustensa olleen elämänsä viiden ylipäätään merkittävimmän (84 %), hengellisesti merkittävimmän (88 %) tai psykologisesti oivaltavimman (86 %) kokemuksen joukossa. Efektikoot olivat huomattavan suuria. Tutkimus toteutettiin retrospektiivisesti kyselytutkimuksena, mikä lisää harhan todennäköisyyttä.

Myöhemmin Armstrong kollegoineen (2023) tutki prospektiivisesti vastaavan kliinisen ohjelman osallistujia, joilla oli seulakysymyksen mukaan mahdollista alkoholin riskikäyttöä ( $N=45$ , AUDIT-C neljä tai yli). Ohjelman jälkeen alkoholin riskikäyttö väheni selvästi ilmeisesti AUDIT-C-mittarilla laskien koko ryhmän keskiarvosta 7.20:sta 3.58:aan kuukauden kohdalla, pysyen puoleen vuoteen asti

3.96:ssa (efektikoko .62). Näistä henkilöistä 19 kärsi PTSD-oireista, mitkä vastaavasti vähenivät merkittävästi (efektikoko .59). Myös aivovammaan liittyneet koetut kognitiiviset oireet vähenivät (NSI-22-mittarilla 32.91:sta 21.40:een,  $d=.52$ ,  $N=45$ ). Heikkoutena on jälleen kontrolliryhmän puute ja ibogaiinin vaikutus tuloksiin jää saatavilla olevan tiedon varassa epäselväksi.

Tapausselostuksessa alkoholiriippuvaiselle 31-vuotiaalle sotaveteraanille annosteltiin ibogaiinia ja kaksi päivää tämän jälkeen höyrystettyä konnanmyrkkyä, jonka 5-MeO-DMT-pitoisuudeksi arvioitiin 5–7 mg (Barsuglia, Polanco, ym., 2018). Hän kuvasi 5-MeO-DMT-kokemustaan huippukokemukseksi, transformatiiviseksi ja hengelliseksi läpimurroksi. Viidentenä hoidon jälkeisenä päivänä hän raportoi mielialan parantumista, alkoholin lopettamista ja vähentynyttä alkoholin himoa. Nämä vaikutukset pysyivät kuukauden ajan. Kahden kuukauden kohdalla potilas oli palannut käyttämään 1–2 kertaa viikossa mietoa alkoholijuomaa, kun ennen hoitoa hän käytti 5–6 annosta päivässä.

Prospektiivisessa naturalistisessa kenttätutkimuksessa Uthaug kollegoineen (2019) odotti affektiivisten oireiden kuten masentuneisuuden, ahdistuksen, stressin ja somatisaation helpottavan. Kolmessa Euroopan maassa annosteltiin seremoniallisissa tilanteissa höyrystettyä, kuivattua konnanmyrkkyä. Annoksiksi arvioitiin 20–120 mg, ja 5-MeO-DMT-pitoisuudeksi mitattiin analyysissä 20–30 %. 42 osallistujaa täytti kyselykaavakkeet sekä ennen annostelua että tämän jälkeen 24 tunnin kuluessa. Lisäksi 4 viikon kuluttua toteutettiin viimeinen kysely. Seremonian fasilitoija tai hänen avustajansa sulki tilaisuudesta pois henkilöt, jotka käyttivät masennuslääkitystä tai jos heillä oli vakava mielenterveyden häiriö kuten skitsofrenia, muu psykoosisairaus tai kardiovaskulaarinen sairaus. Kuitenkaan heillä ei ollut kliinistä kokemusta näiden vasta-aiheiden arviointiin. Osallistujien tietoinen läsnäolo FFQM-15-mittarilla parani ja saavutti tilastollisen merkitsevyyden 4 viikon kohdalla. Masennus (DASS-21, BSI-18), ahdistus (DASS-21, BSI-18), stressi (DASS-21) ja somatisaatio (BSI-18) vähenivät heti annostelun jälkeen ja saavuttivat merkitsevyyden 4 viikon kohdalla. Tutkimukseen oli alun perin luvannut osallistua 75 henkilöä. Pudokkaiden suuri osuus (44 %) herättää kysymyksen, oliko heillä huonommat tulokset ja eivät siksi osallistuneet kyselyihin annostelun jälkeen. Tuloksien vakuuttavuutta heikentää myös kontrolliryhmän puute ja suhteellisen lyhyt seuranta-aika (4 viikkoa).

### 2.1.3 Sivuvaikutuksena ahdistuksen ja masennuksen helpottuminen

Davis kollegoineen (2019) selvitti retrospektiivisessä kyselytutkimuksessaan mielenterveyden muutoksia, kun 5-MeO-DMT:tä käytettiin rakenteisessa, ritualisoidussa ympäristössä. 362 vastaajaa oli osallistunut ryhmämuotoiseen annostelutilanteeseen. Ryhmään pääsee henkilökohtaisella kutsulla. Edellytyksinä on suullinen terveysseulonta ja kaksituntinen orientaatiotilaisuus, jossa kerrotaan 5-MeO-DMT:n vaikutuksista. Ryhmissä on 5–12 henkeä, joista 1–2 toimii oppaina ja annostelee aineen. Jokainen annostelutilanne alkaa rauhoittavan tilan valmistelulla, mahdollisesti nauhoitetulla musiikilla ja avauspiirillä, jossa osallistujat jatkavat tunnetilastaan ja intentiostaan. Lyhyen ”loitsun” tai rukouksen jälkeen osallistujat saavat annoksensa vuorotellen, ja jokaisen kokemus kestää 35–45 minuuttia. Päätöspiiri, jossa osallistujat jakavat lyhyesti kokemuksestaan, miten intentionsa ehkä tuli täyttyneeksi ja tunnetilastaan. Lopuksi pidetään lyhyt ”siunaus”, rukous tai meditaatio ennen tilaisuuden päätöstä. Osallistujia kehoitetaan ”integroimaan” kokemustaan seuraavina päivinä esimerkiksi kokoontumalla muiden ryhmän jäsenten kanssa keskustelemaan tai itsenäisesti vaikkapa kirjoittamalla kokemuksestaan tai mietiskelemällä luonnossa.

Osallistujaotoksesta 41 % itseraportoi masennuksesta, 48 % ahdistuksesta, ja 34 % molemmista. Masennuksesta raportoineista 80 % koki masennuksensa lievittymistä 5-MeO-DMT:n käytön jälkeen ja 3 % koki masennuksen vaikeutumista. Ahdistukselle vastaavat luvut olivat 79 % ja 2 %. Kuitenkin vain kuusi vastaajaa ilmoitti käyttäneensä 5-MeO-DMT:tä erityisesti ahdistustaan hoitaakseen ja vain yksi vastaaja masennustaan hoitaakseen. Masennuksen ja ahdistuksen lievittymistä raportoineet olivat merkittävästi nuorempia kuin ne, joilla oireilu ei helpottunut tai pahentui (keskimäärin 44 vs 51 vuotta,  $d=.60$  ja 44 vs 49 vuotta,  $d=.38$ ). Tutkimuksen heikkoutena oli itsearviointi, joka tapahtui tilaisuuden jälkeen.

### 2.1.4 Mielenterveys avoimessa kyselytutkimuksessa

Kuten muitakin psykedeleejä, 5-MeO-DMT:tä käytetään alakulttuureissa terveydenhuoltojärjestelmän ulkopuolella. Käytön laajuutta maailmalla on hankala arvioida, mutta se vaikuttaa vähäiseltä. Davis ja kollegat (Davis ym., 2018) selvittivät käytön piirteitä, tarkoitusta ja subjektiivisia kokemuksia retrospektiivisellä online-kyselytutkimuksella, jota mainostettiin julkisilla sivustoilla (N=515). Vastaajat

koostuivat pääosin miespuolisista (79 %), valkoihoisista kaukasialaisista (86 %), joista 42 % asui Yhdysvalloissa, ollen keskimäärin 36-vuotiaita (keskihajonta 12). Pääasiallisena aineen muotona raportoitiin useimmiten synteettinen (55 %), sitten konnanmyrkkyy (29 %) ja kasviperäinen (16 %) 5-MeO-DMT. Yli puolet vastaajista (60 %) oli käyttänyt 5-MeO-DMT:tä edellisen vuoden aikana. Hengittäen polttamalla tai höyrystämällä oli käyttänyt 81 %. Harvemmin oli käytetty nuuskaamalla (10 %), nielemällä (6 %) tai muutoin, kuten pistämällä tai suun tai peräsuolen limakalvolle. Käyttökertoja oli korkeintaan neljä kertaa elämänsä aikana (59 %), ja 21 % yli 10 kertaa elämänsä aikana. Yli yhden kerran käyttäneistä 54 % käytti noin kerran vuodessa tai harvemmin. Tyypillisin käyttöympäristö oli kotona tai ystävän luona, ja aine oli hankittu oppaalta (30 %), ystävältä (29 %) tai Internetistä (26 %). Käytön päätarkoitukseksi raportoitiin yleisimmin (68 %) hengellinen ”tutkimusmatkailu” (spiritual exploration), viihdekäyttö (18 %) ja parantuminen/psykologinen hoito (14 %).

Kyselyssä 90 % vastaajista raportoi kohtalaisia tai voimakkaita mystisiä kokemuksia: vapautta henkilökohtaisen minuuden rajoitteista, ykseyskokemuksia, yhteyttä johonkin itseään suurempaan, puhtaan olemisen tai tietoisuuden kokemuksiin, ykseyttä suhteessa sisäiseen maailmaan ja oivalluksia intuitiivisen kokemuksen tasolla. Valtaosa (84–96 %) raportoi kohtalaisia tai vahvoja euforian ja positiivisen mielialan kokemuksia, hämmästyksiä, hellyyttä, lempeyttä, rauhaa, ekstaasia, kunnioitusta ja iloa. Transsendenttiset kokemukset ajan ja paikan tuolla puolen olivat hyvin yleisiä (87–97 %), samoin kokemus sanoinkuvaamattomuudesta.

Muihin psykedeeleihin verrattuna suurin osa (60 %) piti 5-MeO-DMT:n subjektiivisia vaikutuksia voimakkaampina verrattuna LSD:hen (53 % oli käyttänyt), psilosybiiniin (19 %) tai ayahuascaan/DMT:hen (15 %). Käyttäjien itseraportoimat elinaikaiset psykiatriset häiriöt olivat ahdistuneisuus (63 %), masennus (61 %), päihdehäiriö (33 %), alkoholismi tai riskijuominen (22 %), ADHD (22 %), PTSD (21 %), syömishäiriö (10 %), OCD (11 %) ja bipolaarishäiriö (8 %). Diagnooseittain keskimäärin 4 % raportoi psykiatristen oireidensa pahentuneen, kun taas paranemista raportoi diagnooseittain masennus 77 %, PTSD 79 %, ahdistus 69 %, päihdeongelmat 63 %, OCD 53 %, bipolaarishäiriö 50 %, autismi 48 %, syömishäiriöt 39 %. Lisäksi ujoudesta kärsivistä 60 % koki helpotusta ja kroonisesta vihasta kärsivistä helpotusta koki 76 %. Kehollisina oireina ilmenevistä tiloista kroonisen väsymysoireyhtymän kantajista 58

% ja astmaatikoista 24 % raportoi oireiden helpottamista. Tutkimuksessa konnanmyrkkyyntä liittyi synteettiseen 5-MeO-DMT:hen verrattuna voimakkaammat mystiset kokemukset (MEQ 4.10 vs 3.30,  $p < .001$ ), toisaalta synteettisen käyttöön liittyi tyypillisemmin annostelu itse (81 % vs 15 %) tai kaverin toimesta (32 % vs 16 %), ja käyttötarkoituksena useammin viihdekäyttö (27 % vs 2 %).

Kaikkia tulkintoja tutkimuksesta rajoittaa itseraportointi valintaharha, muistiharha ja itseraportointi. Sekoittavana tekijänä on monen vastaajan raportoima useamman psykoaktiivisen aineen käyttö. Kontrolliryhmän puutteen vuoksi mahdollisten muiden tekijöiden vaikutus koettuun mielenterveyden muutokseen jää tuntemattomaksi.

## **2.2 Onko mystisellä kokemuksella yhteyttä pitkäaikaiseen paranemiseen?**

Pitkäkestoista vaikutuksista mielenterveyteen on luotettavaa tutkimusta vielä vähemmän saatavilla kuin nopeasta remissiosta mielenterveysongelmiin. On kuitenkin viitteitä 5-MeO-DMT:n annos-vastesuhteesta masennuksen remissioon ja mystiseen kokemukseen, jota on liitetty psykedeelihoidoissa mielenterveyden positiivisiin muutoksiin (Kangaslampi, 2023).

### **2.2.1 Mystinen kokemus kuin korkealla psilosybiiniannoksella**

Barsuglia ja Davis kumppaneineen (2018) selvittivät, että 5-MeO-DMT:llä saavutetaan MEQ30 (Mystical Experience Questionnaire) -mittarilla yhtä intensiivisiä mystisiä kokemuksia kuin korkean annoksen psilosybiinillä (30 mg/70 kg). Aineisto oli aiemmin kerätty 20 henkilöltä, jotka osallistuivat psykospirituaaliselle retriitille Meksikossa ja nauttivat hengittämällä 50 mg höyrystettyä konnanmyrkyä, sisältäen arviolta 5–7 mg 5-MeO-DMT:tä. ”Täydellisen mystisen kokemuksen” eli yli 60 % maksimipisteistä kussakin MEQ30:n neljässä tekijässä saavutti 75 % osallistujista. Tutkittavat olivat nauttineet kahta vuorokautta edeltävästi ibogaiinia, mikä saattoi voimistaa 5-MeO-DMT-kokemuksia.

### **2.2.2 Korkeampi annos liittyy nopeaan vasteeseen ja mystiseen kokemukseen**

Reckweg kollegoineen (2021) julkaisivat ensimmäisen ykkösvaiheen kliinisen tutkimuksen, jossa laboratorio-olosuhteissa terveille vapaaehtoisille annosteltiin tarkasti mitattuja annoksia 5-MeO-DMT:tä turvallisuuden ja siedettävyyden

osoittamiseksi sekä pyrittiin määrittämään annos, jolla saavuttaa huippukokemus ja oletettavasti hoitovaste tulevissa kliinisissä populaatioissa. Analyseissä suuremmat annokset liittyivät voimakkaampaan psykedeeliseen kokemukseen. Sekä huippukokemus että mystinen kokemus olivat todennäköisempiä korkeammilla (6, 12 ja 18 mg) kuin matalimmalla annoksella (2 mg). Todennäköisyys saavuttaa huippukokemus tietyllä annoksella vaihteli koehenkilöittäin. Kaikkein todennäköisimmin huippukokemukseen johti yksilöllistetty annoksen haku, jossa annosta tarvittaessa nostettiin minimistä (6 mg) maksimiin (18 mg) asti kolmen tunnin välein. Tällöin kaikki haaran koehenkilöt (N=4) saavuttivat huippukokemuksen. Toisin kuin muissa tutkimuksissa, joissa oli mukana masennuksesta ja ahdistuksesta kärsineitä, näiden psykiatrisesti terveiden koehenkilöiden mieliala ja hyvinvointi ei käytetyillä mittareilla muuttunut.

Hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla tehdyssä aiemmin mainitussa yhdistetyssä ykkös- ja kakkosfaasin tutkimuksessa huippukokemus liittyi myös yksilöllistettyyn annokseen (Reckweg, van Leeuwen, ym., 2022). Tässä tutkimuksessa seuranta-aika oli vain viikon. Kysymyksiä hoitotulosten kestävydestä herättää myös strukturoidun psykoterapian puute. Tutkimusta ei ole toistaiseksi julkaistu vertaisarvioidussa lehdessä.

Annostelua nenän limakalvoillekin on tutkittu laboratorio-olosuhteissa.

Placebokontrolloidussa tutkimuksessa 31 koehenkilöä sai 5-MeO-DMT:tä.

Psykedeeliset vaikutukset, mukaan lukien täydellinen mystinen kokemus, lisääntyivät annoksen myötä (Rucker ym., 2023). Tätäkään tutkimusta ei ole toistaiseksi julkaistu vertaisarvioidussa lehdessä.

Annoksella näyttää olevan siis korrelaatiota kokemuksen voimakkuuteen ja mystisen kokemuksen todennäköisyyteen, mikä on linjassa muun psykedeelitutkimuksen kanssa. Toisaalta naturalistisessa, prospektiivisessä 10 koehenkilön havainnoivassa kenttätutkimuksessa inhaloidun 5-MeO-DMT:n mikä tahansa annos saattoi tuottaa psykedeelisen kokemuksen ei-ennustettavalla voimakkuudella (Uthaug, Lancelotta, Szabo, ym., 2020). Tässä tutkimuksessa itseyden hajoamisen kokemus (ego dissolution), yksi mystisen kokemuksen aspekti, korreloi positiivisesti tuomitsemattomuuden ja elämään tyytyväisyyden sekä negatiivisesti masennus-, stressi- ja ahdistusoireiden kanssa yhden viikon seurannassa.

Toisessa prospektiivisessä, naturalistisessa 42 koehenkilön kenttätutkimuksessa osallistujat, jotka kokivat istunnon aikana itseyden hajoamista tai ”valtamereellistä rajattomuutta” (oceanic boundlessness), tämäkin mystisen kokemuksen aspekti, ilmensivät korkeampaa tyytyväisyyttä elämään ja alhaisempaa masentuneisuutta ja stressiä (Uthaug ym., 2019). Korrelaatiota mystisellä kokemuksella hyvinvointiin ei kuitenkaan ollut enää 4 viikon kohdalla.

Davis kollegoineen (2019) selvitti retrospektiivisessä kyselytutkimuksessaan mielenterveyden muutoksia, kun 5-MeO-DMT:tä käytettiin rakenteisessa, ritualisoidussa ympäristössä. 362 henkilöä vastasi kyselyyn. Mystisen kokemuksen voimakkuus MEQ30-asteikolla sekä käyttökokemuksen henkilökohtainen ja hengellinen merkityksellisyys sekä kokemuksen koettu myötävaikutus hyvinvoinnin ja elämäntyytyväisyyden tunteeseen liittyi myös oireilun helpottumiseen. 73 % vastaajista piti ensimmäistä 5-MeO-DMT-annostelutilaisuuttaan joko tärkeimpänä tai yhtenä viidestä tärkeimmästä elinaikaisesta kokemuksestaan. 80 % piti sitä tärkeimpänä tai yhtenä viidestä tärkeimmästä hengellisestä kokemuksestaan. Tuloksista ei ilmennyt, kuinka pitkään kokemuksesta oli kulunut kyselyyn vastattaessa. Kyselyä mainostettiin vuonna 2017 henkilöille, jotka olivat osallistuneet tilaisuuksiin vuosien 2007 ja 2017 välillä, joten mukana lienee myös pitkäaikaista vaikutusta.

## **2.3 Miten edistää pitkäaikaista paranemista?**

### **2.3.1 Meditaatio ja muut valmistautumistavat**

Psykedeelien, kuten muidenkin psykoaktiivisten aineiden, käyttäjät pyrkivät erilaisilla strategioilla paitsi vähentämään käytöstä seuraavia haittoja myös lisäämään hyötyjä. Lancelottan ja Davisin (2020) online-kyselytutkimuksessa vain kerran elämässään 5-MeO-DMT:tä käyttäneiden (N=116) mystisen kokemuksen voimakkuuteen liittyi seremoniallisten tai šamanististen tekniikoiden käyttö ( $d=.78$ ), meditaatio ennen annostelutilannetta ( $d=.77$ ), juuri ennen käyttöä keskittyminen käytön intention eli siihen kohdistettuun toiveeseen ( $d=.60$ ) ja käyttö oppaan kanssa ( $d=.45$ ). Pitkällä aikavälillä henkilökohtaiseen merkityksellisyyteen liittyi tilaisuudessa seremoniallisten/šamanististen tekniikoiden käyttö ( $d=.64$ ), pidättäytyminen alkoholista tai muista päihdyttävistä aineista ( $d=.57$ ) ja annostelutilannetta edeltänyt meditointi ( $d=.51$ ). Seuraavat tekijät liittyivät

korkeampaan koettuun hengelliseen merkityksellisyyteen:

seremonialliset/šamanistiset tekniikat ( $d=.63$ ), käyttö oppaan kanssa ( $d=.53$ ), edeltävä meditointi ( $d=.54$ ) sekä kirjoittaminen tilaisuuden jälkeen ( $d=.41$ ). Toisaalta käyttö ystävien seurassa liittyi alhaisempaan arvioon henkilökohtaisesta ( $d=.45$ ) ja hengellisestä ( $d=.58$ ) merkityksellisyydestä verrattuna niihin, jotka eivät käyttäneet tätä strategiaa. Korkeampaan arvioon muutoksessa hyvinvoinnin tunteessa ja tyytyväisyydessä elämään liittyivät edeltävä meditointi ( $d=1.00$ ), seremonialliset tai šamanistiset tekniikat ( $d=.66$ ) ja käyttö oppaan kanssa ( $d=.53$ ).

### 2.3.2 Rakenteinen käyttöympäristö

Muilla psykedeleeillä tehtyjen tutkimusten perusteella Sepeda kollegoineen (2020) olettivat rakenteisen käyttöympäristön kuten turvallisuutta luovan ohjatun ryhmätilanteen ja seremoniallisen rituaalin tukevan positiivisia mielenterveyden muutoksia myös 5-MeO-DMT:n käyttäjillä. He vertasivat rakenteisen käyttöympäristön ( $N=362$ ) ja ei-rakenteisen käyttöympäristön ( $N=216$ ) vaikutusta hyödyntäen aiemmissa retrospektiivisissä kyselytutkimuksissa kerättyä aineistoa (Davis ym., 2018, 2019). Rakenteinen ympäristö lisäsin täydellisen mystisen kokemuksen todennäköisyyttä (83 % vs 54 %,  $p<.001$ ) ja vähensi haastavien kokemusten voimakkuutta, vaikka niitä ei kovin voimakkaiksi raportoitu ei-rakenteisessa käyttöympäristössäkään (CEQ 0.79 vs 1.01,  $d=.25$ ).

Pitkäaikaisvaikutuksissa rakenteinen ympäristö liitti kokemukseen suurempaa hengellistä ( $M=4.00$  vs  $M=2.91$ ,  $d=.79$ ) ja henkilökohtaista merkityksellisyyttä ( $M=5.79$  vs 4.63,  $d=.73$ ) sekä positiivista muutosta koetussa hyvinvoinnissa ja tyytyväisyydessä elämään ( $M=2.34$  vs  $M=1.55$ ,  $d=.72$ ).

## 2.4 Vakavia haittoja ei toistaiseksi todettu kontrolloiduissa tutkimuksissa

Reckweg ja van Leeuwen kumppaneineen (2022) tutkivat hengitettävää 5-MeO-DMT:tä laboratorio-olosuhteissa ( $N=8$ ). Vakavia haittatapahtumia tai hälyttävää suisidaalisuutta ei raportoitu. Kohtalaisina haittavaikutuksina raportoitiin pahoinvointia (2 kpl) ja masennusoireita. Muina haittavaikutuksina raportoitiin vatsavaivoja, ahdistusta (2 kpl), huimausta, poikkeavaa oloa (2 kpl), reaktivaatioita/takaumia (4 kpl), päänsärkyä (5 kpl), epämiellyttäviä lihastuntemuksia, lihaskouristuksia, tunteohäiriöitä ja aistihäiriöitä (3 kpl). Kaikki haittavaikutukset ohittuivat itsestään.



Laboratorio-olosuhteissa 31 koehenkilöllä nenän limakalvoille annosteltu 5-MeO-DMT raportoitiin hyvin siedetyksi (Rucker ym., 2023). Useimmin raportoidut haitat olivat epämiellyttävä tunne nenässä, pahoinvointi, päänsärky ja oksentelu. Vakavia haittatapahtumia ei ollut, ei myöskään näkyviä muutoksia nenän limakalvoilla eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia peruselintoimintojen mittareissa, sydämen toiminnassa tai laboratorioturvakokeissa.

Naturalistisessa, prospektiivisessä havainnoivassa kenttätutkimuksessa (Uthaug, Lancelotta, Szabo, ym., 2020) seitsemän päivän loppukyselyn kohdalla 3 henkilöä (27 %) raportoi haittavaikutuksia annostelupäivän jälkeen: yksi affekteja ja kehollista jännitystä lihaksissa, yksi unettomuutta, yksi kehollista jännitystä lihaksissa. Avoimessa kyselytutkimuksessa 37 % vastaajista raportoi haastavia psykologisia tai kehollisia kokemuksia: sydämen sykkeen tunteminen, pelko, kehon värinä, ahdistus, sisäinen huteruus, tunne, että jotakin paha tapahtuisi, itkemisen tarve, paine tai paino rintakehällä, paniikki, kuoleman tai oman kuoleman syvälinen kokemus. Näitä ei kuitenkaan pidetty kokonaisuutena kovin intensiivisenä (Davis ym., 2018).

Entä kuolemat tai sairastumiset? Raporteissa, joissa 5-MeO-DMT on mainittu, sitä on käytetty konnanmyrkkynä, väärinkäytetty muiden päihteiden kanssa tai yhdessä MAO-estäjien kanssa (Ermakova ym., 2022).

Kyselytutkimuksissa on raportoitu myös olemassa olevien psykiatristen oireiden pahenemista. Yleisesti saatavilla olleessa kyselyssä 4 % raportoi oireilun pahenemista (Davis ym., 2018), ja strukturoidussakin ympäristössä käyttäneillä masennus paheni 3 %:lla ja ahdistus 2 %:lla (Davis ym., 2019).

Muiden psykedeelien tapaan 5-MeO-DMT:n riippuvuuspotentiaalia pidetään vähäisenä. Toisin kuin muista psykedeeleistä, eläinkokeita aiheesta ei ole (Ermakova ym., 2022). Käyttäjille suunnatussa online-kyselytutkimuksessa aineen riippuvuuspotentiaali arvioitiin vähäiseksi (Davis ym., 2018). Suurin osa (61 %) ei koskaan ottanut välittömästi uutta annosta, harvat raportoivat aineen himoa tai halua (craving or desire) (8 %), tai joutuneensa käytön vuoksi pidätetyksi tai juridisiin ongelmiin (1 %), terapiaan tai psykiatriin hoitoihin (1 %) tai hakemaan lääketieteellistä apua kehollisiin ongelmiin (1 %).

Erityisenä käsitteenä 5-MeO-DMT:hen liittyy ns. uudelleenaktivaatio (reactivation), jolla viitataan akuuttien vaikutusten kokemiseen myöhemmin uudelleen.

Uudelleenaktivaatio saattaa vastata LSD:n takaumia (flashback) ja muistuttaa HPPD:n ohimenevää muotoa. HPPD (hallucinogen persisting perception disorder) eli hallusinogeenien käytöstä johtuva aistivääristymien jäännöstila ilmenee tilan laukaisseen aineen vaikutuksen loputtua. Vääristymät voivat olla kroonisia ja toistuvia hallusinaatioita. Niiden intensiteetti vaihtelee. Ilmiö on kroonisena harvinainen eikä varmuudella pelkästään psykedeelien käytöstä johtuva (Ermakova ym., 2022). 5-MeO-DMT:hen liitetyt uudelleenaktivaatiot ovat ohimeneviä ja saattavat ilmetä jopa kuukausia käytön jälkeen (Ortiz Bernal ym., 2022).

Uudelleenaktivaatioita raportoitiin jopa 73 %:lla rakenteisessa, ritualisoidussa ympäristössä käyttäneillä. Heistä 96 % raportoi uudelleenaktivaatiokokemuksensa neutraaliksi tai positiiviseksi. Ei-rakenteisessa ympäristössä käyttäneillä 27 % raportoi uudelleenaktivaatioita, ja näistä 93 % koettiin neutraaliksi tai positiiviseksi (Ortiz Bernal ym., 2022).

Synteettistä 5-MeO-DMT:tä voidaan annostella myös lihaksensisäisenä pistoksena, kun steriiliyteen kiinnitetään erityistä huomiota. Online-kyselytutkimuksessa raportoitiin lihaksensisäisen käytön jälkeen uudelleenaktivaatioita vähemmän verrattuna käyttöön hengittämällä (Uthaug, Lancelotta, Ortiz Bernal, ym., 2020). Lihaksensisäinen annostelutapa viivästää vaikutuksen alkua, pidentää vaikutusaikaa ja saatetaan kokea hitaamman alkamisensa vuoksi vähemmän pelottavana ja sokeeraavana.

Lancelottan ja Davisin (2020) online-kyselytutkimuksessa haastavien kokemusten voimakkuutta vähensi musiikin valmistelu sessiota varten ( $d=.49$ ). Musiikkia käytetäänkin yleisesti psykedeeliterapiatutkimuksissa.

### 3 Pohdinta

Tarkoitukseni oli käydä läpi kaikki 5-MeO-DMT:hen liittyvä tutkimuskirjallisuus mielenterveysvaikutuksiin liittyen. Aiheesta on tehty vähän tutkimusta, joten sisältö oli laaja ilman tarkkaa rajaamista tiettyyn häiriöön, piirteeseen tai psykoterapiamuotoon. Vertaisarvioidusti julkaistuja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia 5-MeO-DMT:stä on toistaiseksi vain yksi ja sekin terveillä vapaaehtoisilla (Reckweg ym., 2021). Kokonaisuutena näytön tasoa voidaan pitää heikkona, mutta lupaavana.

Muuntunut tajunnantila ja sen aiheuttava tekijä, kuten 5-MeO-DMT, voidaan nähdä katalyyttinä itse terapeuttille prosessille, eikä itsenäisenä hoitomuotona. Tässä käsitellyissä 5-MeO-DMT-tutkimuksissa ei ole kuitenkaan juuri dokumentoitu terapeutista lähestymistapaa tai käytetty rakenteista psykoterapiaa, toisin kuin aiemmissa tai meneillään olevissa psykedeeliterapiatutkimuksissa (Cavarra, ym. 2022; Gründer & Jungaberle, 2021). 5-MeO-DMT:n voimakkaan ja lyhyen akuutin vaikutuksen vuoksi psykoterapian pääpaino olisi vielä enemmän potilaan valmistelussa annostelutilanteeseen sekä integraatiossa annostelun jälkeen. Potilaan elämässä poikkeuksellisen voimakkaan kokemuksen tukemiseen on paneuduttava riittävästi etukäteen, jotta turvallinen terapeutin allianssi mahdollistaa vaikeidenkin tunnekokemusten läpikäynnin. Samoin on kokemuksen jälkeen, jotta aukeava aivojen muovautuvuuden ikkuna voidaan hyödyntää, jotta potilas päätyisi pitkäaikaisesti adaptiivisempaan uskomusjärjestelmään. Psykoterapeuttisen tuen merkitys ennen kokemusta ja sen jälkeen olisi prospektiivisen, kontrolloidun tutkimuksen aihe, toki eettiset näkökohdat huomioiden.

Ulkoisten psykedeelien lisäksi myös hyperventilaatioon perustuva hengitystyöskentely (Brouwer & Carhart-Harris, 2021), kuolemanraajakokemukset (Khanna & Greyson, 2015; Parnia ym., 2022) ja henkinen harjoitus kuten meditaatio (Martin ym., 2021) tai poikkeuksellisen fyysisen tai henkisen kuormituksen kokemukset voivat olla vastaavalla tavalla transformatiivisia (Brouwer & Carhart-Harris, 2021). Ihmisen elimistössä esiintyy luonnostaan psykedeelimolekyylejä, ainakin 5-MeO-DMT:n kanssa rakenteellisesti läheistä DMT:tä ja bufoteniinia, 5-MeO-DMT:n aineenvaihduntatuotetta (Barker ym., 2012). Mikä on niiden rooli? On epäselvää, tapahtuuko ihmisessä omaa 5-MeO-DMT:n synteesiä, ja mikä olisi sen

fysiologinen merkitys (Reckweg, Uthaug, ym., 2022). Vakuuttavasti ei ole ainakaan toistaiseksi todistettu mainittujen molekyylien luontaisen esiintymisen yhteyttä mihinkään psykiatriseen diagnoosiin (Barker ym., 2012). 5-MeO-DMT:n vastetta koehenkilöiden immuuniparametreihin mitanneen tutkimuksen tekijät spekuloiivat, että 5-HT<sub>2</sub>-reseptorin modulointi saattaa mallintaa tai matkia neuroendokriinistä stressintapaista tilaa. 5-MeO-DMT saattaa olla anti-inflammatorinen ihmisillä ja liittyä myös sitä kautta mielentiloihin (Uthaug, Lancelotta, Szabo, ym., 2020).

On mahdollista, että ihmisellä on luontainen psykedeelijärjestelmä, joka sietämättömän stressin tai muun poikkeuksellisen tilanteen seurauksena provosoi käännteentekevää henkistä tilaa ja aivojen muovautuvuutta. Äskettäin osoitettiin, että elimistön serotoniini ei olisikaan solunsisäisten 5-HT<sub>2A</sub>-”psykedeelireseptorien” luontainen ligandi, sillä serotoniini ei pääse solujen sisään (Vargas ym., 2023). Toisaalta näytettiin hiirimallissa, että ainakin kaksi klassista psykedeeliä, LSD ja psilosiini, vaikuttavat serotoniinijärjestelmästä ja hallusinaatioista riippumatta lisäävän aivojen muovautuvuutta (Moliner ym., 2023). Psykedeelijärjestelmää voitaisiin hyödyntää psykologista kärsimystä aiheuttavissa tiloissa, joissa ongelmana on jäykkä, epäadaptiivinen uskomusjärjestelmä, esimerkiksi hoitoresistentissä masennuksessa. Kehon ulkoinen psykedeeli, kuten 5-MeO-DMT, voisi mahdollistaa parantavan psykedeelisen kokemuksen ja sitä seuraavan aivojen muovautuvuuden ikkunan. Näiden täysimääräinen hyödyntäminen, riskien minimointi ja ohjaaminen positiivisempaan tilaan vaikuttaisi edellyttävän hyvää terapeutista suhdetta, ympäristöä ja integraatiotyöskentelyä (Cavarra ym., 2022).

Vielä vertaisarvioitua julkaisua odottaa kokeellinen, laboratorio-olosuhteissa toteutettu kontrolloitu tutkimus, jossa 5-MeO-DMT:llä todettiin yhden päivän kestävä tutkimus- ja hoitokäynnin aikana tunneissa alkava, ainakin viikon kestävä remissio hoitoresistentistä masennuksesta yksilöllisen annostelun ryhmässä seitsemällä potilaalla kahdeksasta ilman vakavia haittavaikutuksia (Reckweg, van Leeuwen, ym., 2022).

Tiedot 5-MeO-DMT:n pitkäaikaisvaikutuksista mielenterveysongelmien hoidossa nojaavat kyselytutkimuksiin ja prospektiivisiin tutkimuksiin terveydenhuoltojärjestelmän tai vähintään laboratorion ulkopuolelta. Online-kyselytutkimus tukee transdiagnostisia hyötyjä (Davis ym., 2018). Davisin ja kollegoiden (2019) retrospektiivinen kyselytutkimus varsin suurelle joukolla (N=362)

rakenteisessa ryhmätilanteessa 5-MeO-DMT:tä käyttäneitä raportoi osallistujien masennus- ja ahdistusoireiden vähentyneen, vaikkei se ollut osallistujien tarkoitus. Prospektiivisessa, naturalistisessa tutkimuksessa todettiin seremoniaalisesti tarjotun 5-MeO-DMT:n parantaneen masennus-, ahdistus- ja somatisaatio-oireilua (Uthaug ym., 2019) ainakin neljään viikkoon asti. Prospektiivisesti, mutta jälleen laboratorion ulkopuolella ja kyselytutkimuksena todettiin ibogaiinin ja 5-MeO-DMT:n yhteisprotokollan positiivista vaikutusta yhdysvaltalaisen sotaveteraanien alkoholin riskikäyttöön, PTSD-oireiluun ja aivovammaan liitettyihin kognitiivisiin oireisiin 6 kuukauden seuranta-ajalla (Armstrong ym., 2023).

Mitkä tekijät sitten ennustaisivat hyvää vastetta mielenterveysongelmien hoidossa? Laboratorion ulkopuolella tähän on liitetty turvallisuutta luova ohjattu tilanne kokeneen oppaan kanssa tai ohjatusti ryhmässä, ja seremoniallinen rituaali (Lancelotta & Davis, 2020). Laboratoriossa taas yksilöllinen nousujohteinen annostelu on liitetty mystisen kokemuksen ilmenemiseen ja mahdollisesti tätä kautta suotuisaan vasteeseen (Reckweg, van Leeuwen, ym., 2022). Tässä katsauksessa 5-MeO-DMT:n osalta mystiset kokemukset liittyivät nopeaan, mutta eivät johdonmukaisesti pitkäaikaiseen vasteeseen. Mielenterveyden pitkäaikaisessa paranemisessa mystisen kokemuksen ohella ja tärkeämmäksi on ehdotettu psykologisten oivallusten ja emotionaalisten läpimurtojen merkitystä (Kangaslampi, 2023). Näitä olisi aiheen mitata jatkossa. Suotuisaa vastetta saattaa välittää myös psykologisen joustavuuden lisääntyminen (Armstrong ym., 2023). Mikä on psykoterapeuttisen valmistelun ja integraatiotuen osuus pitkäaikaisessa paranemisessa? Psykedeelien aiheuttaman kokemuksellisen tilan vuoksi myös placebo vaikutuksen erittely on haastavaa.

Entä tietoisuustaitojen merkitys? Avoimessa online-kyselyssä meditaatio ennen annostelua liittyi mystisen kokemuksen voimakkuuteen, henkilökohtaiseen ja hengelliseen merkityksellisyyteen, lisääntyneeseen hyvinvointiin ja elämään tyytyväisyyteen (Lancelotta & Davis, 2020). Yllä oleva on linjassa sen suhteen, mitä tiedetään yleisesti psykedeeliterapioista (Cavarra, ym. 2022; Gründer & Jungaberle, 2021). Meditaatiolla ja psykedeelillä vaikuttaa olevan synergistinen vaikutus mielen hyvinvointiin (van Elk & Yaden, 2022). Meditaatiokokemus saattaa auttaa syventämään psykedeelikokemusta ja psykedeelikokemus toisaalta lisätä meditatiivisen harjoituksen syvyyttä. Mielenkiintoista on, että 5-MeO-DMT:n

tuottama muuntunut tajunnantila, mahdollisesti 5-HT<sub>1A</sub>-painottuneen reseptoritason vaikutuksen takia, ei ole fenomenalisesti niin rikas tai visuaalisesti hallusinatorinen muihin psykedeeleihin verrattuna. Se muistuttaisi siten vielä enemmän meditatiivista, mystistä ykseyskokemusta (Millière ym., 2018). Tämän vuoksi olisi kiinnostavaa verrata 5-MeO-DMT:tä suoraan visuaalisempaan DMT:hen, jota tutkitaan myös mielenterveyshäiriöiden hoidossa.

Oletettavasti 5-MeO-DMT voisi toimia mielenterveysongelmien hoitoon sekulaarissa länsimaisessa lääketieteellispsykoterapeuttisessa kontekstissa kuten muutkin psykedeeelit. Psykedeelihoidoissa alttius koko maailmankuvankin muuttumiselle seurauksineen on olemassa, minkä vuoksi tietoon perustuva suostumus on tärkeä ja haastava kysymys (van Elk & Yaden, 2022). Suggestioalttiuden vuoksi hoitotilanteelle ja terapeuteille on asetettava korkeat laatunormit. Pidetään tärkeänä, että terapeutit eivät tarjoa uskonnollisia tai hengellisiä tulkintoja potilaan kokemukselle, jotta psykologisten ongelmien käsittelyn sijaan ei tapahtuisi ”hengellistä ohittamista” (spiritual bypass) (van Elk & Yaden, 2022).

Eläinetiikka ja farmaseuttiset laatuvaatimukset lääkehoidolle puoltavat synteettisen valmisteen käyttöä suhteessa konnanmyrkkyyneen. Tämän analyysin kannalta en näe merkittävää eroa 5-MeO-DMT:n lähteellä. Davisin ja kumppanien (2018) Internet-kyselytutkimuksessa konnanmyrkyistä raportoitiin hieman voimakkaammat mystiset kokemukset ja siten mahdollinen hyöty verrattuna synteettiseen, toisaalta sekoittavia tekijöitä on paljon. Kyseessä voi olla myös todellinen entourage-ilmiö, jossa konnanmyrkyneen lukuisat muut molekyylit muuntavat vaikutusta. Tässä pohdintaosiossa annostelumutona tarkoitan höyrystetyn yhdisteen hengittämistä, ellen toisin mainitse. Annostelua nenän limakalvoille (Rucker ym., 2023) ja pistoksena lihakseen (Uthaug, Lancelotta, Ortiz Bernal, ym., 2020) on myös tutkittu. Tällöin vaikutuksen alku on loivempi ja kesto pitempi, mikä saattaisi olla kokemuksena helpompi potilaille.

Kokonaisuutena näyttö 5-MeO-DMT:stä puoltaa tarvetta lisätutkimukselle. Tarvitaan erityisesti lisää kokeellisia, kontrolloituja tutkimuksia ja suurempia koehenkilöjoukkoja pitemmillä seuranta-ajoilla. Potilaskohtaisen hyöty-riskianalyysin jälkeen huolellisesti käyttäen ja sopivaan kokonaisuhoitojärjestelmään sovittaen 5-MeO-DMT voi kuitenkin olla tulevaisuudessa erittäin kustannusvaikuttava mielenterveyden transdiagnostinen hoitomuoto.

## Lähteet

- Armstrong, S. B., Xin, Y., Sepeda, N. D., Polanco, M., Averill, L. A., & Davis, A. K. (2023). Prospective associations of psychedelic treatment for co-occurring alcohol misuse and posttraumatic stress symptoms among united states special operations forces veterans. *Military Psychology*, No-Specified. <https://doi.org/10.1080/08995605.2022.2156200>
- Barker, S. A., McIlhenny, E. H., & Strassman, R. (2012). A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010: Reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans. *Drug Testing and Analysis*, 4(7–8), 617–635. <https://doi.org/10.1002/dta.422>
- Barsuglia, J., Davis, A. K., Palmer, R., Lancelotta, R., Windham-Herman, A.-M., Peterson, K., Polanco, M., Grant, R., & Griffiths, R. R. (2018). Intensity of Mystical Experiences Occasioned by 5-MeO-DMT and Comparison With a Prior Psilocybin Study. *Frontiers in Psychology*, 9, 2459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02459>
- Barsuglia, J., Polanco, M., Palmer, R., Malcolm, B. J., Kelmendi, B., & Calvey, T. (2018). A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder. *Progress in Brain Research*, 242, 121–158. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.002>
- Brouwer, A., & Carhart-Harris, R. L. (2021). Pivotal mental states. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 319–352. <https://doi.org/10.1177/0269881120959637>

- 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>
- Cavarra, M., Falzone, A., Ramaekers, J. G., Kuypers, K. P. C., & Mento, C. (2022). Psychedelic-Assisted Psychotherapy—A Systematic Review of Associated Psychological Interventions. *Frontiers in Psychology*, *13*, 887255. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.887255>
- Davis, A. K., Averill, L. A., Sepeda, N. D., Barsuglia, J. P., & Amoroso, T. (2020). Psychedelic Treatment for Trauma-Related Psychological and Cognitive Impairment Among US Special Operations Forces Veterans. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, *4*(101701229), 2470547020939564. Ovid MEDLINE(R) PubMed-not-MEDLINE <2020>. <https://doi.org/10.1177/2470547020939564>
- Davis, A. K., Barsuglia, J. P., Lancelotta, R., Grant, R. M., & Renn, E. (2018). The epidemiology of 5-methoxy- *N, N* -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *Journal of Psychopharmacology*, *32*(7), 779–792. <https://doi.org/10.1177/0269881118769063>
- Davis, A. K., So, S., Lancelotta, R., Barsuglia, J. P., & Griffiths, R. R. (2019). 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, *45*(2), 161–169. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024>
- Ermakova, A. O., Dunbar, F., Rucker, J., & Johnson, M. W. (2022). A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *Journal of Psychopharmacology*, *36*(3), 273–294. <https://doi.org/10.1177/02698811211050543>



- Gründer, G., & Jungaberle, H. (2021). The Potential Role of Psychedelic Drugs in Mental Health Care of the Future. *Pharmacopsychiatry*, *54*(4), 191–199. <https://doi.org/10.1055/a-1486-7386>
- Kangaslampi, S. (2023). Association between mystical-type experiences under psychedelics and improvements in well-being or mental health – A comprehensive review of the evidence. *Journal of Psychedelic Studies*. <https://doi.org/10.1556/2054.2023.00243>
- Khanna, S., & Greyson, B. (2015). Near-Death Experiences and Posttraumatic Growth. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *203*(10), 749–755. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000362>
- Lancelotta, R. L., & Davis, A. K. (2020). Use of Benefit Enhancement Strategies among 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) Users: Associations with Mystical, Challenging, and Enduring Effects. *Journal of Psychoactive Drugs*, *52*(3), 273–281. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1737763>
- Martin, J. A., Ericson, M., Berwaldt, A., Stephens, E. D., & Briner, L. (2021). Effects of two online positive psychology and meditation programs on persistent self-transcendence. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*. <https://doi.org/10.1037/cns0000286>
- Millière, R., Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Trautwein, F.-M., & Berkovich-Ohana, A. (2018). Psychedelics, Meditation, and Self-Consciousness. *Frontiers in Psychology*, *9*, 1475. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01475>
- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote

plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>

Ortiz Bernal, A. M., Raison, C. L., Lancelotta, R. L., & Davis, A. K. (2022).

Reactivations after 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine use in naturalistic settings: An initial exploratory analysis of the phenomenon's predictors and its emotional valence. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1049643.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1049643>

Parnia, S., Post, S. G., Lee, M. T., Lyubomirsky, S., Aufderheide, T. P., Deakin, C. D., Greyson, B., Long, J., Gonzales, A. M., Huppert, E. L., Dickinson, A., Mayer, S., Locicero, B., Levin, J., Bossis, A., Worthington, E., Fenwick, P., & Shirazi, T. K. (2022). Guidelines and standards for the study of death and recalled experiences of death—a multidisciplinary consensus statement and proposed future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1511(1), 5–21. <https://doi.org/10.1111/nyas.14740>

Reckweg, J., Mason, N. L., van Leeuwen, C., Toennes, S. W., Terwey, T. H., & Ramaekers, J. G. (2021). A Phase 1, Dose-Ranging Study to Assess Safety and Psychoactive Effects of a Vaporized 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine Formulation (GH001) in Healthy Volunteers. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 760671. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760671>

Reckweg, J., Uthaug, M. V., Szabo, A., Davis, A. K., Lancelotta, R., Mason, N. L., & Ramaekers, J. G. (2022). The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). *Journal of Neurochemistry*, 162(1), 128–146. <https://doi.org/10.1111/jnc.15587>

Reckweg, J., van Leeuwen, C., Henquet, C., van Amelsvoort, T., Theunissen, E. L., Mason, N. L., Paci, R., Terwey, T. H., & Ramaekers, J. G. (2022). A phase 1/2 trial of a vaporized 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine formulation, in

- patients with treatment-resistant depression. *Neuroscience Applied*, 1, 100515.  
<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.100515>
- Rucker, J., Seynaeve, M., Young, A. H., Roberts, C., Suttle, B., Yamamoto, T., Ermakova, A. O., Dunbar, F., & Wiegand, F. (2023). 105. Intranasal 5-MeO-DMT: Safety, PK and Effect on Altered States of Consciousness in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 93(9), S136.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.02.345>
- Sepeda, N. D., Clifton, J. M., Doyle, L. Y., Lancelotta, R., Griffiths, R. R., & Davis, A. K. (2020). Inhaled 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: Supportive context associated with positive acute and enduring effects. *Journal of Psychedelic Studies*, 4(2), 114–122. <https://doi.org/10.1556/2054.2019.033>
- Swanson, L. R. (2018). Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>
- Uthaug, M. V., Lancelotta, R., Ortiz Bernal, A. M., Davis, A. K., & Ramaekers, J. G. (2020). A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting. *Journal of Psychedelic Studies*, 4, 104–113. <https://doi.org/10.1556/2054.2020.00123>
- Uthaug, M. V., Lancelotta, R., Szabo, A., Davis, A. K., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2020). Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: Effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology*, 237(3), 773–785.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-019-05414-w>
- Uthaug, M. V., Lancelotta, R., van Oorsouw, K., Kuypers, K. P. C., Mason, N., Rak, J., Šuláková, A., Jurok, R., Maryška, M., Kuchař, M., Páleníček, T., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2019). A single inhalation of vapor from dried toad secretion

containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. *Psychopharmacology*, 236(9), 2653–2666.

<https://doi.org/10.1007/s00213-019-05236-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>

Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Science*, 379(6633), 700–706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>