

PSILOSYBIINI – TERAPEUTTISEN POTENTIAALIN JUURILLA  
Katsaus psilosybiinitutkimuksen nykytilaan metodologian kautta

Anna-Riikka Vehviläinen  
Syventävien opintojeni opinnäytetyö  
Itä-Suomen Yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos / Farmakologia ja toksikologia  
Syyskuu 2018

## Sisällysluettelo

1. TIIVISTELMÄ .....	5
2. JOHDANTO .....	6
2.1. Kirjallisuuskatsaus .....	6
2.2. Psilosybiini .....	7
2.2.1. <i>Rakenne, ominaisuudet</i> .....	7
2.2.2. <i>Käyttöpotentiaali</i> .....	8
2.2.3. <i>Turvallisuus</i> .....	9
2.2.4. <i>Historia</i> .....	9
2.3. Serotoniini ja serotoniinireseptorit .....	11
2.4. Psilosybiini yhteiskunnassa .....	11
3. METODIT .....	13
3.1. Tiedon hankinta .....	13
3.2. Soveltuvuuskriteerit .....	13
3.3. Jäsentäminen .....	14
3.4. Tiedon keruu artikkeleista .....	14
4. TULOKSET .....	14
4.1. Tiedon hankinta .....	14
4.2. Valikoidut artikkelit .....	15
4.2.1. <i>Inklusiokriteereiden täyttäminen</i> .....	16
4.3. Vakavaan sairauteen liittyvä ahdistus ja masennus .....	17
4.3.1. <i>Julkaisun tiedot</i> .....	17
4.3.2. <i>Tutkimuksen tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto</i> .....	20
4.3.3. <i>Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta</i> .....	21
4.3.4. <i>Osallistujien inklusio- ja poissulkukriteerit</i> .....	22
4.3.5. <i>Mukaanottoa edeltävät tutkimukset</i> .....	25
4.3.6. <i>Tulosten mittaamiseen käytetyt mittarit</i> .....	26
4.3.7. <i>Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota</i> .....	29
4.3.8. <i>Tutkimukset ennen psilosybiini-interventiota</i> .....	30
4.3.9. <i>Vaste- ja soveltuvuus kriteerit</i> .....	31
4.3.10. <i>Satunnaistaminen</i> .....	31
4.3.11. <i>Henkilökunta</i> .....	32
4.3.12. <i>Interventio</i> .....	33

4.3.13.	<i>Intervention toteutuksen erityispiirteet</i> .....	34
4.3.14.	<i>Psykkisen voinnin kartoitus intervention aikana</i> .....	35
4.3.15.	<i>Psykiatriset mittaukset intervention aikana</i> .....	36
4.3.16.	<i>Fyysiset mittaukset intervention aikana</i> .....	36
4.3.17.	<i>Kotiutuminen tutkimuksesta</i> .....	36
4.3.18.	<i>Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen</i> .....	36
4.3.19.	<i>Tutkimukset intervention jälkeen</i> .....	37
4.4.	<b>Masennus</b> .....	38
4.4.1.	<i>Julkaisujen tiedot</i> .....	38
4.4.2.	<i>Tutkimusten tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto</i> .....	39
4.4.3.	<i>Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta</i> .....	39
4.4.4.	<i>Osallistujien inkluusio- ja poissulkukriteerit</i> .....	39
4.4.5.	<i>Mukaanottoa edeltävät tutkimukset</i> .....	40
4.4.6.	<i>Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot</i> .....	40
4.4.7.	<i>Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota</i> .....	41
4.4.8.	<i>Tutkimukset osallistujille ennen psilosybiini-interventiota</i> .....	42
4.4.9.	<i>Vaste- ja soveltuvuus-kriteerit</i> .....	42
4.4.10.	<i>Henkilökunta</i> .....	42
4.4.11.	<i>Interventio</i> .....	42
4.4.12.	<i>Intervention toteutuksen erityispiirteet</i> .....	42
4.4.13.	<i>Psykkisen voinnin kartoitus intervention aikana</i> .....	43
4.4.14.	<i>Psykiatriset mittaukset intervention aikana</i> .....	43
4.4.15.	<i>Fyysiset mittaukset intervention aikana</i> .....	43
4.4.16.	<i>Kotiutuminen tutkimuksesta</i> .....	43
4.4.17.	<i>Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen</i> .....	44
4.4.18.	<i>Tutkimukset intervention jälkeen</i> .....	44
4.5.	<b>Riippuvuusikäyttäytyminen</b> .....	45
4.5.1.	<i>Julkaisujen tiedot</i> .....	45
4.5.2.	<i>Tutkimusten tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto</i> .....	46
4.5.3.	<i>Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta</i> .....	47
4.5.4.	<i>Inkluusio- ja poissulkukriteerit</i> .....	48
4.5.5.	<i>Mukaanottoa edeltävät tutkimukset</i> .....	49
4.5.6.	<i>Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot</i> .....	49
4.5.7.	<i>Toimenpiteet ja tutkimukset osallistujille ennen interventiota</i> .....	52
4.5.8.	<i>Vaste- ja soveltuvuus-kriteerit</i> .....	53
4.5.9.	<i>Henkilökunta</i> .....	53

4.5.10.	<i>Interventio</i> .....	54
4.5.11.	<i>Intervention toteutuksen erityispiirteet</i> .....	55
4.5.12.	<i>Psyykkisen voinnin kartoitus intervention aikana</i> .....	56
4.5.13.	<i>Fyysiset mittaukset intervention aikana</i> .....	56
4.5.14.	<i>Psykiatriset mittaukset intervention aikana</i> .....	56
4.5.15.	<i>Kotiutuminen intervention (psilositybiini-session) jälkeen</i> .....	57
4.5.16.	<i>Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen</i> .....	57
4.5.17.	<i>Tutkimukset intervention jälkeen</i> .....	57
5.	<b>Pohdinta</b> .....	58
5.1.	<b>Tutkimukset</b> .....	58
5.2.	<b>Osallistujien valikointi</b> .....	59
5.3.	<b>Tutkimusasetelma</b> .....	62
5.4.	<b>Muut hoitomuodot</b> .....	64
5.5.	<b>Henkilökunta</b> .....	65
5.6.	<b>Havainnointimenetelmät</b> .....	65
5.7.	<b>Tavoitteet</b> .....	66
6.	<b>Johtopäätelmät</b> .....	66
7.	<b>Lähteet:</b> .....	68

# 1. TIIVISTELMÄ

Itä-Suomen yliopisto Terveystieteiden tiedekunta Lääketieteen laitos Lääketieteen koulutusohjelma	Syventävät opinnot	
Tekijä: Anna-Riikka Kaarina Vehviläinen		
Työn nimi: Psilosybiini – terapeuttisen potentiaalin juurilla, katsaus psilosybiinitutkimuksen nykytilaan metodologian kautta		
Tutkielman ohjaajat: Markus Storvik, Olli Kärkkäinen		
Tiivistelmä: <p>Tutkielmani tarkoitus on kartoittaa psilosybiiniä pääasiallisena tutkimuskohteenaan soveltaneiden kliinisten tutkimusten nykytilaa viimeisten kymmenen vuoden aikana. Katsaus käsittelee erityisesti psilosybiinitutkimuksen metodologiaa. Tavoitteenani on tutkimuksen luonteen havainnoinnin lisäksi tuoda esiin mahdollisia ongelmakohtia sekä selvittää asetelmia, joiden kautta tutkimusta on toteutettu.</p> <p>Psilosybiinin terapeutista potentiaalia tarkasteltiin jo 50–60-luvulla, mutta uutta tietoa ei juuri saatu ennen viime vuosikymmentä psykedeelien kriminalisoinnin vuoksi. Viitteet psilosybiinin mahdollisista hyödyistä monien nykylääketieteen keinoin haasteellisiksi koettujen sairauksien hoidossa ovat korostaneet tarvetta jatkotutkimuksille ja näin ollen myös hyödynnettyjen menetelmien tarkastelu kuvautuu tarkoituksenmukaisena.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksen perusteella nykytutkimuksen voidaan todeta keskittyneen kapealle alalle tutkimuskohteiden rajautuessa kolmeen ryhmään: masennuksen hoitoon, vakavaan sairauteen liittyvän masennuksen ja/tai ahdistuksen hoitoon sekä riippuvuuskäyttäytymiseen. Toteutettujen psilosybiinitutkimusten määrä oli vähäinen ja osallistujille asetetuissa kriteereissä, annosteluissa, asetelmissä sekä havainnointimenetelmissä ilmeni puutteita objektiivisuuden suhteen: koehenkilöille oli asetettu tarkat hyväksymiskriteerit johtuen eriarvoiseen asemaan suhteessa valtaväestöön, annostelua ei tosiasiallisesti oltu sokkoutettu eikä asetelma ollut satunnaistettu yhdenkään tutkimuksen kohdalla. Toteutustavoista löytyvät yhtäläisyydet viittaavat jo osittain muodostuneisiin vakiintuneisiin käytäntöihin.</p> <p>Katsaukseni pohjalta voidaan todeta lisätutkimusten olevan tarpeen tarkempien johtopäätelmien tekemiseksi. Katsaukseni perusteella voidaan kuitenkin todeta jatkossa tarvittavan lisäresursointia riittävän kattavien menetelmien sekä erityisesti tutkimusasetelmien kehittämisen suhteen.</p>		
Päivämäärä: 1.9.2018	Kieli: Suomi	Sivumäärä: 73
Avainsanat: Psilosybiini, terapeuttinen potentiaali		

## 2. JOHDANTO

### 2.1. Kirjallisuuskatsaus

Kirjallisuuskatsaukseni käsittelee psilositybiiniä tutkimuskohteena tarkastelevia kliinisiä tutkimuksia viimeisen kymmenen vuoden aikana maailmanlaajuisesti. Tavoitteenani on kartoittaa systemaattisesti näiden tutkimusten pohjalta tutkimuksen nykytila vastaamalla kysymyksiin mitä on tutkittu ja miten. Teoreettisena pohjana tutkimukselleni on aiempien tutkimusten valossa esiin noussut ja vakiintunut näkemys psilositybiinin kliinisestä käyttöpotentiaalista. Näin ollen keskityn tutkimuksiin, jotka käsittelevät psilositybiinin käyttöpotentiaalia kliinisessä työssä erityyppisistä sairauksista tai riippuvuuksista kärsivien ihmisten hoidossa. Koska psilositybiinin terapeuttista potentiaalia kartoittavien tutkimusten tuloksista on toteutettu useampia katsauksia (Johnson ja Griffiths 2007; De Veen ym. 2017; Bogenschutz 2013), on painopisteenä katsauksessani tutkimusten käytännön toteutuksen kuvaus ja mahdollisten eroavaisuuksien sekä ongelmakohtien hahmottaminen. Tarkastelen tutkimuksen nykytilaa ennen kaikkea metodologisesta näkökulmasta pyrkien näin luomaan kattavan viitekehyksen psilositybiinitutkimuksen saralla esiin nousevien käytänteiden ja menetelmien osalta. Edellä mainittujen kokonaisuuksien johdonmukaisen tarkastelun kautta voidaan osaltaan jatkossa suunnitella uusia asetelmia psilositybiinin mahdollisuuksien havainnollistamiseksi terveyden ja hyvinvoinnin edistämiseksi. Lisäksi otannat tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa aiheeseen liittyen ovat yleisen kartoituksen pohjalta tarkasteltuna olleet varsin pieniä, eikä näin ollen keskittyminen ainoastaan tuloksiin ole tarkoituksenmukaista.

Katsaukseni on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jossa käytän aineistona ennalta määritellyin ehdoin elektronisen haun perusteella valikoituja artikkeleita. Artikkeleiden valikoimiskriteerit haun jälkeen määrittelen yksityiskohtaisesti etukäteen soveltuvuus- ja poissulkukriteereiden avulla. Katsaukseen valikoituneet artikkelit käyn läpi yksityiskohtaisesti, ennalta määritellyn suunnitelman mukaisesti, jonka jälkeen koostan saamistani tuloksista pohdinnan ja johtopäätelmät. Asetelmana artikkeleiden käsittelyssä hyödynnän PICO-viitekehystä, jonka avulla pystyn vertailemaan käytettyjä metodologisia menetelmiä.

P = potilas, populaatio, ongelma (patient, problem, population)

I = interventio, tutkittava toimenpide, hoito, testi, altistuminen (intervention)

C = vertailu, vertailtava toimenpide, vaihtoehto (comparison, control)

O = tulos, seuraus (outcome)

PICO-viitekehysten osalta keskityn ensimmäiseen kolmeen kokonaisuuteen, P, I ja C, ottaen huomioon katsaukseni keskiössä olevan metodologian tarkastelun. Pyrin tuomaan esiin mahdollisia tutkimuksen luotettavuuteen ja ongelmakohtiin liittyviä seikkoja havainnoinnin kautta. Tuloksia itsessään en tule katsauksessani käsittelemään lainkaan edellä mainituin perustein.

## 2.2. Psilosybiini

### 2.2.1. Rakenne, ominaisuudet

Psilosybiini eli 4-fosforyylioksi-N,N-dimetyylitryptamiini, 4-PO-DMT, on sieniperäinen alkaloidi. Rakenteeltaan se muistuttaa tryptamiineja, kaavanaan  $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ . Vaikutukseltaan psilosybiini luetaan kuuluvaksi klassisten psykedeelien luokkaan ja se on yksi tärkeimmistä psykoaktiivisista aineista *Psilocybe*-suvun sienten ryhmässä. Psilosybiiniä sisältäviä sieniä löytyy myös muista sieniryhmistä, kuten *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Stropharia* ja *Conocybe* (Ballesteros ym. 2006). *Psilocybe*-ryhmän sienistä oleellisia ovat *psilocybe cubensis*, *psilocybe mexicana* ja trooppisista sukulaisistaan poiketen Suomessakin tavattava *psilocybe semilanceata*.

Psilosybiini luetaan serotonergiseksi psykedeeliksi muiden tryptamiinien, kuten rakenteeltaan läheisen dimetyylitryptamiinin (DMT) sekä ergoliinien, kuten lysergihapon dietyyliamidi (LSD) ja fenetyyliamiinien, kuten meskaliini, tapaan. Serotonergisten hallusinogeenien vaikutukset pohjautuvat nimenomaan serotoniini 2A-reseptorien (5-HT<sub>2A</sub>R) agonismien kautta. Lisäksi ne toimivat agonisteina myös 5-HT<sub>2C</sub> ja 5-HT<sub>1A</sub> reseptoreihin. Viimeisimpien tutkimusten mukaan 5-HT<sub>1A</sub> antagonisti ei kuitenkaan sammuttanut psilosybiinin aiheuttamia vaikutuksia rotilla tehdyssä kokeessa (Winter ym. 2007), minkä pohjalta voidaan olettaa, ettei 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreiden agonismilla ole merkitystä psilosybiinin vaikutusten esiintulossa. Psilosybiinillä ei ole suoraa vaikutusta dopamiini D1 ja D2 reseptoreihin (Green ym. 1975) tai histamiinireseptoreihin H1 (Green ym. 1978).

Psilosybiini aiheuttaa ”mielen manifestaatioiksi” kuvattavia voimakkaita subjektiivisia kokemuksia, joita käyttäjän on vaikea kuvailla sanoin. Vaikutukset tapahtuvat pääasiassa keskushermostossa (Nichols 2004). 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreita löytyy kuitenkin esimerkiksi verihiutaleissa ja 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreiden antagonistit vähentävät verihiutaleiden aggregaatiota (Nagatomo ym. 2004). Vastaavasti 5-HT<sub>2A</sub> agonistien (DOI, DOB) on todettu puolestaan lisäävän kissoilla verihiutaleiden aggregaatiota. Vaikka psilosybiini on varsin spesifinen serotoniinireseptoriago-

nisti, ei 5-HT<sub>2A</sub> aktiivisuus näytä kuitenkaan selittävän sen kaikkia vaikutuksia. Rotilla tehdyssä kokeessa (Winter ym. 2007) 5-HT<sub>2A</sub> antagonisti ketanseriini toimi vastoin aiempia oletuksia (Vollenweider ym. 1998) vain keskitasoisena antagonistina psilositybiinille.

Niin ihmiskehossa, kuin myös muiden nisäkkäidenkin kohdalla, maksan alkalinen fosfaasi defosforyloi psilositybiinin aktiiviseksi metaboliitiksi, psilosiiniksi 4-hydroksi-N,N-dimetyylitryptamiini C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (PT). On varsin todennäköistä, että psilosiini tuottaa suuren osan, jos ei kokonaisuudessaan, psilositybiinin fysiologisista vaikutuksista (Horita ym. 1962). Psilosiini muunnetaan oksidatiivisen metabolian kautta 4-hydroksi-indoli-3-asetaldehydiksi ja edelleen 4-hydroksi-indoli-3-etaanihakoksi ja 4-hydroksitryptofoliksi (Hasler ym. 1997). Psilosiinin glukuronidaatio tapahtuu ihmisillä 19 eri UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) kautta joista merkittävin on UGT1A10. UGT1A10 aikaansaama glukuronidaatio tapahtuu ohutsuolessa, maksassa glukuronidaatio tapahtuu puolestaan UGT1A9 välityksellä (Manevski ym. 2010). Noin 80% psilosiinista eliminoituu *O*-glukuroniittina ja psilosiinin keskimääräinen puoliintumisaika on 50 minuuttia (Passie ym. 2002). Kaiken kaikkiaan psilositybiinin ja psilosiinin metaboliareitit ovat kuitenkin vielä varsin huonosti tunnettuja.

### ***2.2.2. Käyttöpotentiaali***

Klassisten psykedeelien käytön on voitu jo useampi vuosikymmen sitten osoittaa vaikuttavan positiivisesti mielenterveyteen erityisesti addiktioiden (Chwelos ym. 1959; Ludwig ym. 1969; Savage ym. 1973) sekä vakavan sairauden vuoksi elämän loppuvaiheeseen liittyvän ahdistuksen ja masennuksen hoidossa (Pahnke ym. 1969; Kurland 1985; Richards 1979). Edellä mainituissa tutkimuksissa tutkimuskohteena oli LSD (lysergihapon dietyyliamidi). Uusia käyttömuotoja on viime vuosien aikana pyritty kartoittamaan ja esimerkiksi äskettäin toteutetussa katsauksessa arvioitaessa psykedeelien käytön, psyykkisen oireilun ja itsemurhien välistä suhdetta, voitiin osoittaa psykedeelien käytöllä (psilositybiini, LSD, ayahuasca, dimetyylitryptamiini) olevan potentiaalisesti itsemurhia ehkäisevä vaikutus (Hendricks ym. 2015). Psilositybiinin vaikutusprofiili on hyvin pitkälti LSD:n kaltainen ja nykytutkimuksen kohdalla on pyritty kartoittamaan psilositybiinin terapeuttista potentiaalia vastaavissa tilanteissa, joissa LSD:n osalta on saatu viitettä mahdollisista hyödyistä. Yksi merkittävimmistä eroista LSD:n ja psilositybiinin välillä terapeuttista potentiaalia ajateltaessa on psilositybiinin vaikutuksen kesto, joka ollessaan noin kolmesta kuuteen tuntiin on puolet lyhyempi LSD:n vaikutusten kestäessä keskiarvolta kahdeksasta kahteentoista tuntia (Spencer 2006). LSD:llä on lisäksi todettu olevan



erityisesti suurina annoksina 5-HT-reseptoreista riippumaton vaikutus mesolimbiseen dopamiinirataan (De Gregorio ym. 2016).

### **2.2.3. Turvallisuus**

Psilositybiinin käyttöön ei ole voitu näyttää liittyvän vakavaa vahinkoa elimistölle, erillisille elimille tai elinjärjestelmille (Nichols 2004) psilositybiinin pitkästä käyttöhistoriasta huolimatta. Psilositybiinin fysiologinen toksisuus on matala ja se on fysiologisesti hyvin siedetty yhdiste (Passie ym. 2002). Vuonna 2007 Alankomaiden terveysministeriö, *Minister of Health of the Netherlands*, pyysi *Coordination point Assessment and Monitoring new drugs (CAM)* organisaatiolta selvityksen psilositybiiniä tai psilosiiniä sisältävien sienten kokonaisriskistä. CAM:in arviossa todettiin kyseisten sienten riippuvuutta aiheuttavan potentiaalın olevan pieni, käyttöön liittyvän akuutin toksisuuden olevan maltillinen ja kroonisen toksisuuden pieni sekä vaikutusten kansanterveyteen tai rikollisuuteen olevan mitättömiä. Selvityksessä kuitenkin todettiin alkoholin ja ko. sienten yhteiskäytön kuitenkin vaativan erityishuomiota sekä lisäksi käyttöön mahdollisesti liittyvien ennakoimattomien paniikkikohtausten ja takaumien olevan yksi huolenaihe (Van Amsterdam ym. 2011).

Viimeisimpänä 18 osallistujan kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa todennettiin psilositybiinin käyttöön liittyvän usein päänsärkyä, jonka esiintyvyys, vaikeusaste ja kesto kasvavat annosriippuvaisesti. Kaikissa tapauksissa päänsärky oli kuitenkin ohimenevää ja kestoltaan korkeintaan yhden päivän (Johnson ym. 2013). Näyttöä kyseiseen tutkimukseen liittyvän artikkelin perusteella klassisten psykedeelien aiheuttamasta päänsärystä oli saatu jo 1800-luvun loppupuolelta lähtien (Prentiss ja Morgan 1895; Heffter 1898; Mitchell 1896; Malitz ym. 1960; Hollister 1961).

Vuonna 2017 Korkein oikeus linjasi ennakkotapauksen perusteella, ettei *Psilocybe*-suvun sieniä ja edelleen psilositybiiniä voida pitää rikoslain 50 luvun 5 §:n 2 momentissa tarkoitettuina erittäin vaarallisena huumausaineena (KKO).

### **2.2.4. Historia**

Historiallisten jäännösten ja esineiden perusteella ihminen on hyödyntänyt psilositybiiniä pääasiallisena vaikuttavana aineenaan sisältäviä sieniä jo 3000 vuotta sitten. Alkuperäiskansat Meksikossa käyttivät psilositybiiniä uskonnollisissa rituaaleissa (Hofmann 2005) ja sitä käyte-

tään myös edelleen parantamisrituaaleissa sekä uskonnollisissa seremonioissa esimerkiksi Me-soamerikan alueella shamaanien toimesta (Carod-Artal 2015). Varhaisimmat dokumentoinnit psilositybiinin käytöstä sijoittuvat 1500-luvulle Meksikoon ollen espanjalaisten kolonialistien kirjauksia käytön rajoittamiseen liittyen.

Kiinnostuksen psilositybiiniä kohtaan voidaan todeta heränneen länsimaisen populaarikulttuurin saralla 1957 investointipankkilaitos J.P. Morgan & Co:n varapresidentin, kirjailijan ja tutkijan Robert Gordon Wassonin kirjoittaessa *Life*-lehteen artikkelin, jossa hän kuvasi hämmästyttäviä kokemuksiaan ”jumalallisista sienistä” mainiten myös lääketieteelliset käyttömahdollisuudet (Wasson 1957). Albert Hofmann eristi psilositybiinin 1957 ja valmisti psilositybiiniä synteettisesti 1958 (Passie et. al 2002). Psilositybiiniä käytettiin psykiatrisessa tutkimuksessa ja psykodynaamisessa psykoterapiassa 1960-luvun alkuvuosina 1970-luvulle asti Yhdysvalloissa ja Saksassa 1980-luvulle asti (Passie 2005; Passie ym. 2002). Syiksi tutkimuksenteon äkilliselle loppumiselle lupaavista tuloksista huolimatta on pohdittu olleen lisääntynyt käyttö lääketieteellisten tarkoitusten ulkopuolen (Johnson ja Griffiths 2017) sekä erityisesti kahden Harvardin yliopiston professorin Timothy Learyn sekä Richard Alpertin (myöh. Ram Dass) aikaansaama kohu aikeen ympärillä heidän muun muassa kehottaessaan ihmisiä psykedeelien käyttöön ja sovinnaiten roolimallien hylkäämiseen (Grinspoon ja Bakalar 1979). Yksittäisenä mainitsemisen arvoisena selkkauksena voidaan pitää Learyn ja Alpertin vuonna 1962 toteuttamaa 20 koehenkilön asetelmaa, jossa he pyrkivät luomaan uskonnollisen kokemuksen annostelemalla valituille opiskelijoille psilositybiiniä pitkäperjantaina kappelissa pyrkien saamaan esiin jumalallisen läsnäolon kemiallisen substanssin avulla (Wark ja Galliher 2010). Lisäksi tulenaran poliittisen ilmapiirin 1970- ja -60-luvun Yhdysvalloissa on arvioitu olleen osaltaan syy psykedeelien kriminalisointiin Vietnamin sotaa vastustaneiden nk. ”hippien” hyödyntäessä psykedeelisiä kannabiksen ohella. Sodanvastaisten mielipiteiden, normien hylkäämisen ja moraalittoman sekä estottoman käyttäytymisen nähtiin sen ajan valtavirtakulttuurin valossa olleen seurausta päihdekäytöstä (Grinspoon ja Bakalar 1979). LSD:n kriminalisointi 1966 oli alkusysäys tutkimusten toteuttamisen intensiteetin hiipumiselle. Psilositybiini kriminalisoitiin 1968.

1990-luvun alusta lähtien kiinnostus psilositybiiniä kohtaan tutkimuskohteena on kuitenkin jälleen elpynyt ja ajankohtaisesti psilositybiini on käytetyin aine serotoniinireseptori 5-HT<sub>2A</sub> agonisteina vaikuttaviin psykoaktiivisiin yhdisteisiin kohdennetussa tutkimuksessa (Carter ym. 2005a; Gouzoulis-Mayfrank ym. 1999b; Hasler ym. 2004). Vuonna 2011 julkaistiin tut-

kimus psilositybiinin käyttöpotentiaalista pitkälle edennyttä syöpää sairastavien potilaiden ahdistuksen hoidossa (Grob ym 2011), jonka jälkeen tutkimusta on tullut enenevässä määrin viime vuosina.

### **2.3. Serotoniini ja serotoniinireseptorit**

Serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (5-HT) on neurohormoni ja välittäjäaine, joka säätelee lukuisia eri toimintoja kehossa, kuten suolen liikkeitä ja verihiiutaleiden hyytymistä. Merkittävä osa serotoniinista sijoittuu keskushermostoon, missä serotoniinia sitovat 5-HT-reseptorit säätelevät kognitiivisia ja psykologisia prosesseja, esimerkkinä valvetila, mieliala ja muisti.

5-HT<sub>2A</sub>-reseptorit ovat serotoniinireseptorien alatyyppejä, joiden jakautuminen keskushermostossa painottuu selkeimmin etuaivokuoren pyramidaalisolujen apikaalisiin dendriitteihin (Jakab ja Goldman-Rakic, 1998). Pyramidaalisoluja esiintyy aivokuorella (Young 2007). Ne ovat multipolaarisia neuroneita, joiden aksonit välittävät pääosan aivokuorelta lähtevästä informaatiosta. Pyramidaalisolujen apikaaliset dendriitit nousevat aivokuorelta pyramidaalisolun soomaan (Megias ym. 2001). 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreita on tavattavissa myös muissa kehon osissa, kuten verisuonten seinämien lihasten soluissa (Machida 2013) ja verihiiutaleissa. 5-HT<sub>2A</sub>-agonistit ovat yhdisteitä, jotka sitoutuvat keskushermostossa 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin säädellen neuronien toimintaa toisiolähettien kautta. 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreiden on voitu eläinkokeissa osoittaa olevan osallisena käyttäytymisen joustavuuden säätelyssä (Boulougouris ym. 2008).

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet osalla 5-HT<sub>2AR</sub>-antagonisteista olevan antipsykoottisia ja antidepressiivisiä vaikutuksia. Osa 5-HT<sub>2A</sub>-agonisteista puolestaan kykenee tuottamaan psykedelisiä vaikutuksia sekä muuttamaan kognitiota niin ihmisillä kuin jyrksijöilläkin (Aghajanian ja Marek 1999; Nichols ja Sanders-Bush 2004).

### **2.4. Psilositybiini yhteiskunnassa**

Psilositybiini ja psilosiini luokiteltiin Yhdistyneiden kansakuntien listauksessa ”*Convention on Psychotropic Substances*” luokan I päihiteeksi vuonna 1971. Luokan I päihiteillä katsotaan olevan korkea potentiaali väärinkäyttöksiin ja lisäksi niitä ei tunnusteta lääkeaineiksi. Psilositybiinin käyttöön liittyviä rajoitteita on kirjattu muun muassa teokseen ”*Psychotropic Substances Act*”

Yhdysvalloissa, Iso-Britanniassa ”*Misuse of Drugs Act 1971*” sekä Kanadassa ”*Controlled Drugs and Substances*”.

Suomessa vuoden 2008 valtioneuvoston asetuksessa huumausaineina pidettävistä aineista (VN), valmisteista ja kasveista psilositybiini luokiteltiin huumausaineeksi, mikä tarkoittaa psilositybiiniä sisältävien sienten kasvattamisen, keräämisen, hallussapidon, käytön ja myynnin olevan rikos. Vuonna 2016 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen päätöksessä lääkeluettelosta psilositybiini luokiteltiin ensimmäisen kerran lääkeaineeksi (Fimean lääkeluettelo). Vuonna 2017 KKO linjasi (kts. yst. 2.2.3. *Turvallisuus*), ettei psilositybiiniä voida luokitella erittäin vaaralliseksi huumausaineeksi (KKO).

Vuonna 2016 Suomessa perustettiin monitieteellinen Psykedeelitutkimusyhdistys ry (PSYTY) (Patentti- ja rekisterihallituksen hyväksyntä 18.1.2017) jonka tavoitteiksi on kuvattu ”edistää psykedeelisiin liittyvää tieteellistä tutkimusta sekä tutkimukseen pohjautuvan, kansantajuksen tiedon saatavuutta.”

### 3. METODIT

#### 3.1. Tiedon hankinta

Tutkimukseni muoto on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jonka aineistona käytin elektronisen haun pohjalta ennalta määriteltyjä soveltuvuuskriteereitä hyväksi käyttäen tieteellisiä artikkeleita. Tieteellisten artikkeleiden osalta elektroninen haku toteutettiin käyttämällä PubMed-tietokantaa, MEDLINE, hakuajankohtana 15.5.2008 – 15.5.2018. Käytetty hakusana oli *psilocybin*. Kaikki nämä hakuehdot täyttävät englanninkieliset artikkelit käytiin manuaalisesti läpi hyödyntäen soveltuvuudelle asetettuja ehtoja lopullisten artikkeleiden valikoimisessa. Soveltuvuus-kriteerit täyttävät artikkelit valikoitiin lopulliseen katsaukseen ja ne käytiin läpi PICO-viitekehysten mukaisesti keskittyen kohtiin P, I ja C katsauksen tarkoituksen huomioiden.

- P = potilas, populaatio, ongelma = osallistujat; sairaudesta/riippuvuudesta kärsivät potilaat
- I = interventio, tutkittava toimenpide, hoito, testi, altistuminen = psilosybiini-interventio; psilosybiini-interventio ja yhtäaikaisten muuten hoitomuodot
- C = vertailu, vertailtava toimenpide, vaihtoehto = vertailu artikkeleiden kesken
- O = tulos, seuraus (outcome)

#### 3.2. Soveltuvuus-kriteerit

Katsaukseeni hyväksyttiin kliiniset tutkimukset, joita käsittelevien artikkeleiden tuli olla julkaistu vertaisarvioituissa lehdissä. Eläinkokeet, eksperimentaaliset kokeet terveillä yksilöillä, observoivat tutkimukset, katsaukset, kvalitatiiviset tutkimukset, mielipiteet/kommentit, konferenssiabstraktit, kirjan kappaleet tai kirjat, tapausselostukset, editoriaalit ja julkaistut tiivistelmät poissuljettiin. Kliinisistä tutkimuksista hyväksyttiin ne, joissa osallistujina oli joko ahdistuksesta ja/tai masennuksesta tai riippuvuusoireyhtymästä kärsiviä henkilöitä. Tutkimusasetelmaksi hyväksyttiin *open-label pilot studies*, *proof of concept studies*, *single blind trials* ja *double-blind placebo-controlled trials*.

Kriteerit täyttäneissä tutkimuksissa osallistujat olivat vain joko masennuksesta ja/tai ahdistuksesta tai riippuvuusoireyhtymästä diagnostiset kriteerit DSM-IV luokituksen mukaisesti täyttäneen kärsiviä ihmisiä. Interventioiksi hyväksyttiin kaikki tutkimukset, jotka käsitelivät psilosybiinin terapeuttista potentiaalia ahdistuksen, masennuksen tai riippuvuusoireyhtymän hoidossa. Vertailuna toimi joko plasebo, aktiivinen plasebo tai vertailua ei oltu toteutettu lainkaan.

### **3.3. Jäsentäminen**

Artikkelit jaoteltiin tutkimuksen kohteena olleiden ilmiöiden sekä osallistujien oireiden (massenusko ja/tai ahdistus tai riippuvuusoireyhtymä) mukaisesti alaotsikoihin.

### **3.4. Tiedon keruu artikkeleista**

Huomioiden katsauksen painopisteen, artikkeleista kerättiin kirjoittajat, artikkeleiden julkaisu-vuosi sekä julkaisun tiedot, tutkimusasetelma, tutkimuksen tarkoitus ennalta määriteltynä, tutkimuksen kesto kokonaisuudessaan, tutkimukseen osallistuneiden rekrytoinnin yksityiskohdat, tutkimuksen kulku osallistujien suhteen, osallistujien inklusio sekä poissulkukriteerit joko edeltävien tutkimusten tai jo olemassa olevien dokumenttien perusteella, satunnaistamisen tai sokkouttamisentoteutus, vastekriteerit, henkilökunnan erityispiirteet, intervention luonne (annoskoko, annostelukerrat, annostelutapa), intervention toteutuksen erityispiirteet (paikka, sisustus, muut välineet esim. kuulokkeet, silmäsuojaimet yms.), edeltävät tutkimukset interventio-päivänä, seuranta sessioiden aikana, osallistuminen kokemukseen; suhtautuminen osallistujiin sessioiden aikana, fysiologiset seurantamenetelmät, tarvittavat lääkkeet sessioiden aikana, muut käytetyt hoitomuodot edeltävästi, intervention aikana sekä intervention jälkeen ja tulosten mit-taamiseen käytetyt mittaristot.

## **4. TULOKSET**

### **4.1. Tiedon hankinta**

PubMed-tietokannasta hakusanalla *psilocybin* toteutetun, kliinisiin tutkimuksiin rajatun, elekt-ronisen haun perusteella saatiin 33 kliinisiä tutkimuksia käsittelevää artikkelia, jotka kaikki oli-vat englannin kielisiä. Artikkeleiden tiivistelmät ja tulokset käytiin läpi manuaalisesti. Tämän pohjalta 26 artikkelia poissuljettiin, sillä ne eivät täyttäneet soveltuvuus-kriteereitä (kts. 2.2. So-veltuvuus-kriteerit). Poissuljetut artikkelit muun muassa käsitelivät pääasiassa muita substans-seja kuin psilosybiiniä (Schmidt ym. 2012), tutkimukset oli toteutettu terveillä osallistujilla (esim. Studerus ym. 2012; Kraehenmann ym. 2015) tai tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella psilosybiinin toimintamekanismia eikä suoraan terapeutista potentiaalia (esim. Kometer ym. 2013; Bernasconi ym. 2014). Yksi poissuljetuista artikkeleista käsiteli tupakka-riippuvuuden hoidossa psykoterapiaan kombinoitun psilosybiinin mystisten vaikutusten luonnetta (Garcia-Romeu ym. 2014). Myös kyseinen tutkimus poissuljettiin katsauksesta, sillä inklusiokriteerinä toiminut vaatimus tutkimuksen luonteesta psilosybiinin terapeut-tisen potentiaal-in havainnoimi-seen tähdäten ei toteutunut suoraan.

## 4.2. Valikoidut artikkelit

Inklusiokriteerit täyttäneitä artikkeleita (kts. taulukko 1.) oli kaikkiaan seitsemän: “*Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*” (I), (Grob ym. 2011), “*Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction*” (V), (Johnson ym. 2014), “*Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study*” (VII), (Bogenschutz ym. 2015), “*Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*” (IV), (Carhart-Harris ym. 2016), “*Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation*” (VI), (Johnson ym. 2017), “*Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*” (II), (Ross ym. 2016) ja “*Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*” (III) (Griffiths ym. 2016).

Valitut seitsemän artikkelia luettiin kokonaisuudessaan läpi, jonka jälkeen lopulliseen katsaukseen valikoitui kaikki seitsemän artikkelia niiden täyttäessä soveltuvuus-kriteerit.

Taulukko 1. Valikoidut artikkelit

	Tutkimus	Julkaisuvuosi	Tekijät
I	<i>"Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer"</i>	2011	Grob ym.
II	<i>"Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial"</i>	2016	Ross ym.
III	<i>"Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial"</i>	2016	Griffiths ym.
IV	<i>"Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study"</i>	2016	Carhart-Harris ym.
V	<i>"Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction"</i>	2014	Johnson ym.
VI	<i>"Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation"</i>	2017	Johnson ym.
VII	<i>"Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study"</i>	2015	Bogenschutz ym.

Artikkelit käytiin systemaattisesti läpi keräten aiemmin mainitut tiedot (kts. 3.4. Tiedon keruu artikkeleista) ja saadut tulokset kerättiin kunkin lajittelun perusteella annetun aihealueen alle.

#### **4.2.1. Inklusiokriteereiden täyttäminen**

Kaikki artikkelit käsitelivät *clinical trial* taseisia tutkimuksia ja ne oli julkaistu vertaisarvioituissa lehdissä. Lehdet, joissa artikkelit julkaistiin, olivat: Journal of Psychopharmacology



(V Johnson ym. 2014; VII Bogenschutz ym. 2015; II Ross ym. 2016; III Griffiths ym. 2016) Archives of General Psychiatry (I Grob ym. 2011), The Lancet Psychiatry (IV Carhart-Harris ym. 2011) ja The American Journal of Drug and Alcohol Abuse (VI Johnson ym. 2017).

Valikoiduissa artikkeleissa tutkimukseen osallistujat olivat masennuksesta (Carhart-Harris ym. 2016), pitkälle edenneeseen syöpäsairauteen liittyen ahdistuksesta ja/tai masennuksesta (Grob ym. 2011; Ross ym. 2016; Griffiths ym. 2016) tai riippuvuusoireyhtymästä (Johnson ym. 2014; Bogenschutz ym. 2015; Johnson ym. 2017) kärsiviä yksilöitä. Valikoinnin jälkeen artikkelit jaoteltiin tutkimuksen kohteena olleiden edellä mainittujen ilmiöiden mukaisesti ja artikkeleita käsitellään jatkossa näihin kolmeen alakategoriaan jaettuna. Tavoitteena on näin huomioida eri psykiatristen ja somaattisten oireiden sekä sairauksien vaikutukset tutkimuksen kulkuun.

Kaikissa artikkeleissa tutkimuksen painopiste oli psilosybiinin terapeuttisessa potentiaalissa. Verrokkina tutkimuksissa oli käytetty plaseboa (inaktiivinen/aktiivinen) (Griffiths ym. 2016; Ross ym. 2016) tai vertailua ei oltu toteutettu lainkaan (Grob ym. 2011; Johnson ym. 2014; Johnson ym. 2017; Bogenschutz ym. 2015; Carhart-Harris ym. 2016). Kaikissa artikkeleissa tulokset mitattiin validoiduin mittarein ja vasteena havainnoitiin masennuksen ja/tai ahdistuksen vähenemistä tai riippuvuusikäytännön vähentymistä tai väistymistä.

### **4.3. Vakavaan sairauteen liittyvä ahdistus ja masennus**

#### ***4.3.1. Julkaisun tiedot***

Systemaattisen kartoituksen jälkeen katsaukseen valikoituneista artikkeleista kolme (kts. Taulukko 2.), ” *Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer*”(I), ” *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*”(II) ja ” *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*”(III), käsitteli psilosybiinin terapeuttista potentiaalia masennuksen ja/tai ahdistuksen hoidossa liittyen vakavaan syöpäsairauteen.

Artikkeleista kaksi, ” *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*” sekä ” *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*” oli julkaistu

lehden *Journal of Psychopharmacology* numerossa 12, vuoden 2016 marraskuussa, vuosiker-  
tana 30. Tutkimuksen III kirjoittajina olivat Roland R. Griffiths, Matthew W. Johnson, Michael  
A. Carducci, Annie Umbricht, William A. Richards, Brian D. Richards, Mary P. Cosimano ja  
Margaret A. Klinedinst. Artikkeliksi esiintyi sivuilla 1181 – 1197. Tutkimusta II käsittelevä artik-  
keli oli saman julkaisun sivuilla 1165 – 1180 ja sen kirjoittajina olivat Stephen Ross, Anthony  
Bossis, Jeffrey Guss, Gabrielle Agin-Liebes, Tara Malone, Barry Cohen, Sarah E. Mennenga,  
Alexander Belser, Krystallia Kalliontzi, James Babb, Zhe Su, Patricia Corby ja Brian L.  
Schmidt.

”*Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer*” (I)  
julkaistiin lehdessä *Archives of General Psychiatry* vuoden 2011 tammikuussa, vuosikerrassa  
68, lehden numerossa 1, sivuilla 71 – 78. Artikkelin kirjoittajina olivat Charles S. Grob, Alicia  
L. Danforth, ja Gurpreet. S. Chopra, Marycie Hagerty, Charles R. McKay, Adam L. Halberstadt  
ja George R. Greer.

Taulukko 2. Artikkeleiden tiedot; Vakavaan sairauteen liittyvä ahdistus ja masennus

	Tutkimus	Julkaisuvuosi	Kirjoittajat	Julkaisu
I	"Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer"	2011	Charles S. <u>Grob</u> , Alicia L. Danforth, ja Gurpreet. S. Chopra, <u>Marcyie Hagerty</u> , Charles R. McKay, Adam L. <u>Halberstadt</u> , George R. Greer.	Archives of General Psychiatry
II	"Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial"	2016	Stephen Ross, Anthony <u>Bossis</u> , Jeffrey <u>Guss</u> , Gabrielle <u>Agin-Liebes</u> , Tara Malone, Barry Cohen, Sarah E. <u>Mennenga</u> , Alexander Belser, <u>Krystallia Kalliontzi</u> , James Babb, <u>Zhe Su</u> , Patricia Corby, Brian L. Schmidt.	Journal of Psychopharmacology
III	"Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial"	2016	Roland R. Griffiths, Matthew W. Johnson, Michael A. Carducci, Annie <u>Umbricht</u> , William A. Richards, Brian D. Richards, Mary P. <u>Cosimano</u> , Margaret A. <u>Klinedinst</u> .	Journal of Psychopharmacology

#### 4.3.2. Tutkimuksen tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto

Tutkimuksista kaikki kolme (I, Grob ym. 2011; II, Ross ym. 2016; III, Griffiths ym. 2016), olivat asetelmaltaan kaksoissokkoutettuja sekä satunnaistettuja ja näistä jokaisessa oli kaksi erillistä annostelukertaa (kts. Taulukko 3.). Tutkimuksissa I ja II käytettiin samaa aktiivista plaseboa (niasiini). Erillistä kontrolliryhmää ei kuitenkaan kummassakaan ollut, vaan tutkimuksessa I osallistujat toimivat itsensä kontrolleina/verrokkina (*within subject*-asetelma) ja tutkimus II toteutettiin *cross over* protokollan mukaisesti kunkin osallistujan lopulta saadessa molempia substansseja risteämisen jälkeen. Tutkimuksessa III puolestaan vertailtiin keskenään kahta eri suuruista psilosybiini-annosta vastaavan *cross over* asetelman mukaisesti kuin tutkimuksessa II. Toisen psilosybiini-annoksen mainittiin vastaavan inaktiivista plaseboa, mutta käytetyn substanssin kuitenkin ollessa vastaava kuin tutkittava aine, ei tässä yhteydessä voida puhua plasebosta.

Taulukko 3. Tutkimusten tiedot; Vakavaan sairauteen liittyvä ahdistus ja masennus

Tutkimus	Asetelma	Annostelukerrat	Plasebo	Randomointi
I	kaksois-sokkoutettu, <i>within subject</i>	2	niasiini	kyllä
II	kaksois-sokkoutettu, <i>cross over</i>	2	niasiini	kyllä
III	kaksois-sokkoutettu	2	ei (kaksi eri suuruista psilosybiini-annosta)	kyllä

Kaikkien tutkimusten (I, II, III) pääasiallisena tavoitteena oli kartoittaa psilosybiinin käyttömahdollisuuksia vakavaan syöpäsairauteen liittyvän ahdistuksen ja/tai masennuksen hoidossa. Tutkimuksen I kohdalla pyrittiin kartoittamaan psilosybiinin tehoa ja turvallisuutta psykologisen ahdistuksen hoidossa terminaalivaiheen sairauden eksistentiaaliseen kriisiin liittyen (Grob ym. 2011). Tutkimuksessa II asetelma ja tavoitteet nojasivat tutkimuksen I pohjalta muotoutu-

neeseen hypoteesiin; psilosybiini yhdessä psykoterapian kanssa voi merkittävästi vähentää ahdistuneisuutta ja masennusoireita henkeä uhkaavan syöpädiagnoosin saaneiden potilaiden kohdalla (Ross ym. 2016) josta edelleen johdettuna tavoitteena oli pyrkimys selvittää yksittäisen, standardoidun, psilosybiini-annoksen teho verrattuna aktiiviseen plaseboon yhdistettynä psykoterapiaan kliinisesti merkittävän ahdistuksen tai masennuksen hoidossa henkeä uhkaavaa syöpää sairastavien potilaiden kohdalla. Tutkimuksessa III haluttiin selvittää kahden eri suuruisen psilosybiini-annoksen vaikutuksia masentuneisuuteen, ahdistukseen ja elämänlaatuun sekä mitata lyhytaikaisia ja pysyviä muutoksia heidän asenteissaan ja käyttäytymisessään (*psychologically distressed patients*) (Griffiths ym. 2016).

Tutkimuksen I mainittiin kestäneen kokonaisuudessaan kesäkuusta 2004 toukokuuhun 2008, psilosybiini-sessioiden mainittiin toteutuneen useamman viikon etäisyydellä toisistaan tarkemmin määrittelemättömästi, seurantajakso kesti kuusi kuukautta laskettuna toisesta annostelukerrasta. Tutkimuksen II data kerättiin aikavälillä 18.2. 2009 – 2.10.2014, itseasiallinen toteutus kunkin osallistujan kohdalla kesti yhteensä 253 päivää ollen noin yhdeksän kuukautta. Ilmoitautuminen tutkimukseen III alkoi lokakuussa 2007 ja viimeisimmät seurantajakson tiedot saatiin kerättyä marraskuussa 2014. Osallistujien osalta tutkimus kesti 275 päivää ollen, kuten myös tutkimuksen II kohdalla, noin yhdeksän kuukautta.

#### ***4.3.3. Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta***

Kahden tutkimuksen kohdalla (I ja II) osallistujille ei tarjottu rahallista korvausta osallistumisesta, artikkelissa tutkimukseen II liittyen sen sijaan ei ollut lainkaan mainintaa mahdollisesta korvauksesta.

Rekrytointi tapahtui osittain mainoslehtisten ja internetiin jaettujen mainosten kautta tutkimusten I ja III kohdalla. Lisäksi tutkimukseen I liittyen rekrytointia tapahtui *clinicaltrials.gov*-tutkimusrekisteröinnin kautta sekä rekrytoinnin ja itse tutkimuksen osalta pidettiin sairaaloissa ja hyvinvointikeskuksissa esittelytilaisuuksia informoiden myös onkologeja. Tutkimusryhmän toimesta otettiin lisäksi yhteyttä paikallisiin potilastukikeskuksiin sekä terveyspalveluiden tuotajiin. Tutkimuksessa III osallistuminen saattoi tapahtua myös suoraan lääkärinlähetteen perusteella, tarkempaa mainintaa lähetteen tekemiseen johtaneista seikoista ei artikkelissa ollut.

Tutkimuksessa II rekrytointi tapahtui ainoastaan kliinisen syöpäkeskuksen, NYU *Lingone's Perlmutter Cancer Center*, kautta.

#### 4.3.4. Osallistujien inklusio- ja poissulkukriteerit

##### 4.3.4.1. Inklusiokriteerit

Jokaisessa tutkimuksessa (I, II, III) psykiatriset diagnoosit tuli olla diagnosoitavissa *The Structured Clinical Interview*-lomakkeen (SCID) perusteella *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*-mittariston neljä (DSM-IV) mukaisesti. Kaikkien tutkimusten kohdalla mukaan hyväksytyt diagnoosit olivat akuutti stressihäiriö (*acute stress disorder, akuutti trauma-peräinen stressihäiriö?*) ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (GAD), sekä lisäksi kussakin tutkimuksessa oli useampia muita hyväksytyjä diagnooseja hieman toisistaan poiketen. Tutkimuksen I kohdalla mukaan luettiin myös muu ahdistushäiriö ja syöpään liittyvä ahdistuneisuushäiriö, häiriöiden kestoa tai alkamisajankohtaa ei artikkelissa käsitelty tai tarkemmin rajattu, mahdollisista rinnakkaisista diagnooseista ei ollut mainintaa. Lisäksi osallistujilla tuli olla diagnoosi, pitkälle edennyt terminaalivaiheen syöpä. Syöpädiagnooseja ei rajattu eikä diagnoosin asettamiselle asetettu aikamäärettä. Inklusiokriteereitä ei artikkelissa käsitelty tämän lisäksi sen laajemmin esimerkiksi iän osalta.

Tutkimuksissa II ja III inklusiokriteerit sisälsivät ikähaarukan ollen tutkimuksen II kohdalla 18 – 76 ja tutkimuksessa III 21 – 80 vuotta. Muut inklusiokriteerit oli määritelty varsin tarkasti kummankin artikkelin lisämateriaalissa (*supplementary material*). Tutkimuksen II kohdalla osallistujien tuli olla ilman psykotrooppisia lääkkeitä (esim. antidepressiivinen lääkitys) kaksi viikkoa ennen satunnaistamista (kts. 4.5.8. *Satunnaistaminen*) sekä tutkimuksen toteutuksen ajan. Jo aiemmin määriteltyjen psykiatristen diagnoosien lisäksi mukaan luettiin sopeutumishäiriö, johon liittyi masennus- ja/tai ahdistusoireilua, sekä syöpään liittyvä ahdistuneisuushäiriö. Odotettavissa olevan elinajan tuli olla vähintään yksi vuosi. Syövän osalta tutkimuksen alussa kriteerinä oli terminaalivaiheen syöpä levinneisyysasteeltaan IV (laajalle levinnyt ja/tai etäpesäkkeet). Tätä kriteeriä kuitenkin laajennettiin psyko-onkologien kanssa käytyjen keskusteluiden pohjalta ja näin ollen 22.5.2015 lähtien tutkimukseen hyväksyttiin osallisiksi myös remissiossa olevaa syöpää sairastavat yksilöt, joiden syöpädiagnoosi oli kuitenkin ensisijaisesti henkeä uhkaava.

Tutkimuksen III inklusiokriteerit kattoivat lisäksi koulutustaustan, toimintakykyluokituksen ja tarkat määritelmät käytettävistä muista lääkityksistä tutkimuksen aikana. Koulutustason tuli olla vähintään *high school* tai vastaava *General Educational Development* (GED) koulutus. Mikäli tämä ehto ei täyttynyt, tuli osallistujien osoittaa tutkimustiimin arvioimana riittävä luku-

ja ymmärrystaito suostumuslomakkeen ja kyselylomakkeiden täyttöä ajatellen. Toimintakyky-  
luokituksen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) tuli olla 0, 1 tai 3 poissulkien näin  
ollen täysin vuoteeseen hoidettavat yksilöt. Psykiatrisiksi diagnooseiksi mukaan luettiin edellä  
mainittujen lisäksi jokin tai jotkin seuraavista; posttraumaattinen stressihäiriö, vakava masen-  
nushäiriö vaikeudeltaan lievä tai keskivaikea, dystyminen häiriö, sopeutumishäiriö joko ma-  
sennus- tai ahdistusoirein, *Adjustment Disorder with Disturbance of Conduct* ja *Adjustment  
Disorder with Disturbance of Conduct and Emotions*. Toisin kuin muiden tutkimusten kohdalla  
(I, II) tuli tutkimuksessa III psykiatristen diagnoosien olla määritetty *John Hopkinsin* (Balti-  
more, Maryland, Yhdysvallat) sairaalan henkilökunnan toimesta. Syöpädiagnoosin tuli olla po-  
tentiaalisti henkeä uhkaava ja potilaat joiden voitiin todeta sairastavan aktiivista syöpää, (esim.  
levinneisyysaste III tai IV ja huono ennuste) tai joiden syöpäsairaus oli edennyt tai uusunut,  
hyväksyttiin. Potilaat, joiden syöpäsairaus ei täyttänyt edellä mainittuja kriteereitä mutta joiden  
syöpädiagnoosin asettamisesta oli vähintään vuosi voitiin mukaan lukea. Inklusiokriteerit kat-  
toivat yhtäaikaaisesti annettavan kemoterapian, hormonaalisen terapian, sädehoidon tai biologi-  
sen terapian mikäli osallistuja pystyi sietämään em. hoitomuodot niin, ettei suun kautta annos-  
teltavan psilosybiinin otolle ollut esteitä. Osallistujien tuli suostua siihen, etteivät he voineet  
käyttää psilosybiini-sessioita edeltävästi viikkoon ilman reseptiä saatavia lääkkeitä, lisäravin-  
teita tai luonnonlääkkeitä (*herbal supplement*) ilman tutkimusryhmän suostumusta. Poikkeuk-  
siksi voitiin hyväksyä asetaminofeeni (parasetamoli), nonsteroidit anti-inflammatoriset lää-  
kkeet (NSAID) ja yleisten annosteluohjeiden mukaisesti otetut vitamiinit. Lisäksi osallistujien  
tuli suostua siihen, etteivät he voi käyttää nikotiinituotteita alkaen kaksi tuntia ennen psilosy-  
biinin annostelua aina siihen asti, kunnes kyselylomakkeet (kts. 4.5.11. *Intervention toteutuksen  
erityispiirteet*) session lopulla oli täytetty. Lisäksi osallistujien tuli suostua käyttämään kofei-  
nipitoisia juomia aiempien tottumustensa mukaisesti, heidän tuli suostua pidättäytymään psy-  
koaktiivisten päihteiden käytöstä, mukaan lukien alkoholin, 24 tunnin ajan psilosybiini-sessi-  
oiden aikana. Heidän tuli myös suostua pidättäytymään tarvittavien lääkkeiden käytöstä  
psilosybiini-sessioiden aamuina poislukien opioidi-pohjaiset, päivittäiset särkylääkkeet. Drona-  
binolia tai kannabista käyttävien potilaiden tuli välttää käyttöä 24 tuntia ennen psilosybiinin  
annostelua.

#### 4.3.4.2. Eksklusiokriteerit

Kuten inklusiokriteereiden kohdalla, myös eksklusiokriteerit määriteltiin tarkemmin tutki-  
musten II ja III lisämateriaaleissa. Tutkimuksen I osalta nämä tiedot löytyivät itse artikkelista.

Psykiatristen diagnoosien osalta jokaisen tutkimuksen kohdalla (I, II, III) poissulkuun johtivat henkilöhistoriassa skitsofrenia tai kaksisuuntainen mielialahäiriö. Poissulkukriteerit määriteltiin DSM-IV-diagnoosikriteereiden mukaisesti. Tutkimuksessa I mukaan laskettiin myös muut psykoottiset häiriöt sekä ahdistus tai affektihäiriöt, jotka olivat ilmenneet vuosi (tai enemmän) ennen syöpädiagnoosia. Tutkimuksen II kohdalla poissulkuun johtivat edellä mainittujen diagnoosien lisäksi harhaluuloisuushäiriö, paranoidinen häiriö (*paranoid disorder*) ja skitsoaffektii- vinen häiriö tai ajankohtaisesti käytössä oleva lääkitys johonkin psykiatriseen häiriöön sekä liian matala pisteytys lähtötilanteessa arvioitaessa ahdistusta ja masennusta (HADS < 8). Osallistuminen ei ollut myöskään mahdollista, mikäli jokin edellä mainituista diagnooseista oli ilmennyt lähiperheessä. Myös tutkimuksessa III henkilöhistoriassa ilmentymisen lisäksi ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisen skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö (tyyppi I tai II) tai muun kuin lääkkeen tai päihdeiden aiheuttama psykoottinen häiriö johtivat poissulkuun. Muina psykiatrisina eksklusiokriteereinä olivat ajankohtainen tai viimeisen viiden vuoden aikana esiin tullut alkoholi- tai päihderiippuvuus (pois lukien kofeiinin ja nikotiinin), ajankohtaisesti ilmennyt dissosiatiiivinen häiriö, anoreksia, bulimia tai muu tarkemmin määrittelemätön häiriö, joka voisi aiheuttaa vaaratilanteita psilosybiiniä annosteltaessa sekä vaikea masennus tai ahdistus vaatien antidepressiivistä lääkitystä tai päivittäistä ahdistuslääkkeiden käyttöä esim. itsetuhoisten ajatusten vuoksi.

Muita yhteisiä poissulkukriteereitä (tutkimukset I, II, III) olivat maksan ja/tai munuaisten epänormaali toiminta, kardiovaskulaariset sairaudet (esim. hoitamaton/vaikea hypertensio, kongestiiivinen sydänsairaus) ja diabetes sekä tutkimusten II ja III kohdalla epilepsia ja tutkimuksissa I ja III keskushermoston etäpesäkkeet. Edellä mainitut kriteerit oli vielä määritelty erikseen sekä käsitelty yksityiskohtaisesti tutkimuksessa III; esimerkiksi maksan ja munuaisten toiminnalle oli asetettu tarkat laboratoriodiagnostiset rajat ja verenpaineelle yläraja, kardiovaskulaariset tautitilat oli eritelty (esim. angina, merkittävä poikkeama EKG:ssä, perifeerinen tai pulmonaalinen vaskulaarinen sairaus) ja mukaan luettiin myös TIA-kohtaus viimeisten kuuden kuukauden aikana sekä elinaikana esiintynyt aivohaveri. Tutkimuksessa I poissulkuun johti edellä mainittujen seikkojen lisäksi käytössä oleva kohtauksenestolääkitys, käytössä oleva insuliini tai muu hypoglykeeminen lääkitys. Psykotroppeja lääkkeitä ei tullut käyttää viimeisten kahden viikon aikana sekä lisäksi osallistujia pyydettiin pidättäytymään tutkimuspäivänä muis- takin lääkityksistään pois lukien ei-huumaavat resepti- tai itsehoitokipulälääkkeet, huumaavia kipulääkkeitä oli mahdollista käyttää tarvittaessa kahdeksan tuntia ennen ja jälleen kuusi tuntia



jälkeen annostelun. Toisin kuin tutkimuksessa III, eivät tutkimukseen I osallistuneet saaneet saada yhtäaikaaisesti kemoterapiaa.

Esiin tulleiden kriteereiden lisäksi, oli tutkimuksessa III yksityiskohtaisesti eritelty muita poissulkukriteereitä somaattiseen vointiin ja käytössä olevaan lääkitykseen liittyen. Poissulkuun johtivat vaikea keskushermostollinen sairaus, paraneoplastinen syndrooma tai ektooppinen primaarin tuumorin hormonaalinen toiminta johtaen mahdollisesti riskiin hypokalsemiasta, Cushingin oireyhtymästä, hypoglykemiasta tai epätavanomaisesta antidiureettisen hormonin erittymisestä sekä karsinoidinen oireyhtymä. Raskaus ja imetys olivat esteenä osallistumiselle, samaten fertiili-ikäisten naisten kohdalla vaillinainen ehkäisyn toteutuminen. Lääkitysten osalta poissulkuun johti ehdoitta ajankohtainen metabolisten indusoidien tai inhibiittoreiden käyttö (rifamysiinit, kohtauksenestolääkitys esim. karbamatsepiini tai fenytoini, kaikki HIV-proteasiinien estäjät, ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, troleandomysiini), jatkuva *investigational agents* kehittämistyön alla olevien lääkkeiden, psykoaktiivisten reseptilääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinit), serotoniini-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (esim. ondansetroni) tai MAO-inhibiittoreiden käyttö. Ajoittainen tai vain tarvittava käyttö edellä mainittujen lääkkeiden osalta ei ollut este osallistumiselle, mikäli ennen psilosybiinin annostelua oli mahdollista pidättäytyä käytöstä niin, että väliin jäi viisi puoliintumisaikaa. Mikäli osallistujien ei ollut mahdollista pidättäytyä 12 tuntia psilosybiinin annostelun jälkeen ergotamiinialkaloidien, pimotsidien, midatsolaamin, triatsolaamin, lovastatiinin, simvastatiinin tai fentanyylin käytöstä, eivät he voineet osallistua tutkimukseen. Pitkävaikutteisten opioidien osalta ei osallistumiselle ollut estettä, mikäli osallistujan oli mahdollista pidättäytyä niiden käytöstä kuusi tuntia ennen ja jälkeen psilosybiinin annostelun.

#### ***4.3.5. Mukaanottoa edeltävät tutkimukset***

Kunkin tutkimuksen kohdalla (I, II, III) ennen tutkimukseen mukaanottoa osallistujaehdokkaille toteutettiin kliininen ja haastattelututkimus saatavilla olleiden esitietojen lisäksi. Tutkimuksen III kohdalla edeltävistä tutkimuksista mainittiin neurologinen tutkimus sekä haastattelu psyykkisen voinnin kartoittamiseksi, tämän haastattelun pohjalta tehtiin johtopäätökset sen suhteen, onko lähete yleispsykiatriin (*Community Psychiatry*) vastaanotolle tarpeellinen. Tutkimuksessa I edeltävä kartoitus sisälsi MR-kuvantamisen (MRI), muodollisen psykiatrisen keskustelun sekä keskustelut tutkimustiimin toimesta hoitavien onkologien kanssa. Tutkimuksen II kohdalla osallistujaehdokkailta kontrolloitiin laboratoriotulokset hematologiset- sekä virtsakokeet,

heille suoritettiin fyysinen tutkimus ja onkologi kävi läpi heidän terveystietonsa (*medical records*) varmistaen syöpädiagnoosin ja elinajanodotteen.

#### **4.3.6. Tulosten mittaamiseen käytetyt mittarit**

Yhteisiä, kaikissa tutkimuksissa (I, II, III) käytössä olleita arviointimenetelmiä tulosten mittaamiseksi olivat *Spielberg State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) tilanne- ja piirreahdistuksen itsearviointimittari ja *Beck Depression Inventory* (BDI) masennuksen itsearviointimittari. Tutkimuksissa I ja III käytettiin lisäksi *Profile of Mood States* (POMS) itsearviointimittaria sekä tutkimuksissa II ja III *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) itsearviointilomaketta ahdistuksen (HADS-A), masennuksen (HADS-D) ja kokonaistilanteen (HADS-T) mittaamiseksi (kts. Taulukko 4.).

Tutkimuksen I kohdalla STAI, BDI ja POMS – lomakkeiden avulla saadut tiedot olivat ensisijaisia tuloksia, lisäksi tietoa kerättiin *Brief Psychiatric Rating Scale* – lomakkeella sekä psilositybiinin itsellisistä vaikutuksista hyödyntäen *5-dimension Altered States of Consciousness profile* (5D-ASC) – mittaristoa (Dittrich, 1998) joka on kehitetty määrittämään lääkevaikutuksesta johtuvia tai ilman lääkevaikutusta esiin tulleita tajunnantason muutoksia (kolme alaluokkaa; OSE *oceanic boundlessness*, AIA *dysphoria*, VUS *visionary deconstructualization*). 5D-ASC-mittaristoa käytettiin osallistujien psilositybiinin indusoimien subjektiivisten kokemusten arvioimiseksi myös tutkimusten II ja III kohdalla.

STAI, BDI ja HADS olivat ensisijaisia tulosten mittareita tutkimuksessa II. Sekundaaristen tulosten mittaamiseen käytetyt mittarit olivat POMS, *Brief Symptom Inventory* (BSI) psykiatrista hoitoa saavien yksilöiden psykiatristen oireiden kartoittamiseksi (mukaan lukien somatisaation, obsessiiviskompulsiivisuuden, interpersonaalisen herkkyyden, masentuneisuuden, ahdistuksen, uhkaavuuden, fobiat, paranoidiset idealisaatiot, psykoottisuuden ja ahdistuksen), *Demoralization Scale* (DEM) syöpään liittyvän demoralisaation (kuten epätoivo, avuttomuuden tunne) määrittämiseksi, *Hopelessness Assessment and Illness* (HAI) epätoivon määrittämiseksi pitkälle edenneeseen syöpään liittyen, *Death Anxiety Scale* (DAS) kuolemaan liittyvän ahdistuneisuuden määrittämiseksi, *Death Transcendence Scale* (DTS) positiivisten asenteiden ja adaptaation määrittämiseksi elämän loppumiseen liittyen, *World Health Organization Quality of Life scale, brief version* (WHO-Bref) elämänlaadun määrittämiseksi neljällä osa-alueella (fyysinen, psykologinen, sosiaalinen ja ympäristöön sidonnainen) ja *Functional Assessment of*

*Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being* (FACIT-SWB) spirituaalisen hyvinvoinnin arvioimiseksi (merkityksellisyys/rauha, usko, henkinen hyvinvointi kokonaisuudessaan).

Subjekttiivisen lääkeaineen vaikutuksen ja mystisten kokemusten määrittämiseksi käytettiin tutkimuksissa II ja III samoja mittaristoja, pois lukien pitkäaikaisten muutosten havainnointiin mm. asenteissa, mielialassa ja käyttäytymisessä keskittyvän *Persisting Effects Questionnaire*-mittarin (PEQ), jota hyödynnettiin vain tutkimuksessa II. Kyseinen mittaristo on 143-kohdan, psilosybiinin aiheuttamien pysyvien muutosten arvioimiseen asenteiden, mielialan, käyttäytymisen ja spirituaalisuuden suhteen kehitetty kyselylomake. Yhteisiä mittaristoja olivat 100-kohdan *States of Consciousness Questionnaire* (SOCQ) jonka 30 kohtaa muodostavat mittarin *The Mystical Experience Questionnaire* (MEQ 30) (neljän osatekijän pisteytys sekä kokonaispisteet; mystisyys, positiivinen mieliala, ajan ja paikan transsendenssi, sanoinkuvaamattomuus, tutkimuksessa II myös retrospektiivinen versio käytössä) joka keskittyy erillisten, serotonergisten psykedeelien aiheuttamien mystisten kokemusten havainnointiin, *The Hallucinogen Rating Scale* (HRS), joka määrittää subjekttiivisten kokemusten kirjoa psykedeelikäyttökokemukseen liittyen sekä jo aiemmin esitelty 5D-ASC (yhteinen tutkimuksille I, II ja III). Kaikki edellä mainitut arviointimenetelmät olivat itsearviointimittareita.

Tutkimuksen III kohdalla ensisijaiset tulokset kerättiin klinikon arvioimana *GRID The Hamilton Rating Scale for Depression* (GRID – HAM – D- 17) masennuksenarviointimittariston ja samaten klinikon arvioimana *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM – A) ahdistuksen arviointiin kehitetyn lomakkeen avulla hyödyntäen *Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale* (SIGH-A) ohjeistoa. HADS, BDI, STAI ja POMS olivat osa sekundaaristen tulosten mittaristoa toisin kuin tutkimusten I ja II kohdalla. Tutkimuksessa III pääasiallisia sekundaarisia mittareita oli yhteensä 15, joista myös loput 11 olivat itsearviointimittareita; BSI, *McGill Quality of Life Questionnaire* (MQOL) elämän laadun ja merkityksellisen olemassaolon arvioimiseksi henkeä uhkaavaan sairauteen liittyen, *Life Orientation Test* (LOT-R) sairauteen liittyvän optimismin arvioimiseksi, *Life Attitude Profile* (LAP-R) *Death Acceptance* kuoleman hyväksymisen ja ahdistuksen puuttumisen arvioimiseksi kuolemaan liittyen, *LAP-R Coherence* loogisesti integroituneen itseymmäryksen ja ymmärryksen suhteessa muihin määrittämiseksi, DTS sekä *Purpose in Life* elämän merkityksellisyyden arvioimiseksi. Sekundaarisiin tuloksiin liittyi myös käyttäytymisen, spirituaalisuuden sekä psilosybiinin itsellisten vaikutusten arviointi. Osallistujien läheisten (perheenjäsenet, ystävät, kollegat ym.) arvioita kerättiin *Communi-*

*nity Observer Questionnaire*-lomakkeella käyttäytymisen ja asenteiden kartoittamiseksi. Spirituaalisuutta arvioitiin kolmella eri mittarilla ollen *The FACIT-Sp Spiritual Well-being Scale* (FACIT-Sp)-itsearviointimittari spirituaalisista ulottuvuuksista ja elämänlaadusta kroonisen sairauden aikana, *Spiritual-Religious Outcome* itsearviointilomake spirituaalisuuden ja uskonnollisuuden muutosten arvioimiseksi sairauteen liittyen sekä *Faith Maturity Scale* itsearviointimittari prioriteettien ja perspektiivien hahmottamiseksi suhteessa ”keskeisiin” protestanttisiin arvoihin. Edellä mainittujen, tutkimusten I ja II kanssa yhteneväisten, psilosybiinin subjektiivisia vaikutuksia arvioivien mittaristojen lisäksi tutkimuksessa III käytettiin *Mysticism Scale* (Experience-specific 9-point scale) mittaria. (Taulukko 4.)

Taulukko 4. Käytetyt arviointimittarit; Vakavaan sairauteen liittyvä ahdistus ja masennus

Tutkimus	Psilosybiinin subjektiiviset vaikutukset	Oirekuva	Spirituaalisuus	Ensisijaiset tulokset	Toissijaiset tulokset
I	5D-ASC	STAI, BDI, POMS, Brief Psychiatric Rating Scale	ei	STAI, BDI, POMS	Brief Psychiatric Rating Scale, 5D-ASC
II	PEQ, SOCQ, MEQ30, HRS, 5D-ASC	STAI, BDI, HADS, POMS, BSI, DEM, HAI, DAS, DTS, WHO-Bref, FACIT-SWB	ei	STAI, BDI, HADS	POMS, BSI, DEM, HAI, DAS, DTS, WHO-Bref, FACIT-SWB, PEQ, SOCQ, MEQ30, HRS, 5D-ASC
III	SOCQ, MEQ30, HRS, 5D-ASC, Mysticism Scale	STAI, BDI, POMS, HADS, BSI, MQOL, LOT-R, LAP-R (Coherence ja Death Acceptance), DTS, Purpose in Life, Community Observer Questionnaire	FACIT-Sp, Spiritual-Religious Outcome, Faith Maturity Scale	GRID-HAM-D-17, HAM-A	HADS, BDI, STAI, POMS, BSI, MQOL, LOT-R, LAP-R (Coherence ja Death Acceptance), DTS, Purpose in Life, Community Observer Questionnaire, FACIT-Sp, Spiritual-Religious Outcome, Faith Maturity Scale, SOCQ, MEQ30, HRS, 5D-ASC, Mysticism Scale

#### *4.3.7. Toimenpiteet osallistujille ennen psilositybiini-interventiota*

Kunkin tutkimuksen kohdalla sisältyi hoitoprotokollaan kahden psilositybiini-session lisäksi psykososiaalisia hoitomuotoja tai niiksi lukeutuvia tapaamisia tutkimustiimin jäsenten kanssa. Tapaamisten tavoitteissa ja luonteissa oli hienoisia eroja ja nämä käydään seuraavana yksitellen läpi.

Tutkimuksen II kohdalla käytettiin hoidon tukena lääkeavusteisen psykoterapian metodeja hyödyntävää psykoterapiaa, joka sisälsi valmistelevan psykoterapian, lääkeaineen annostelusessiot sekä annostelun jälkeisen integroivan psykoterapian (Grof 1977; Grof 1973). Kukin osallistuja osallistui ennen ensimmäistä psilositybiini-sessiota neljän edeltävän viikon aikana kolmeen kahden tunnin kestoiseen valmistelevaan psykoterapeuttiseen sessioon (yhteensä noin kuusi tuntia) joiden vetäjänä toimi tutkimustiimin terapeuttien muodostama terapeuttipari (useimmiten mies ja nainen). Sessioiden tarkoituksena oli käydä yhdessä läpi tutkimuksen tavoitteet, päämäärät ja tutkimuksen sekä itse psilositybiini-sessioiden kulku, muodostaa hyvä, luottamuksellinen suhde osallistujien ja terapeuttien välille sekä käydä läpi varotoimet mahdollisten haittavaikutusten varalle (psykofarmakologiset ja psykoterapeuttiset keinot). Lisäksi tutkimuksen II kohdalla ennakoivien sessioiden aikana pyrittiin kartoittamaan osallistujien elämänhistoriaa, ihmissuhteita, erityisiä huolia sekä psykologisen, mahdollisesti eksistentiaalisen kriisin luonnetta heidän syöpäsairauteensa liittyen. Lisäksi ennen toista annostelukertaa toteutettiin kolmen psykoterapia-session muodostama kokonaisuus, yhteensä kestoltaan 6 tuntia, joista ensimmäinen sessio oli heti ensimmäistä psilositybiinin annostelukertaa seuraavana päivänä.

Tutkimuksissa I ja III ei varsinaisesti hyödynnetty psilositybiinin lisäksi psykoterapeuttisia tai muita psykologisia hoitomuotoja, osallistujat kuitenkin tapasivat hoitohenkilökuntaa ennen psilositybiinin ensimmäistä annostelukertaa. Tutkimuksen I kohdalla näiden tapaamisten tavoitteet olivat hyvin pitkälti vastaavat kuin tutkimuksessa II; käydä läpi syitä osallistumiselle, hoidon ja tutkimuksen tavoitteet, tutkimuksen kulku ja mahdolliset ongelmat tai haittavaikutukset, antaa informaatiota emotionaalisten reaktioiden kirjosta sekä muodostaa hyvä vuorovaikutussuhde osallistujiin käymällä läpi heidän elämäntilannettaan. Lisäksi tutkimuksen I osallistujat tapasivat hoitohenkilökunnan vielä psilositybiini-sessioita edeltävänä iltana voinnin arvioimiseksi sekä sessioiden luonteen läpikäymiseksi vielä kertaalleen. Tapaamisen aikana varmistettiin myös osallistujien henkilökohtaiset tavoitteet ja vastattiin tarvittaessa osallistujien kysymyksiin.

Tutkimuksessa III osallistujat tapasivat ennen ensimmäistä psilosybiini-sessiota heidän kunkin molemmissa sessioissa mukana olevien sessioiden monitoroijien (*session monitors*) kanssa keskiarvolta (ka.) kolme kertaa ollen yhteensä ka. 7,9 tuntia kunkin osallistujan kohdalla, lisäksi valmistelevia tapaamisia toteutettiin ennen toista psilosybiinin annostelukertaa, tapaamisia annosteluiden välillä kunkin osallistujan kohdalla oli ka. 2,7 ollen yhteensä ka. 3,4 tuntia. Valmistelevien tapaamisten tavoitteena oli tarkastella osallistujien elämää ”merkityksellisistä näkökulmista” ja näin ollen luoda luottamuksellinen suhde monitoroijien ja osallistujien välille sekä valmistaa osallistujia psilosybiini-sessioihin, hieman kuten tutkimusten I ja II kohdalla. Tapaamisten luonnetta, sisältöä, perusteita tai monitoroijien roolia ei artikkelissa tämän enempää käsitelty, vaan aiheen tiimoilta viitattiin artikkeliin ”*Human hallucinogen research: Guidelines for safety*” (Johnson ym. 2008).

#### ***4.3.8. Tutkimukset ennen psilosybiini-interventiota***

Tutkimuksissa II ja III määritettiin jo aiemmin esiteltyjen mittaristojen avulla lähtötilanteessa tulosten mittaamiseen tarkoitetut määrittöt. Tutkimuksen II kohdalla nämä liittyivät ensisijaisesti masennusoireiden tasoon sekä ahdistuneisuuteen (HADS-A, -D ja -T, BDI, STAI), lisäksi määritettiin syöpään liittyvä eksistentiaalinen ahdinko (DEM, HAI, DAS, DTS), elämän laatu (WHO-Bref) ja spirituaalisuus (FACIT-SWB). Tutkimuksessa III määritettiin mittaristot mielialaan (GRID – HAM – D- 17, HAM-A, HADS, BDI, STAI, POMS), asenteisiin, mielenlaatuun, (*Life Orientation Test, Life Attitude Profile: Death Acceptance, Coherence; Death Transcendence Scale; McGill Quality of Life Questionnaire; Purpose in Life, FACIT-Sp, Spiritual-Religious Outcome, Faith Maturity Scale*) sekä käyttäytymiseen (*Community Observer Questionnaire*) liittyen. Tutkimuksessa I lähtötasoa ei määritetty erillisten mittaristojen avulla.

Tutkimusten I ja II kohdalla ensisijaisten tulosten arviointiin käytetyt mittaristot määritettiin vielä päivä ennen kutakin psilosybiini-sessiota ollen molemmissa tutkimuksissa BDI sekä STAI, tutkimuksessa I määritettiin lisäksi POMS ja tutkimuksessa II HADS (A, D, T).

#### **4.3.9. Vaste- ja soveltuvuus-kriteerit**

Tutkimuksessa II ensisijaiset vastekriteerit (*primary outcome variables*) olivat ennen risteämistä (*cross over*) seitsemän viikon kohdalla ensimmäisestä psilositybiinin annostelukerrasta mitattuna osallistujien ahdistuksen ja masennuksen taso. Tutkimusten I ja III kohdalla ei kriteereitä oltu määritelty erillisesti.

#### **4.3.10. Satunnaistaminen**

Tutkimusten I ja II kohdalla satunnaistaminen koski annosten järjestystä (plasebo niasiini vs. psilositybiini) ja se toteutettiin kaksoissokkoutetusti. Kukin osallistuja sai ensin joko plaseboa tai psilositybiiniä ja toisella annostelukerralla päinvastaisesti kuin ensimmäisen session aikana joko plasebo- tai psilositybiini-annoksen johtaen lopulta tilanteeseen, jossa kukin osallistuja sai kumpaakin valmistetta. Tutkimuksen I tutkimusfarmaseutti tiesi annosjärjestyksen, osallistujille kerrottiin heidän saavan kertaalleen niasiinia ja kertaalleen psilositybiiniä 0,2 mg/kg, satunnaistamisen toteutustapaa ei artikkelissa käsitelty tarkemmin. Tutkimuksen II kohdalla mainittiin, ettei satunnaistaminen perustunut osallistujien erityispiirteisiin (demograafisiin tai kliinisiin ominaisuuksiin). Satunnaistaminen toteutettiin tohtori Robert Normanin (biostatistiikka, *Bluestone Center for Clinical Research, NYU College of Dentistry*) luoman satunnaistamistavan mukaisesti, joka varmisti, jotta puolet osallistujat saivat ensin psilositybiiniä ja puolet niasiinia. *The random allocation sequence* oli ainoastaan hallinnollisen henkilökunnan saatavilla *Bluestone Center for Clinical Research*-keskuksessa eikä näin ollen tutkimushenkilökunnalla ollut tietoa annostelujärjestyksestä.

Tutkimuksessa III satunnaistaminen koski kahta eri suuruista psilositybiini-annosta ja sattumanvaraistettava järjestys koski matalaa ja suurta annosta. Osallistujat jaettiin kahteen ryhmään olleen matala annos ensin (*Low-Dose-1st, LD*) ryhmä ja suuri annos ensin (*High-Dose-1st, HD*) ryhmä. Satunnaistamisen toteutti tutkimusfarmaseutti ja tutkijat, tutkimustiimi sekä osallistujat sokkoutettiin kaksoissokkoutuksen mukaisesti, kuten myös tutkimusten I ja II kohdalla, annosjärjestykselle. Satunnaistaminen toteutettiin sattumanvaraisen numerotaulukon avulla, joka varmisti sen, ettei sama tilanne toistunut enempää kuin kolmesti peräkkäin (itse annostelussa).

#### 4.3.10.1. *Sokkoutus*

Tutkimuksen III kohdalla osana sokkoutusta mainittiin olleen osallistujien ja monitoroijien ohjeistus, jonka tarkoituksena oli hämärtää heidän tietoisuuttaan tosiasiallisesta annostelun toteutuksesta. Heille kerrottiin psilositybiiniä annosteltavan kussakin sessiossa ja että annoskoko voi vaihdella erittäin matalasta suureen, annosten kerrottiin voivan olla molempien annostelujen kohdalla samoja tai toisistaan poikkeavat mutta että vähintään yksi annos on keskisuuri tai suuri. Lisäksi heille painotettiin herkkyyden psilositybiinille vaihtelevan merkittävästi eri yksilöiden kohdalla.

Vastaavanlaisesta menettelystä ei tutkimusten I ja II kohdalla ollut mainintaa. Tutkimuksessa I ja II niin henkilökunnalle kuin osallistujillekin kerrottiin toisen annoksen olevan aktiivista plaseboa ja toisen psilositybiiniä, annoskoko mainittiin tutkimuksen I kohdalla.

#### 4.3.11. *Henkilökunta*

Henkilökunnan erityispiirteistä mainittiin toisistaan poikkeavia yksityiskohtia tutkimuksissa II ja III, tutkimuksen I kohdalla ei henkilökuntaa käsitelty artikkelissa erikseen lainkaan.

Tutkimuksen II tutkimushenkilökuntaan lukeutui yhteensä 16 tutkimusterapeutiksi koulutettua kliinikkoa (*clinicians*) jotka ohjasivat valmistelevat sessiot, annostelun sekä integroivat sessiot. Koulutukseen mainittiin kuuluneen palliativisen hoidon terapia, eksistentiaalista psykoterapiaa, psykoanalyttista terapiaa sekä transpersonaalista psykologiaa. Lisäksi terapeutit tutustuivat psilositybiinin farmakologiaan sekä turvallisuuden suhteen huomioitaviin seikkoihin. Koulutuksen kehitti sekä sen toteuttamista valvoi tohtori Jeffrey Guss. Henkilökunta koostui 15 lisensoidusta mielenterveysterapeutista, joista kuusi oli psykiatria, kaksi psykologia, neljä onkologisia sosiaalityöntekijöitä, yksi onkologinen sairaanhoitaja ja kaksi maisteritason neuvontantajaa. Henkilökunnan jäsenet muodostivat parin, jossa he toimivat. Kullakin parilla oli lisäksi tiimissään joku johtavista terapeuteista (Bossis, Guss, Ross) jotka kaikki omasivat merkittävän kliinisen kokemuksen psykoterapeutina toimimisesta. Guss ja Ross olivat addiktioterapeutteja ja keskittyneet hoitamaan vaikeista mielenterveydenongelmista sekä itsetuhoisuudesta tai muihin kohdistuvista väkivaltaisuuksista kärsiviä potilaita. Bossis oli toiminut kipua ja palliativiseen hoitoon erikoistuneena psykologina omaten mittavan kokemuksen elämän loppupuolen kokemuksiin sekä eksistentiaalisuuteen kohdentuvasta psykoterapiasta.



Tutkimuksessa III henkilökuntaan kuuluvat sessioiden monitoroijat koulutettiin tohtori William Richardsin toimesta, jolla on erityisosaamista hallusinogeenia hyödyntävien tutkimusten johtamisessa. Sessioiden monitoroijien koulutustausta vaihteli niin, ettei kaikilla ollut aiempaa, aiheeseen liittyvää osaamista osan ollessa kliinisiä psykologeja. Monitoroijien valikoitumiseen vaikuttivat merkittävät ihmissuhdetaidot sekä henkilökohtaiset kokemukset esim. joogisen hengityksen, meditaation, rentoutumistekniikoiden tai muiden menetelmien avulla saavutetuista tajunnantason muutoksista (*altered states of consciousness*). Muiden tutkimustiimin jäsenten erityispiirteitä ei eritelty.

#### **4.3.12. Interventio**

Jokaisen tutkimuksen kohdalla (I, II, III) annostelukertoja oli yhteensä kaksi, joissa kussakin annettiin joko eri määrä tutkittavaa ainetta tai plaseboa ja tutkittavaa ainetta kaksoissokkoutesti sattumanvaraisessa järjestyksessä. Tutkimuksessa I psilosybiini-sessio kesti yhteensä kuusi tuntia, tutkimuksessa II kahdeksan tuntia

Tutkimusten I ja II kohdalla kahdessa erillisessä annostelussa kullekin osallistujalle annosteltiin psilosybiiniä tai niasiinia, jokaisen saaden lopulta molempia valmisteita kertaalleen. Tutkimuksen I kohdalla tarkkaa annosväliä ei ilmoitettu, ensimmäisen ja toisen annostelun välillä mainittiin kuitenkin olleen useampia viikkoja. Ensimmäisen annostelukerran ajankohtaa suhteessa tutkimuksen alkuun ei myöskään ilmoitettu. Tutkimuksessa II ensimmäinen annostelu toteutettiin 2 – 4 viikon kohdalla lähtötason arviointien toteuttamisesta (kts. 4.5.8. *Tutkimukset ennen psilosybiini-interventiota*), keskiarvona 18 päivää. Toinen annostelu oli noin seitsemän viikon kohdalla ensimmäisestä annostelusta ollen ka. 52 päivää.

Niasiinia annosteltiin molemmissa tutkimuksissa 250 mg. Psilosybiinin annoskoko oli tutkimuksen I kohdalla 0,2 mg/kg (14 mg/70 kg) ja tutkimuksessa II 0,3 mg/kg (21 mg/70 kg). Psilosybiini ja plasebo annosteltiin tutkimuksessa I läpinäkyvissä kapseleissa kokoa 00, tutkimuksessa II sen sijaan käytettiin läpinäkymättömiä koon 0 kapseleita.

Tutkimukseen III osallistuneille annosteltiin vastaavin järjestelyin kuin tutkimusten I ja II kohdalla kaksi erikokoista psilosybiini-annosta jokaisen lopulta saadessa kertaalleen kumpaakin vahvuutta. Matalan annoksen oli tutkimuksen alkaessa tarkoitus olla 3 mg/70 kg (n. 0,04 mg/kg) vastaten inaktiivista plaseboa. Tutkimuksen edetessä muut vastaavat tutkimukset osoittivat artikkelin mukaan, ilman erillistä mainintaa tutkimuksista itsessään, 5 mg/70 kg annoksen voivan

saada aikaan merkittäviä psilosybiinin vaikutuksia, ja näin ollen matala annos laskettiin kesken tutkimuksen toteutuksen annokseen 1 mg/70 kg. Suuren annoksen oli puolestaan määrä olla 30 mg/70 kg (n. 0,4 mg/kg), mutta kahden osallistujan kolmesta vetäytyttyä tutkimuksesta saatuun edellä mainitun annoskoon mukaisen määrän psilosybiiniä (henkilökohtaiset syyt, oksentaminen annostelun jälkeen) laskettiin annoskoko annokseen 22 mg/70 kg. Psilosybiini annosteltiin tutkimusta II vastaten läpinäkymättömissä kapsleissa kokoa 0. Osallitujat saivat ensimmäisen annoksen noin kuukauden kohdalla tutkimukseen sisäänotosta laskien (ka. 28 päivää), toinen annostelu toteutettiin noin viisi viikkoa ensimmäisen psilosybiini-session jälkeen (ka. 38 päivää).

#### **4.3.13. Intervention toteutuksen erityispiirteet**

Tutkimuksessa I intervention toteutuspaikan mainittiin olleen tarkemmin sijainniltaan määrittelemättömän sairaalan kliinisen tutkimuksen yksikön tiloissa oleva huone, joka oli koristeltu kankaisin seinävaattein ja kukin, joiden avulla tilasta pyrittiin luoda turvallinen ja miellyttävä. Tutkimusten II ja III kohdalla mainittiin intervention toteutuspaikkana toimineiden huoneiden olleen sisustetun ”esteettiseksi” ja ”olohuonemaisiksi”. Tutkimuksessa II interventiohuoneessa oli myöskin kukkasia sekä lisäksi tuoreita hedelmiä ja pahoinvointia varten erillinen allas. Tutkimuksen II interventio toteutettiin *Bluestone Center for Clinical Research (BCCR)* keskuksessa joka sijaitsee *NYU College of Dentistry*:n tiloissa (New York, Yhdysvallat). Tutkimuksen III kohdalla toteutuspaikkana toimi *Behavioral Pharmacology Research Unit (BPRU) Johns Hopkins Bayview Medical Center*:issä (Baltimore, Yhdysvallat).

Tutkimuksen I osallistujat saapuivat tutkimuspaikalle jo edellisenä iltana ja he viettivät yön samassa huoneessa, jossa sessio tultiin seuraavana päivänä toteuttamaan. He saivat iltapalan sekä interventiopäivän aamuna kevyen aamupalan kello 6:30. Tutkimuksessa III osallistujia kehoitettiin nauttimaan samaten kevyt, vähärasvainen aamupala ennen tutkimusyksikköön saapumista, tutkimuksen II kohdalla ei aamupalasta ollut mainintaa. Psilosybiini annosteltiin kello 10 aamulla tutkimuksessa I,

Hoitohenkilökunta oli läsnä sessioiden ajan kunkin tutkimuksen kohdalla (I, II, III); tutkimuksessa II kaksi tutkimusterapeuttia (useimmiten nainen ja mies) olivat läsnä koko kahdeksan tunnin session ajan. Tutkimuksessa III paikalla olivat jo aiemmin mainitut sessioiden monitorijat (4.5.8. *Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota*). Läsnäolijoiden erityispiirteitä ei oltu mainittu erikseen tutkimuksen I kohdalla. Jokaisessa tutkimuksessa (I, II,

III) osallistujia kehoitettiin käymään selinmakuulle tai hivenen kohotettuun asentoon ja käyttämään silmäsuojaimia. Osallistajat saivat halutessaan kuunnella standardoitua, kaikille samaa ennalta valittua musiikkiohjelmaa kuulokkeiden kautta (II, III). Myös tutkimuksen I kohdalla oli mahdollisuus musiikin kuunteluun, mutta musiikkiohjelman erityispiirteitä ei oltu mainittu. Osallistujia kehoitettiin suuntaamaan huomio sisäiseen kokemukseen session ajan tutkimuksissa II ja III, tutkimuksen I kohdalla tällaisesta ei ollut mainintaa. Tutkimusta III käsittelevässä artikkelissa viitattiin tarkemman kuvauksen osalta psilositybiini-sessioiden suhteen aiempiin tutkimuksiin ”*Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*” (Griffiths ym. 2006) ja ”*Human hallucinogen research: Guidelines for safety*” (Johnson ym. 2008). Tutkimuksessa I osallistujille tarjottiin session aikana kirkkaita, kofeiinittomia juomia.

Tutkimuksessa II oli saatavilla tarvittaessa rauhoittavan lääkityksenä p.o. bentsodiatsepiinia tai antipsykoottisia valmisteita, maininta esim. diatsepaamista ja olantsapiinista. Muiden tutkimusten kohdalla (I, III) ei tarvittavasta lääkityksestä ollut mainintaa.

#### **4.3.14. Psyykkisen voinnin kartoitus interventtion aikana**

Tutkimuksen II kohdalla psyykinen vointi arvioitiin interventtiopäivänä ennen psilositybiinin annostelua ja annostelu voitiin siirtää, mikäli tutkimusryhmän arvioin mukaan ei interventtion toteutus kuvautunut osallistujan vointiin suhteutettuna turvallisena. Session aikana henkilökunta oli läsnä osallistujia varten ja sessioiden loppupuolella kehoitettiin kutakin osallistujaa keskustelemaan läsnäolevan tutkimushenkilökunnan kanssa subjektiivisesta kokemuksesta kokonaisuudessaan (tavoitteena vahvistaa kokemuksen muistoa). Lisäksi psyykinen vointi tarkastettiin säännöllisesti lähtötasolla ja 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 ja 360 minuutin kohdalla annostelusta. Tutkimuksessa III psyykinen vointi kartoitettiin monitoroijien toimesta vastaavina ajankohtina, ainoana poikkeuksena, jotta lähtötason arvio määritettiin olevan kymmenen minuuttia ennen annostelua. Monitoroijien läsnäoloa sessioiden aikana kuvattiin ei-ohjailtavaksi, muilta osin viitattiin tarkempien tietojen osalta esim. monitoroijien toteuttamien arviointien suhteen sessioiden aikana aiempiin tutkimuksiin (Griffiths ym. 2006). Myös tutkimuksen I kohdalla toteutettiin vastaavat tarkastukset säännöllisesti tunnin välein, kontaktin mainittiin olleen näinä hetkinä lyhyt ja osallistujia oltiin etukäteen kehoitettu tarkastelemaan kokemustaan kuuden tunnin kohdalla varsinaisen session jälkeen, jolloin session päätöstilaisuudessa osallistujien oli määrä keskustella ”subjektiivisista esteettisistä, kognitiivisista, affektiivisista ja psykospirituaalisista kokemuksistaan” (Grob ym. 2011).

#### **4.3.15. Psykiatriset mittaukset intervention aikana**

Tutkimusten II ja III kohdalla määritettiin subjektiivinen kokemus lääkevaikutuksesta MEQ30-, HRS- ja 5D-ASC -mittaristojen avulla seitsemän tuntia annostelun jälkeen. Tutkimuksen III kohdalla oli käytössä lisäksi *Mysticism Scale* ja SOCQ, jonka 30 osaa muodostavat MEQ30-mittarin, epäselväksi kuitenkin artikkelin pohjalta jää, käytettiinkö mittariston kaikkia osia. Tutkimuksessa I käytetyt arviointimittarit intervention lopuksi kuuden tunnin kohdalla olivat POMS, STAI, 5D-ASC ja *Brief Psychiatric Rating Scale*.

#### **4.3.16. Fyysiset mittaukset intervention aikana**

Tutkimuksen I kohdalla osallistujille asetettiin Holter-rekisteröintilaitte 24 tunnin ajaksi heidän saapuessaan tutkimuspaikkaan psilosybiini-sessioita edeltävänä iltana. Verenpaine ja syke mitattiin kunkin session aikana kerran tunnissa toteutettujen voinnin kartoitusten yhteydessä. Tutkimuksessa III intervention toteutuksen aamuna otettiin virtsanäyte päihteettömyyden varmentamiseksi (kokaiini, bentsodiatsepiinit, opioidit, metadoni). Tutkimuksen II kohdalla mainittiin myös fyysisen voinnin arviointi tutkimuspäivänä ennen annostelua ja kuten psyykkisen voinnin kartoituksen yhteydessä, voitiin annostelu siirtää, mikäli tutkimusryhmän arvioin mukaan ei intervention toteutus kuvautunut osallistujan kohdalla turvallisenä. Tarkempia menetelmiä ei fyysisen voinnin tarkistamisen suhteen oltu eritelty.

Psilosybiini-session aikana tutkimuksessa I ja II seurattiin verenpainetta ja syketasoa säännöllisesti, yhtäaikaaisesti psyykkisen voinnin tarkastusten kanssa ollen tutkimuksen I kohdalla kerran tunnissa ja tutkimuksissa II ja III lähtötasolla/10 minuttia ennen annostelua sekä 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 ja 360 minuutin kohdalla annostelusta.

#### **4.3.17. Kotiutuminen tutkimuksesta**

Kotiutumisesta interventioiden jälkeen ei tutkimusten yhteydessä (I, II, III) ollut mainintaa.

#### **4.3.18. Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen**

Kuten ennen interventiota (kts. 4.5.7. *Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota*), tutkimuksen II protokollaan sisältyi psykoterapia myös intervention jälkeen, tutkimusten I ja III kohdalla ei varsinaisesti psykoterapeuttisia tai psykologisia hoitomuotoja. Seuranta-jakso, jonka aikana hoitomuodot toteutettiin, oli tutkimusten I ja II kohdalla kuusi kuukautta.

Tutkimuksen I hoitohenkilökunta piti yhteyttä osallistujiin koko seurantajakson ajan säännöllisten, kuukausittaisten puhelinsoittojen avulla, joiden tavoitteena oli mahdollisten haittavaikutusten, käytössä olevan muun lääkityksen ja psyykkisen sekä fyysisen voinnin kartoittaminen. Kontaktien kestoja tai tarkempaa luonnetta ei eritelty. Tutkimuksessa III yhteydenotot tapahtuivat sessioiden monitoroijien toimesta päivä kunkin session jälkeen (kesto ka. 1,2 tuntia), sessioiden välillä ollen kahdesti tai useammin (ka. 2,7 tapaamista ka. yhteensä 3,4 tuntia) sekä toisen session ja kuuden kuukauden seurantapisteen välillä kahdesti tai useammin (ka. 2,5 kertaa kestoaltaan yhteensä ka. 2,4 tuntia). Tapaamisista kasvotusten tapahtui vähintään valmisteleva sessio, psilosybiini-sessioita edeltävä tapaaminen sekä itse psilosybiini-sessiot (kts. 4.5.7. *Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota*; 4.5.12. *Interventio*), psilosybiini-sessioiden jälkeisistä tapaamisista 49 % tapahtui joko puhelin- tai videoyhteyden avulla. Tapaamisten tarkemman sisällön osalta viitattiin aiempiin tutkimuksiin (Johnson ym. 2008).

Tutkimuksen II kohdalla annostelun jälkeinen psykoterapia koostui yhdistetyistä elementeistä hyödyntäen supportiivista psykoterapiaa, kognitiivisbehavioristista terapiaa, eksistentiaalisesti orientoitunutta (esim. psyko-onkologien kehittämä hoitomuoto syöpää sairastavien potilaiden kohdalla) terapiaa sekä psykodynaamista ja psykoanalyttista terapiaa. Osallistujat tapasivat terapeuttien kanssa kolmessa kahden tunnin psykoterapiasessiossa (yhteensä kuusi tuntia) muodostaen yhteensä kaksi kokonaisuuttaan (yhteensä 12 tuntia). Ensimmäinen kokonaisuus toteutettiin psilosybiini-sessioiden välillä, määrätysti ensimmäisen tapaamiskerran ollen heti annostelua seuraavana päivänä. Tämän tapaamisen tavoitteeksi kuvattiin kokemuksen vahvistaminen ja psykologisen integraation vahvistaminen. Toinen kokonaisuus ajoittui alkamaan vähintään kuusi viikkoa toisen annostelukerran jälkeen. Muiden kertojen, kuin heti annostelua seuranneen tapaamisen, luonnetta ei eritelty tarkemmin.

#### **4.3.19. Tutkimukset intervention jälkeen**

Kunkin tutkimuksen (I, II, III) kohdalla käytettiin ajallisesti hieman toisistaan poiketen aiemmin mainittuja (kts. 4.5.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*) mittaristoja tulosten ja vasteiden määrittämiseksi.

Tutkimuksessa I BDI, POMS ja STAI määritettiin kutakin sessiota seuraavana päivänä, kaksi viikkoa kunkin session jälkeen sekä tästä eteenpäin kuukausittain kuuden kuukauden seuranta-

jakson ajan (toisesta annostelukerrasta laskettuna). Artikkelista ei tarkalleen käynyt ilmi, toteutettiinkö nämä arvioinnit kasvatusten vaiko edellä mainittujen (kts. 4.5.18. *Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen*) säännöllisten puheluiden yhteydessä.

Tutkimuksen II ensisijaiset tulosten mittarit (HADS-A, -D ja -T, BDI, STAI-A, -T) sekä sekundaarisista mittareista POMS ja BSI määritettiin päivä ensimmäisen annoksen jälkeen, kaksi viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen, kuusi viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen, 7 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen (vastaten päivää ennen toista annosta), päivä toisen annoksen jälkeen, kuusi viikkoa toisen annoksen jälkeen ja 26 viikkoa toisen annoksen jälkeen. Sekundaarisista mittareista DEM, HAI, DAS, DTS, WHO-Bref, FACIT-SWB ja PEQ määritettiin kaksi viikkoa ensimmäisen annoksen ja 26-viikkoa toisen annoksen jälkeen. MEQ30 määritettiin seitsemän tunnin kohdalla annostelusta lisäksi retrospektiivisesti 26-viikkoa toisen annostelun jälkeen. Artikkelissa mainittiin tutkimuksessa käytetyn myös muita mittaristoja, joita mainittiin käsiteltävän jatkossa toisaalla (mm. affektit, kipu, uskonnollisuus).

Tutkimuksen III kohdalla viisi viikkoa (ka. 37 päivää) kunkin psilositybiini-session (LD, HD) jälkeen ja noin kuusi kuukautta (ka. 211 päivää) toisen session jälkeen kuuden kuukauden seuranta pisteessä määritettiin BDI, HADS, STAI, BSI, PEQ ja DTS tutkimuksessa II käytettyjä mittaristoja vastaten sekä lisäksi GRID-HAM-D-17, HAM-A (SIGH-A menetelmän mukaisesti), POMS, MQOL, LOT-R, LAP-R *Death Acceptance* ja *Coherence* sekä *Purpose in Life Test*, *Community Observer Questionnaire*, FACIT-Sp, *Spiritual-Religious Outcome* ja *Faith Maturity Scale* määritettiin viiden viikon ja kuuden kuukauden kohdalla toisesta psilositybiini-annostelusta.

#### **4.4. Masennus**

##### ***4.4.1. Julkaisujen tiedot***

Käytetystä aineistosta yksi artikkeli, ”*Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*” (IV, kts. taulukko 1.), käsitteli psilositybiinin terapeuttista potentiaalia masennuksen hoidossa. Artikkelin kirjoittajina toimivat Robin L. Carhart-Harris, Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M. J. Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, James A. Rickard, Ben Forbes, Amanda Feilding, David Taylor, Steve Pilling, Valerie H. Curran ja David J. Nutt. Artikkelin julkaistiin 2016 lehden *Lancet*

Psychiatry numerossa 3, sivuilla 619–27. Elektronisessa muodossa artikkeli julkaistiin 17.5. 2016.

#### **4.4.2. Tutkimusten tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto**

Tämän avointa tutkimusasetelmaa (open-label) hyödyntävän, soveltuvuutta kartoittavan (feasibility trial) tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää psilositybiinin soveltuvuus, turvallisuus ja tehokkuus unipolaarin masennuksen hoidossa. Tutkimuksen tavoitteena oli lisäksi optimoida psilositybiinin käyttöön liittyvä protokolla kyseisen ihmisryhmän kohdalla. Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää. Osallistujia, tutkijoita, arvioijia tai tilastotieteilijöitä ei sokkoutettu intervention toteutuksen suhteen. Vertailua (plasebo) ei ollut käytössä ja kaikkien osallistujien kohdalla toteutettiin sama tutkimusinterventio.

Tutkimus kesti 1.5.2015 – 25.8.2015 kokonaisuudessaan. Seurantajakso toteutettiin kolmen kuukauden ajan psilositybiini-annostelun jälkeen, tarkempia määreitä tutkimuksen ajoitukselle ei artikkelissa oltu käsitelty.

#### **4.4.3. Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta**

Osallistujien rekrytointi tapahtui informoimalla tutkimuksesta lääkäreitä *North West London Clinical Research Network*:in kautta, lisäksi potilaat saivat ottaa osaa tutkimukseen myös itsenäisesti, mikäli he olivat Iso-Britannian kansalaisia. Lopulta suurin osa tutkimuksen pariin hakeutuneista osallistujista oli hakeutunut itsenäisesti osalliseksi, tarkkaa lukumäärää tältä osin ei artikkelista käynyt ilmi. Mahdollisesta korvauksesta tutkimukseen osallistumiseen liittyen ei artikkelissa ollut mainintaa.

#### **4.4.4. Osallistujien inkluusio- ja poissulkukriteerit**

Inkluusiokriteereinä tutkimukseen osallistumiselle oli keskivaikea – vaikea masennus, joka tarkoitti yli 17 pistettä 21-kohdan *Hamilton Depression Rating Scale* HAM-D-mittaristolla arvioiduna (kts. 4.4.5. *Mukaanottoa edeltävät tutkimukset*). Lisäksi osallistujien kohdalla tuli olla kokeiltu kahta eri farmakologiseen ryhmään kuuluvaa antidepressiivistä valmistetta vähintään kuuden viikon ajan meneillään olevan masennusjakson aikana tuloksetta.

Poissulkukriteereinä osallistujille olivat ajankohtainen tai aiemmin diagnosoitu psykoottinen häiriö, perheenjäsen jolla diagnosoitu psykoottinen häiriö, lääketieteellisesti merkittävä oire tai

sairaus (esim. epilepsia, diabetes, vakava kardiovaskulaarinen sairaus, maksan tai munuaisten vajaatoiminta ym.), aiempi vakava itsemurhayritys vaatiensa sairaalahoitoa, aiempi mania, veri- tai neulakammo, gelatiini- tai laktoosiallergia, positiivinen raskaustesti joko edeltävästi tai tutkimuksen aikana havaittuna, imetys, riittämätön ehkäisy menetelmä sekä ajankohtainen päihde- tai alkoholiriippuvuus.

#### **4.4.5. Mukaanottoa edeltävät tutkimukset**

Ennen tutkimukseen valituksi tulemistä hakemusten ja puhelinhaastattelun perusteella valikoituneille osallistujille (kts. 4.3.16.1. *Osallistujat*) toteutettiin kokonaisvaltainen fyysisen ja psyykkisen voimien kartoitus henkilöhistorian perusteella sekä kliinisen tutkimuksen keinoin. Kliininen tutkimus sisälsi psykiatrisen haastattelun (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*) sekä kliinikon arvion masennuksen vaikeusasteesta (*21-item HAM-D* ja *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRS* ja *Global Assessment of Functioning (GAF)*).

Osallistujat täyttivät itse seuraavat lomakkeet: *16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS)*, *Beck Depression Inventory (BDI—alkuperäinen versio)*, *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory* (lomake 2, vain piirreahdistus; STAI-T), ja *the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)*.

Osallistujien fyysinen voimien kartoitettiin kliinisen tutkimuksen perusteella, joka sisälsi verenpaineen ja sykkeen mittaamisen, EKG-kontrollin sekä rutiiniverikokeet (ei määritelty tarkemmin).

Osallistujien yleislääkäri antoi kirjallisen dokumentin osallistujien diagnooseista sekä mielen-terveystaustasta.

#### **4.4.6. Tulosten mittaamiseen käytetyt mittarit**

Psilosybiinin turvallisuutta arvioitiin kliinisen monitoroinnin kautta sessioiden aikana sekä kolmen kuukauden seurantajakson ajan tapaamisten sekä muiden yhteydenottojen välityksellä, menetelmiä ei oltu käsitelty erikseen.

Ensisijainen soveltuvuutta arvioiva mittari oli osallistujien subjektiivinen kokemus psilosybiinin vaikutusten intensiteetistä, tulokset raportoitiin 0-1 asteikolla.



Ensisijainen tehokkuuden mittari oli *16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS) itsearviointilomake masennuksen tason arvioimiseksi. Lisäksi käytettyjä mittareita oirekuvan arvioimiseksi olivat *Beck Depression Inventory* (BDI) masennuksen itsearviointimittari, *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory* (lomake 2, vain piirreahdistus; STAI-T) piirreahdistuksen itsearviointimittari, *the Snaith-Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS) mielihyvän kokemisen puutteen (anhedonian) arvioimiseen suunnattu itsearviointimittari sekä klinikon toteuttamat *21-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) ja *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) masennuksen tason mittarit. Yleistä toimintakykyä arvioitiin *Global Assessment of Functioning* (GAF) toimintakyvyn mittari (kts. taulukko 5.).

Subjektiiivinen arvio akuutista tajunnantason muutoksesta *the Revised 11 Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire* (11D ASC) – lomakkeen avulla.

Taulukko 5. Käytetyt arviointimittarit; Masennus			
Tutkimus	Psilosybiinin subjektiiviset vaikutukset	Oirekuvaa määrittävät	Ensisijaiset tulokset
IV	Raportointi intensiteetistä asteikolla 0-1, 11D-ASC	QIDS, BDI, STAI- T, SHAPS, HAM- D, MADRS	QIDS

#### 4.4.7. Toimenpiteet osallistujille ennen psilosybiini-interventiota

Soveltuville osallistujille annettiin mahdollisuus tavata kaksi kliinistä psykiatria, jotka olisivat heidän tukenaan koko tutkimuksen ajan.

Ennen psilosybiini-interventiota osallistujille toteutettiin laajamittainen valmisteleva sessio edellä mainittujen, heille ennalta varattujen psykiatrien kanssa. Valmistelevan session aikana potilaita pyydettiin puhumaan avoimesti henkilöhistoriastaan, mukaan lukien masennuksen mahdolliset syyt, keskusteltiin psilosybiinin psykologisista vaikutuksista sekä simuloitiin anostelusessioiden mahdollisia eri näkökulmia (mm. kuuntelemalla sessioiden aikana soitettavaa musiikkia, silmäsuojaimia pitäen). Valmisteleva sessio kesti tyypillisesti noin neljä tuntia mukaan lukien lounaan sekä tauot.

#### **4.4.8. Tutkimukset osallistujille ennen psilosybiini-interventiota**

Ennen tutkimusta soveltuvat osallistujat osallistuivat 60-minuutin fMRI-tutkimukseen.

#### **4.4.9. Vaste- ja soveltuvuusstandardit**

Vaste arvioitiin masennusoireiden perusteella käyttäen *16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS), *Beck Depression Inventory* (BDI—alkuperäinen versio), *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory* (lomake 2, vain *trait* piirreahdistus; STAI-T) asteikkoja. Soveltuvuusstandardina toimi osallistujien raportoima kokemus psilosybiinin vaikutusten intensiteetistä.

#### **4.4.10. Henkilökunta**

Henkilökunnan erityispiirteitä tai esimerkiksi tutkimusta edeltävää erillistä koulutusta ei oltu mainittu.

#### **4.4.11. Interventio**

Kukin osallistuja sai kaksi erillistä annosta psilosybiiniä ilman sokkoutusta. Kukin päivänä toteutettiin annostelu vain yhden osallistujan kohdalla. Annoskoot olivat 10 mg ja 25 mg ja ne annettiin 5 mg kapsleissa kooltaan 0. Ensimmäisen ja toisen annostelun väli oli seitsemän vuorokautta. Matalan 10 mg annoksen avulla pyrittiin kartoittamaan psilosybiinin turvallisuutta kunkin osallistujan kohdalla. Psilosybiini saatiin THC-Pharm-yhtiöltä (Frankfurt, Saksa).

#### **4.4.12. Intervention toteutuksen erityispiirteet**

Tutkimuspaikkana toimi *NIHR/Wellcome Trust Imperial Clinical Research Facility* (Lontoo, Iso-Britannia), jonne potilaat saapuivat tutkimuspäivän aamuna kello 9. Ennen annostelua virtsanäyttein poissuljettiin muu päihdekäyttö (amfetamiini, bentsodiatsepiini, opiaatit, kannabinoidit). Osallistujat täyttivät QIDS, BDI ja STAI-T lomakkeet vielä kertaalleen merkittävän poikkeaman poissulkemiseksi jo ennen intervention toteutusta verrattuna lähtötilanteeseen.

Annosteluhuone oli koristeltu ja siellä vallitsi himmeä valaistus. Osallistujia kehoitettiin makuuasentoon vuoteelle joko selinmakuulle tai kohotettuun asentoon. Heille soitettiin musiikkia kuulokkeiden ja stereoiden kautta, Musiikin valitsemista ei artikkelissa käsitelty (esim. osallistujien itsevalitsema vs. standardoitu, kaikille sama musiikki). Ennalta määritetyt kaksi psykiatria, jotka osallistujat olivat tavanneet ennen intervention toteuttamista, istuivat molemmin puolin

sänkyä psilosybiini-session aikana ja koko tutkimuksen ajan vähintään kaksi tutkimustiimin jäsentä oli potilaiden vierellä heitä varten.

Intervention aikana saadusta mahdollisesta ruuasta tai juomasta ei artikkelissa mainintaa. Tarjolla oli tarvittaessa rauhoittavana lääkkeenä loratsepaamia sekä risperidonia suun kautta annosteltavassa (*per os*, p.o.) muodossa. Artikkelissa ei mainittu, oliko osallistujilla tiedossa kyseisten valmisteiden saatavuus. Annostelu toteutettiin molemmilla kerroilla sekä kaikkien osallistujien kohdalla kello 10:30 aamulla.

#### **4.4.13. Psyykkisen voinnin kartoitus intervention aikana**

Session ajan psykiatrit pyrkivät kannustamaan läsnäoloon ilman että he olisivat ohjanneet osallistujan kokemusta. Tavoitteena oli mahdollisimman häiriötön sisäinen matka. Vointia kyseltiin säännöllisin väliajoin yhtäaikaisesti fysiologisten mittausten kanssa 30, 60, 120, 180, 240, 300 ja 360 minuutin kohdalla annostelusta. Psilosybiinin turvallisuutta arvioitiin kliinisen monitoroinnin kautta sessioiden aikana, erillisiä mittaristoja tai menetelmiä tähän liittyen ei artikkelissa käsitelty.

#### **4.4.14. Psykiatriset mittaukset intervention aikana**

Subjekttiivinen arvio akuutista tajunnantason muutoksesta toteutettiin noin 6-7 tuntia annostelun jälkeen 11D ASC – lomakkeen avulla. Lisäksi osallistujat arvioivat kokemuksen intensiteettiä mittaristolla 0-1.

#### **4.4.15. Fyysiset mittaukset intervention aikana**

Noin viisi minuuttia ennen annostelua sekä 30, 60, 120, 180, 240, 300 ja 360 minuutin kohdalla mitattiin verenpaine ja syke sekä kirjattiin ylös observoijan havainnot psilosybiinin akuuteista vaikutuksista osallistujaan (0-4, 0 ei vaikutuksia, 4 voimakkaat vaikutukset).

#### **4.4.16. Kotiutuminen tutkimuksesta**

Ennalta sovitusti läheinen henkilö (ystävä/sukulainen) saattoi kunkin osallistujan kotiin. Lisäksi heille tarjottiin mahdollisuus viettää yö sairaalan fasiliteeteissa. Häätätilanteita varten annettiin yhteystiedot.

#### **4.4.17. Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen**

Osallistujiin oltiin yhteydessä puhelimen välityksellä päivä ensimmäisen annostelukerran jälkeen. Kontaktin tarkoituksena oli kartoittaa vointia sekä mahdollisia haittavaikutuksia. Päivä toisen annostelukerran jälkeen osallistujien palatessa tutkimuskeskukseen jatkotoimenpiteitä varten (kts. 4.4.18. *Tutkimukset intervention jälkeen*), oli heillä mahdollisuus keskustella sessiossa mukana olleiden psykiatrien kanssa. Viikko toisen annostelukerran jälkeen osallistujilla oli mahdollisuus psilosybiini-session jälkipuintiin ensimmäisen viikon seurantakäynnin yhteydessä. Lisäksi osallistujille kerrottiin, että he voivat olla aina tarvittaessa yhteydessä hoitohenkilökuntaan. Näiden keskusteluyhteyksien lisäksi varsinaisia muita hoidollisia hoitomuotoja, kuten esim. psykoterapiaa, ei käytössä ollut.

#### **4.4.18. Tutkimukset intervention jälkeen**

Psilosybiinin turvallisuutta arvioitiin kolmen kuukauden seurantajakson ajan tapaamisten sekä muiden yhteydenottojen välityksellä.

Päivä toisen, korkea-annoksisen 25 mg annostelukerran jälkeen osallistujat palasivat tutkimuskeskukseen missä toteutettiin annostelun jälkeinen 60 minuutin fMRI-tutkimus. Kuvantamisen jälkeen osallistujat täyttivät lähtötasolla sekä ennen annostelua kontrolloidut lomakkeet QIDS, HAM-D ja STAI-T. Viikko toisen annostelukerran jälkeen seurantakäynnillä osallistujat täyttivät jälleen lähtötason kyselylomakkeet (QIDS, HAM-D ja STAI-T) sekä lisäksi heidän psyykinen vointinsa arvioitiin lähtötason arviointilomakkein Mbo:n arvioimana (HAM-D, MADRS ja GAF). Viikkojen 2, 3 ja 5 arvioinnin toteutettiin sähköpostin välityksellä käyttäen ainoastaan QIDS-mittaristoa. Viimeinen seurantakäynti toteutettiin kolmen kuukauden kohdalla toisesta annostelukerrasta. Tällöin osallistujat täyttivät QIDS-, BDI-, STAI-T- ja SHAPS-lomakkeet.

## 4.5. Riippuvuuskäyttäytyminen

### 4.5.1. Julkaisujen tiedot

Aineistosta kolme artikkelia;” *Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction*” (V), *“Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation”* (VI) ja *“Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study”* (VII) käsitteli psilositybiinin terapeuttista potentiaalia riippuvuusoireyhtymien hoidossa. Näistä kaksi kohdentui tupakkariippuvuuden hoitoon (V, VI) ja yhdessä artikkelissa käsiteltiin alkoholiriippuvuutta (VII).

Artikkeleista kaksi oli julkaistu lehdessä *Journal of Psychopharmacology*; *“Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction”* ja *“Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study”*. *“Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction”* julkaistiin vuoden 2014 marraskuussa vuosikerrassa 28, lehden numerossa 11 ja sivuilla 983-92. Artikkelin kirjoittajina olivat Matthew W. Johnson, Albert Garcia-Romeu, Mary P. Cosimano ja Ronald R. Griffiths. *“Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study”* julkaistiin vuoden 2015 maaliskuussa, vuosikerrassa 29, lehden numerossa 3 ja sivuilla 289-99. Sen kirjoittajina olivat Michael P. Bogenschutz, Alyssa A. Forcehimes, Jessica A. Pommy, Claire E. Wilcox, P.C.R. Barbosa ja Rick J. Strassman, Elektronisessa muodossa artikkeli julkaistiin 11.9.2014.

*“Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation”* julkaistiin tammikuussa 2017 lehden *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* vuosikerrassa 43, numerossa 1 sivuilla 55–60. Elektroninen julkaisu tapahtui 21.7.2016. Artikkelin kirjoittajina olivat Matthew W. Johnson, Albert Garcia-Romeu ja Ronald R. Griffiths (kts. Taulukko 6.).

Taulukko 6. Artikkeleiden tiedot; Riippuvuuskäyttäytyminen

	Tutkimus	Julkaisuvuosi	Kirjoittajat	Julkaisu
V	<i>"Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction"</i>	2014	Matthew W. Johnson, Albert Garcia-Romeu, Mary P. <u>Cosimano</u> ja Ronald R. Griffiths	Journal of Psychopharmacology
VI	<i>"Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation"</i>	2017	Matthew W. Johnson, Albert Garcia-Romeu ja Ronald R. Griffiths	The American Journal of Drug and Alcohol Abuse
VII	<i>"Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study"</i>	2015	Michael P. Bogenschutz, Alyssa A. <u>Forcehimes</u> , Jessica A. <u>Pommy</u> , Claire E. Wilcox, P.C.R. Barbosa ja Rick J. Strassman	Journal of Psychopharmacology

#### 4.5.2. Tutkimusten tiedot; Tutkimusasetelma, tavoitteet ja tutkimuksen kesto

Tutkimukset V ja VII oli molemmat toteutettu open-label protokollan mukaisesti, ilman sokkouttamista tai vertailua. Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää ja mallina toimi within-subject asetelma. Annostelukertoja oli kunkin tutkimuksen kohdalla varsinaisesti kaksi (V, VI, VII) sekä lisäksi tutkimuksissa V ja VI oli mahdollista saada kolmas annos psilositybiiniä (kts. Taulukko 7.). Tupakkariippuvuuteen keskittyneen tutkimuksen (V) tarkoituksena oli selvittää psilositybiinin turvallisuutta, soveltuvuutta ja mahdollista tehokkuutta tupakkoinnin lopettamiseen tähtäävien hoitomuotojen tukena, sekä lisäksi kartoittaa, onko tulosten pohjalta aihetta toteuttaa jatkotutkimuksia. Alkoholiriippuvuutta käsittelevän tutkimuksen (VII) tavoitteena puolestaan oli määrittää alkoholiriippuvaisten potilaiden kohdalla psilositybiinin akuutteja psykoaktiivisia vaikutuksia sekä siedettävyyttä, arvioida psilositybiinin vaikutuksia niin tutkimuksen aikana kuin myös sen jälkeen sekä tarjota alustavia tuloksia ja tietoa psilositybiinin käytön turvallisuuteen liittyen.

Psilositybiiniavusteisen tupakoinnin lopettamisen pitkäaikaisvaikutuksia tarkasteleva tutkimus (VI) oli jatkoa tutkimukselle V ja näin ollen tutkimusasetelmaltaan sama. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tutkimuksen V pohjalta psilositybiiniavusteisen tupakoinnin lopettamiseen tähtäävän hoidon pitkäaikaisvaikutuksia 12 kuukauden kohdalla tai yli 12 kuukautta psilositybiinin annostelun jälkeen.

Tutkimus V kesti yhteensä 12 viikkoa. Pitkäaikaisvaikutuksia mitattiin tutkimuksen VI kohdalla 30 kuukauteen asti lähtien päivämäärästä, jolloin ensimmäisen tutkimuksen aikana oli asetettu tavoite tupakoinnin lopettamiselle (*target quit date* TQD) ja joka oli samalla myös ensimmäinen psilositybiinin annostelukerta. Alkoholiriippuvuutta käsittelevä tutkimus VII itsessään oli kestoltaan tupakka-addiktion hoitoa käsittelevää tutkimusta V vastaava, yhteensä 15 viikkoa. Tulokset kuitenkin kerättiin 36 viikon kohdalla tutkimuksen alusta.

Taulukko 7. Tutkimusten tiedot; Riippuvuuskäyttäytyminen

Tutkimus	Asetelma	Annostelukerrat	Plasebo	Randomointi
V	open label, ei sokkoutusta, within subject	2 varsinaista + 1 vapaaehtoinen	ei	ei
VI	open label, ei sokkoutusta, within subject	2 varsinaista + 1 vapaaehtoinen	ei	ei
VII	open label, ei sokkoutusta, within subject	2	ei	ei

#### 4.5.3. Rekrytointi ja korvaus osallistumisesta

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa (V, VI, VII) rekrytoinnin edellytyksenä halukkaiden osallistujakokelaiden tuli ottaa itsenäisesti yhteys tutkimustiimiin rekrytoinnin tapahtuessa mainosten välityksellä. Tupakkariippuvuuteen (V, VI) tarjottiin mainoksissa uudenlaista, psilositybiiniä sisältävää hoitoa, tutkimuksen VII mainonnasta ei artikkelissa ollut erillistä mainintaa.

Osallistumisesta tupakkariippuvuuden hoitoa käsittelevään tutkimukseen ei tarjottu rahallista

korvausta. Alkoholiriippuvuus-tutkimuksen kohdalla sen sijaan mahdollisesta rahallisesta korvauksesta ei ollut mainintaa.

#### ***4.5.4. Inklusio- ja poissulkukriteerit***

Yhtenä inklusiokriteerinä kaikissa kolmessa tutkimuksessa (V, VI, VII) oli riippuvuuden vaikeuden määrittämiseen liittyvät mittaristot, lisäksi taustalla tuli olla useampia epäonnistuneita lopettamisyrityksiä sekä ajankohtainen todennettu motivaatio vieroittautumiseen. Poissulkukriteerit vastasivat hyvin pitkälti toisiaan psykiatristen sekä fyysisten sairauksien osalta; osallistujien tuli olla muutoin kuin tutkimukseen liittyvän riippuvuuden osalta perusterveitä sekä lisäksi perhehistoriassa ei saanut olla psykoosisairaudeksi luokiteltavaa tautitaakkaa. Kriteerit luettelaa seuraavana yksityiskohtaisesti kunkin tutkimuksen osalta.

Tupakkariippuvuutta käsittelevissä tutkimuksissa (V ja VI) inklusiokriteereinä olivat tupakointi vähintään 10 savuketta päivässä, lääketieteellisen tutkimuksen perusteella ei sairauksia (kliininen tutkimus, EKG, rutiiniverikokeet, virtsanäyte), useita epäonnistuneita tupakoinnin lopettamiseen tähdänneitä yrityksiä taustalla sekä edelleen halu lopettaa. Poissulkukriteereinä olivat maksun toive osallistumisesta, ajankohtainen lääkitys, tupakointikriteerin (kts. inklusiokriteerit) täyttymättömyys sekä DSM-IV-TR mittariston perusteella henkilö- tai perhehistoriassa psykoottinen häiriö, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja/tai päihde-, lääke tai alkoholiriippuvuus poissulkien nikotiinin viimeisen viiden vuoden aikana.

Alkoholiriippuvuutta käsittelevän tutkimuksen (VII) kohdalla inklusiokriteereinä toimivat aktiivinen alkoholiriippuvuusoireyhtymä DSM-IV *Structured Clinical Interview* (SCID) mittariston mukaisesti todenenttuna ja vähintään kaksi rankkaa alkoholinkäyttökertaa viimeisen 30 päivän aikana, huoli omasta juomisesta sekä lisäksi osallistujan tuli ajankohtaisesti olla ilman hoitomuotoa riippuvuuteen. Osallistujilta velvoitettiin päihteettömyyttä sekä intervention toteutuksen aikaan heidän tuli olla ilman alkoholivieroitusoireita. Poissulkukriteereinä alkoholiriippuvuus-tutkimuksessa tupakka-addiktiota käsittelevää tutkimusta vastaten oli henkilö- tai perhehistoriassa esiin tullut skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai päihderiippuvuus saman DSM-IV SCID-mittariston mukaan. Lisäksi poissulkuun alkoholiriippuvuutta käsiteltäessä johtivat perhehistoriassa itsemurha, kokaiinin, psykostimulanttien tai opioidien väärinkäyttö tai riippuvuus kyseisiin aineisiin, alkoholiriippuvuuden kriteerien täyttymättömyys, anamneesissa psykedeelien käyttöä yli kymmenen kertaa elinaikana tai käyttö viimeisten 30 päivän aikana



ennen tutkimukseen hakeutumista, ikä alle 25 tai yli 65 vuotta, anamneesissa rikollisuutta, lääketieteelliset syyt tai ajankohtaisesti käytössä oleva lääkitys.

#### ***4.5.5. Mukaanottoa edeltävät tutkimukset***

Tupakkariippuvuutta käsittelevissä tutkimuksissa (V ja VI) puhelinsoiton perusteella valikoituneille osallistujaehdokkaille toteutettiin psykologinen sekä lääketieteellinen kartoitus. Psykologinen kartoitus toteutettiin hyödyntämällä DSM-IV-TR-mittaristoa, fysiologinen kartoitus sisälsi lääketieteellisen haastattelun, EKG-kontrollin, rutiiniverikokeiden sekä virtsanäytteiden oton.

Lääketieteellinen alkukartoitus toteutettiin myös tutkimuksessa VII kattaen henkilöhistorian, EKG-kontrollin sekä laboratoriokokeet, jotka, toisin kuin tutkimuksen V kohdalla, oli lueteltu artikkelissa ollen maksa-arvot, TVK ja seerumin raskaustesti. Lisäksi kartoitus sisälsi virtsanäytteen oton ja painoindeksin (BMI) määrittämisen. SCID-lomakkeen avulla poissuljettiin DSM-IV luokituksen *Axis I* tyyppin psykiatriset häiriöt (kts. 4.4.4. *Inklusio- ja poissulkukriteerit*). Toisin kuin tutkimusten V ja VI kohdalla, ei alkoholiriippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa (VII) toteutettu puhelimen välityksellä valikointia, vaan kartoitukseen otettiin jokainen mainoksen perusteella tutkimuksen pariin hakeutunut.

#### ***4.5.6. Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot***

Käytetyt mittaristot poikkesivat toisistaan tupakkariippuvuuden (V, VI) ja alkoholiriippuvuuden (VII) hoitoa tutkittaessa. Yksi käytössä olleista mittaristoista oli sama (TLFB), mutta kartoitus-aika suhteessa tutkimuksen kulkuun oli poikkeava (kts. 4.4.7. *Toimenpiteet ja tutkimukset osallistujille ennen interventiota; 4.4.16. Tutkimukset intervention jälkeen; ajankohta*).

Tutkimuksessa V ja VI tupakoimattomuuden onnistuneisuus määritettiin *Timeline Follow-back* (TLFB) mittaristolla ja tutkimuksessa V lisäksi Fagerströmin tupakkariippuvuutta määrittävän testin (FTCD) sekä *Questionnaire on Smoking Urges* (QSU), *The Smoking Abstinence Self-Efficacy scale* (SASE) ja *The Wisconsin Smoking Withdrawal Scale* (WSWS) -lomakkeiden avulla. Tupakoimattomuus varmennettiin molemmissa tutkimuksissa (V, VI) biologisin markkereihin hengitysilman CO-pitoisuuden (ppm) sekä virtsan kotiniini-pitoisuuden (ng/ml) avulla. CO-pitoisuus määritettiin *Bedfont Micro III Smokerlyzer*-analysointilaitteen avulla (Haddonfield,

NJ) näyttäen tupakoinnin viimeisen 24 tunnin aikana, kotiniini-pitoisuuden mittaamiseksi näytteet lähetettiin erilliseen laboratorioon (*Friends Medical Laboratory*, Baltimore, MD) analyysia varten, tupakointi oli mahdollista määrittää tällä menetelmällä viimeisten kuuden päivän ajalta.

Tutkimuksessa VI psilositybiinin pitkäaikaisten vaikutusten havainnointiin käytettiin *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ30) mittaristoa määrittäen psilositybiinin aiheuttamien mystistyyppisten kokemusten ilmentymisen ja intensiteetin sekä *Persisting Effects Questionnaire* (PEQ) mittaristolla käyttäen PEQ:stä retrospektiivistä muotoa psilositybiinin aiheuttamien pitkäaikaisten vaikutusten havainnoimiseksi käyttäytymisen, asenteiden, mielialan ja spirituaalisuuden suhteen.

Alkoholiriippuvuuden kohdalla (VII) alkoholinkäytön arvioimiseksi lähtötilanteessa käytettiin vastaavaa TLFB-mittaristoa kuin tupakkariippuvuutta käsitelleessä tutkimuksessa (Johnson ym. 2014), tupakkariippuvuuden kohdalla TLFB:tä ei kuitenkaan täytetty alkukartoituksessa vaan vasta arvioitaessa saatuja tuloksia hoidon aikana (kts. 4.4.15. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot; turvallisuus, soveltuvuus, tehokkuus*). *The Clinical Institute Withdrawal Scale—Alcohol, revised* (CIWA-Ar) lomaketta käytettiin alkoholivieroitusoireiden määrittämiseksi ja *The Short Inventory of Problems* (SIP) mittasi alkoholinkäytön vaikutuksia. Hengitysilman alkoholipitoisuuden (*Breath Alcohol Concentration*, BAC) mittaamisen tavoitteena oli tutkimuksen turvallisuuden ja soveltuvuuden varmistaminen eivätkä kyseiset mittaukset olleet osa varsinaisia tuloksia.

Alkoholinkäytön psykologisia vaikutuksia havainnoitiin *The Alcohol Abstinence Self-Efficacy Scale* (AASE, Diclemente ym. 1994) sekä *The Penn Alcohol Craving Scale* (PACS, Flannery ym. 1999) avulla. AASE mittasi minä-pystyvyyttä alkoholista pidättäytymiseksi, PACS toimi alkoholihimon määrittäjänä. Lisäksi tutkimuksen VII kohdalla kartoitettiin mielialaa *The Profile of Mood States* (POMS) (McNair ym. 1981) avulla ja motivaatio vieroittautumiseen arviointiin käyttäen *The Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale* (SOC-RATES 8A) (Miller ja Tonigan, 1996) lomaketta. Vastaavanlaisia mittaristoja ei tutkimuksissa V ja VI ollut käytössä.

Tutkimuksen VII sekundaarisina tuloksina psilositybiinin vaikutusten arvioiminen toteutettiin *Visual Effects Questionnaire* (VEQ) sekä *Mysticism Scale* (MS), *States of Consciousness Ques-*

*tionnaire* (SOCQ) ja *Persisting Effects Questionnaire* (PEQ) -lomakkein. Psilosybiinin akuutteja, subjektiivisia psykedeelisiä vaikutuksia arvioitiin käyttäen itseraportointia (*self-report scales*) ja monitoroijan raporttia (*monitor ratings*). *The Intensity subscale of the Hallucinogen Rating Scale* (HRS) (Strassman ym., 1994) määritteli lääkeaineen vaikutuksen yleistä intensiteettiä ja *The 5-Dimensional Altered States of Consciousness Scale* (5D-ASC) ja *The States of Consciousness Scale* avulla arvioitiin tajunnan tason tilaa. Mittariston yhtenä osana toimi Pahnke–Richardsin *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ) (Griffiths ym. 2006). Käytössä oli myös *The Addiction Research Center Inventory* (ARCI), 49-kohdan versio (Martin ym., 1971) sekä *Monitor Session Rating Form* (Griffiths ym. 2006) jonka täyttivät observoijat (monitoroijat) osallistujien käyttäytymisen ja affektien havainnoimiseksi psilosybiinisesioiden aikana.

Päänsärkyoireiden kartoittamiseksi tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa käytettiin *Post session Headache Interview* (PSHI) lomaketta. Tutkimuksessa VII haittavaikutukset kerättiin erilliselle *AE case report form*-lomakkeelle.

Taulukko 8. Käytetyt arviointimittarit; Riippuvuusikäyttäytyminen

Tutkimus	Psilosybiinin subjektiiviset vaikutukset	Mieliala ja motivaatio	Riippuvuus	Spirituaaliset vaikutukset	Ensisijaiset tulokset	Toissijaiset tulokset	Haittavaikutukset
V	ei määritelty	ei määritetty	TLFB, FTCD, QSU, SASE, WSWS, Hengitysilman CO, virtsan kotiniini	ei määritetty	TLFB	ei määritelty	PSHI
VI	PEQ	ei määritetty	TLFB, Hengitysilman CO, virtsan kotiniini	MEQ30, PEQ	ei määritelty	ei määritelty	ei määritelty
VII	VEQ, MS, SOCQ, PEQ, <i>self-report scales</i> , <i>monitor ratings</i> , HRS, 5D-ASC, MEQ,	POMS, SOCRATES 8A	TLFB, CIWA-Ar, SIP, AASE, PACS, ARCI, BAC (turvallisuus)		TLFB	VEQ, MS, SOCQ, PEQ	<i>AE case report form</i>

#### **4.5.7. Toimenpiteet ja tutkimukset osallistujille ennen interventiota**

Edeltävät tutkimukset, käytetyt mittaristot ja toimenpiteet ennen psilosybiini-interventiota poikkesivat tutkimuksissa (Johnson ym. 2014; Johnson ym. 2017; Bogenschutz ym. 2015) toistaan ja ne käydään seuraavana läpi yksityiskohtaisesti kunkin tutkimuksen osalta.

Tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa (Johnson ym. 2014), kattaen myös pitkäaikaisseurannan (Johnson ym. 2017), tutkimukseen mukaanoton yhteydessä tupakkariippuvuuden arvioimiseksi mitattiin biologiset markerit (kts. 4.4.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*). Lisäksi osallistujat täyttivät FTCD-, QSU-, SASE- ja WSWS- lomakkeet (kts. 4.4.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*). Alkoholiriippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa (Bogenschutz ym. 2015) lähtötilanteessa täytettiin TLFB, CIWA-Ar, SIP, AASE, PACS alkoholikäyttäytymisen arvioimiseksi. Lisäksi täytettiin SOCRATES ja POMS (kts. 4.4.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*).

Psilosybiinin vaikutusten kartoittamiseksi, tupakkariippuvuutta käsittelevien tutkimusten (Johnson ym. 2014; Johnson ym. 2017) mukaanoton yhteydessä täytettiin VEQ ja MS (kts. 4.4.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*). Alkoholiriippuvuus-tutkimuksen kohdalla vastaavaa alkukartoitusta tältä osin ei toteutettu.

Tupakkariippuvuuden hoitoa käsittelevässä tutkimuksessa osallistujat jaettiin kahden tai kolmen tutkimustiimin henkilökunnan jäsenen ohjaamaan ryhmään. Kyseiset henkilökunnan jäsenet toteuttivat ja johtivat hoidon kulkua kokonaisuudessaan sekä olivat läsnä psilosybiini-sessioissa (kts. 4.4.9. *Interventio*). Alkoholiriippuvuus-tutkimuksen kohdalla ryhmiin jakoa ei käsitelty tarkemmin.

Ennen ensimmäistä psilosybiini-sessiota, neljän viikon aikana, kussakin tutkimuksessa (Johnson ym. 2014; Johnson ym. 2017; Bogenschutz ym. 2015) osallistujat osallistuivat neljään edeltävään sessioon. Tupakka-addiktiota käsittelevässä tutkimuksessa tapaamiset liittyivät kognitiivis-behavioristiseen terapiaan (CBT), joka oli osana tupakoinnin lopettamiseen tähtäävää ohjelmaa perustuen pitkälti *Quit For Life* protokollaan. Alkoholiriippuvuus-tutkimuksen kohdalla (Bogenschutz ym. 2015) tapaamiset olivat osa psykososiaalista interventiota; kolme tapaamiskertaa oli psilosybiini-sessioihin valmistavia yhden tapaamiskerran ollessa osa *Motivational*

*Enhancement Therapy* (MET) protokollaa. Näiden tapaamisten aikana tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa osallistujat kirjoittivat lyhyen motivaatiokirjeen (*motivation statement*) siitä, miksi he haluavat lopettaa tupakoinnin. Lisäksi osallistujien annettiin haistella tuoksuöljyä (*group based smoking cessation therapy*) ja he kävivät läpi mielikuvaharjoitteita. Tapaamisten tavoitteena oli tukea tupakoinnin lopettamista sekä lisäksi, kuten myös tapaamisissa alkoholiriippuvuutta käsittelevän tutkimuksen yhteydessä, valmistaa osallistujia psilosybiini-sessiota varten.

Edeltävien tapaamisten yhteydessä tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa osallistujille asetettiin *A Target Quit Date* (TQD), jona kunkin osallistujan oli määrä lopettaa tupakointi. TQD asetettiin ajankohtaan, jolloin kulloinkin osallistuja sai ensimmäisen psilosybiini-annoksensa (kts. 4.4.9. *Interventio*). Vastaavaa ennalta määriteltyä tavoitepäivää ei alkoholiriippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa määritetty. TQD:n oli mahdollista olla myös seuraavien kahden psilosybiini-session yhteydessä, mikäli tupakoinnin lopettaminen ei ensimmäisen session jälkeen onnistunut (kts. 4.4.10 *Interventio*).

Tutkimuksen VII kohdalla potentiaalisti fertiilit naisosallistujat toimittivat kullekin psilosybiini-sessioita edeltävälle tapaamiskerralle mukanaan kalenterin kuukautiskierronsa vaiheita kuvaten. Lisäksi ennen kutakin annostelua täytettiin CIWA-Ar.

#### **4.5.8. Vaste- ja soveltuvuuskriteerit**

Tutkimusten V ja VII kohdalla vastetta pääasiallisesti arvioitiin *Timeline Follow-back* (TLFB, Sobell ja Sobell 1992; 1995) mittaristolla, jonka perusteella tutkimuksessa V määritettiin retrospektiivisesti poltettujen savukkeiden määrä vuorokaudessa osallistujien oman arvion mukaan, nämä tulokset tarkistettiin biologisin mittauksin (kts. 4.4.17 *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaritot; turvallisuus, soveltuvuus, tehokkuus*). Tutkimuksessa VII TLFB:n avulla määritettiin juomispäivät sekä rankat juomispäivät, jotka toimivat ensisijaisina vasteen määrittäjinä. Soveltuvuutta ei artikkeleissa (V, VI, VII) käsitelty itsenäisenä tekijänä erikseen.

#### **4.5.9. Henkilökunta**

Yhdenkään tutkimuksen kohdalla (V, VI, VII) ei henkilökunnan erityispiirteitä oltu eritelty tarkasti. Tutkimuksen V kohdalla mainittiin vähintään yhden tiimin jäsenen olleen tohtoritason psykologi, joka oli koulutettu viemään läpi tutkimus kokonaisuudessaan sekä ohjaamaan psilosybiini-sessiot. Alkoholiriippuvuus-tutkimuksessa (VII) kerrottiin tutkimusterapeutteina

olleen kolme artikkelin kirjoittajaa, tarkempaa erittelyä koulutustasosta tai erityisosaamisesta psilosybiini-sessioiden tai muiden hoitomuotojen osalta ei artikkelissa kuitenkaan mainittu. Pitkäaikaisseurantaa käsittelevässä tutkimuksessa (VI) pitkäaikaisseurannan osalta ei henkilökunnan erityispiirteitä oltu mainittu lainkaan.

#### **4.5.10. Interventio**

Kaikissa tutkimuksissa (V, VI, VII) annostelukertoja oli enemmän kuin yksi ja varsinaisia annostelukertoja kaksi, kukin annostelu erillisesti toteutettuna. Tutkimuksessa V ja edelleen sisältäen pitkäaikaisseurannan (VI) oli lisäksi mahdollista saada vapaaehtoinen kolmas annos.

Annosteluajankohdat poikkesivat hieman toisistaan. Yhteensä 15 viikkoa kestäneessä tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa (V) annostelut toteutettiin tutkimuksen alusta laskien viikkojen viisi ja seitsemän aikana, vapaaehtoinen annos oli mahdollista saada viikolla 13. Tämä asetelma toimi pohjana myös pitkäaikaisseurannalle (VI). Tutkimuksessa VII ensimmäinen annostelukerta toteutettiin neljän viikon kohdalla psykososiaalisen hoidon alkamisesta laskien ja toinen kahdeksan viikon kohdalla hoidon alusta.

Ensimmäinen annos määriteltiin tutkimusten V ja VI kohdalla keskiuureksi ollen 20 mg / 70 kg. Tämä annos oli lähes vastaava kuin tutkimuksessa VII annettu ensimmäinen annos 0,3 mg/kg, joka on laskennallisesti 21 mg/70kg. Toinen annos oli kussakin tutkimuksessa (V, VI, VII) ensimmäistä suurempi ja se voitiin määritellä suureksi annokseksi ollen tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa 30 mg / kg ja alkoholiriippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa 0,4 mg/kg ja edelleen laskennallisesti 28 mg/70kg. Jokaisessa tutkimuksessa kullakin osallistujalla oli mahdollisuus valita myös toiselle annostelukerralle edellä mainittu keskiuuri annos. Lisäksi alkoholiriippuvuutta käsittelevän tutkimuksen kohdalla pidättäytyttiin annoskoon nostosta ennalta tehdyn linjauksen mukaisesti, mikäli ensimmäisen session aikana oli viitettä sellaisista haittavaikutuksista, jotka voisivat viitata suuremman annoskoon kohdalla esiin tuleviin mahdollisiin merkittävämpiin haittoihin sekä lisäksi mikäli osallistuja oli jo ensimmäisellä annostelukerralla saanut ”täydellisen” mystisen kokemuksen indikoiden voimakaiden psilosybiinin vaikutusten esiin tuloon pienemmällä, 0,3 mg/kg annoksella. Vastaavanlaista rajojen asettamista ei tupakkariippuvuutta käsittelevissä tutkimuksissa oltu toteutettu.

Tutkimuksessa V sisältäen myös pitkäaikaisseurannan (VI) vapaaehtoinen annos oli lähtökohdaisesti suuri (30 mg/70kg), halutessaan osallistujat saivat kuitenkin valita kolmannelle vapaaehtoiselle annostelukerralle myös keskisuuren (20 mg/70kg) annoksen.

#### **4.5.11. Intervention toteutuksen erityispiirteet**

Tutkimusten V ja VI kohdalla intervention toteutuksen sijaintia, itseasiallista paikkaa ja sen erityispiirteitä ei artikkelissa käsitelty. Tutkimuksessa VII session toteutuspaikkana toimineen huoneen mainittiin olleen sisustettu ”olohuonemaiseksi”. Tutkimushenkilökuntaa oli läsnä koko session ajan kaikkien tutkimusten kohdalla, ollen vähintään yksi (V, VI) tai kaksi (VII) tiimin jäsentä. Läsnäolevan henkilökunnan erityispiirteitä ei oltu mainittu tutkimuksissa V ja VI, alkoholiriippuvuuden hoitoon liittyen kussakin psilositybiini-sessiossa oli läsnä kaksi tutkimusryhmän terapeuttia.

Kaikissa tutkimuksissa (V, VI, VII) osallistujia kehoitettiin makuuasentoon, heitä ohjeistettiin keskittämään huomio sisäiseen kokemukseen ja he pitivät session ajan silmäsuojaimia sekä kuuntelivat kuulokkeista musiikkia. Musiikin laatua (esim. osallistujien itse valitsema vai standardoitu kaikille) ei tutkimusta V käsittelevässä artikkelissa oltu mainittu, mukaan lukien myös tutkimuksen VI, tutkimuksen VII kohdalla musiikki oli jokaisella sama, standardoitu musiikkiohjelma. Tutkimuksen V kohdalla psilositybiinin vaikutusten ohituttua osallistujia ohjeistettiin kirjoittamaan vapaamuotoinen selostus heidän kokemuksistaan, tämä selostus oli määrä käydä läpi jatkossa tutkimushenkilökunnan kanssa.

Kussakin tutkimuksessa (V, VI ja VII) oli sessioiden aikana mahdollista saada tarvittavia psyykenlääkkeitä. Tutkimuksissa V ja VI lääkityksen luonteesta tai siitä, oliko osallistujilla tieto kyseisen lääkityksen saatavuudesta, ei artikkelissa (Johnson ym. 2014) ollut mainintaa. Tutkimuksen VII kohdalla sessioiden aikaan saatavilla olevat psyykelääkkeet olivat ahdistuksen hoitoon loratsepaami 1 – 2 mg suun kautta (p.o.) tai lihakseen injisoituna (i.m.) sekä akuutin psykoosin hoitoon tsiprasidoni 10 – 20 mg p.o. tai i.m. Lääkäri oli hälytysvalmiudessa (esim. kardiovaskulaaristen tapahtumien varalta) sessioiden aikana tutkimuksessa V ja VI, tutkimuksen VII yhteydessä ei somaattisen puolen lääkärin läsnäolosta ollut artikkelissa mainintaa. Kunkin tutkimuksen kohdalla (V, VI, VII) oli sessioiden aikana saatavilla hätätilanteisiin sopiva lääkitys, jonka luonteesta ei tarkempaa mainintaa tupakkariippuvuutta käsitelleessä artikkelissa (V)

ollut. Tutkimusta VII käsitelleessä artikkelissa sen sijaan mainittiin saatavilla olleen kielen alle annosteltavaa nitroglyseriiniä 0,4 mg.

Tutkimuksessa V ensimmäisen psilosybiini-session lopuksi osallistujat haistelivat samaa tuoksuöljyä, jota heille oli annettu valmistelevien tapaamisten aikana ja lisäksi osallistujat kävivät läpi samoja mielikuvaharjoitteita kuin valmistelevien tapaamisten aikana session yhteenvedossa noin seitsemän tuntia annostelun jälkeen. *Motivational statement* oman riippuvuuskäytännön muuttamiseksi luotiin valmistelevien tapaamisten yhteydessä ja toistettiin ennen jokaista annostelukertaa.

#### **4.5.12. Psyykkisen voinnin kartoitus intervention aikana**

Kunkin tutkimuksen (V, VI ja VII) kohdalla tutkimushenkilökunta oli läsnä koko intervention ajan, tutkimusten osalta ei mainintaa erillisistä toimenpiteistä psyykkisen voinnin kartoittamiseksi session aikana kuitenkaan ollut. Tutkimuksissa V ja VI läsnä oleva henkilökunta antoi non-direktiivistä ohjeistusta psilosybiinin vaikutusten käsittelyä tukien, kuitenkaan tuottamatta sisältöä tupakoinnin lopettamiseen liittyen, myös tutkimuksen VII kohdalla vuorovaikutuksen mainittiin olleen kannustavaa mutta ei ohjailevaa, psilosybiini-sessioiden aikainen tuki oli osa käytettyä psykososiaalista hoitomuotoa (kts. 4.5.7. *Toimenpiteet ja tutkimukset osallistujille ennen interventiota*). Tutkimuksessa VII läsnä olivat molemmat tutkimusryhmän terapeutit.

#### **4.5.13. Fyysiset mittaukset intervention aikana**

Tupakkariippuvuutta käsittelevässä tutkimuksessa (V, VI) osallistujien verenpaine sekä syke mitattiin vähintään 60 minuutin välein. Tutkimuksen VII kohdalla potentiaalisti fertiileille naisosallistujille toteutettiin interventiopäivänä ennen psilosybiinin annostelua virtsan raskaus-testi. Psilosybiinin annostelun jälkeen osallistujien vitaalielintoiminnot (tarkemmin määrittelmättömästi) mitattiin puolen tunnin välein ensimmäisten kahden tunnin aikana ja tämän jälkeen tunnin välein viimeisten neljän tunnin aikana. Haittavaikutuslomake täytettiin kunkin session lopuksi.

#### **4.5.14. Psykiatriset mittaukset intervention aikana**

Tutkimukseen VI liittyen MEQ30 täytettiin seitsemän tuntia annostelusta kunkin psilosybiini-session aikana. Tutkimuksen VII kohdalla psilosybiini-sessioiden lopuksi osallistujille toteu-



tettiin lyhyt, kliininen tutkimus sisältäen psyykkisen voinnin kartoituksen. Seitsemän tuntia annostelusta osallistujat täyttivät itsearviointilomakkeet psilositybiinin akuuttien, subjektiivisten vaikutusten arvioimiseksi (HRS, 5D-ASC, SOCQ sisältäen MEQ, ARCI). *Monitor Session Rating Form* täytettiin tietyin väliajoin koko session ajan kummankin monitoroijan toimesta.

#### **4.5.15. Kotiutuminen intervention (psilositybiini-session) jälkeen**

Tutkimuksiin V ja VI liittyvissä artikkeleissa ei ollut erillistä mainintaa osallistujien kotiutumisesta intervention jälkeen. Tutkimuksen VII kohdalla joko perheenjäsen tai ystävä saattoi kunkin osallistujan kotiin jääden osallistujan seuraan seuraavan yön yli.

#### **4.5.16. Intervention lisäksi käytetyt hoitomuodot intervention jälkeen**

Tutkimuksessa V osallistujat tapasivat tutkimushenkilökuntaa jokaisen psilositybiini-session jälkeen viikoittain koko tutkimuksen ajan, yhteensä tapaamiskertoja oli 19. Tapaamisten aikana käytiin läpi psilositybiini-sessioita sekä keskusteltiin tupakoinnin lopettamisesta. Joku tutkimushenkilökunnan jäsenistä soitti kullekin osallistujalle kestoaltaan alle viiden minuutin puhelinsoittoja kahden viikon ajan TQD:n jälkee kannustaen tupakoimattomuuteen.

Tutkimuksen VII kohdalla hyödynnettiin vastaavasti, kuin ennen annostelua, psykososiaalisen intervention muotoa, joka kokonaisuudessaan sisälsi 12 tapaamista (kts. 4.5.7. *Toimenpiteet ja tutkimukset osallistujille ennen interventiota*). Näistä seitsemän toteutettiin MET-protokollan mukaisesti tähdäten juomisen lopettamiseen. Loput viisi tapaamista sisälsivät valmistelevien sessioiden ja itse psilositybiini-sessioiden lisäksi jälkipuinnin (*debriefing*). Tapaamisista neljä toteutettiin psilositybiini-sessioiden aikana sekä niiden välillä ja neljä toisen annostelukerran jälkeen.

#### **4.5.17. Tutkimukset intervention jälkeen**

Kunkin tutkimuksen kohdalla määritettiin aiemmin esiteltyjen (kts. 4.4.6. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*) mittaristojen avulla tulokset ja vasteet hieman toisistaan poikkeavina ajankohtina. Tutkimusten V ja VI kohdalla biologiset markerit määritettiin viikottain (kts. 4.4.15. *Tulosten mittaamiseen käytetyt mittaristot*) kymmenen viikon ajan, kuuden kuukauden seurantapisteessä, lisäksi tutkimuksen VI kohdalla määrittäminen toteutettiin 12 kuukauden kohdalla TQD:stä sekä pitkäaikaisseurannassa (tarkemmin määrittelemättömästi, keskiarvolta 30 kuu-

kautta TQD:stä). Tutkimusten V ja VI kohdalla TLFB täytettiin jokaisen 19 tapaamisen yhteydessä (ajankohtia ei tarkemmin määritetty), tutkimuksessa VI TLFB määritettiin 10 viikon, kuuden kuukauden ja 12 kuukauden kohdalla TQD:stä sekä pitkäaikaisseurantapisteessä (tarkemmin määrittelemätön ajankohta, ka. 30 kuukautta TQD:stä). Tutkimuksessa V QSU, SASE ja WSWs täytettiin kymmenen viikon ajan viikottain TQD:n jälkeen sekä kuuden kuukauden seurantapisteessä, VEQ täytettiin kuuden kuukauden seurantapisteessä, MS viikko kolmannen session, SOCQ jokaisen session jälkeen ja PEQ viikko jokaisen psilosybiini-session jälkeen, PSHI määritettiin kymmenen osallistujan kohdalla päivä jokaisen psilosybiini-session jälkeen. Tutkimuksessa VI määritettiin PEQ (retrospektiivinen muoto) viikko kunkin psilosybiini-session jälkeen sekä viikon 36 kohdalla TQD:stä.

Tutkimuksen VII kohdalla hättävähaittavaikutuslomake täytettiin kunkin tapaamisen kohdalla psilosybiini-sessioiden jälkeen koko seurantajakson ajan, samalla määritettiin myös BAC jokaisen tapaamisen kohdalla. Ensisijainen tulostittari TLFB sekä sekundaarisia tuloksia mitanneet PACS, AASE, SOCRATES ja POMS määritettiin TQD:stä laskien viikkojen 4, 5, 8, 9, 12, 24 ja 36 kohdalla. SIP määritettiin viikoilla 12, 24 ja 36.

## **5. Pohdinta**

### **5.1. Tutkimukset**

Katsauksessani kävi ilmi, ettei viimeisten kymmenen vuoden aikana psilosybiinin käyttöpotentiaalia sairauksien hoidossa ole kartoitettu kliinisissä tutkimuksissa kovin kattavasti; inklusiokriteerit täyttäneitä tutkimuksia oli ainoastaan seitsemän. Poissulkuun johtivat pääasiassa terveillä koehenkilöillä toteutetut tutkimukset, päähuomion kiinnittäminen psilosybiinin toimintamekanismeihin tai muihin substansseihin. Tutkimukset voitiin luokitella kolmeen ryhmään, joista kolme käsitteli vakavaan sairauteen liittyvän masennuksen ja/tai ahdistuksen hoitoa (1.), yksi psilosybiiniä masennuksen hoidossa (2.) ja kolme riippuvuuksien hoidossa (3.). Riippuvuuksien tarkastelussa kaksi tutkimusta käsitteli tupakka- ja yksi alkoholiriippuvuutta. Kaikki kolme vakavaan sairauteen liittyvän ahdistuksen ja/tai masennuksen hoitoon keskittyntä tutkimusta tarkastelivat edellä mainittuja oireita pitkälle edenneen tai vakavan syöpäsairauden kohdalla. Huomioiden masennusoireiston olleen ensisijainen kohde ensimmäisen tutkimuskokonaisuuden kohdalla (1.) sekä osa myös toista kokonaisuutta (3.) ja pienempänä sivuhuomiona myös kolmannen kokonaisuuden kohdalla (2.; alkoholiriippuvuus), voidaan sanoa mielialaoireiston olevan merkittävässä määrin huomion kohteena psilosybiinitutkimuksen

saralla. Tämä havainto on yhteneväinen myös psilositybiinitutkimukselle pohjaa antavan teoreettisen viitekehyksen kanssa (kts. yst. 2.2.2. *Käyttöpotentiaali*). Julkaisuvuosia tarkasteltaessa voidaan todeta tutkimusten toteuttamisen tahdin kiihtyneen, viimeisten kahden vuoden aikana oli seitsemästä artikkelista julkaistu neljä (2016-2017) ja kaksi vuosina 2014-2015 sekä yksi 2011 havainnointi ajanjakson kuitenkin alkaessa vuodesta 2008.

## 5.2. Osallistujien valikointi

Vertailtaessa ensimmäiseen kokonaisuuteen (1. Vakavaan sairauteen liittyvän masennuksen ja/tai ahdistuksen hoito) lukeutuvien tutkimusten kohdalla potilasryhmälle asetettuja kriteereitä, voidaan havaita yhteys inkluusio- ja poissulkukriteereiden määritelmän tarkkuuden ja julkaisuajankohdan välillä. Ajallinen yhteys voisi itsessään selittyä tutkimusasetelmiin liittyvien määrittelien ja eettisten ohjenuorien tarkentumisella, mutta aihetta olisi käsiteltävä tarkemmin tilastollisen tiedon valossa ennen lopullisia johtopäätelmiä.

Tutkimus I (*Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced Stage Cancer*) julkaistiin vuonna 2011, ja sen osalta kriteeristö tutkimukseen mukaan ottamisen suhteen kattoi psyykkisen sairauden määritelmän ilman tarkempaa keston tai alkamisajankohdan määritelmää, myöskään syöpädiagnoosia ei kuvattu tarkemmin eikä osallistujille ollut asetettu ikähaarukkaa. Sen sijaan tutkimusten II (*Rapid and Sustained Symptom Reduction Following Psilocybin Treatment for Anxiety and Depression in Patients with Life-threatening Cancer: A randomized Controlled Trial*, 2016) ja III (*Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*, 2016) kohdalla lista psykiatrisista diagnooseista oli kattavampi ja syöpädiagnoosille asetetut määritteet olivat tarkempia verrattuna tutkimukseen I. Tutkimuksen III kohdalla oli myös maininta koulutustaustasta sekä toimintakykyluokituksesta. Osaltaan tämä voinee selittyä rekrytoinnin eroavaisuuksilla, sillä tutkimusten I ja II kohdalla rekrytointiin vaadittiin omatoimisuutta sen tapahtuessa median ja mainosten sekä erilaisten tiedotteiden kautta. Koska tutkimukseen III hyväksyttiin ainoastaan lääkärin lähetteen perusteella, voi potilasaines näin ollen olla lähtökohtaisesti yleisvoinniltaan huonompikuntoista, mikä osaltaan olisi voinut lisätä epätarkkuutta tuloksissa.

Joka tapauksessa koulutustason tasapäistäminen ja esimerkiksi maininta tietäntasoisesta luku- ja ymmärrystaidosta asettaa tutkimukseen osallistujat eriarvoiseen asemaan suhteessa väestö-

jakaumaan em. seikkojen suhteen globaalisti ja lisäksi korostaa osaltaan osallistujan subjektiivisten ominaisuuksien merkitystä hoidon suhteen. Saman vaikutuksen tuottaa kuitenkin myös omatoiminen ja aktiivinen hakeutuminen tutkimuksen pariin sen viestittäessä oletettavasti lähtökohtaisesti positiivista asennoitumista tarjottuun hoitomuotoon sekä hyvin todennäköisesti myös tietyille tasolle asettuvaa kognitiivisen suoriutumisen odotusarvoa. Tarkat inklusioon johtavat kriteerit asettavat saman epätasapainon, mutta viitekehukseen ja asetelmaan sisältyy itsessään psyykkisen ja somaattisen sairauden välinen yhteys, jonka osakokonaisuuksien rajaaminen yläkäsitteidensä alla on määreiden (syöpä, masennus, ahdistus) suhteen tarkoituksemukaista.

Yksi mahdollisesti tuloksiin vaikuttava tekijä on kussakin tutkimuksessa jo rekrytointivaiheessa toteutunut tieto psilosybiinin annostelusta, minkä voidaan osaltaan lähes väistämättä todeta johtavan odotuksen tunteeseen sekä tätä kautta mahdollisesti positiiviseen reagointiin odotuksen täytyessä. Toisaalta pettymys esimerkiksi kokemuksen intensiteettiin tilanteessa, jossa odotusarvo on ollut toteutuneesta kokemuksesta poikkeava, vaikuttanee tuloksiin. Tätä ongelmaa on vaikea väistää, sillä eettisten ohjeistusten mukaan ei tutkittavaa ainetta voida jättää mainitsematta.

Poissulkukriteerit olivat samaten tutkimuksissa II ja III varsin yksityiskohtaisesti lueteltuja sekä tarkemmin määriteltyjä verrattuna tutkimukseen I. Varsin yksityiskohtainen osallistujien ominaisuuksiin, heidän käyttämiinsä lääkeaineisiin tai nauttimiinsa nautintoaineisiin (kofeiini, nikotiini) kohdentuva karsinta ja rajoittaminen on osaltaan turvallisuussyiden vuoksi ymmärrettävää, kuten esimerkiksi psykoosisairauksien tai yhtäaikaisten, runsaasti potentiaalisia interaktioita omaavien lääkkeiden (HIV-proteasiin estäjät yms.) kohdalla ja toisaalta tavoitteena on mahdollisuuksien mukaan vain vähän vaihtelevia muuttujia sisältävien tilanteiden kautta turvallisuuden ja käyttökelpoisuuden tarkastelu. Viitekehukseen lukeutuva potilasryhmä on kuitenkin lähtökohtaisesti jo varsin monisairas ja näin ollen tämän ryhmän sisällä lisärajoitteiden tiukka asettaminen, vaikkakin alkuvaiheen tutkimusasetelman kohdalla, kaventaa näkökulmaa valitettavan paljon.

Tasapainoilu turvallisuuden, tutkimuseettisten lähtökohtien ja luotettavan tiedon luomisen välillä varsinkin tilanteessa, jossa tutkimuskohteena ovat lähtökohtaisesti vakavan somaattisen sairautensa vuoksi alisteisessa asemassa olevat yksilöt, kuvautuu haastavana potilasvalinnan kannalta niin rekrytoinnin kuin kriteereidenkin asettamisen suhteen. Elämänsä loppuvaihetta

läpikäyvä yksilö saattaa olla psyykkisesti ulkoisille vaikuttimille alttiimpi verrattuna somaattisesti suhteellisen terveeseen kanssaihmiseen.

Loppuvaiheen syöpää sairastavien yksilöiden fysiologisten ominaisuuksien eroavaisuudet verrattuna terveisiin koehenkilöihin ovat lisäksi mielestäni vielä lisähuomiota vaativa seikka. 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreita löytyy esimerkiksi verihiutaleissa ja tiettävästi 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreiden antagonistit vähentävät verihiutaleiden aggregaatiota (Nagatomo ym. 2004). Vastaavasti 5-HT<sub>2A</sub> agonistien (DOI, DOB) on todettu lisäävän kissoilla verihiutaleiden aggregaatiota, asiaa ei tiettävästi ole vielä tutkittu ihmiskokein, mutta lisätutkimukset ovat tarpeen huomioiden pitkälle edenneeseen syöpään liittyvät hyytymisjärjestelmän ongelmat.

Vastaavalla tavalla, kuin kokonaisuutta 1. tarkasteltaessa, rekrytointimenetelmän valikoituminen hakijalta aktiivisuutta vaativaksi myös kokonaisuuksien 2. ja 3. kohdalla voi pitää sisällään odotusarvon esimerkiksi tutkittavan substanssin tuttuudesta, osallistujan hoitomyöntyvyydestä, kognitiivisesta kapasiteetista ja ilmeisen positiivisen suhtautumisen myötä uusia näkökulmia kohtaan myös mahdollisesti antaa viitettä tietynasteisesta persoonan joustavuudesta. Tämä lähtöasetelma puolestaan ei ole väestössä välttämättä toistuva ilmiö ja näin ollen asettaa osallistujat poikkeukselliseen asemaan. Oma tutkimuksen kohteensa olisikin ennakoasenteiden vaikutus psilositybiinin terapeuttiseen potentiaaliin.

Ajallista yhteyttä inkluusio- ja poissulkukriteereiden tarkkuuden suhteen ei kokonaisuuksien 2. ja 3. sisällä ollut havaittavissa, kriteereitä ei ollut eritelty yhä tarkasti kuin tutkimuksissa II ja III, vaikka ajankohdat olivat hyvinkin lähellä toisiaan, IV on toteutettu 2016, V 2014, VI 2017 ja VII 2015. Näin pienen otannan osalta, seitsemän tutkimuksen kohdalla, ei voidakaan tehdä kovin tarkkoja oletuksia ja oletettavasti tutkimusten II ja III kriteereiden tarkkuus selittyy muilla kuin yhteiskunnalliseen asetelmaan liittyvillä seikoilla. Riippuvuuskäyttäytymistä havainnoiva tutkimuksia tarkasteltaessa pääpainopiste kriteereiden osalta kohdistui riippuvuuden asteen määritelmään, joka on tupakan ja alkoholin kohdalla mahdollista toteuttaa validoiduin, standardoiduin mittarein. Masennuksen asteelle on samaten olemassa kansainvälisesti hyväksytyt mittarit ja diagnoosikriteerit. Kummankin kokonaisuuden, mukaan lukien vakavaan sairauteen liittyvän ahdistuksen ja masennuksen, kohdalla tautitilojen luonteen ominaisuus ja niihin vaikuttavat sosioekonomiset ja puhtaan sosiologiset seikat vaikeuttavat valitsemisprosessin luotettavuutta.

### 5.3. Tutkimusasetelma

Tarkasteltaessa tutkimusasetelmia, voidaan myös tässä yhteydessä todeta potilasaineiston haurauden luovan omat haasteensa kokonaisuuden 1. kohdalla. Tutkimus I oli within subject asetelman mukainen ja tutkimuksissa II sekä III toteutettiin risteäminen eikä varsinaista kontrolliryhmää näin ollen ollut yhdenkään tutkimuksen kohdalla. Satunnaistaminen koski tutkimuksissa I ja II ainoastaan annosten järjestystä ja kaksoissokkoutetusti toteutettunakaan ei psilosybiinin ja niasiinin aiheuttamien kokemusten välisten eroavaisuuksien häivyttäminen ole mahdollista, ennen kaikkea huomioitaessa tavoitellun intensiivisen kokemuksen todellisten vaikutusten aikaansaamiseksi.

Tutkimuksessa III, satunnaistamisen koskiessa kahta eri suuruista psilosybiini-annosta, voidaan olettaa päästävän lähemmäksi todellista sokkoutusta. Asetelma oli kuitenkin risteävä, jolloin kukin osallistuja sai kumpaakin valmistetta toimien lopulta itse itsensä kontrollina. Toisen annosteltavan psilosybiini-annoksen tarkoituksena oli myöskin toimia annoskoon valinnan kautta plasebona. Aineeksi valittiin psilosybiini, jolloin osallistujille voitiin alustavasti kertoa kummankin valmisteen olevan psilosybiiniä. Oletusarvo plasebosta verrattuna aktiiviseen aineeseen kuitenkin kumoaa todellisen vertailun mahdollisuuden. Vaikka plasebon käyttäminen kuolevan tai vähintäänkin vakavasti sairaan potilaan hoitoon liittyvässä tutkimuksessa (esim. todennäköisen odotettavissa olevan eliniän korostunut rajallisuus) kuvautuu eettisesti arveluttavana, ovat toisaalta erityisesti voimakkaasti subjektiivisen kokemuksen intensiteettiin perustuvan substanssin kohdalla edellä mainitut menetelmät todellisten tulosten analyysin mahdollistamiseksi riittämättömiä. Jatkossa tulisikin pohtia mahdollisuuksia huomioida kunkin yksilön henkilökohtainen tarve kaikelle mahdolliselle avulle potentiaalisesti vähäisen aikajakson sisällä kuitenkin poissulkematta mahdollisuutta toteuttaa todellista vertailua.

Tutkimuksessa IV (kokonaisuus 2.) ei vertailua ollut käytössä lainkaan, sillä kyseessä oli pienen skaalan soveltuvuustutkimus eikä näin ollen asetelmaa voida arvioida muutoin kuin toteamalla kaksoissokkoutettujen, plasebo-kontrolloitujen satunnaistettujen tutkimusten olevan tarpeen aiheen osalta. Masennusta sairastavat yksilöt ovat toki kuitenkin myös omalta osaltaan alisteisessa asemassa, ja yhtäläisesti kuten jo edellä mainittua kokonaisuuden 1. kohdalla, on varovaisuutta noudatettava tutkimusasetelman valikoimisen suhteen. Masennuksen yhtenä piirteinä diagnostisten kriteereiden mukaan on itsetunnon ja itseluottamuksen väheneminen (ICD-10), ja tietyllä tapaa voidaan ajatella masentuneen mielialan tulkintojen kautta plasebo-kontrolloidun asetelman voivan jopa vahvistaa negatiivista suhtautumista ympäristöön sekä

horjuttaa haurasta itseluottamusta esimerkiksi seuraavalla tavalla; ”mihinkään ei voi luottaa, tämäkään ei toiminut, en kelvannut, tietenkään tässä kävi näin jne.”.

Tutkimusten V (VI) ja VII kohdalla ei open label asetelmaan kuulunut myöskään sokkouttaminen tai vertailu. Riippuvuuskäyttäytymisen psykopatologia sekä fysiologiset ulottuvuudet on nähdäkseni nykytietämyksen valossa vielä toistaiseksi varsin pinnallisesti ymmärretty kokonaisuus. Riippuvuudesta kärsivän ihmisen asema, erityisesti alkoholiriippuvuuden kohdalla riippuvuuskäyttäytymisen voidessa nähdäkseni eriyttää yksilön ympäröivän yhteisön rakenteiden ulkopuolelle toimintakykyyn kohdistuvan vaikutusmekanisminsa vuoksi, on kuitenkin eriarvoinen ja jälleen kerran myös mahdollisesti alisteinen. Tutkimuksen alla olevien hoitomuotojen pääasiallisena tarkoituksenaahan on muuttaa yksilön käyttäytymistä yksilölle ajankohtaisesti ominaisista toimintamalleista kohti normatiivisempaa, yleisesti hyväksyttävämpää ja tavanomaisempaa suuntaa, jolloin asetelma itsessään voi sisältää alemmuuden kokemusta ruokkivan lähtökohdan; minän toiminta suhteessa yhdessä sovittuihin käytänteisiin. Näin ollen osallistujia voi mielestäni jopa tietyissä tilanteissa kokea velvollisuudeksi tarjottuihin hoitomuotoihin osallistumisen – onhan tavoitteena kuitenkin sopeuttaminen pois ”vääärstä” kohti ”oikeaa”. Tämä ajattelumalli näyttää riippuvuudesta kärsivän yksilön varsin passiivisena toimijana, eikä asia oletetusti ole ainoastaan edellä mainitun kaltainen. Kuvautuva viitekehys on kuitenkin mielestäni olennaisessa roolissa suunniteltaessa niin tutkimusasetelmaa kuin myös intervention toteuttamisen tapoja.

Vertailtaessa tutkimusten toteutustapaa, kuvautuu tutkimusasetelman lisäksi tutkimusolosuhteiden luominen tärkeänä osatekijänä huomioiden, kuinka yksityiskohtaisesti tutkimusten I, II, III, IV ja VII kohdalla esimerkiksi tutkimushuoneen sisustusta kuvailtiin. Ainoastaan tutkimuksissa V ja edelleen VI ei intervention toteutuspaikan erityispiirteitä ollut lueteltu. Lisäksi intervention toteutukseen kombinoitiin kunkin tutkimuksen kohdalla musiikin kuuntelu, tietyn tyyppinen asento sekä muita ulkoisia, kokemusta vahvistamaan tarkoitettuja menetelmiä. Vaikkakin artikkelissa kuvattuna käytetyt toimet esimerkiksi koristeluun liittyen kuvautuvat pinnallisella tasolla yhteneväisinä, ei näiden osatekijöiden todellista luonnetta voida täysin validoida käytettyjen määreiden ollessa käsitteinä abstrakteja, kuten ”viihtyisiä” tai ”esteettinen”, eikä näin ollen kunkin kokemuksen kohdalla ulkoisten seikkojen kautta luodun tunnelman toistaminen ole ongelmatonta.

Intervention toteutuksen suhteen annoskokoja tarkasteltaessa, voidaan todeta käytettyjen annosten olleen pitkälti toisiaan vastaavia, minkä puolestaan voidaan mahdollisesti olettaa viittaavan aihepiiriin sisällä jo vakiintuneisiin käytänteisiin. Ajallinen yhteys käytettyjen annoskokojen suuruuden suhteen kuitenkin oli havaittavissa tarkastelujakson sisällä ensimmäisenä toteutetun tutkimuksen (I) annoksen ollessa huomattavasti pienempi muihin, hoidollisiksi määriteltyihin annoksiin verrattaessa. Muutos ja kyseisen tutkimuksen jälkeen toteutettujen interventioiden suhteen nähtävä yhteneväisyys annostelussa viestivät myös ensinnäkin ensimmäisenä käytetyn annoskoon mahdollisesta pienuudesta sekä toiseksi tämän jälkeen toteutettujen annosvalintojen onnistuneisuudesta. Tarkastelematta itse tutkimusten tuloksia, on kuitenkin vaikea arvioida annostelun onnistuneisuutta tämän tarkemmin.

#### **5.4. Muut hoitomuodot**

Minkään tutkimuksen (I, II, III, IV, V, VI, VII) kohdalla psilositybiinin annostelu ei itsessään ollut ainoa hoitomuoto, vaan kussakin tapauksessa kokonaisuus sisälsi myös psykososiaalisia interventioita. Kokonaisuuden 1. kohdalla hoitomuotojen intensiteetti vaihteli tutkimuksessa I kunkin osallistujan kohdalla, sillä hoitomuotojen tarjoaminen oli tarpeeseen suhteutettua, mikä jälleen potilasaineiston oletetun reagoitiherkkyuden sekä haurauden huomioiden on eettisistä lähtökohdista välttämättömänäkin kuvautuva toimi. Tämä kuitenkin sumentaa entisestään jo lähtökohtaisesti psykoterapeuttisia keinoja hyödynnettäessä muotoutuvaa erottelua käytetyn substanssin oman terapeuttisen potentiaalın ja muiden hoitomuotojen kautta saadun hyödyn välillä. Tutkimuksista ainoastaan tutkimuksessa II hyödynnettiin varsinaisesti psykoterapiaksi luokiteltua hoitomuotoa, tutkimuksissa I, III, IV (VI) ja VII, kuitenkin luotiin tiivis kontakti lukuisten tapaamisten kautta osallistujien ja hoitohenkilökunnan välille. Näin ollen voidaan olettaa kyseisillä interventioilla olleen merkitystä kokemuksen kannalta huomioiden, kuinka psykoterapeuttisten hoitomuotojen tehon ja terapiasuhteen (sidoksissa mahdollisesti henkilökemiaan sekä kahden ihmisen yhteneväisyyksiin ja subjektiivisiin ominaisuuksiin) välillä on näyttäytynyt olevan yhteys ja terapiasuhteen laadun vaikutus hoitotulokseen on kuvautunut kliinisesti jopa merkittävämpänä kuin itse hoitomuoto (Goldsmith ym. 2015). Näin ollen substanssin tehoa ja soveltuvuutta arvioitaessa ei muiden, psykososiaalisten hoitomuotojen vaikutusta voida validoida, eivätkä saadut tulokset ole täysin toisiinsa verrattavissa. Tutkimusten kohdalla myös itsessään korostettiin hoitosuhteen laadun merkitystä sekä tuttuuden ja turvallisuuden rakentumisen tärkeyttä – elämänhistoriaan perehtyminen oli osa protokollaa.



Substanssina toimivan psilosybiinin aiheuttaman psykedeelisen, subjektiivisen kokemuksen intensiteetin ja pysyvien, suotuisten vaikutusten välillä on samaten voitu osoittaa olevan yhteys (Garcia-Romeu ym. 2014), eikä näin ollen henkilöhistorian, asenteiden, elämänfilosofian tai muiden henkilökohtaisten ominaisuuksien osallisuutta vaikuttavuuteen voida poistaa. Siltikin jokainen ulkopuolinen lisätekijä vaikeuttaa tulkintaa nimenomaisesti huomioitaessa psilosybiinin varsin erityisenä kuvautuvan vaikutusmekanismin ja näin ollen näkisinkin, että jatkossa ainoastaan psilosybiinin annostelua hyödyntävien tutkimusasetelmien toteuttaminen olisi tärkeää. Pohdittavaksi jää, onko kuitenkin esimerkiksi vakavasta sairaudesta kärsivä potilasjoukko oikea kohderyhmä, sillä vankka psykososiaalinen tuki on osaltaan oletetusti olennainen osa psilosybiinin aiheuttamien, mahdollisesti erittäin voimakkaidenkin kokemusten käsittelyä ja myös niiden kokemiseen valmistautumista. Erityisesti tupakkariippuvuuden kohdalla on huomionarvoista todeta, etteivät ainakaan yleisesti käytetyt hoitomuodot vieroittumisen tueksi ole psykososiaalisten tukimuotojen osalta tutkimuksessa käytettyihin hoitomuotoihin verrattavia tukiaasteeltaan, vaan tavallisimmin hoito voi pohjautua esimerkiksi korvikkeiden (nikotiini tuotteet) käyttöön tai lyhyisiin ryhmä- ja yksilöohjauksiin (Käypähoitosuositus).

### **5.5. Henkilökunta**

Henkilökunnan roolia intervention toteuttamisen ja psykososiaalisten hoitomuotojen kohdalla tarkasteltaessa huomataan, ettei henkilökunnan erityispiirteitä oltu mainittu ainakaan artikkeleissa tutkimusten I, IV, VI ja VII, tutkimuksessa V maininta oli varsin yleisellä tasolla toteutettu ja ainoastaan tutkimuksissa II ja III aihetta käsiteltiin tarkemmin. Huomioiden edellä mainitun vuorovaikutussuhteen rakentumisen tärkeyden, on sinänsä henkilökunnan erityispiirteiden vaatimusten rajaaminen tai mainitsematta jättäminen ongelmallista jatko tutkimusten toteuttamisen kannalta.

### **5.6. Havainnointimenetelmät**

Tulosten mittaamiseen käytettyjä mittaristoja tarkasteltaessa voidaan havaita psykologisten vaikutusten arvioon käytetyn kansainvälisesti validoituja mittareita (BDI, POMS, HADS, STAI), joiden käyttö on vakiintunut toimintamalli myös muiden psyykkisen hyvinvoinnin kartoittamiseen tähtäävien toimien kohdalla. Samaten riippuvuuskäyttäytymisen havainnointiin käytetyt mittaristot ovat yleisesti käytössä olevia ja niitä hyödynnetään erityyppisten interventoiden yhteydessä (TLFB, CIWA-Ar). Näin ollen edellä mainittuja kokonaisuuksia voidaan luotettavasti

vertailla muihin hoitomuotoihin. Psilosybiinin spesifien vaikutusten ollessa suhteutettavissa todennetusti subjektiivisen kokemuksen intensiteettiin, joudutaan kuitenkin luomaan uudenlainen järjestelmä sangen abstraktien, mahdollisesti vaikeasti sanallistettavien tuntemusten ja kokemusten havainnollistamiseksi, jollaiselle ei ole asetettu tarvetta perinteisempien menetelmien arvioinnin kohdalla. Esimerkiksi 5D-ASC ja 11D-ASC (I, II, III, IV, VII) ovat joko lääkeaineen tai ilman lääkeainetta esiin tulevien tajunnantason muutoksia havainnoivia mittareita, joita hyödynnetään myös mm. epileptisen kohtauksen yhteydessä ja näin ollen niiden käytön voidaan ajatella vakiintuneen, abstraktista on tullut konkreettista, ja vertailu on mahdollista. Sen sijaan HRS (II, III, VII) kuvaa psykedeeli-käyttökokemuksen subjektiivista kirjoa eikä näin ollen kyseisen mittarin kautta kerättävissä oleva informaatio ole suhteutettavissa muiden menetelmien tuloksiin. Vastaavanlainen mittari on tutkimuksessa III käytetty Mysticism Scale. Tokikaan kyseiset mittarit eivät olleet ainoita tulosten havainnointiin käytettäviä asteikkoja ja kaiken kaikkiaan kielelliseen ilmaisuun pohjautuvat arvoinnit altistavat väärintulkinnoille niin kyselylomakkeisiin vastaamisen kohdalla kuin myös tuloksia arvioitaessa myös muiden tutkimuskokonaisuuksien kohdalla. Tämä seikka kuvautuu kuitenkin huomionarvoisena pyrittäessä laajentamaan laaja-alaiseen käyttöön soveltuville hoitomuodoille käytänteitä. Yleisesti ottaen esimerkiksi julkisen rahan turvin toteutettavien olevien hoitomuotojen vaatima kognitiivisen suoriutumisen taso, viitaten tässä yhteydessä abstraktioiden hahmottamiseen, ei voi olla liian kapeasti kohderyhmäänsä rajaava.

Yksittäisenä ongelmakohtana nousi lisäksi esiin riippuvuuskäyttäytymisen yhteydessä alkoholi-riippuvuuteen keskittyneessä tutkimuksessa se, ettei alkoholiabstinenssia todennettu biologisten markkereiden, kuten esimerkiksi fosfatidyylietanoli-merkkiaineen, avulla.

### **5.7. Tavoitteet**

Tavoitteet ja tutkimuksen fokus olivat kunkin tutkimuksen kohdalla yhteneväisiä painottuessaan soveltuvuuden ja turvallisuuden kartoittamiseen jatkossa toteutettavia tutkimuksia ajatellen. Tältä osin moni edellä esiin noussut epäkohta mitä todennäköisimmin onkin huomioitu.

## **6. Johtopäätelmät**

Kirjallisuuskatsaukseni käsitteli psilosybiiniä tutkimuskohteenaan tarkastelevia kliinisiä tutkimuksia viimeisen kymmenen vuoden aikana maailmanlaajuisesti. Artikkelit katsausta varten koottiin elektronisen haun perusteella PubMed, MEDLINE, tietokannasta aikajanalta

15.5.2008 – 15.5.2018 käyttäen hakusanana sanaa *psilocybin* ja hyödyntäen artikkeleiden valintaan PICOS-asetelman mukaisesti asetettuja inklusio- ja eksklusio-kriteereitä. Yksi olennaisista kriteereistä rajasi tarkasteltaviksi tutkimuksiksi ainoastaan psilositybiinin käyttöpotentiaalia sairauksien hoidossa käsittelevät tutkimukset, eikä näin ollen artikkeleita, joiden kohdalla osallistujina oli terveitä koehenkilöitä tai joiden tavoitteena oli tarkastella esimerkiksi toimintamekanismia, luettu mukaan. Tavoitteena oli tarkastella edellä mainittujen ehtojen mukaisesti tutkimuksen nykytilaa havainnoiden mitä on tutkittu ja miten.

Katsaukseni perusteella voidaan todeta psilositybiinitutkimuksen saralla eletävän uuden tutkimuksen aaltoa, mikä on nähtävissä toteutettujen tutkimusten määrän kasvuna. Määrällisesti kokonaisuudessaan ei tutkimuksia kuitenkaan vielä löydy kilpailukykyisesti verrattuna esimerkiksi perinteisten masennuksen hoitoon käytettyjen hoitomuotojen suhteen toteutettuihin tutkimuksiin ja lisäksi tutkimuksen taso ja luotettavuus itsessään kärsivät vielä monialaisista epätarkkuuksista. Tutkimusmenetelmien suhteen on kuitenkin olemassa jo jossain määrin vakiintuneita käytänteitä.

Psilositybiinin terapeutista potentiaalia tulee jatkossa kartoittaa asetelmaltaan luotettavampien menetelmien kautta kaksoissokkoutettujen, satunnaistettujen ja plasebo-kontrolloitujen tutkimusasetelmien mukaisesti. Psilositybiinin terapeutista potentiaalia tulee lisäksi verrata plasebon ohella muihin jo käytössä oleviin menetelmiin. Ennen seuraavaa vaihetta kuvautunee kuitenkin myös tarkoituksenmukaisena valikoituvan potilasaineiston erityispiirteiden tarkastelu sekä mahdollisiin haittavaikutuksiin fysiologisissa erityistilanteissa kohdentuva havainnointi. Intervention toteutukseen liittyvien ulkoisten seikkojen suhteen olisi nähdäkseni suositeltavaa pyrkiä tarkastelemaan käyttöpotentiaalia karsitumpien tukikeinojen kautta huomioiden oletetusti tavoitteena olevan yleisen soveltuvuuden arvioinnin suurempien potilasryhmien kohdalla kansainvälisesti.

Koska katsaukseni ei käsitellyt toteutettujen tutkimusten tuloksia, ei otoskokoon voida tässä yhteydessä ottaa kantaa. Viitaten kuitenkin aiempien katsausten perusteella esiin nousseeseen ongelmaan pienten otantojen suhteen, voidaan todeta jatkotutkimusten myös tältä pohjalta olevan tarpeen suuremmilla otannoilla tulosten yleistettävyyden parantamiseksi sekä efektikoon tarkentamiseksi.

## 7. Läheteet:

Ballesteros S., Ramón M.F., Iturralde M.J., Martínez-Arrieta R., (2006): "Natural Sources of Drugs of Abuse: Magic Mushrooms". In Cole, S.M. *New Research on Street Drugs*. Nova Science Publishers: 167–186.

Bernasconi F., Schmidt A., Pokorny T., Kometer M., Seifritz E., Vollenweider F.X. (2014): "Spatiotemporal brain dynamics of emotional face processing modulations induced by the serotonin 1A/2A receptor agonist psilocybin." *Cereb Cortex*. Dec;24(12):3221-31.

Bogenschutz M.P. (2013): "Studying the effects of classic hallucinogens in the treatment of alcoholism: rationale, methodology, and current research with psilocybin." *Curr Drug Abuse Rev*. 2013 Mar;6(1): 17–29.

Boulougouris V., Glennon J. C., Robbins T. W. (2008): "Dissociable effects of selective 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats" *Neuropsychopharmacology*, 33: 2007-2019

Carod-Altar F.J. (2015): "Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures" *Neurología*. 30(1): 42—49

Carter, O.L., Burr, D.C., Pettigrew, J.D., Wallis, G.M., Hasler, F. ja Vollenweider, F.X. (2005): "Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory, and the serotonin 1A and 2A receptors." *J. Cogn. Neurosci* 17: 1497–508.

De Gregorio D., Posa L., Ochoa-Sanchez R., Mc Laughlin R., Maione s., Comai S., Gobbi G. (2016): "The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT<sub>1A</sub>, D<sub>2</sub> and TAAR1 receptors." *Pharmacol Res*.113 (Pt A): 81-91

De Veen B.T., Schellekens A.F., Verheij M.M., Homberg J.R. (2017): "Psilocybin for treating substance use disorders" *Expert Rev Neurother*. Feb;17(2): 203–212.

Chwelos N., Blewett D. B., Smith C. M., Hoffer A. (1959) : "Use of d-lysergic acid diethylamide in the treatment of alcoholism" *Q J Stud Alcohol*. 20:5 77–590

Garcia-Romeu A., Griffiths R.R., Johnson M.W. (2014): "Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction." *Curr Drug Abuse Rev.*;7(3):157-64.

Gouzoulis-Mayfrank, E., Thelen, B., Habermeyer, E., Kunert, H.J., Kovar, K.A., Lindenblatt, H., Hermle, L., Spitzer, M ja Sass, H. (1999): "Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study." *Psychopharmacology (Berl)* 142: 41–51.

Goldsmith L. P., Lewis S. W., Dunn G., Bentall R. P. (2015): "Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variable analysis", *Psychol Med* 45 (11): 2365 – 73.

Grinspoon L, Bakalar JB. (1979): "Psychedelic Drugs Reconsidered", Basic Books, New York.; artikkelin Nichols 2016 mukaan (alkuperäinen teos ei saatavilla)

Grob C.S., Danforth A.L., Chopra G.S., Hagerty M., McKay C.R., Halberstadt A.L., Greer G.R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 68(1):71-8.

Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M.A., Huber, T. ja Vollenweider FX (2004): "Acute Psychological and Physiological Effects of Psilocybin in Healthy Humans: A Double Blind, Placebo-Controlled Dose-Effect Study", *Psychopharmacology (Berl)*:172, 145–56.

Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Bar T., Vollenweider F. X. (1997): "Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man." *Pharm. Acta Helv.*72: 175–184 *Future Medicine* [https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.10.171?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.10.171?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&) mukaan (alkuperäinen artikkeli ei saatavilla)

Hofmann, A. (2005) [1980]: "LSD: My Problem Child. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies."

Hollister LE. (1961): "Clinical, biochemical and psychologic effects of psilocybin." *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 130:42–52. Johnson ym. 2012 mukaan (alkuperäinen ei saatavilla)

- Heffter A. Ueber Pellote (1898) "Beitrag zur chemischen und pharmakologischen Kenntnis der Cacteen Naunyn-Schmiedebergs." *Arch Exp Path Pharmacol.* 40:385–429. Johnson ym. 2012 mukaan (alkuperäinen ei saatavilla)
- Hendricks P. S., Thorne C. B., Clark C. B., Coombs D. W., Johnson M. W.: "Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population" *J Psychopharmacol.* 2015 Mar;29(3):280 – 8
- Horita A., Weber L. J. (1962): "Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse" *Toxicology and Applied Pharmacology* Nov: 4 (6): 730 – 737  
 Jakab, R.L., Goldman-Rakic, P.S., (1998): "5-Hydroxytryptamine 2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 735–740.
- Johnson M.W., Griffiths R.R. (2017): "Potential Therapeutic Effects of Psilocybin." *Neurotherapeutics.* Jul;14(3): 734–740.
- 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." *Biol Psychiatry.* Oct 15;78(8):572-81.
- Kometer M., Schmidt A., Jäncke L., Vollenweider F.X. (2013): "Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on  $\alpha$  oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations." *J Neurosci.* Jun 19;33(25):10544-51.
- Kurland A.A. (1985): "LSD in the supportive care of the terminally ill cancer patient" *J Psychoactive Drugs.* 17: 279–290. Artikkelin Johnson ym. 2017 mukaan (alkuperäinen artikkeli ei saatavilla)
- Ludwig A., Levine J., Stark L., Lazar R. (1969): "A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *Am J Psychiatry*" 126: 59–69
- Machida T., Iizuka K., Hirafuji M. (2013): "5-hydroxytryptamine and its receptors in systemic vascular walls." *Biol Pharm Bull.* 36(9): 1416–9.
- Malitz S, Esecover H, Wilkens B, Hoch PH. (1960): "Some observations on psilocybin, a new hallucinogen, in volunteer subjects." *Compr Psychiatry* 1:8–17.

Manevski N., Kurkela M., Hoglund C., Mauriala T., Court M. H., Yli-Kauhaluoma J, Fine M. (2010): “Glucuronidation of Psilocin and 4-Hydroxyindole by the Human UDP-Glucuronosyltransferases” *Drug Metab Dispos. Mar*; 38(3): 386–395.

Megías M., Emri Z., Freund T.F., Gulyás A. (2001): “Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells.” *Neuroscience*. 102(3): 527–40.

Mitchell S.W. 1896: “Remarks on the effects of Anhalonium [sic] lewinii (the mescal button)” *BMJ*. 2:1625–1629

Nagatomo T., Rashid M., Abul Muntasir H., Komiyama T. (2004): “Functions of 5-HT<sub>2A</sub> receptor and its antagonists in the cardiovascular system.” *Pharmacol Ther* 104: 59–81

Nichols DE (2004): “Hallucinogens.” *Pharmacol. Ther.* 101: 131–81.

Nichols C.D., Sanders-Bush E. (2004): “Molecular genetic responses to lysergic acid diethylamide include transcriptional activation of MAP kinase phosphatase-1, C/EBP-beta and ILAD-1, a novel gene with homology to arrestins.” *J. Neurochem*: 90: 576–84.

Nichols David E., Barker Eric L. (2016): “Psychedelics” *Pharmacol Rev. Apr*; 68(2): 264–355.

Pahnke W. N., Kurland A. A., Goodman L. E., Richards W.A. (1969): “LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients” *Curr Psychiatr Ther.* 9: 144–152 Artikkelin Johnson ym. 2017 mukaan, alkuperäinen artikkeli ei saatavilla.

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U. ja Emrich, H.M. (2002): “The pharmacology of psilocybin.” *Addict Biol.* 7: 357–64.

Prentiss D, Morgan F. (1895): “Anhalonium lewinii (mescal buttons) a study of a drug with special reference to its hysiological action upon man”. *Thera Gazette*. 19: 577–585. (Johnson ym. 2012 mukaan, alkuperäinen ei saatavilla)

Richards W.A. (1979): “Psychedelic drug-assisted psychotherapy with persons suffering from terminal cancer” *J Altered States Consciousness*. 5: 309–319

Savage C., McCabe O.L. (1973): “Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict: a controlled study” *Arch Gen Psychiatry* 28: 808–814

Schmidt A., Bachmann R., Kometer M., Csomor P.A., Stephan K.E., Seifritz E., Vollenweider F.X. (2012): "Mismatch negativity encoding of prediction errors predicts S-ketamine-induced cognitive impairments." *Neuropsychopharmacology*. Mar;37(4):865-75.

Spencer M. C. (2006): "New Research on Street Drugs" Nova Science Publishers, New York p. 171

Studerus E., Gamma A., Kometer M., Vollenweider F.X.. (2012): "Prediction of psilocybin response in healthy volunteers." *PLoS One*. 2012;7(2): e30800.

Van Amsterdam Jan, Opperhuizen Antoon, Van dem Brink Wim (2011): "Harm potential of magic mushroom use: A review." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* Volume 59, Issue 3, April: 423-429

Vollenweider Franz X., Vollenweider-Scherpenhuyzen Margreet F. I., Bäbler Andreas, Vogel Helen, Hell Daniel (1998): "Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action" *NeuroReport* Volume 9 Issue 17: 3897–3902

Warka C., Galliher J. F. (2010): "Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin" *International Journal of Drug Policy* 21: 234–239

Wasson, R. G. (1957): "Seeking the magic mushroom" *Life*, 42, 100– 109. Artikkelin Warka C., Galliher J. F.: "Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin" mukaan.

Winter J.C., Rice K.C., Amorosi D.J., Rabin R.A. (2007): "Psilocybin-induced stimulus control in the rat." *Pharmacol Biochem Behav.* 87: 472-480.

Young Paul A. (2007): "Basic clinical neuroscience" (2nd ed.). Philadelphia, Pa.; Lippincott Williams & Wilkins: 69–70

<https://www.kirkkojakaupunki.fi/-/taikasienista-ihmelaake-masennuksen-hoitoon-laaketestit-alkavat-myos-suomessa> (K&K 1, luettu 18.9.2017)

<https://tekniikanmaailma.fi/tiede/voidaanko-taikasienilla-hoittaa-masennusta-kaikkien-aikojen-suurin-kokeilu-alkamassa-euroopassa/> (TM 1; luettu 18.9.2017) <http://www.hs.fi/tiede/art->



2000002901992.html (HS 1; luettu 18.9.2017) <http://www.hs.fi/tiede/art-2000002774910.html> (HS 2; luettu 18.9.2017) <http://www.hs.fi/tiede/art-2000002761846.html> (HS 3; luettu 18.9.2017)

<http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2008/20080543> (VN; luettu 19.9.2017)

<http://www.fimea.fi/valvonta/luokittelu/laakeluettelo> (Fimean lääkeluettelo; luettu 19.9.2017)

<http://korkeinoikeus.fi/fi/index/ennakkopaatokset/precedent/1496137164445.html> (KKO; luettu 19.9.2017)

<http://psyty.fi/> (PSYTY:n virallinen sivusto; luettu 31.5.2018)

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi40020> (Käypähoitosuositus; Tupakka- ja nikotiiniriippuvuuden ehkäisy ja hoito, luettu 9.8.2018)

<http://www.terveysportti.fi/terveysportti/icd10.koti> (ICD-10; luettu 1.9.2018)

<https://psilocybintechnology.com/psilocin-active-component-magic-mushrooms/> (PT; luettu 14.9.2018)