

Psykedeelien jäljet aivotoiminnassa

Lääketieteellinen tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Psykologia

Laatija:
Onnipekka Varis

Ohjaaja:
Markus Jokela

Marraskuu 2024
Helsinki

Tiedekunta: Lääketieteellinen

Koulutusohjelma: Psykologian kandi- ja maisteriohjelma

Tekijä: Onnipekka Varis

Työn nimi: Psykedeelien jäljet aivotoiminnassa

Työn laji: Kandidaatin tutkielma

Kuukausi ja vuosi: Marraskuu 2024

Sivumäärä: 23

Avainsanat: psykedeeli, aivotoiminta, aivoverkostot, plastisuus,
psykedeeliavusteinen terapia

Ohjaaja tai ohjaajat: Markus Jokela

Säilytyspaikka: E-thesis-järjestelmä, Helsingin yliopisto

Tiivistelmä:

Tavoitteet. Psykedeelit voivat aiheuttaa pitkäkestoisia muutoksia ihmisen psyykessä. Pitkäaikaisten psykologisten muutosten taustalla on oltava myös muuttunutta aivotoimintaa. Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää, miten ihmisen aivotoiminta muuttuu psykedeelin ottamisen jälkeen.

Menetelmät. Tein kirjallisuushaun tutkimuskirjallisuuden tietokannasta, PubMedistä, hakusanalla: "(psychedelic* OR psilocybin OR LSD OR DMT) AND (fMRI OR brain imaging OR functional magnetic resonance imaging) AND (subacute OR post-acute OR longitudinal OR lasting OR post treatment)". Valitsin katsastettavaksi kaikki tutkimukset, joissa oli tehty aivokuvantamista ihmisille ennen psykedeelin ottamista ja vähintään 24 tuntia psykedeelin ottamisen jälkeen.

Tulokset ja johtopäätelmät. Katsastettavia tutkimusartikkeleita löytyi 13. Tutkimuksissa käytettiin yleisimmin psilosybiiniä, ja aivokuvantamista kartoitettiin pääosin psykedeelin ottamisen jälkeisenä päivänä. Tutkimuksissa havaittiin aivoverkostojen toiminnallista integraatiota ja alueiden välisten yhteyksien vahvistumista. Erityisesti lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen välisten toiminnallisten yhteyksien havaittiin kasvavan. Limbisen järjestelmän osissa, kuten manteliumakkeessa, hippokampuksessa ja mielihyvätumakkeessa voidaan myös havaita muuttunutta toimintaa. Psykedeelien aiheuttamalla aivotoiminnan muutoksilla voidaan selittää pitkäkestoisia psykologisia vaikutuksia, kuten vähentyneitä masennusoireita.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
1.1	Psykedeelit vaimentavat aivoverkoston toimintaa	6
1.2	Psykedeelit vaikuttavat aivojen emotionaaliseen prosessointiin	8
1.3	Psykedeelit herkistävät aivoja muutokselle	8
2	Systemaattinen katsaus	10
2.1	Psykedeelit vaikuttavat aivojen toiminnallisiin verkostoihin	12
2.1.1	Psykedeelit integroivat aivotoimintaa	12
2.1.2	Lepotilaverkoston ja tehtäväverkoston välinen yhteys kasvaa	13
2.2	Psykedeelit muuntavat limbisen järjestelmän toimintaa	16
2.2.1	Psykedeelit muuttavat manteliumakkeen toimintaa	16
2.2.2	Muutokset mielihyvätumakkeen toiminnassa ja musiikin havaitsemisessa	18
2.2.3	Psykedeelit heikentävät hippokampuksen ja lepotilaverkoston toiminnallista yhteyttä	19
3	Pohdinta	21
3.1	Aivotoiminnan muutoksilla voidaan selittää psykologisia muutoksia	21
3.1.1	Lisääntynyttä tietoisuutta läsnäoloa selittää tehtäväverkoston muuttunut toiminta	21
3.1.2	Aivotoiminnan ja persoonallisuuden yhteistä vaihtelua ei ole havaittu	22
3.1.3	Manteliumakkeen toiminta terävöityy masennuksen laskiessa	23
3.2	Entroppisten aivojen teorian ennustukset pitävät	24
3.3	Pitkäkestoiset ja lyhytkestoiset vaikutukset eroteltavissa	26
3.4	Johtopäätökset	27
	Lähteet	28

1 Johdanto

Klassiset psykedeelit, kuten useissa sienilajeissa löytyvä psilosybiini ja lysergihapon dietyyliamidi (LSD), toimivat serotoniini 2A –reseptorin kautta (González-Maeso ym., 2007), aiheuttaen vahvoja muutoksia käyttäjän mielialassa, kognitiossa ja ajattelussa. Psykedeeliavusteinen terapia (PAT) on tuottanut lupaavia, tosin preliminäärisiä tuloksia kliinisissä tutkimuksissa (Wheeler & Dyer, 2020) ja näihin perustuvat interventiot ovat kasvaneet tieteellisen kiinnostuksen kohteina. Australiassa psilosybiiniä hyödynnetään jo kliinisessä hoidossa, ja on täysin mahdollista, että käytäntö laajenee tulevaisuudessa. Tämä korostaa psykedeelien vaikutusmekanismien tarkemman ymmärtämisen merkitystä, mikä on ratkaisevaa hoitojen turvallisuuden ja tehokkuuden kannalta.

Psykedeelien akuutit vaikutukset aiheuttavat vahvoja muutoksia tietoisuuden tilassa, kuten aistiväärentymiä, mystisiä kokemuksia (Barrett ym., 2015) ja minuuden kokemuksen laimentumista (Nour ym., 2016). Psykedeelien akuutit vaikutukset häviävät aineen poistuessa verenkierrosta ja henkilö palaa arkiseen tietoisuuden tilaan joidenkin tuntien kuluttua. Kuitenkin joitakin psykedeelin aiheuttamia muutoksia voidaan havaita vielä pitkään päihteelle altistumisen jälkeen. Esimerkiksi muutoksia persoonallisuudessa (MacLean ym., 2011) sekä psykopatologisten oireiden vakavuuden lieventymistä (Gukasyan ym., 2022; Holze ym., 2024) on havaittu jopa vuoden kuluttua psykedeelin käytöstä.

Pitkäkestoisia psykologisia vaikutuksia on pyritty selittämään ja ennustamaan erilaisilla malleilla. Behavioraalisella tasolla, psykedeelisen kokemuksen eri ulottuvuudet, kuten syvyys ja laatu ennakoivat pitkäkestoisia psykologisia muutoksia. Mystiset kokemukset, jotka sisältävät vahvan yhteenkuuluvuuden ja merkityksellisyyden tunteen, on liitetty positiivisiin muutoksiin hyvinvoinnissa (Yaden & Griffiths, 2021). Aivotoiminnan systeemitasolla psykedeelien akuutit vaikutukset aivoverkostojen toimintaan, kuten lisääntynyt verkostojen välinen integraatio, tarjoavat neurobiologisen perustan terapeuttiselle muutokselle (Carhart-Harris & Friston, 2019). Solutasolla psykedeelit lisäävät aivojen plastisuutta (Ly ym.,

2018), joka herkistää aivoja rakenteelliselle ja toiminnalliselle muovautuvuudelle, ja näin mahdollistaa myös psykologista muovautuvuutta.

Mallien runsaudesta riippumatta, huomattavasti vähemmän on tutkittu, miten ihmisen aivot itsessään muuttuvat psykedeelille altistumisen seurauksena (McCulloch ym., 2024). Ymmärrys näistä aivotoiminnan muutoksista voisi syventää käsitystämme aivojen, persoonallisuuden, psykopatologian ja psykedeelien välisistä yhteyksistä. Tämän tutkielman tarkoituksena on katsastaa kirjallisuutta, joka käsittelee psykedeelien pitkäaikaisia vaikutuksia aivotoimintaan.

1.1 Psykedeelit vaimentavat aivoverkoston toimintaa

Aivoverkostoja on tutkittu paljon käyttäen lepotilan toiminnallista magneettikuvantamista (rs-fMRI). rs-fMRI:ssa selvitetään aivojen toimintaa levossa, eli ilman tehtävää. Aivojen alueita voidaan jakaa verkostoihin toiminnallisen yhteyden perusteella, eli jos useammalla eri alueella on lepotilan aktiivisuudessa korkea korrelaatio, ne voidaan todeta olevan osa samaa verkostoa (Lee ym., 2013). rs-fMRI soveltuu hyvin psykedeelien vaikutusten tutkimiseen, sillä se ei vaadi mitään tehtävää ja sitä on helppo toistaa.

Psykedeelien akuutteja vaikutuksia aivotoimintaan tutkittiin ensimmäistä kertaa toiminnallisella magneettikuvantamisella vuonna 2012. Vastoin tutkijoiden ennakkoletuksia, kun psilosybiinin ja plasebon välistä aivotoimintaa verrattiin lepotilassa, havaittiin, ettei yksikään alue ollut merkittävästi aktiivisempi psilosybiinin antamisen jälkeen. Merkittäviä vähentymisiä aivoalueiden aktiivisuudessa kuitenkin löytyi. Etupihtipoimun (ACC) ja talamuksen alueilla havaittiin merkittävää laskua aivotoiminnassa. Lisäksi lepotilaverkoston vaimentuminen, joka näkyi sen aktivaation laskuna ja lepotilaverkoston eri alueiden välisen toiminnallisen yhteyden heikkenemisenä oli erityisen mielenkiintoinen löydös (Carhart-Harris ym., 2012). Lepotilaverkoston vaimentumista tukevaa näyttöä tukee myös elektrofysiologiset löydökset (Muthukumaraswamy ym., 2013).

Psykedeelien lepotilaverkostoa vaimentavalla vaikutuksella on ollut merkittäviä teoreettisia implikaatioita. Lepotilaverkosto ylläpitää korkean tason assosiatiiivisia

toimintoja kuten emotionaalista prosessointia, metakognitiota ja aikaisempien kokemusten prosessointia (Raichle, 2015). On olemassa jotakin näyttöä, jonka mukaan lepotilaverkoston aktiivisuus on korostunut mielialahäiriöissä, joka voi selittää lisääntyntä sisäänpäin suuntautunutta kognitiota kuten ruminaatiota tai katastrofijattelua (Lemogne ym., 2012). Lepotilaverkoston laimentuminen on tätä kautta tärkeässä roolissa aivotoimintaan perustuvissa malleissa, jotka pyrkivät selittämään psykedeelien terapeuttisia vaikutuksia.

REBUS-mallissa (tulee sanoista ”RElaxed Beliefs Under pSychedelics”) väitetään, että mielenhäiriöissä, kuten masennuksessa, lepotilaverkoston ylläpitämät ennakkoletukset ovat kognitiivisesti ylipainotettuja. Esimerkiksi ydinuskomus ”olen arvoton” voisi saada masentuneilla tavallista voimakkaamman painotuksen, joka näkyy myös lepotilaverkoston voimakkaampana toimintana. Ylivoimistunut lepotilaverkosto tukahduttaa limbisestä järjestelmästä tulevia affektiivisia signaaleita voimakkaammin, jolloin tietoisesti koettu affektiivinen informaatio on lepotilaverkoston ylläpitämien ydinuskomusten värittämää. Vaimentamalla lepotilaverkoston toimintaa, psykedeelit vaimentavat myös patologisten ydinuskomusten aikaansaamaa kognitiivista vinoumaa, ja voivat tätä kautta saada aikaiseksi pitkäaikaisempaa psykologista muutosta (Carhart-Harris & Friston, 2019).

Entrooppisten aivojen teoriassa lepotilaverkostoa pidetään tietoisuutta ja aivotoimintaa orientoivana verkostona. Lepotilaverkoston vaimentuessa aivotoiminta muuttuu entrooppisemmaksi, eli kaoottisemmaksi tai ennalta-arvaamattommaksi, mikä näkyy esimerkiksi eri aivoverkostojen, kuten etuparietaali- ja salienssiverkostojen, sisäisten alueiden välisen yhteyden vaihtelun kasvamisena. Erityisesti hippokampuksen ja sitä ympäröivän mediaalisen ohimolohkon yhteyden lepotilaverkoston uskotaan ylläpitävän hillittyä entropian tilaa. Teoriassa mielenterveyden häiriöitä, kuten masennusta ja pakko-oireista häiriötä ja addiktioita, kuvastaa aivojen matalan entropian tila, joka näkyy myös jäykkänä muovautumattomana kognitiona ja toistuvina ajatusmalleina (Carhart-Harris ym., 2014). Malli siis ennustaa, että mielenterveyden häiriöiden oireiden parantuminen näkyisi myös pysyvämpänä entropian kasvuna ja vähentyneenä mediaalisen ohimolohkon ja lepotilaverkoston välisenä toiminnallisena yhteytenä.

1.2 Psykedeelit vaikuttavat aivojen emotionaaliseen prosessointiin

Psykedeelien akuuttia vaikutusta aivotoimintaan on tutkittu myös käyttäen erilaisia emotioita herättäviä tutkimusasetelmia. Näiden tutkimusten tarkoituksena on ollut selvittää, miten psykedeelit vaikuttavat emotioihin ja miten vaikutus näkyy aivotoiminnassa. Kraehenmann ym. (2015) näyttivät tutkimuksessaan koehenkilöille eri emotioita ilmaisevia kasvoja psilosybiinin tai plasebon vaikutuksen alaisena ja pyysivät koehenkilöitä kategorisoimaan ilmeen emotion mahdollisimman nopeasti. Tutkimuksessa havaittiin psilosybiinin vähentävän oikean manteliumakkeen aktivaatiota neutraaleihin ja negatiivista emotiota ilmaiseviin kasvoihin. Samasta tutkimuksesta kerätystä aineistosta on havaittu myös, että manteliumakkeen toiminnallinen yhteys muuttuu psilosybiinin akuutista vaikutuksesta. Tutkimuksen mukaan, vihaisten kasvojen prosessoinnissa psilosybiini vähentää manteliumakkeen ja aivojuovion välistä toiminnallista yhteyttä (Grimm ym., 2018), joka voi selittää muissa tutkimuksissa havaittua psykedeelien aiheuttamaa behavioraalista vaikeutta tunnistaa negatiivisia emotioita (Bouso ym., 2018). Uhkaavien ja neutraalien kuvien kategorisoinnissa psilosybiinin tiedetään vähentävän manteliumakkeen top-down vaikutusta visuaalisille alueille (Kraehenmann ym., 2016).

Psykedeelien vaimentava vaikutus manteliumakkeen negatiivisten ärsykkeiden prosessointiin on mahdollinen mekanismi PAT:n toimivuuden taustalla. Masentuneilla ihmisillä manteliumakkeen tiedetään olevan reaktiivisempi ja manteliumakkeen reaktiivisuuden tiedetään olevan yhteydessä masennusoireiden vakavuuteen (Peluso ym., 2009). Lisäksi tyypillinen masennuslääke, essitalopraami, vähentää manteliumakkeen aktiivisuutta tunnetta ilmaiseville kasvoille (Godlewski ym., 2012). On siis mahdollista, että myös psykedeelit, vaimentamalla manteliumakkeen reaktiivisuutta, pystyvät vähentämään negatiivista affektia ja masennusoireita.

1.3 Psykedeelit herkistävät aivoja muutokselle

Dissosiatiivinen anestesiaalääke ketamiini on monissa maissa jo hyväksytty klininen terapiamuoto hoitovasteiseen masennukseen. Ketamiinin nopeasti aikaansaamat

terapeuttiset vaikutukset tiedetään johtuvan osittain sen indusoivasta neuroplastisuudesta (Browne & Lucki, 2013), eli aivojen kyvystä uudelleenjärjestäytyä rakenteellisesti ja toiminnallisesti. Samankaltaisuudet psykedeelien ja ketamiinin aikaansaamissa terapeuttisissa vaikutuksissa johtivat tutkijoita selvittämään, lisäävätkö psykedeelit ketamiinin tavoin plastisuutta aivoissa.

Ly ym. (2018) selvittivät tutkimuksessaan solupopulaatioissa ja rotissa psykedeelien vaikutusta plastisuuteen. Tutkimuksessa löydettiin, että psykedeelit lisäävät neuroplastisuutta useilla eri tavoilla. Serotonergiset psykedeelit LSD, DMT ja DOI lisäsivät tutkittujen neuroneiden dendriittien haarakkeita sekä neuroneiden välisiä synapseja ketamiiniin verrattavalla tavalla. Psykedeelien plastisuutta lisääviä vaikutuksia havaittiin myös plastisuutta lisäävien geenien ilmentymisen lisääntymisellä ja synapsien vahvistumisella.

Psykedeelit lisäävät plastisuutta, joka tarkoittaa, että aivot ovat herkistyneet rakenteelliselle ja toiminnalliselle muutokselle. Tämä näkyy myös runsaana kirjallisuutena psykedeelien aikaansaamista psykologisista muutoksista. Muuttunut aivotoiminta on itsessään saanut huomattavan paljon vähemmän huomiota tutkimukselta, jonka takia mekanismit, jotka selittävät psykologisia muutoksia ovat huonommin ymmärrettyjä. Tämän systemaattisen katsauksen tavoitteena on kartoittaa tutkimuskirjallisuutta aivotoiminnan muutoksista psykedeeleille altistumisen jälkeen.

2 Systemaattinen katsaus

Tämän systemaattisen katsauksen tarkoitus on selvittää, miten altistus psykedeeleille muuttaa aivotoimintaa akuuttien vaikutusten häivytyä toiminnallisella magneettikuvauksella mitattuna. Systemaattista katsausta varten suoritin haun PubMedissä hakusanalla ”(psychedelic* OR psilocybin OR LSD OR DMT) AND (fMRI OR brain imaging OR functional magnetic resonance imaging) AND (subacute OR post-acute OR longitudinal OR lasting OR post treatment)”, jolla löytyi 125 artikkelia. Katsaukseen valitsin artikkelit, jossa aivokuvantamista oli tehty ennen psykedeelin ottamista ja vähintään 24 tuntia psykedeelin ottamisen jälkeen. Kriteerejä täyttäviä artikkeleita löytyi 13 (Taulukko 1.).

Taulukko 1.

Katsastettujen artikkeleiden kuvaus

Viite	Analyyseissä käytyt koehenkilöt n	Koehenkilöryhmä	Kontrolliryhmä	Tutkimusasetelma
(Carhart-Harris ym., 2017) *	16	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Roseman ym., 2018) *	16	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Mertens ym., 2020) *	16	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Daws ym., 2022a) *	16	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Daws ym., 2022b)	22	Vakava masennus	21 Vakava masennus, essitalopraami + 1 mg psilosybiini	Satunnaistettu kaksoisnaamioitu kliininen koe
(Shukuroglou ym., 2023) *	15	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Wall ym., 2023) *	19	Hoitoresistentti masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(Sampedro ym., 2017)	16	Terve	Ei ole	Avoin koe
(Smigielski ym., 2019)	20	Kokeneet meditoijat	18 kokenutta meditoijaa, plasebo	Satunnaistettu kaksoisnaamioitu koe
(Barrett ym., 2020)	12	Terve	Ei ole	Avoin koe
(Pasquini ym., 2020)	22	Terve	21, terve, plasebo	Satunnaistettu naamioitu koe
(Doss ym., 2021)	20	Vakava masennus	Ei ole	Avoin kliininen koe
(McCulloch ym., 2022)	10	Terve	Ei ole	Avoin koe
(Siegel ym., 2024)	6	Terve	samat koehenkilöt, 40 mg metyyliifenidaatti	Satunnaistettu ristikkäistutkimus

Taulukko 1. jatkuu

Viite	Psykedeelisessioiden määrä	Psykedeelisessiot	Aivokuvantaminen ennen	Aivokuvantaminen jälkeen
(Carhart-Harris ym., 2017) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Roseman ym., 2018) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Mertens ym., 2020) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Daws ym., 2022a) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Daws ym., 2022b)	2	25 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	Ei raportoitu	21 päivää
(Shukuroglou ym., 2023) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Wall ym., 2023) *	2	10 mg psilosybiini + 25 mg psilosybiini	7 päivää	1 päivä
(Sampedro ym., 2017)	1	ayahuasca, 45 mg DMT ja 126 mg harmiinia	1 päivä	1 päivä
(Smigielski ym., 2019)	1	22,05 mg/70 kg psilosybiini	4 päivää	2 päivää
(Barrett ym., 2020)	1	25 mg/70 kg psilosybiini	1 päivä	7 ja 30 päivää
(Pasquini ym., 2020)	1	ayahuasca, 25 mg/70 kg DMT + 130 mg/70 kg harmiinia	1 päivä	1 päivä
(Doss ym., 2021)	2	20 mg/70 kg + 30 mg/70 kg	28 päivää	7 päivää
(McCulloch ym., 2022)	1	14 mg/ 70 kg (n=4.) tai 21 mg/ 70 kg (n=6)	15 päivää	7 päivää ja 90 päivää
(Siegel ym., 2024)	2	25 mg psilosybiini	3–9 kertaa ennen, ensimmäinen kuvantaminen 101–15 päivää ennen	8 - 3 kertaa jälkeen, viimeinen kuvantaminen 7 - 3 päivää + replikaatio 6-12kk jälkeen

*Huomio. * = julkaisussa käytetty aineisto on samasta otoksesta kuin Carhart-harris ym. (2017)*

Artikkelit olivat uusia. Ensimmäiset tutkimukset aiheesta julkaistiin vuonna 2017. Otoskoot olivat suhteellisen pieniä (mediaani = 16). Suurimmassa osasta tutkimuksista koehenkilöinä käytettiin masennuksesta kärsiviä koehenkilöitä, jolloin interventio sisälsi aina pelkän annostelun lisäksi muut PAT:n sisältämät toimet (n=8). Ainoastaan neljässä tutkimuksessa käytettiin verrokkiryhmää. Muissa tutkimuksissa vertailut tehtiin käyttäen koehenkilön omaa ennen interventiota kerättyä dataa. Psykedeelisessioita oli joko yksi tai kaksi ja niissä annettiin psilosybiiniä (n=11) tai ayahuascaa (n=2). Psilosybiiniannokset pyörivät noin 20 mg ympärillä. Aivokuvantamista tehtiin muutamasta päivästä kuukauteen ennen psykedeelisessiota. Seurantaa tehtiin pääosin 48 tunnin sillä sessiosta (n=8), tosin viidessä tutkimuksessa aivotoininnan muutoksia selvitettiin pidemmältä aikaväliltä.

Kuudessa julkaisussa (Carhart-Harris ym., 2017; Daws ym., 2022a; Mertens ym., 2020; Roseman ym., 2018; Shukuroglou ym., 2023; Wall ym., 2023) käytettiin aineistoa, joka kerättiin samasta otoksesta. Aineistoa raportoitiin ensimmäistä kertaa julkaisussa Carhart-Harris ym. (2017). Dawsin ym. (2022) artikkelissa raportoidaan saman aineiston lisäksi toisesta otoksesta kerättyä dataa. Selvyiden vuoksi, käsittelen jutussa raportoitua vanhaa (Daws ym., 2022a) ja uutta (Daws ym., 2022b) aineistoa erillisesti.

2.1 Psykedeelit vaikuttavat aivojen toiminnallisiin verkostoihin

2.1.1 Psykedeelit integroivat aivotoimintaa

Aivojen spatiaalisesti toisistaan erossa olevat alueet voidaan jakaa toimintansa perusteella erillisiin verkostoihin tai moduuleihin. Aivotoiminnan modulaarisuudella viitataan siihen, miten itsenäisiä nämä verkostot ovat suhteessa muihin verkostoihin. Korkealla modulaarisuudella tarkoitetaan verkostojen toiminnallista eristäytyneisyyttä sekä toisistansa helposti eroteltavia aivoverkostoja ja matalalla modulaarisuudella globaalia aivotoiminnan integraatiota. Julkaisussaan Daws ym. (2022) vertailevat kahden klinisen PAT-tutkimuksen koehenkilöiden aivotoiminnan modulaarisuuden muutoksia. Molemmissa tutkimuksissa tehtiin rs-fMRI-mittauksia ennen interventiota ja intervention jälkeen. Daws ym. (2022a) selvittivät muutoksia intervention jälkeisenä päivänä, kun taas Daws ym. (2022b) otoksella seurantamittaus tehtiin 3 viikkoa intervention jälkeen. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin aivotoiminnan modulaarisuuden laskua seuraten PAT-interventiota, eli psilositybiini vaikuttaisi integroivan aivoverkostojen välistä toimintaa. Lisäksi modulaarisuuden laskulla pystyttiin ennustamaan masennusoireiden vähenemistä molemmissa tutkimuksissa merkittävästi: mitä enemmän modulaarisuus laski, sitä enemmän masennusoireet vähenivät. Huomionarvoisesti, kontrolliryhmää käyttäneessä Daws ym. (2022b) tutkimuksessa ei löytynyt merkittävää yhteisvaikutusta hoitoryhmän ja aivokuvantamiskerran välillä aivojen modulaarisuudessa ($F_{1,41}=2.719$, $P=0.107$). Tämä tarkoittaa, ettei tutkimuksen perusteella voida sanoa aivojen modulaarisuuden muutoksen johtuvan psilositybiinin vaikutuksesta, kun vertailuna käytetään essitalopraamia saanutta kontrolliryhmää. Kontrolliryhmällä ei kuitenkaan havaittu muutoksia aivojen modulaarisuudessa, eikä

modulaarisuus ennustanut masennusoireiden laskua, joka viittaa vahvasti PAT-intervention uniikkiin rooliin aivotoiminnan modulaarisuuden laskemisessa.

Modulaarisuuteen viittaavasti, kahdessa tutkimuksessa havaittiin, että psykedeelit vahvistavat aivoalueiden välisiä toiminnallisia yhteyksiä enemmän, kun ne heikentävät niitä. ym. (2020) tutkimuksessa terveiltä koehenkilöiltä kerätty rs-fMRI-data jaettiin Shen atlaksen (Shen ym., 2013) mukaan 268 erilliseen aivoalueeseen, joista muodostuu 35778 uniikkia potentiaalista toiminnallista yhteyttä (kulmaa) aivoalueiden välillä. Ennen psilosybiinin antamista, kulumista 695 havaittiin olevan tilastollisesti merkitsevä Bonferroni-korjausten jälkeen. Näiden 695 kulman vahvuuksia verrattiin viikon ja kuukauden kuluttua psilosybiinin ottamisesta. Viikko intervention jälkeen havaittiin, että merkittävistä kulumista 38 oli vahvistunut ja ainoastaan 10 kulmaa oli heikentynyt, kun taas kuukauden päästä alkutilanteeseen verrattuna 29 kulmaa oli vahvistunut ja 18 heikentynyt. Huomattavaa on, että vain 7 yhteyttä pysyi muuttuneena molemmissa seurantamittauksissa. Kahta vuotta myöhemmin julkaistussa paperissa McCulloch ym. (2022) käyttivät samanlaista paradigmaa ja samaa analyysiä. rs-fMRI tehtiin terveille koehenkilöille viikon ja kolmen kuukauden kuluttua psilosybiinin ottamisesta. Tilastollisesti merkitseviä kulumia löytyi 405, joista viikon kuluttua interventiosta oli vahvistunut 19 ja heikentynyt 6. Kolmen kuukauden kuluttua interventiosta 12 yhteyttä oli vahvistunut ja 6 heikentynyt. Muuttuneista yhteyksistä 2 oli samoja viikon ja kolmen kuukauden kohdalla. Vaikka vahvistuneita kulumia havaittiin tutkimuksessa aikaisempaa vähemmän, on luku suhteellinen siihen, että alun perin merkittäviä kulumia löytyi vähemmän. Vaikuttaisi siis siltä, että yleisellä tasolla aivoalueiden välisten yhteyksien vahvuus kasvaa enemmän kuin se heikkenee. Löydökset tukevat globaalia integraatiota.

2.1.2 Lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen välinen yhteys kasvaa

Lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen tiedetään olevan vahvasti negatiivisessa toiminnallisessa yhteydessä: Levossa lepotilaverkoston aktiivisuus on suuri, mutta kun tarkkaavaisuus suunnataan ulospäin, lepotilaverkoston aktiivisuus laskee ja tehtävälle olennaisten verkostojen aktiivisuus nousee (Raichle, 2015). Useassa tutkimuksessa on havaittu psykedeelin pystyvän vähentämään lepotilaverkostoon ja

tehtäväverkostoihin kuuluvien alueiden välistä negatiivista toiminnallista yhteyttä, eli lisäämään verkostojen välistä yhteyttä.

Carhart-Harrisin ym. (2017) tutkimuksessa valittiin aikaisemman kirjallisuuden perusteella kiinnostusalueeksi (ROI) salienssiverkostoon kuuluva ACC, jonka toiminnallisen yhteyden muutoksia tutkittiin masentuneilla koehenkilöillä. Tutkimuksessa löydettiin, että salienssiverkostoon kuuluvan ACC:n ja lepotilaverkostoon kuuluvan takapihtipoimun (PCC) välinen toiminnallinen yhteys oli merkittävästi noussut PAT-intervention jälkeen. Käyttäen samaa aineistoa Daws ym. (2022a) vertailivat muutosta aivoverkostojen tasolla. Tutkijat totesivat, että lepotilaverkoston ja salienssiverkoston toiminta oli integroitunut merkittävästi PAT-intervention jälkeen. Samanlainen vaikutus havaittiin myös lepotilaverkoston ja toisen tehtäväverkoston, etuparietaaliverkoston, välillä.

Saman suuntaista näyttöä on saatu myös lepotilaverkoston toisen merkittävän keskuksen, mediaalisen etuotsalohkon (mPFC) ja ACC:n välisen toiminnallisen yhteyden lisääntymisestä psilosybiinin jälkeen (Smigielski ym., 2019). Tutkimuksessa kokeneille meditoijille annettiin psilosybiiniä tai plaseboa osana meditaatioretriittiä. Koehenkilöille tehtiin rs-fMRI-mittauksia ennen interventiota ja intervention jälkeen. Toiminnallisen yhteyden lisääntyminen ACC:n ja mPFC:n välillä löydettiin käyttäen itsenäistä komponenttianalyysiä, joka minimoi riskin tutkijoiden ennakkoletusten vaikutuksesta tulokseen.

Vastaavia tuloksia on löydetty myös DMT:tä sisältävän psykedeelin, ayahuascan kanssa. Ayahuasca annos lisäsi merkittävästi terveiden koehenkilöiden ACC:n ja PCC:n välistä toiminnallista yhteyttä lepotilassa. Alueiden välinen lisääntynyt toiminnallinen yhteys ennusti myös positiivisia psykologisia muutoksia, kuten lisääntynyttä tietoista läsnäoloa vielä kahden kuukauden päästä interventiosta (Sampedro ym., 2017). Hyvin samanlaisen tuloksen löysi Pasquini ym. (2020), jotka käyttivät suurempaa otosta ja vertailu suoritettiin kontrolliryhmän ja koeryhmän välillä. Ayahuaskaa saaneiden koehenkilöiden aivotoiminnan muutoksia tarkasteltiin verkostotasolla ja havaittiin, että salienssiverkoston ja lepotilaverkoston välinen yhteys oli noussut merkittävästi verrattuna plaseboa saaneisiin koehenkilöihin. Muutos lepotilaverkoston ja salienssiverkoston toiminnallisessa yhteydessä oli

ennustettavissa akuutin kokemuksen intensiivisyydestä. Tutkimuksessa havaittiin myös salienssiverkoston sisäisen yhteyden nousevan ja lepotilaverkoston sisäisen yhteyden laskevan ayahuascaryhmällä verrattuna plaseboryhmään.

Samaa vaikutusta ei ole löydetty pitkäaikaisempaa seurantaan tehneissä tutkimuksissa. Doss ym. (2021) suorittivat vakavasti masentuneille koehenkilöille kaksi psilosybiiniavusteista terapiasessiota. rs-fMRI mitattiin noin 28 päivää ennen interventiota ja 7 päivää intervention jälkeen. ACC:n ja PCC:n välisessä toiminnallisessa yhteydessä ei ollut ROI-analyyseissä tilastollisesti merkitsevää eroa. Sen sijaan dynaaminen toiminnallinen yhteys alueiden välillä oli lisääntynyt. Dynaaminen toiminnallinen yhteys tarkoittaa toiminnallisen yhteyden hajontaa. Kirjoittajien mukaan nimenomaan lepotilaverkoston ja salienssiverkoston välinen dynaaminen toiminnallinen yhteys heijastaa neuraalista ja tätä kautta kognitiivista joustavuutta, eli kykyä vaihtaa tarvittaessa kognitiivisia operaatioita. Dynaamisen toiminnallisen yhteyden lisääntyminen ACC:n ja PCC:n välillä oli vastoin odotuksia yhteydessä heikompaan kognitiiviseen joustavuuteen viikon ($r = .48$, $p = 0.043$) ja neljän viikon jälkeen ($r = .44$, $p = 0.079$). Toisessa tutkimuksessa 3 viikkoa PAT-intervention jälkeen lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen toiminnallisen yhteyden lisääntymistä ei havaittu masentuneilla koehenkilöillä (Daws ym., 2022b). Vastaavasti lisääntyntä toiminnallista yhteyttä ei havaittu tehtäväverkostojen ja lepotilaverkoston välillä Mcculloch ym. (2022) paperissa, viikon tai kuukauden kuluttua interventiosta. Mielenkiintoisesti, etuparietaaliverkoston sisäinen toiminnallisen yhteys laski merkittävästi ja oli näkyvissä vielä viikon kuluttua.

Näyttö psykedeelin aiheuttamasta lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen toiminnallisen yhteyden lisääntymisestä on suhteellisen vahvaa. Havainto on tehty sekä psilosybiinin että ayahuascan kanssa. Lisäksi useammassa tutkimuksessa vertailu on tehty psykedeelin ja plasebon välillä. Verkostojen välisellä integraatiolla on pystytty myös ennustamaan pidempiaikaista psykologista muutosta. Vaikutus vaikuttaisi kuitenkin olevan lyhytkestoinen: tutkimukset, jossa seuranta on tehty viikon päästä tai pidemmältä ajalta psykedeelin antamisesta, integraatiota ei ole löydetty. Tosin verkostojen välisen toiminnallisen yhteyden hajonnassa on havaittu eroja vielä viikon kuluttua interventiosta.

2.2 Psykedeelit muuntavat limbisen järjestelmän toimintaa

2.2.1 Psykedeelit muuttavat mantelimumakkeen toimintaa

Useammassa katsastetussa tutkimuksessa mantelimumakkeet ovat olleet analyysin kohteina. Carhart-Harrisin ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin vasemman mantelimumakkeen alueella merkittävää aktiivisuuden laskua. Muutos todettiin vertaamalla rs-fMRI-mittausten keskiarvoja ennen ja jälkeen PAT-intervention. Molemmat mantelimumakkeet valittiin tutkimuksessa ROI-analyysin kohteeksi, jonka avulla havaittiin, että mantelimumakkeiden lepotila-aktiivisuuden laskemisella oli vahva korrelaatio masennusoireiden vähentymiseen ($r = .59$).

Roseman ym. (2018) selvitti samasta aineistosta, miten aivojen reaktio tunteita herättäville ärsykeille muuttuu. Ennen interventiota ja intervention jälkeen koehenkilöiden aivotoimintaa mitattiin toiminnallisella magneettikuvauksella samalla kun heille näytettiin pelkoa ja iloa ilmaisevia sekä neutraaleja kasvoja. Koko mantelimumakkeen aktivaation keskiarvoistava ROI-analyysi havaitsi muutoksia tilastollisten korjauksien jälkeen ainoastaan pelokkaiden kasvojen tuottamaan vasteeseen oikeassa mantelimumakkeessa. Aktivaatiotasojen muutos oli yllättävästi positiivinen, eli oikea mantelimumake reagoi vahvemmin pelokkaisiin kasvoihin PAT-intervention jälkeen. Eksploratiivisissa analyyseissä vokselitasolla tarkasteltuna havaittiin kuitenkin oikeaa mantelimumaketta vastaavalla alueella joitakin vokseleita, joiden aktivaatiotasot olivat kohonneet reaktiona myös iloiisiin ja neutraaleihin kasvoihin. Aktiivisuus oli noussut enemmän pelokkaisiin kuin neutraaleihin kasvoihin, sillä pelokas > neutraali kontrastilla havaittiin samalla alueilla tilastollisesti merkitsevästi aktiivisuudessa nousseita vokseleita. Mantelimumakkeen reaktiivisuuden spesifi nousu pelokkaille kasvoille (pelokas > neutraali -kontrasti) havaittiin olevan yhteydessä vähentyneisiin masennusoireisiin viikko intervention jälkeen.

Käyttäen samaa dataa, Mertens ym. (2020) tutkivat mantelimumakkeen psykofyysisten interaktioiden muutoksia kasvojen havaitsemisessa. Psykofyysisillä interaktiolla voidaan selvittää alueiden välisen toiminnallisen yhteyden suhdetta johonkin ärsykkeeseen. Kun tutkijat analysoivat aivotoimintaa keskiarvoistamalla kaikkien kasvojen aiheuttamat aktivaatiot, havaittiin, että oikean mantelimumakkeen

ja visuaalisten alueiden toiminnallinen yhteys oli lisääntynyt PAT-intervention jälkeen. Tiettyjä emootioita ilmaisevien kasvojen tasolla tarkasteltuna toiminnallisen yhteyden muutos oli tilastollisesti merkitsevä ainoastaan iloisille ja neutraaleille kasvoille. Myös mPFC:n toiminnallinen yhteys visuaalisille alueille oli kasvanut kasvojen prosessoinnissa, vihjaten lisääntyntä top-down modulaatiota. Mielenkiintoisesti, mPFC:n ja oikean mantelitumakkeen toiminnallinen yhteys kasvojen prosessoinnissa heikkeni erityisesti pelokkaita ja neutraaleja kasvoja käsiteltäessä. Tosin tämän tuloksen löytäminen vaati tilastollisen merkitsevyuden rajan laskemista korjauksia edeltävälle tasolle. Mantelitumakkeen ja mPFC:n yhteyden heikentymisellä pystyttiin ennustamaan ruminaation vähenemistä viikkoa intervention jälkeen. Kiintoisasti, Sampedro ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin salienssiverkostoon kuuluvan ACC:n ja oikean mantelitumakkeen välisen toiminnallisen yhteyden olleen koholla päivään ayahuasca-ottamisen jälkeen.

Näyttö mantelitumakkeen aktivaation muutoksesta ei ole kuitenkaan yksiselitteistä. Barrett ym. (2020) löysivät ristiriitaisia tuloksia aikaisempaan tutkimukseen nähden. Tutkimuksessa havaittiin molempien mantelitumakkeiden reaktiivisuuden laskevan kaikkia emootioita ilmaiseville sekä neutraaleille kasvoille viikko psilosybiinisession jälkeen. Kuukauden kuluttua psilosybiinin ottamisesta, mantelitumakkeiden reaktiivisuustasot olivat palanneet takaisin lähtötasoon.

Tutkimustulokset osoittavat, että psykedeelit muuntavat mantelitumakkeiden toimintaa ja vaikutus on nähtävissä mahdollisesti vielä viikon päästä psykedeelin ottamisesta. Epäselvää on kuitenkin se, millä tavalla mantelitumakkeen toiminta on muuttunut. On mahdollista, että vaikutus on eri suuntainen terveillä ja masennuksesta kärsivillä. Tutkimuksissa käytettiin myös eri mittausajankohtaa: 1 päivä psykedeelin jälkeen reaktiivisuus kasvoille oli noussut, kun taas viikon päästä reaktiivisuus oli laskenut. Huomion arvoista on, ettei missään mantelitumaketta tutkivassa tutkimuksessa käytetty vertailuryhmää, joka ei saanut psilosybiiniä. Tätä kautta voidaan pitää mahdollisena, että eroja selittää pelkkä altistuminen kasvojen katsomiselle.

2.2.2 Muutokset mielihyvätumakkeen toiminnassa ja musiikin havaitsemisessa

Aivojen vasteen muutosta musiikille PAT-intervention jälkeen on tutkittu kahdessa samaa aineistoa käyttävässä julkaisussa. Masennuksesta kärsiville koehenkilöille suoritettiin tutkimuksessa rs-fMRI lisäksi passiivinen musiikinkuuntelu-tehtävä. Tehtävän aikana koehenkilöt kuuntelivat kolme sanatonta klassiseen genreen kuuluvaa kappaletta samalla kun aivotointaa seurattiin toiminnallisella magneettikuvantamisella. Kappaleet vaihtuivat mittauskertojen välissä ja kappaleryhmien järjestys oli koehenkilöiden välillä satunnaistettu. Musiikinkuuntelu-tehtävä suoritettiin viikkoa ennen interventiota ja päivä intervention jälkeen ja koehenkilöiden musiikin aiheuttamaa nautintoa mitattiin kyselyillä.

Ensimmäinen aineistosta julkaistu artikkeli keskittyi mielihyvätumakkeen toimintaan. Shukuroglou ym. (2023) valitsivat ROI-alueeksi mielihyvätumakkeen ja laskivat, millä aivoalueilla sen toiminnallinen yhteys oli muuttunut musiikkia kuunnellessa intervention jälkeen. Itsenäisten komponenttien analyysi osoitti, että mielihyvätumakkeen ja lepotilaverkostoa muistuttavien alueiden (kuten PCC:n ja mPFC:n) yhteys oli merkittävästi laskenut. Lepotilaverkostoa muistuttavat alueet valittiin toiseksi ROI:ksi, jonka kanssa tehtiin lisäanalyysijä. Tulokset osoittivat, että lepotilassa mielihyvätumakkeen ja lepotilaverkostoa muistuttavien alueiden välinen toiminnallinen yhteys oli lisääntynyt merkittävästi. Sen sijaan musiikkia kuunneltaessa yhteys oli merkittävästi heikentynyt. Alueiden välisessä toiminnallisessa yhteydessä oli myös voimakas yhteysvaikutus koetilanteen (lepotila tai musiikki) ja ajankohdan (ennen interventiota tai intervention jälkeen) kanssa. Ennen interventiota alueiden välinen toiminnallinen yhteys oli heikompi lepotilassa kuin musiikkia kuunnellessa, intervention jälkeen yhteys oli lepotilassa vahvempi kuin musiikkia kuunnellessa. Mielihyvätumakkeen ja lepotilaverkostoa muistuttavien alueiden välisen yhteyden muutoksella ei kuitenkaan havaittu olevan korrelaatiota masennusoireiden vähenemisen tai musiikista nauttimisen lisääntymisen kanssa. Korrelaation puute osoittaa, ettei aivotointinnan muutos selitä behavioraalisia muutoksia.

Wall ym. (2023) analysoivat samaa aineistoa käyttäen matalan taajuuden amplitudin vaihtelu -analyysimenetelmää (ALFF). ALFF mittaa aivotoiminnan matalan taajuuden vaihtelua ja kuvastaa hermoston spontaania aktivaatiotasoa. Tämä matalataajuinen vaihtelu (yleensä taajuusalueella 0,01–0,1 Hz) heijastaa aivojen aktiivisuutta, jonka uskotaan liittyvän aivojen toiminnallisiin yhteyksiin. ALFF-analyysi korostaa niitä alueita, joissa kyseisen vaihtelun amplitudi on korkea, mikä antaa viitteitä näiden alueiden osallistumisesta erilaisiin kognitiivisiin ja emotionaalisiin prosesseihin. Tutkimuksessa musiikin kuuntelu aktivoi bilateraalisesti ylimmäistä ohimopaimua (STG) lepotilaan verrattuna. STG:n aktiivisuus kasvoi PAT intervention jälkeen musiikkia kuunneltaessa. Lisäksi aktiivisuuden nouseminen havaittiin olevan yhteydessä psykedeelisen kokemuksen laadun kanssa. Mielenkiintoisesti, matalataajuinen vaihtelu laski lepotilassa mPFC alueilla.

2.2.3 Psykedeelit heikentävät hippokampuksen ja lepotilaverkoston toiminnallista yhteyttä

Useissa tutkimuksissa on havaittu psykedeelin ottamisen jälkeisiä muutoksia hippokampuksen toiminnassa. Psykedeelit vaikuttaisivat muuttavan hippokampuksen toiminnallisia yhteyksiä. Carhart-harris ym. (2017) raportoivat parahippokampuksen ja mPFC:n toiminnallisen yhteyden laskevan PAT-intervention jälkeen masennuksesta kärsivillä koehenkilöillä. Niillä koehenkilöillä, joilla aivotoiminnan muutos oli suurempi, havaittiin myös suurempia hyötyjä PAT-interventiosta. Siegel ym. (2024) saivat samankaltaisia tuloksia hyvin erilaisella asetelmalla. Tutkimuksessa samojen koehenkilöiden aivoja kuvattiin toistuvasti ennen psilosybiinin antamista ja psilosybiinin antamisen jälkeen.

Kuvantamissessiota tehtiin yhteensä noin 18 koehenkilöä kohden ja annostelu sokkoutettiin, siten että koehenkilölle annettiin joko psilosybiiniä tai metyyylifenidaattia. Noin 21 päivää psilosybiinin antamisen jälkeen havaittiin, että anteriorisen hippokampuksen toiminnallinen yhteys oli laskenut merkitsevästi monien lepotilaverkoston kuuluvien alueiden, kuten mPFC:n ja PCC:n kanssa. Tutkimuksessa suoritettiin 6–12 kuukautta psilosybiinin ottamisen jälkeen vielä noin

viisi kuvantamissessiota, mutta näissä eroa hippokampuksen toiminnallisessa yhteydessä ei löydetty lähtökohtaan verrattuna.

Hippokampuksen toiminnallisen yhteyden on näytetty myös nousevan ACC:n kanssa ayahuasan ottamisen jälkeisenä päivänä. Alueiden välisen toiminnallisen yhteyden nousun havaittiin olevan yhteydessä lisääntyneeseen tietoiseen läsnäoloon kahden kuukauden kuluttua interventiosta (Sampedro ym., 2017). Koska etupihtipoimu kuuluu salienssiverkostoon, jonka toiminta on tyypillisesti negatiivisessa yhteydessä lepotilaverkoston kanssa, sopii havaittu muutos muihin löydöksiin psykedeelin jälkeisestä muutoksesta hippokampuksen toimintaan.

3 Pohdinta

Systemaattisen katsauksen tarkoitus oli selvittää, miten altistus psykedeeleille muuttaa aivotoimintaa pitkäaikaisesti. Pyrin katsastamaan kaikki julkaisut, joissa oli tehty toiminnallista magneettikuvantamista ennen psykedeelin antamista ja psykedeelin antamisen jälkeen. Julkaisuja löytyi 13, joista kuudessa käytettiin samasta otoksesta kerättyä aineistoa. Uniikkeja tutkimuksia aiheesta löytyi siis 7. Tutkimuksen otokset olivat suhteellisen pieniä ja ainoastaan neljässä tutkimuksessa käytettiin minkäänlaista kontrolliryhmää vertailuihin. Lisäksi tuloksia on haastavaa yleistää kaikkiin psykedeeleihin, sillä psilosybiini, jota tutkittiin 11/13 katsastetuista julkaisuista, oli selvästi ylliedustettuna. Lopuksi julkaisujen tutkimuskysymykset ja niissä käytetyt analyysit vaihtelivat paljon, joka luo haastetta tulosten väliseen vertailuun.

3.1 Aivotoiminnan muutoksilla voidaan selittää psykologisia muutoksia

3.1.1 Lisääntynyttä tietoisuutta läsnäoloa selittää tehtäväverkostojen muuttunut toiminta

Radakovic ym. (2022) tekemän systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan psykedeelit voivat lisätä tietoisista läsnäoloa (englanniksi mindfulness). Erityisesti hyväksynnän, tietoisesta läsnäolon osa-alueen nousua on havaittu useassa tutkimuksessa. Kiintoisasti, psykedeelin ottamisen jälkeen tapahtuneita tietoisesta läsnäolon muutoksia on pystytty yhdistämään aivotoiminnassa tapahtuneisiin muutoksiin. McCulloch ym. (2022) tutkimuksessa havaittu vähentynyt etuparietaaliverkoston sisäinen toiminnallinen yhteys pystyi selittämään lisääntynyttä tietoisista läsnäoloa. Aikaisempaan kirjallisuuteen verrattuna tulos on hyvin yllättävä. Eräässä tutkimuksessa meditaatiointerventioon osallistuneiden koehenkilöiden etuparietaaliverkoston sisäinen toiminnallinen yhteys oli kontrolleihin verrattuna suurempi, vaikka meditaatioryhmän tietoinen läsnäolo oli lisääntynyt (Kilpatrick ym., 2011). On siis mahdollista, että psykedeelin ja meditaatioharjoitusten indusoima tietoinen läsnäolo johtuu erilaisista, jopa päinvastaisista mekanismeista.

Toisessa tutkimuksessa tuomitsemattomuus, jota pidetään myös tietoisien läsnäolon osa-alueena, lisääntyi merkittävässä suhteessa lepotilaverkoston ja salienssiverkoston alueiden toiminnallisen yhteyden lisääntymiseen (Sampedro ym., 2017). Vaikutus on samanlainen, kuin mitä aikaisemmassa kirjallisuudessa on havaittu. Perinteistä tietoista läsnäoloa harjoittavan intervention läpi käyneillä koehenkilöillä, lepotilaverkoston ja salienssiverkoston välinen toiminnallisen yhteys kasvoi eniten niillä, jotka kokivat interventioista eniten hyötyjä (Doll ym., 2015). Ayahuascaan kyky lisätä tietoisuutta ja samalla verkostojen välistä yhteyttä antaa tukea sille, että tietoinen läsnäolo perustuu verkostojen väliseen joustavampaan kommunikaatioon.

3.1.2 Aivotuominnan ja persoonallisuuden yhteistä vaihtelua ei ole havaittu

Yhdessä modernin psykedeelitutkimuksen tärkeimmistä julkaisuista Griffiths ja kumppanit (2006) näyttivät, että yksittäinen psykedeelikokemus luokitellaan usein yhdeksi elämän henkilökohtaisesti merkityksellisimmistä kokemuksista.

Tutkimuksen koehenkilöistä yli puolet sijoittivat kokemuksen viiden henkilökohtaisesti merkittävimmän kokemuksen joukkoon ja yli 10 % kutsuivat kokemusta elämänsä tähän mennessä merkittävämmäksi. Kuten voi olettaa, henkilökohtaisesti merkittävillä kokemuksilla voi olla voimakkaita ja pitkäkestoisia seurauksia. Esimerkiksi persoonallisuus, jota tyypillisesti pidetään vakaana, voi kokea nopeita muutoksia henkilökohtaisesti merkittävän kokemuksen seurauksena (Specht ym., 2011).

Tutkimusten mukaan persoonallisuus voi muuttua psykedeelisten kokemusten seurauksena pitkäaikaisesti. Suuresta viidestä piirteestä erityisesti avoimuuden uusille kokemuksille on havaittu nousevan psykedeelien ottamisen seurauksena (Knudsen, 2023). Tosin muutoksia on havaittu myös muissa piirteissä kuten neuroottisuudessa, ekstroversiossa ja sovinollisuudessa (Erritzoe ym., 2018; Weiss ym., 2021). Mielenkiintoisesti Lebedev ym. (2016) pystyivät ennustamaan avoimuuden nousua rs-fMRI datalla, jota kerättiin psykedeelisen kokemuksen aikana. Tutkimuksessa havaittiin, että avoimuus oli noussut kaksi viikkoa LSD:n ottamisen jälkeen enemmän niillä, joiden aivotuominta oli entrooppisempaa akuutin kokemuksen aikana.

Valitettavasti muutoksia viidessä suuressa piirteessä ei olla pystytty kartoittamaan muuttuneeseen aivotoimintaan. Katsastetuissa tutkimuksissa, joissa viittä suurta piirrettä tutkittiin, ei joko havaittu merkittäviä korrelaatioita aivotoiminnan muutosten ja piirteiden välillä (McCulloch ym., 2022), korrelaatiota ei analysoitu tai raportoitu (Barrett ym., 2020) tai persoonallisuuden tutkimisesta luovuttiin kokonaan kesken tutkimuksen (Siegel ym., 2024). On siis vielä epäselvää, mikä aivotoiminnan muutos selittää psykedeelin indusoimaa muutosta persoonallisuudessa.

3.1.3 Mantelimumakkeen toiminta terävöityy masennuksen laskiessa

PAT:n kliinisten vaikutusten on useassa tutkimuksessa havaittu olevan pitkäkestoisia. Esimerkiksi alkoholiriippuvuudesta kärsivien koehenkilöiden alkoholin käyttö näytettiin olevan vähentynyt vielä kuuden kuukauden kuluttua PAT-interventiosta (Bogenschutz ym., 2015). Vastaavasti pienestä otoksesta nikotiiniriippuvaisia koehenkilöitä 67 % oli onnistunut lopettamaan tupakoinnin vähintään vuodeksi psykedeeliavusteisen terapian avulla (Johnson ym., 2017). Masennusoireiden on havaittu lievittyvän vielä vuoden päähän sekä psilositybiiniavusteisessa (Gukasyan ym., 2022) että LSD-avusteisessa terapiassa (Holze ym., 2024), ja viimeinen tutkimus raportoi myös ahdistuneisuusoireiden pitkäaikaista lievittymistä.

Psykedeelisen kokemuksen jälkeistä seurantaan tehneissä aivotutkimuksissa havaittiin masennusoireiden laskua selittäviä muutoksia aivotoiminnassa. Aivotoiminnan modulaarisuuden laskun havaittiin olevan merkittävässä yhteydessä masennusoireiden laskuun. Vaikutus havaittiin jopa vielä kolmen viikon kuluttua psykedeelin antamisesta, joka antaa näyttöä muutoksen pysyvyydelle (Daws ym., 2022a, 2022b).

Myös mantelimumakkeen aktivaation muutoksilla oli terapeuttisia seuraamuksia. Lepotilassa madaltunut mantelimumakkeen aktivaatio oli yhteydessä vähentyneisiin masennusoireisiin (Carhart-Harris ym., 2017), kun taas emotionaalisia kasvoja katsellessa mantelimumakkeen vahva ja aktiivisuus ja vapaus top-down vaikutukselta ennusti terapeuttista muutosta (Mertens ym., 2020; Roseman ym., 2018). Löydös on

päinvastainen, kuin voisi olettaa aikaisemman kirjallisuuden perusteella, sillä essitalopraamihoito on lievittänyt mantelitimakkeen reaktiivisuutta emotionaalisille kasvoille (Godlewska ym., 2012). Roseman ym. (2018) spekuloiivat tuloksen perusteella, että PAT:n terapeutiset mekanismit ovat erillisiä perinteisestä masennuslääkityksestä. Kirjoittajien mukaan perinteiset masennuslääkkeet toimivat vähentämällä emootioiden kokemista kokonaisuudessaan, missä PAT auttaa yhdistämään potilaan emootioihinsa ja mahdollistaa emootioiden tietoista prosessointia ja hyväksymistä. Tulosten perusteella voidaan argumentoida, että PAT-intervention aiheuttama terapeutinen muutos näkyy mantelitimakkeen 'turhan' aktiivisuuden rauhoittamisena ja oikean emotionaalista prosessointia vaativan tilanteen aktiivisuuden lisääntymisenä. Mantelitimakkeen aktiivisuus ikään kuin terävöityy ja siitä tulee top-down vaikutteilta vapaampi.

Vaikka nämä tulokset antavat hyvää pohjaa psykedeelien aiheuttamien terapeuttien muutosten taustalla olevalle aivotoiminnalle, ovat tulokset äärimmäisen rajoittuneita. Tutkimuksissa selvitettiin ainoastaan masennusoireita vähentäviä muutoksia, eikä vielä tiedetä, mitkä aivotoiminnan muutokset selittävät esimerkiksi riippuvuuksien tai pakko-oireisten häiriöiden oireiden vähentymistä.

Emme myöskään tiedä, miten aivotoiminta muuttuu, kun psykedeelit aiheuttavat käyttäjälleen haittoja. Tutkimuksen mukaan kontrolloimattomassa ympäristössä psykedeelin ottaneista jopa 16 % tutkittavista voi kokea kliinisesti merkitsevää laskua yleisen hyvinvoinnin tasossa neljän viikon kuluttua (Marrocu ym., 2024). Vielä yleisempi psykedeelin aiheuttama haitta on toistuvat aistiväärentymät, jotka voivat vaikuttaa jopa yli 60 % psykedeelien käyttäjistä, jokseenkin vain pieni osa kokee aistiväärentymät merkittävän haitallisiksi (Baggott ym., 2011). Myös psykedeelien aiheuttamien haittojen taustalla muuttunut aivotoiminta olisi tärkeä kartoittaa, jotta hoidoista voidaan tehdä turvallisia ja tehokkaita.

3.2 Entrooppisten aivojen teorian ennustukset pitävät

Entrooppisten aivojen teorian mukaan psykedeelit nostavat aivotoiminnan entropiatasot normaalia tietoisuustasoa korkeammaksi. Koska korkea aivotoiminnan

entrooppisuus tai kaoottisuus ei ole evolutiivisesti adaptiivista, ihminen on kehittänyt neurobiologisia mekanismeja rajoittamaan entropiaa ja kohdistamaan aivotoimintaa ja käytöstä evolutiivisesti hyödyllisiin toimintoihin. Malli väittää, että aivotoiminnan entropiaa rajoittaa lepotilaverkoston ja mediaalisen ohimolohkon (hippokampus, mantelitumake ja läheiset alueet) välinen toiminnallinen synkronia, mediaalisen ohimolohkon inhibointi ja lepotilaverkoston ja tehtäväverkoston välinen antikorrelaatio. Akuutisti vaimentamalla näitä entropiaa rajoittavia mekanismeja, aivot pystyvät palautumaan matalan entropian tiloista, kuten masennuksesta, pakko-oireisesta häiriöstä tai addiktiosta (Carhart-Harris ym., 2014).

Entrooppisten aivojen teoria perustuu täysin tutkimukseen psykedeelien akuuteista vaikutuksista aivotoimintaan, mutta myöhempi tutkimus on osoittanut, että samat periaatteet voivat päteä myös pidempiaikaisesti. Lepotilaverkoston ja anteriorisen hippokampuksen toiminnallinen yhteys on havaittu laskevan jopa noin kolmeksi viikoksi psilosybiinin ottamisen jälkeen (Siegel ym., 2024). Parahippokampuksen ja mPFC läheisten alueiden välinen toiminnallinen yhteys on havaittu olevan vähentynyt päivä PAT-intervention jälkeen (Carhart-Harris ym., 2017). Lisäksi mediaalisen ohimolohkon ja tehtäväverkostoon kuuluvan ACC:n yhteyden on havaittu olevan koholla 24 tuntia ayahuascan ottamisen jälkeen (Sampedro ym., 2017). Vaikuttaa vahvasti siltä, että lepotilaverkoston ja mediaalisen ohimolohkon välinen yhteys pysyy heikentyneenä myös akuuttien vaikutusten jälkeen.

Katsauksen luotettavimpana löydöksenä voi pitää lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen toiminnallista integraatiota. Lyhyen seurannan tutkimuksissa tulos havaittiin masentuneilla ja terveillä koehenkilöillä, psilosybiinillä ja ayahuascalla, aluetasolla ja verkostotasolla ja myös plaseboryhmään verrattuna. Lisäksi havaittiin, että lepotilaverkostoon kuuluvan PCC:n ja salienssiverkostoon kuuluvan ACC:n välinen dynaaminen toiminnallinen yhteys oli koholla vielä viikon päästä psilosybiinin ottamisesta (Doss ym., 2021). Tosin, missään tutkimuksessa, jossa eroja havainnoitiin kahta päivää pidemmältä aikaväliltä, muutosta ei havaittu. Näyttäisi siis siltä, että lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen integraatio on rajoitettu akuuttiin kokemukseen ja kokemusta seuraaviin muutamiin vuorokausiin. Mielenkiintoisesti, masennuksesta kärsivien etuparietaaliverkoston ja lepotilaverkoston välien toiminnallinen antikorrelaatio tiedetään olevan terveisiin

ihmisiin verrattuna vähentynyt (Li ym., 2021), mikä on yllättävää sillä masennusoireita vähentävä PAT-interventio heikensi antikorrrelaatiota entisestään (Daws ym., 2022a). Etuparietaaliverkoston sisäisen toiminnallisen yhteyden taas tiedetään olevan vahvempi masentuneilla, kuin terveillä ihmisillä (Li ym., 2021), kun taas psilositybiinin on näytetty heikentävän sitä (McCulloch ym., 2022). Etuparietaaliverkoston sisäisen toiminnallisen yhteyden laskemista olisi tämän löydöksen perusteella tärkeä tutkia tarkemmin PAT-intervention yhteydessä.

Entrooppisten aivojen teoriaa tukee myös pitkäaikainen aivoverkoston modulaarisuuden laskeminen, jota on havaittu sekä päivän että kolmen viikon jälkeen PAT-interventiosta. Modulaarisuuden lasku oli myös yhteydessä terapeutiseen muutokseen (Daws ym., 2022). Löydös tukee teoriaa siitä, että jäykät matalan entropian tilan aivoverkostot kuvastavat masennusta, kun taas verkoston toiminnallinen löystyminen on yhteydessä masennuksen laskemiseen.

3.3 Pitkäkestoiset ja lyhytkestoiset vaikutukset eroteltavissa

Katsastettujen tutkimusten välisessä vertailussa voidaan havaita trendi, jossa lyhyiden- (1–2 päivää) ja pitkien seurantatutkimusten (viikko tai enemmän) väliset tulokset eivät välttämättä täsmää. Joissakin tapauksissa tulokset ovat jopa ristiriitaisia toisiensa kanssa. Tehtäväverkoston ja lepotilaverkoston toiminnallinen integroituminen (Carhart-Harris ym., 2017; Daws ym., 2022; Pasquini ym., 2020; Sampedro ym., 2017; Smigielski ym., 2019) vaikuttaa rajoittuvan muutamaan päivään (Daws ym., 2022; Doss ym., 2021; McCulloch ym., 2022), kun taas mantelitulmakkeen reaktiivisuus emotionaalisille ärsykeille on yhden päivän jälkeen kohonnut (Roseman ym., 2018), viikon päästä laskenut ja kuukauden päästä palannut lähtökohtaan (Barrett ym., 2020).

Näennäisiä eroavaisuuksia voi selittää malli psykedeelien aiheuttamasta jälkihohdosta. Joidenkin tutkijoiden mukaan akuutin psykedeelisen kokemuksen jälkeen alkaa päivä tai viikkoja kestävä jälkihohto, jota kuvastaa kohonnut mieliala ja suhteellinen vapaus ahdistuneisuudesta (Majić ym., 2015). Jos näin on, psykedeelien vaikutusten jaottelu akuutteihin ja akuuttien jälkeisiin vaikutuksiin ei ole riittävä, vaan mukaan on laskettava jälkihohto, joka voi myös selittää eroja psykedeelistä

kokemusta seuraavien muutamien päivien ja pidemmän aikavälin muutoksilla. Psykedeelinen jälkihohto on kuitenkin vain vähän tutkittu ilmiö, eikä selkeää rajausta sen loppumiselle ole määritelty.

Eroja voidaan selittää myös farmakologisella tasolla. Altistus psykedeeleille tuottaa vahvaa ja nopeasti kehittyvää toleranssia eläinmalleilla, joka näkyy myös solutasolla psykedeelien kautta toimivan 5-HT_{2A} reseptorin alaspäin säätelynä (De La Fuente Revenga ym., 2022). 5-HT_{2A} reseptorin tiedetään vetäytyvän solun sisälle agonismin tai antagonismin seurauksena jopa 48 tunniksi (Darmon ym., 2015, s. 5), joka on merkittävää, sillä 5-HT_{2A} reseptoreita esiintyy paljon korkean tason assosiaatioalueilla, erityisesti lepotilaverkostolla (Beliveau ym., 2017). Jopa 48 tuntia kestävä heikentynyt 5-HT_{2A} signaali voi selittää eroja aivotoiminnassa lyhyiden ja pitkien seurantatutkimusten välillä.

3.4 Johtopäätökset

Systemaattisessa katsauksessa havaittiin, että altistus psykedeeleille lisää aivoverkostojen toiminnallista integraatiota ja alueiden välisten yhteyksien vahvistumista. Erityisesti lepotilaverkoston ja tehtäväverkostojen välisten toiminnallisten yhteyksien havaittiin kasvavan. Limbisen järjestelmän osissa, kuten manteliumakkeessa, hippokampus ja mielihyvätumakkeessa voidaan myös havaita muuttunutta toimintaa. Pitkäkestoiset aivotoiminnan muutokset sopivat hyvin yhteen entrooppisten aivojen teorian kanssa. Psykedeelien aiheuttamilla aivotoiminnan muutoksilla voidaan selittää pitkäkestoisia psykologisia muutoksia. Lisääntynyttä tietoisuutta voi selittää tehtäväverkostojen sisäiset ja väliset muutokset, kun taas masennusoireiden laskeminen liittyy manteliumakkeen toimintaan ja aivojen modulaarisuuden laskemiseen.

Lähteet

- Baggott, M. J., Coyle, J. R., Erowid, E., Erowid, F., & Robertson, L. C. (2011). Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A Web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 114(1), 61–67.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.006>
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, 10(1), 2214.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*, 29(11), 1182–1190.
<https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
- Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P. M., Svarer, C., Greve, D. N., & Knudsen, G. M. (2017). A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(1), 120–128.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299.
<https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bouso, J. C., dos Santos, R. G., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Hallak, J. E. C. (2018). Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 118–132.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.004>
- Browne, C. A., & Lucki, I. (2013). Antidepressant effects of ketamine: Mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers in Pharmacology*, 4.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00161>
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the

- psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- 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>
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), 13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
- Darmon, M., Al Awabdh, S., Emerit, M.-B., & Masson, J. (2015). Chapter Five - Insights into Serotonin Receptor Trafficking: Cell Membrane Targeting and Internalization. Teoksessa G. Wu (Toim.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vsk. 132, ss. 97–126). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.02.009>
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844–851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
- De La Fuente Revenga, M., Jaster, A. M., McGinn, J., Silva, G., Saha, S., & González-Maeso, J. (2022). Tolerance and Cross-Tolerance among Psychedelic and Nonpsychedelic 5-HT_{2A} Receptor Agonists in Mice. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(16), 2436–2448. Scopus. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00170>
- Doll, A., Hölzel, B. K., Boucard, C. C., Wohlschläger, A. M., & Sorg, C. (2015). Mindfulness is associated with intrinsic functional connectivity between default mode and salience networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00461>

- 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), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 368–378.
<https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Godlewska, B. R., Norbury, R., Selvaraj, S., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2012). Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychological Medicine*, 42(12), 2609–2617.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712000591>
- González-Maeso, J., Weisstaub, N. V., Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y., Zhou, Q., Sealton, S. C., & Gingrich, J. A. (2007). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, 53(3), 439–452.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008>
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268–283; discussion 284–292. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Grimm, O., Kraehenmann, R., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2018). Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 691–700. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.016>
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151–158.
<https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Strebel, M., & Liechti, M. E. (2024). LSD-assisted therapy in patients with anxiety: Open-label prospective 12-month follow-up. *The British Journal of Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.99>

- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60.
<https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Kilpatrick, L. A., Suyenobu, B. Y., Smith, S. R., Bueller, J. A., Goodman, T., Creswell, J. D., Tillisch, K., Mayer, E. A., & Naliboff, B. D. (2011). Impact of Mindfulness-Based Stress Reduction training on intrinsic brain connectivity. *NeuroImage*, 56(1), 290–298.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.034>
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8), 572–581.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage: Clinical*, 11, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.009>
- Lebedev, A. V., Kaelen, M., Lövdén, M., Nilsson, J., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2016). LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3203–3213.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23234>
- Lee, M. H., Smyser, C. D., & Shimony, J. S. (2013). Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1866–1872. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>
- Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S., & Fossati, P. (2012). Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), e1–e11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.034>
- Li, J., Liu, J., Zhong, Y., Wang, H., Yan, B., Zheng, K., Wei, L., Lu, H., & Li, B. (2021). Causal Interactions Between the Default Mode Network and Central Executive Network in Patients with Major Depression. *Neuroscience*, 475, 93–102.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.08.033>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Zarandi, S. S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M.

- Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- MacLean, K. A., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1453–1461. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
- Majić, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 241–253. <https://doi.org/10.1177/0269881114568040>
- Marrocu, A., Kettner, H., Weiss, B., Zeifman, R. J., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. L. (2024). Psychiatric risks for worsened mental health after psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*, 38(3), 225–235. <https://doi.org/10.1177/02698811241232548>
- McCulloch, D. E.-W., Lopez, J. P., Dalla, C., Castrén, E., Erritzoe, D., Frokjaer, V. G., Lundberg, J., Preller, K. H., Fisher, P. M., & Knudsen, G. M. (2024). Knowledge gaps in psychedelic medicalisation: Preclinical and neuroimaging mechanisms. *Neuroscience Applied*, 3, 103929. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103929>
- McCulloch, D. E.-W., Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Ozenne, B., Jensen, P. S., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2022). Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 74–84. <https://doi.org/10.1177/02698811211026454>
- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 167–180. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T. M., Erritzoe, D., Sessa, B., Papadopoulos, A., Bolstridge, M., Singh, K. D., Feilding, A., Friston, K. J., & Nutt, D. J. (2013). Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *The Journal*

- of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(38), 15171–15183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013>
- Nour, M. M., Evans, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. L. (2016). Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 269. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00269>
- Pasquini, L., Palhano-Fontes, F., & Araujo, D. B. (2020). Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *Journal of Psychopharmacology*, 34(6), 623–635. <https://doi.org/10.1177/0269881120909409>
- Peluso, M. A. M., Glahn, D. C., Matsuo, K., Monkul, E. S., Najt, P., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J. L., Fox, P. T., Gao, J.-H., & Soares, J. C. (2009). Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 173(2), 158–161. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.03.006>
- Radakovic, C., Radakovic, R., Peryer, G., & Geere, J.-A. (2022). *Psychedelics and mindfulness: A systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.1556/2054.2022.00218>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>
- Sampedro, F., de la Fuente Revenga, M., Valle, M., Roberto, N., Domínguez-Clavé, E., Elices, M., Luna, L. E., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., de Araujo, D. B., Friedlander, P., Barker, S. A., Álvarez, E., Soler, J., Pascual, J. C., Feilding, A., & Riba, J. (2017). Assessing the Psychedelic “After-Glow” in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(9), 698–711. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx036>
- Shen, X., Tokoglu, F., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2013). Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node

- identification. *NeuroImage*, 82, 403–415.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.081>
- Shukuroglou, M., Roseman, L., Wall, M., Nutt, D., Kaelen, M., & Carhart-Harris, R. (2023). Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1), 70–79.
<https://doi.org/10.1177/02698811221125354>
- Siegel, J. S., Subramanian, S., Perry, D., Kay, B. P., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Reneau, T. R., Metcalf, N. V., Chacko, R. V., Gratton, C., Horan, C., Krimmel, S. R., Shimony, J. S., Schweiger, J. A., Wong, D. F., Bender, D. A., Scheidter, K. M., Whiting, F. I., Padawer-Curry, J. A., ... Dosenbach, N. U. F. (2024). Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature*, 632(8023), 131–138.
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07624-5>
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Wall, M. B., Lam, C., Ertl, N., Kaelen, M., Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2023). Increased low-frequency brain responses to music after psilocybin therapy for depression. *Journal of Affective Disorders*, 333, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.081>
- Weiss, B., Nygart, V., Pommerencke, L. M., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2021). Examining Psychedelic-Induced Changes in Social Functioning and Connectedness in a Naturalistic Online Sample Using the Five-Factor Model of Personality. *Frontiers in Psychology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.749788>
- Wheeler, S. W., & Dyer, N. L. (2020). A systematic review of psychedelic-assisted psychotherapy for mental health: An evaluation of the current wave of research and suggestions for the future. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, 7(3), 279–315. <https://doi.org/10.1037/cns0000237>
- Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2021). The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 568–572.
<https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>