

# **AYAHUASCAN JA DMT:N HYÖDYNTÄMINEN MASENNUKSEN HOIDOSSA**

Salo, Hannu  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Psykiatria  
Oulun yliopisto  
Marraskuu 2021  
Laine, Pekka

## Tiivistelmä

Salo, Hannu: Ayahuasca ja DMT:n hyödyntäminen masennuksen hoidossa

Syventävien opintojen tutkielma: 44 sivua

---

Masennus on yleisin yksittäinen mielenterveyshäiriö maailmassa, jonka hoitoresistenttiä taudin muotoa sairastaa 10-30% potilaista. Eri kasveista uuttamalla valmistettua ayahuascarohdosta, minkä psykoaktiivisina vaikuttavina aineina toimivat DMT (N,N-dimetyylitryptamiini) sekä sen metaboliaa inhiboivat harmala-alkaloidit, on käytetty Etelä-Amerikassa henkisiin ja lääketieteellisiin tarkoituksiin tuhansia vuosia. Kuten muidenkin psykedeelien, myös puhtaan DMT:n sekä psykedeelisen aineyhdistelmän, ayahuascaan tutkimus on lisääntynyt kiihtyvällä vauhdilla 2000-luvulla niiden mahdollisen potentiaalisen takia psykiatristen sairauksien, kuten masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Syventävien opintojen tutkielman tavoitteena on arvioida nykyisiä tutkimustuloksia sekä pohtia erilaisten jatkotutkimusten merkitystä ayahuascaan ja DMT:n kliinisestä potentiaalista tulevaisuudessa masennuksen hoidossa. Tässä katsauksessa aineistona käytettiin pääasiassa 2000-luvun ayahuasca ja DMT:tä koskevia prekliinisiä, havainnoivia sekä alustavia kliinisiä tutkimuksia. Katsauksen perusteella ayahuasca on potentiaalinen, mutta vielä vähän tutkittu hoitomuoto masennuksen hoidossa. Ayahuasca sekä DMT ovat fysiologisesti sekä toksikologisesti kohtuullisen turvallisia, mutta etenkin mahdollisten psykologisten negatiivisten kokemusten takia niiden käyttö on suositeltavaa vain valvotussa ja kontrolloidussa käyttöympäristössä. Useissa alustavissa kliinisissä tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia ayahuasca nopeista antidepressiivisistä ominaisuuksista vaikea-asteisen hoitoresistentin masennuksen hoidossa. Biologisia sekä psykologisia hypoteeseja ayahuasca ja DMT:n antidepressiivisten vaikutusten takana on useita, mutta 5-HT<sub>2A</sub>- sekä sigma-1-reseptorien aktivaation välityksellä syntyvä keskushermoston BDNF:n tasojen nousu ja sitä kautta lisääntynyt tiettyjen aivoalueiden plastisuus näyttää olevan primaarinen toimintamekanismi. Suuri osa tehdyistä tutkimuksista ei ole satunnaistettuja eikä lumekontrolloituja ja kaikkien tutkimusten otoskoot ovat pieniä, mikä vähentää tulosten luotettavuutta. Lisäksi mahdollisia haittavaikutuksia on saattanut pienentää tutkimusten tiukat poissulkukriteerit etenkin mielenterveyttä koskevien sairauksien kohdalla, joten varmaa tietoa ei ole siitä, altistaako ayahuasca tiettyjen psykiatristen sairauksien puhkeamiselle. Ayahuasca ja DMT:n hyödyntäminen masennuksen hoidossa vaikuttaa alustavien kliinisten tutkimusten perusteella lupaavalta, mutta lisää tutkimusta tarvitaan niiden toimintamekanismeista, tehosta, turvallisuudesta sekä hoitovasteen kestosta masennuksen hoidossa. Tämä vaatii tulevilta tutkimuksilta suurempia otoskokoja, lievempiä poissulkukriteerejä, pidempiä seuranta-aikoja sekä satunnaistettua plasebokontrolloitua tutkimusasetelmaa.

Avainsanat: ayahuasca, DMT, masennus

# SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO.....	3
1. JOHDANTO.....	4
1.1 Masennus.....	4
1.1.1 Yleisyys ja kansantaloudellinen merkitys.....	4
1.1.2 Taudinkuva.....	4
1.1.3 Etiologia ja patofysiologia.....	5
1.1.4 Hoito.....	5
1.2 Ayahuasca ja DMT .....	6
1.2.1 Yleistä.....	6
1.2.2 Käytön yleisyys ja laillisuus .....	6
1.2.3 Historia ja nykytutkimus.....	7
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....	9
3. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	10
4. AYAHUASCAN JA DMT:N OMINAISUUDET.....	11
4.1 Rakenne ja metabolia.....	11
4.2 Farmakokinetiikka.....	12
4.3 Farmakodynamiikka ja neurofarmakologia .....	13
4.4 Toksikologia ja toleranssi .....	14
4.5 Fysiologiset vaikutukset .....	15
4.6 Akuutit psykologiset vaikutukset .....	16
4.7 Pitkäaikaiset psykologiset vaikutukset .....	17
4.8 Vaikutukset aivojen toimintaan .....	18
5. RISKIT JA HAITTAVAIKUTUKSET.....	21
6. HYPOTEESEJA TERAPEUTTISISTA TOIMINTAMEKANISMEISTA.....	23
6.1 Biologiset mekanismit .....	23
6.2 Psykologiset mekanismit ja psykedeeliavusteinen psykoterapia .....	24
7. KLIINISET TUTKIMUKSET .....	27
8. POHDINTA.....	32
9. LÄHDELUETTELO.....	37

## 1. JOHDANTO

### 1.1 Masennus

#### *1.1.1 Yleisyys ja kansantaloudellinen merkitys*

Masennus (depressio) on yleisin yksittäinen mielenterveyshäiriö maailmassa, jota vuonna 2017 sairasti 3,5% maapallon väestöstä (GBD 2018). Suomessa tehtyjen väestötutkimusten mukaan kliinisesti merkittävän masennuksen vuosiprevalenssi 30-65-vuotiailla Suomessa on noin 5-7% (Pirkola ym. 2005, Markkula ym. 2015). Sekä maailmanlaajuisesti, että Suomessa naisilla depressiot ovat 1,5-2 kertaa yleisempiä verrattuna miehiin (GBD 2018, Pirkola ym. 2005, Markkula ym. 2015). Maailman tautitaakassa sairaus kuuluu merkittävimpiin sairaana elettyjen elinvuosien (years lived with disability, YLD) aiheuttajiin yhdessä selkäkivun ja päänsäryn kanssa ja aiheuttaa huomattavaa työ- ja toimintakyvyn sekä elämänlaadun heikkenemistä (GBD 2018, Bruffaerts ym. 2012, GBD 2016).

Maailman toiseksi yleisimmällä mielenterveyshäiriöllä (ahdistuneisuushäiriöllä) ja masennuksella on todettu vahva komorbiditeetti. 48% masennusta sairastavilta potilailta on jossakin elämänvaiheessa diagnosoitavissa myös ahdistuneisuushäiriö (Moffitt ym. 2007). Maailman terveysjärjestön (WHO) arvion mukaan näiden kahden yleisimmän mielenterveyshäiriön arvioidaan maksavan globaalille kansantaloudelle yksi biljoonaa (eng. trillion) Yhdysvaltain dollaria vuosittain seurauksena menetetyistä tuottavuudesta (The Lancet Global H 2020). Suomessa kustannukset koostuvat sairauspäivärahoista, työkyvyttömyyseläkkeestä ja hoitojärjestelmän kuluista. Noin 500 ihmistä arvioidaan kuolevan Suomessa vuosittain masennuksesta johtuviin itsemurhiin, jotka pääasiassa selittävät sairaudesta johtuvaa elinajanodotteen alentumista (Isometsä 2019a).

#### *1.1.2 Taudinkuva*

Masennuksen tyypillisimpiä kliinisiä oireita ovat mielialan lasku, toimeliaisuuden puute, alentuneet voimavarat sekä mielihyvän ja mielenkiinnon puute asioihin, jotka ovat aiemmin tuottaneet mielihyvää ja mielenkiintoa (Komulainen ym. 2012). Sairauden kliininen kuva on usein vaihteleva ja siihen vaikuttaa masennuksen vaikeusaste sekä muut mahdolliset

samanaikaiset mielenterveyden häiriöt, kuten persoonallisuus- ja ahdistuneisuushäiriöt sekä päihdekäyttö (Isometsä 2019b).

### ***1.1.3 Etiologia ja patofysiologia***

Depression etiologia on monitekijäinen ja sen sairausmekanismeihin liittyy yksilöllisessä suhteessa neurobiologisia, psykologisia ja sosiaalisia altistavia tekijöitä (Isometsä 2019c). Perinnöllisyydellä ajatellaan myös olevan vaikutusta sairauden puhkeamisessa (Disner ym. 2011). Neurobiologisella tasolla masennus näyttää olevan yhteydessä keskushermoston alentuneisiin synapsitason noradrenaliini- ja serotoniinitasoihin ja poikkeavaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin aktiivisuuteen, sekä mantelitimakkeen (amygdala) jatkuvaan yliaktiivisuuteen (Disner ym. 2011). Myös aivoperäisen hermokasvutekijän (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) alentunut taso ja sitä kautta vähentynyt aivojen plastisuus sekä tulehduksellisten välittäjäaineiden, kuten tuumorinekroositekijä-alfan (tumour necrosis factor alpha, TNF-alpha) ja IL-6:n (interleukiini) lisääntynyt pitoisuus keskushermostossa näyttää liittyvän depression patofysiologiaan (Zhang ym. 2016).

### ***1.1.4 Hoito***

Depression hoidon tavoitteena on oireettomuus sekä relapsien ehkäisy. Keskeisintä masennuksen hoidossa on masennusoireiston vaikeusasteen määrittäminen, mikä ohjaa hoitomuodon valintaa sekä hoidon porrastusta perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon välillä. Etenkin lievissä ja keskivaikeissa depressioissa psykoterapia sekä masennuslääkkeet ovat osoittautuneet yhtä tehokkaiksi hoitomuodoiksi, mutta niiden yhtäaikainen käyttö on todettu tehokkaammaksi kuin kummankaan hoitomuodon käyttö yksin. Vaikeissa tapauksissa voidaan pohtia sähköhoidon, kirkasvalohoidon, transkraniaalisen magneettistimulaation tai muiden neuromodulaatiohoitojen käyttöä. Suomessa masennuksen hoitoon käytetyt psykoterapiatyypit voidaan jakaa kognitiivisen ja käyttäytymisterapeuttisen terapian muotoihin, psykodynaamisiin terapioihin sekä interpersoonalliseen ja ratkaisukeskeiseen terapiaan. Tavanomaisimpia masennuksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), trisykliset depressiolääkkeet (tricyclic antidepressants, TCA) sekä muut

depressiolääkkeet, kuten agomelatiini, bupropioni ja duloksetiini. Elämäntapaohjeista liikuntaa suositellaan depressiopotilailla osaksi kokonaihoitoa, ellei lääketieteellisiä vasta-aiheita ole. (Depressio: Käypä hoito- suositus, 2021)

Hoitovasteen saavuttaminen psykoterapialla ja tavanomaisella lääkehoidolla kestää useita viikkoja (Chaudhury ym. 2015). 10-30% masennuspotilaista sairastaa taudin hoitoresistenssiä muotoa, johon ei nykyisillä hoidoilla ole vastetta (Al-Harbi 2012).

## 1.2 Ayahuasca ja DMT

### 1.2.1 Yleistä

Psykedelit eli serotonergiset hallusinogeenit ovat psykoaktiivisia yhdisteitä, jotka vaikuttavat voimakkaasti havainnointikykyyn, mielialaan ja tietoisuuteen. Tunnetuimpiin psykedeleihin kuuluu psilosybiini, lysergihapon dietyyliamidi (LSD), meskaliini ja N,N-dimetyylitryptamiini (DMT) (Nichols 2016). Hallusinogeeneihin luetaan psykedelien lisäksi myös dissosiatiiivit, empatogeenit, deliriantit ja epätyypilliset hallusinogeenit (Garcia-Romeu ym. 2016).

Ayahuascakasvisuutejuoma valmistetaan perinteisesti ajahuaskaliaanin (*Banisteriopsis caapi*) kuoresta ja shamaanikahvikin (*Psychotria viridis*) lehdistä uuttamalla. Ajahuaskaliaanin sijasta tai sen kanssa voidaan käyttää myös kolumbianhurmalianin (*Diplopterys cabrerana*) lehtiä. Shamaanikahvikin ja kolumbianhurmalianin pääasiallinen vaikuttava aine on DMT ja ajahuaskaliaani sisältää harmala-alkaloideja (beetakarboliini), joiden päätehtävä on estää DMT:n metaboliaa, mikä mahdollistaa käytön suun kautta, pienentää tarvittavaa annosta ja pidentää vaikutusaikaa, mutta joilla on omiakin psykofarmakologisia vaikutuksia. (McKenna 2004)

### 1.2.2 Käytön yleisyys ja laillisuus

Ayahuascaa käytetään uskonnollisissa yhteyksissä synkretisten kirkkojen, kuten *Barquinia*, *Santo Daime* ja *União do Vegetal* järjestämissä seremonioissa pääasiassa Etelä-Amerikassa (McKenna 2004). Kuitenkin viime vuosikymmenien aikana aineyhdistelmän käyttö on levinnyt yleisimmin länsimaihin ja kiinnostus sitä kohtaan on kasvanut lisääntyneenä

”ayahuasca turismina”, jossa ulkomaalaiset matkustavat Amazoniin osallistuakseen alkuperäiskansalaisten ayahuascaseremonioihin (Halpern 2004).

Vuonna 2012 tehdyn anonyymisti länsimaalaisia huumeidenkäyttäjiä (n = 22 289) koskevan kyselytutkimuksen mukaan 8,9% vastanneista oli joskus elämänsä aikana käyttänyt DMT:tä ja 5,0% vastanneista oli käyttänyt sitä viimeisen vuoden aikana. Yleisin aineen käyttötapa oli inhalointi joko polttamalla tai höyrystämällä. DMT:llä huomattiin olevan suhteessa eniten uusia käyttäjiä verrattuna muihin psykedeeleihin, viitaten sen mahdolliseen suosion kasvamiseen. (Winstock ym. 2014)

Global Drug Survey:n (GDS) vuoden 2020 kyselytutkimuksen mukaan psykedeealien käyttö on lisääntynyt monissa länsimaissa. DMT:n käyttö on kasvanut yli kaksinkertaiseksi edeltävän viiden vuoden aikana. Ayahuasca ja DMT ovat kuitenkin vasta neljänneksi ja viidenneksi yleisimmät psykedeeelit, joita käytetään itsehoitona psykiatrisiin sairauksiin, kuten masennukseen ja ahdistuneisuushäiriöihin. (Winstock ym. 2021)

DMT luokitellaan Suomen lainsäädännössä huumausaineeksi (Finlex, 763/2020). Ajahuaskaliaani ja shamaanikahvikki puolestaan luokitellaan Suomessa lääkkeeksi tai rohdokseksi (Finlex, 415/2019). Ayahuasca:n käyttö on laillistettu useissa maissa ainoastaan synkreettisten brasilialaisten kirkkojen *Santo Daime* ja *União do Vegetal* uskonnollisissa käytännöissä ympäri maailmaa (McKenna 2004).

### ***1.2.3 Historia ja nykytutkimus***

Amazonin alkuperäiskansat ovat käyttäneet DMT:tä erilaisten rohdosten muodossa henkisiin ja lääketieteellisiin tarkoituksiin tuhansien vuosien ajan (Schultes & Hofmann, 1992). DMT:n hallusinogeeniset ominaisuudet havaittiin vuonna 1956, kun unkarilainen kemisti ja psykiatri Stephen Szara eristi sitä rusomimosasta (*Mimosa hostilis*) ja injektoi ainetta itseensä intramuskulaarisesti. Tämä muodosti yhteyden modernin tieteen ja DMT:tä sisältävien rohdosten, kuten ayahuasca:n historiallisritualistisen käytön välillä. Tästä alkoi selvitys DMT:n biosynteesistä, metabolisista ominaisuuksista ja tehtävästä ihmiskehossa. (Barker 2018)

Lääketieteessä psykedeelejä, etenkin LSD:tä tutkittiin psykiatrian alalla 1950- ja 1960-luvuilla runsaasti, mutta psykedeelien liittäminen vastakulttuuriin, väärinkäyttö ja niihin kohdistettu toksisuuden pelko, johtivat niiden tarkkaan globaaliin säätelyyn. Aikaisempien tutkimusten osoittaman potentiaalın takia, psykedeelitutkimus alkoi kiinnostaa uudestaan tutkijoita 1990-luvulla, jonka jälkeen kaikkien klassisten psykedeelien tutkimus on lisääntynyt kiihtyvällä vauhdilla, kuten myös ayahuascan ja DMT:n. (Barker 2018, Kyzar ym. 2017, Dyck 2005)

Ayahuascan mahdolliset terapeuttiset vaikutukset masennuksen, ahdistuneisuushäiriöiden sekä päihteiden väärinkäyttöhäiriöiden hoidossa ovat lisänneet rohdoksen kiinnostavuutta tiedeyhteisön keskuudessa. Ayahuascan terapeuttisista ominaisuuksista psykiatristen sairauksien hoidossa on tehty prekliinisiä, havainnoivia ja alustavia kliinisiä tutkimuksia, jotka ovat olleet tuloksiltaan lupaavia. (Dos Santos & Hallak 2021)



## 2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA

Syventävien opintojen tutkielman tarkoituksena on käydä läpi lääketieteellisestä kirjallisuudesta tämänhetkistä tutkimusnäyttöä ayahuascaan ja DMT:n hyödyntämisestä masennuksen hoidossa. Pääpainona ovat satunnaistetut kliiniset tutkimukset ayahuascaan käytöstä depression hoidossa. Lisäksi katsaukseen on sisällytetty teoreettista taustaa ayahuascaan ja DMT:n biokemiallisista ominaisuuksista ja vaikutuksista ihmiseen, joiden avulla pyritään ymmärtämään vallitsevia hypoteeseja ayahuascaan ja DMT:n toimintamekanismeista masennuksen hoidossa. Tavoitteena on arvioida nykyisiä tutkimustuloksia sekä pohtia erilaisten jatkotutkimusten merkitystä ayahuascaan ja DMT:n kliinisestä potentiaalista tulevaisuudessa masennuksen hoidossa.

### 3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Työ toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Lääketieteellisiä tutkimuksia etsittiin Pubmed-tietokannasta hakusanoilla: *ayahuasca*, *ayahuasca and depression*, *DMT*, *N,N-dimethyltryptamine*, *DMT and depression*, *N,N-dimethyltryptamine and depression*. Satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia ayahuascaan käytöstä masennuksen hoidossa oli vähän, mutta teoreettista taustaa ayahuascaan ja DMT:n ominaisuuksista löytyi enemmän prekliinisistä, havainnoivista ja alustavista kliinisistä tutkimuksista.

## 4. AYAHUASCAN JA DMT:N OMINAISUUDET

### 4.1 Rakenne ja metabolia

DMT kuuluu kemialliselta rakenteeltaan tryptamiinien luokkaan, johon kuuluvia muita psykedeelisiä yhdisteitä ovat esimerkiksi psilosybiini ja bufoteniini. Ne muistuttavat rakenteeltaan myös serotoniinia ja melatoniinia (Tittarelli ym. 2015). Poiketen serotoniinista, DMT:n lipofiilinen rakenne mahdollistaa sen veri-aivoesteen läpäisyn (Cameron & Olson 2018). Shamaanikahvikin lisäksi DMT:tä muodostuu myös muissa kasveissa ympäri maailmaa. Eläimissä, kuten ihmisessäkin sitä muodostuu vähäisiä määriä tryptofaanista (Carbonaro & Gatch 2016). Ihmisessä yhdisteen tehtävä on vielä epäselvä, mutta sen epäillään toimivan hermovälittäjäaineena (Carbonaro & Gatch 2016, Barker 2018).

Ayahuascan pääkomponentteina toimivat ajahuaskaliaanin sisältämät harmala-alkaloidit ja shamaanikahvikin sisältämä DMT ovat molemmat olennaisia ainesosia farmakologisesti aktiivisen oraalisesti nautittavan ayahuascajuoman valmistuksessa. Ajahuaskaliaanin sisältämiä harmala-alkaloideja ovat harmiini, harmaliini ja tetrahydroharmaliini. Harmiini ja harmaliini ovat selektiivisiä ja reversiibelejä monoamiinioksidaasi A:n (MAO-A) inhibiittoreita ja tetrahydroharmaliini toimii heikkona serotoniinin takaisinoton estäjänä (serotonin reuptake inhibitor, SRI). (Callaway ym. 1999)

Normaalisti oraalisesti nautittu DMT metaboloituu nopeasti ensikierron metaboliassa maksassa MAO-A:n toimesta, joka metaboloii ihmisessä myös serotoniinia. Periferiassa tapahtuvan nopean aineenvaihdunnan takia DMT ei ole suun kautta nautittuna psykoaktiivinen, koska se muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi niin nopeasti, ettei riittävää psykoaktiivista konsentraatiota aivoissa ehdi muodostua. (Barker 2018) Harmala-alkaloidit siis nostavat keskushermoston ja periferian serotoniinitasoja inhiboimalla MAO-A:ta sekä estämällä serotoniinin takaisinottoa, samalla kun ne mahdollistavat oraalisesti nautitun DMT:n psykoaktiiviset vaikutukset aivoissa.

Ihminen ja muut eläimet pyrkivät hajottamaan DMT:n nopeasti pääasiassa kahta aineenvaihduntareittiä käyttäen. Ensisijaisesti yhdiste hajoaa MAO-A:n toimesta indoli-3-

etikkahapoksi (IAA). Toisessa merkittävässä hajoamisreitissä - DMT:n N-oksidaatioissa - syntyy DMT-amiinioksidia. Ihmisessä DMT:n metaboliatuotteet indoli-3-etikkahappo, DMT-amiinioksidi, 2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karboliini ja 1,2,3,4-tetrahydro-beta-karboliini eivät ole farmakodynaamisesti aktiivisia ja erittyvät pääosin virtsaan. DMT:tä pystytään määrittämään myös metaboloitumattomana ruumiin nesteistä kuten verestä ja virtsasta kromatografisin menetelmin. (Carbonaro & Gatch 2016, Barker 2018)

## 4.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesti nautitun ayahuascan psykoaktiivisten vaikutusten huippu HRS-kyselyllä (Hallucinogen Rating Scale) tarkasteltuna ajoittuu DMT:n ja muiden alkaloidien (harmaliini, harmiini) huippupitoisuuteen plasmassa (Callaway ym. 1999, Riba ym. 2003). Eräissä tutkimuksissa ayahuasca ”teen” (0,48 mg/kg DMT) aika lääkkeen ottamisesta huippupitoisuuteen plasmassa (Tmax) oli 75-140 minuuttia ja toisessa tutkimuksessa oraalisesti nautittujen kylmäkuivattujen ayahuascakapselien (0,6-0,85 mg/kg DMT) Tmax oli 90-120 minuuttia (Callaway ym. 1999, Riba ym. 2003). Annosteltaessa ayahuascaa (0,5-1,0 mg/kg DMT) psykoaktiiviset vaikutukset kestävät noin neljä tuntia HRS-kyselyllä mitattuna (Riba ym. 2001).

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin DMT:n ominaisuuksia intravaskulaarisesti annosteltuna (0,4 mg/kg DMT), todettiin psykoaktiivisten vaikutuksien sekä DMT:n huippupitoisuuden plasmassa olevan kahden minuutin kohdalla ja 30 minuutin jälkeen psykoaktiiviset vaikutukset HRS-kyselyllä tarkasteltuna olivat jo merkityksettömiä (Strassman ym. 1994). Toisin kun oraalisesti nautittuna, puhdas DMT on lyhyen aikaa farmakologisesti psykoaktiivinen annosteltuna suonensisäisesti tai inhaloituna, jolloin ohitetaan maksan ensikierron metabolia (Strassman ym. 1994, Riba ym. 2015). Suonensisäisesti annosteltuna ja inhaloituna DMT eroaa suuresti farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan muista klassisista psykedeleeistä, minkä takia sille onkin muodostunut urbaani käsite ”liikemiehen lounas” (”businessman’s lunch”) sen lyhytkestoisten psykoaktiivisten vaikutusten takia (Cameron & Olson 2018). Vertailuna psilositybiinin psykoaktiiviset vaikutukset kestävät noin kuusi tuntia ja LSD:n noin kymmenen tuntia (Nichols 2016).

### 4.3 Farmakodynamiikka ja neurofarmakologia

DMT ja muut klassiset psykedeelit toimivat useiden 5-HT-reseptoreiden partiaalisina agonisteina, etenkin 5-HT<sub>1A</sub>:n, 5-HT<sub>2A</sub>:n ja 5-HT<sub>2C</sub>:n, mutta 5-HT<sub>2A</sub>:n tiedetään olevan päävastuussa psykedeelisistä vaikutuksista (Carbonaro & Gatch 2016). 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoria esiintyy erityisen tiheästi aivoissa pyramidaalisoluissa ja interneuroneissa prefrontaalilla aivokuorella (Nichols & Sanders-Bush 2001). Muita alueita, joilla on merkittävä 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoritiheys, ovat parietaalinen, temporaalinen ja okkipitaalinen aivokuori, entorinaalinen alue, hypothalamuksen nisälisäke (mamillary body), aivomuuri (claustrum) ja manteliumakkeen lateraalitumake (Beliveau ym. 2017). Nämä aivojen alueet säätelevät useita kognitiivisissa prosesseja, tunteita, itsetutkiskelua ja itsetietoisuutta ihmisellä (Dos Santos ym. 2016b).

Myös muiden inotrooppisten ja metabotrooppisten reseptoreiden ajatellaan olevan DMT:n vaikutusten takana, kuten glutamaatti-, dopamiini-, asetyylikoliini-, TAA1- (trace amine-associated reseptor 1) ja sigma-1-reseptorien. II-ryhmän metabotrooppiset glutamaattireseptorit, NMDA- (N-metyyli-D-aspartaatti) ja 5HT<sub>2A</sub>-reseptoreiden yhteistoiminta vaikuttavat synapsien glutamaattipitoisuuksiin ja sitä kautta näyttävät liittyvän DMT:n psykedeelisten vaikutusten syntymiseen. DMT:llä ei ole suoria vaikutuksia dopamiinireseptoreihin, mutta se vaikuttaa epäsuorasti dopamiinitasoihin, millä on neurokemiallisia vaikutuksia. DMT vaikuttaa asetyylikoliinitasoihin ja sitoutuu TAA1-reseptoriin, millä ajatellaan olevan rooli vaikutusten takana. DMT sitoutuu myös sigma-1-reseptoriin, jonka aktivaatio näyttää lisäävän hermosolujen oksidatiivisen stressin sietoa sekä synaptista plastisuutta lisääntyneen antioksidanttisten proteiinien ja BDNF:n ekspression kautta. Sigma-1-reseptorilla oletetaan olevan rooli NMDA-reseptorien potentiaatiossa ja sitä kautta fysiologisten vaikutusten lisäksi myös vaikutusta hallusinogeenisiin ilmentymiin. Kuten muidenkin psykedeelien, myös DMT:n tiedetään lisäävän serotoniinitasoa keskushermostossa vähentämällä serotoniinin takaisinottoa synapseissa. (Carbonaro & Gatch 2016, Barker 2018)

#### 4.4 Toksikologia ja toleranssi

Toksikologisten tutkimusten mukaan ayahuasca näyttää olevan melko atoksinen aineyhdistelmä (Simão ym. 2019, Brito-da-Costa ym. 2020). Kirjallisuudessa on olemassa vain kaksi raportoitua kuolemantapausta, joihin liittyy ayahuasca, DMT tai harmala-alkaloidit, mutta niissäkään ei ole voitu osoittaa kuoleman johtuneen suoraan ayahuascan käytöstä (Brito-da-Costa ym. 2020). Rotilla *per os* annostellun ayahuascan sisältämän DMT:n arvioitu LD50-arvo (lethal dose) (15,1 mg/kg) on yli 50 kertaa suurempi, mitä käytetään tavanomaisissa ayahuascarituaaleissa (Pic-Taylor ym. 2015). Muiden jyrkijätutkimusten perusteella on arvioitu, että ihmisen LD50-arvo DMT:lle on noin 1,6 mg/kg *i.v.*, mikä vastaa 112 mg:n annosta 70 kg painavalle henkilölle (Gable 2007). Annosteltuna ayahuascan muodossa *per os*, DMT:n LD50-arvo ihmiselle arvioidaan olevan noin 8 mg/kg, mikä vastaa 560 mg:n annosta 70 kg painavalle henkilölle, joka on huomattavasti suurempi kuin tavanomainen ayahuascarituaaleissa käytetty keskimääräinen annos (27 mg) (Gable 2007). Tuoreen tutkimuksen mukaan ayahuascan pitkäaikainen (28 päivää) käyttö rotilla tavanomaista annosta kaksi kertaa suuremmalla annoksella ei aiheuta haitallisia hematologisia muutoksia, vaurioita maksaan tai munuaisiin, eikä yleistä kudostuhoa (Colaço ym. 2020). Harmala-alkaloideista, joita ayahuasca sisältää on olemassa yksittäisiä toksikaatioon liittyviä tapausselostuksia, jotka ovat liittyneet harmala-alkaloideja sisältävän pilviharmikin (*Peganum harmala*) siementen nauttimiseen suun kautta (Brito-da-Costa ym. 2020).

Tutkimuksissa, joissa ayahuascaa tai DMT:tä annettiin toistuvasti vapaaehtoisille koehenkilöille, ei ilmennyt toleranssia tai herkistymistä psykedeelisten kokemusten voimakkuudessa (Dos Santos ym. 2012, Strassman ym. 1996). Ayahuascaa toistuvasti saaneilla havaittiin lievä laskeva trendi systolisessa verenpainetasossa ja syketasossa sekä merkittävää kasvuhormonin tason laskua toisella ayahuasca-annoksella (Dos Santos ym. 2012). Toistuvalla DMT-annoksella todettiin ACTH:n (adenokortikotrooppinen hormoni), prolaktiinin, kortisolin sekä syketason laskua, mutta keskiverenpaine pysyi koehenkilöillä samalla tasolla (Strassman ym. 1996). LSD:llä on todettu olevan ristitoleranssia muita pitkävaikutteisia klassisia psykedeelejä, kuten psilosybiiniä sekä meskaliinia kohtaan, mutta DMT ei muodosta ristitoleranssia LSD:n kanssa (Rosenberg ym. 1964).

#### 4.5 Fysiologiset vaikutukset

Ayahuascan yleisiä fysiologisia vaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentaminen sekä ripuli (Cameron & Olson 2018). Lisääntyneen serotoniiniaktiivisuuden oletetaan stimuloivan vagushermaa sentraalisesti, mikä johtaa oksentamiseen. Periferian lisääntynyt serotoniiniaktiivisuus puolestaan lisää suoliston motiliteettia, mikä voi johtaa ripuliin (Callaway ym. 1999).

Endokriinisina muutoksina on huomattu veren kasvuhormonin, prolaktiinin ja kortisolin tasojen nousseen, mutta palautuneen kuuden tunnin kuluttua lähtötasolle (Callaway ym. 1999, Dos Santos ym. 2011). Ayahuasca vaikuttaa silmän pupillin kokoon aiheuttamalla mydriaasia ja pupillirefleksin hidastumista (Callaway ym. 1999, Dos Santos ym. 2011). Myös lievää ruumiinlämmön nousua (0,2 °C) todetaan (Dos Santos ym. 2011).

Tutkittaessa vaikutusta ihmisen immunologiaan on huomattu, että plaseboon verrattuna ayahuasca nosti veren kokonaislymfosyyttitasoja 1,5 tunnin kohdalla ja laski veren kokonaislymfosyyttitasoa 4,5 tunnin kohdalla. Laskua todettiin CD3- ja CD4-lymfosyyttien kohdalla ja nousua NK-soluilla (luonnollinen tappajasolu, natural killer cell) (Dos Santos ym. 2011). Ihmisen dendriittisolulla tehdyllä *in vitro* tutkimuksessa todettiin DMT:n vähentävän solujen proinflammatoristen sytokiinien (IL-1, IL-6, TNF-alfa) ja kemokiinien (IL-8) tuotantoa ja lisäävän anti-inflammatorisen sytokiinin (IL-10) tuotantoa (Szabo ym. 2014).

Ayahuascan kardiovaskulaariset vaikutukset ovat varsin lieviä ja palautuvat normaalitasolle neljässä tunnissa (Callaway ym. 1999, Riba ym. 2003). Kahdessa eri tutkimuksessa diastolisen maksimiverenpaineen nousu oli 9-10 mmHg, systolisen maksimiverenpaineen nousu oli 8-11 mmHg ja sydämen sykevaihtelut olivat seitsemän BPM:n (beats per minute, lyöntiä minuutissa) luokkaa 0,48-0,85 mg/kg DMT-annoksella. (Callaway ym. 1999, Riba ym. 2003) Intravaskulaarisesti annostellun puhtaan DMT:n kardiovaskulaariset vaikutukset verenpaineessa sekä sydämen sykevaihtelussa ovat hieman voimakkaammat ja nopeudeltaan suuremmat, kuin annostellessa DMT:tä oraalisesti ja ovat annosmääristä riippuvaisia (Strassman & Qualls 1994). 0,4 mg/kg DMT:tä intravaskulaarisesti annosteltuna nosti keskimäärin sydämen sykettä 26 BPM, systolista verenpainetta 35 mmHg ja diastolista verenpainetta 30 mmHg kahden minuutin kuluttua annostelusta (Strassman & Qualls 1994).

#### 4.6 Akuutit psykologiset vaikutukset

Ayahuascan ja DMT:n psykologiset ja kognitiiviset vaikutukset ovat annosmäärästä riippuvaisia, mutta yksilöiden kesken on kuitenkin eroa vaikutusten ilmenemisessä ja voimakkuuksissa. Myös käyttäjän mielentila ("set") ja käyttöympäristö ("settings") vaikuttavat merkittävästi kokemukseen. (Strassman ym. 1996, Gable 2007)

Ayahuasca-kokemus alkaa noin 40 minuuttia nauttimisen jälkeen, huipentuu 60-120 minuutin kohdalla ja noin neljän tunnin kuluttua subjektiiviset vaikutukset häviävät (Riba ym. 2001). Kokemuksen aikana koetaan muutoksia tajunnassa menettämättä täysin tajuntaa, vahvaa itsetunnon ja itseluottamuksen nousua sekä uusien näkökulmien tarjoamaa tulkintaa ja ratkaisukykyä psyykkisiin ristiriitoihin (Mabit 2007).

Ayahuasca voi saada aikaan hallusinaatioita, jotka ilmenevät esineiden geometrinen muotojen muuttumisena sekä värien korostumisena ja monimutkaisia kuviota nähdään myös silmien ollessa kiinni. Kokemuksen aikana käyttäjä on kuitenkin tietoinen ympäristöstään ja pystyy usein puhumaan normaalisti. (Gable 2007)

Eri käyttäjien keskuudessa, ayahuasca-kokemus näyttää noudattavan tiettyä samaa elinkaarta. Noin 30 minuuttia annoksen nauttimisen jälkeen koetaan epämiellyttäviä tunteita kuten sekavuutta, vainoharhaisuutta ja pelkoa, joiden aikana ihmisen psykologinen suojaus heikkenee ja usein traumaattisia muistoja käydään läpi uudestaan ja tarkastellaan uudesta näkökulmasta. Tämän usein ahdistavaksi koetun vaiheen jälkeen ilmenee pahoinvointia ja oksentamista, jonka jälkeen siirrytään transkendenttiseen tilaan, jossa koetaan yhteys hengelliseen maailmaan ja maailmankaikkeuteen ja tunnetaan voimakasta mielihyvää ja rauhaa elämän tarkoituksen oivaltamisesta. Transkendenttisen vaiheen aikana ajantaju voi vääristyä. (Kjellgren ym. 2009)

Annosteltaessa DMT:tä intravaskulaarisesti tarpeeksi suurella "hallusinogeenisella" annoksella (0,4 mg/kg) koetaan voimakasta ahdistuksen ja pelon tunnetta niin kehossa kuin mielessäkin noin 45 sekunnin kuluttua injektioista. Tämän jälkeen voidaan kokea omasta kehosta irtautumisen tila, jossa myös normaali tietoisuus menetetään muutamaksi minuutiksi. Kokemuksen aikana nähdään usein hallusinaatioita silmien ollessa auki tai kiinni, kuten monimutkaisia geometrisiä kuvioita, hahmoja sekä värien korostumista. Myös



ääniharhoja saattaa esiintyä suurilla annoksilla. Kokemuksen aikana tunnetilat ovat vahvoja ja vaihtelevia. Pelon ja ahdistuneisuuden lisäksi tunnetaan euforian ja rauhallisuuden tunnetta. Intravaskulaarisesti annostellun DMT:n subjektiiviset vaikutukset häviävät melkein kokonaan 30 minuutin kohdalla. (Strassman ym. 1996)

#### **4.7 Pitkäaikaiset psykologiset vaikutukset**

Tieto ayahuascan psykologisista ja kognitiivisista pitkäaikaisvaikutuksista lääketieteessä pohjautuu pitkälti kyselytutkimuksiin, joissa on verrattu ennen ayahuascan käyttöä sekä ayahuascan käytön jälkeisiä erilaisten psykologisia ja kognitiivisia kykyjä mittaavien testien ja kyselyiden tuloksia keskenään.

Kyselytutkimuksien mukaan verrattuna lähtötasoon ensimmäisestä ayahuascakokemuksesta kuuden kuukauden päästä ei todettu elämänlaatua alentavia vaikutuksia SF-36- (Short Form-36 Health Survey), WHOQOL- (World Health Organization Quality of Life) ja SWLS-kyselyillä (Satisfaction With Life Scale) mitattuna. Neljän viikon ja puolen vuoden jälkeen osallistujat kokivat myönteistä kehitystä mielenterveydessä, kuten depression vähenemistä CIS-R- (Clinical Interview Schedule-Revised Edition), DASS-21- (Depression, Anxiety, and Stress Scale-21) ja HAM-D-kyselyillä (Hamilton Depression Rating Scale) tarkasteltuna. (Barbosa ym. 2009, Jiménez-Garrido ym. 2020, Uthaug ym. 2018)

Tuoreessa laajassa kansainvälisessä kyselytutkimuksessa (n = 11912) huomattiin suurimman osan masennuksesta ja ahdistuneisuushäiriöistä kärsivien henkilöiden saavan apua ayahuascan käytöstä sairauden aiheuttamiin oireisiin, mutta pienellä osalla kuitenkin masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden oireet kehittyivät huonompaan suuntaan. Tutkimuksessa käytettiin PHQ-4-kyselyä (Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety) depression ja ahdistuneisuuden mittaamiseen (Sarris ym. 2021).

Toisessa tutkimuksessa todettiin vuoden seurannan jälkeen säännöllisesti ayahuascaa käyttävien saavan korkeammat pisteet kognitiivisista osaamista mittaavista testeistä SCWT- (Stroop Color and Word Test), WCST- (Wisconsin Card Sorting Test), LNS-testeillä (Letter-Number Sequencing) mitattuna verrattuna kontrolliryhmään. Säännöllisesti aineyhdistelmää käyttävät näyttivät olevan myös hengellisempiä, psykososiaalisesti

terveempiä sekä omaksuivat selkeämmät elämäntavoitteet ja näkemyksen elämäntarkoituksesta kontrolliryhmään verrattuna SOI- (Spiritual Orientation Inventory) ja PLT-kyselyllä (Purpose in Life Test) tarkasteltuna. (Bouso ym. 2012)

Erään tutkimuksen mukaan ayahuasca näyttää laskevan konvergenttistä ajattelutapaa ja lisäävän divergenttistä ajattelua, joka parantaa psykologista joustavuutta ja mahdollistaa tätä kautta uusien kognitiivisten, emotionaalisten ja käyttäytymistä koskevien strategioiden omaksumista (Kuypers ym. 2016). Toisessa tutkimuksessa taas konvergenttinen ajattelutapa (divergenttisen ajattelutavan vastakohta) korostui, divergenttisen ajattelutavan pysyessä lähtötasollaan ayahuascan nauttimisen jälkeen (Uthaug ym. 2018).

Pohjois-Eurooppalaisen kyselytutkimuksen mukaan ayahuascakokemuksen psykologisia pitkäaikaisvaikutuksia ovat: lisääntynyt tietoisuus itsestä sekä kasvanut empaattisuus, luovuus ja kiinnostus etenkin luontoa kohtaan (Kjellgren ym. 2009). Addiktioiden hoidon yhteydessä on raportoitu ayahuascan parantavan potilaiden itsetuntoa, vähentävän ahdistuneisuutta, nostavan turhautuneisuuden kynnyistä, laajentavan maailmankatsomusta, lisäävän uusia näkökulmia asioiden käsittelyyn, helpottavan itsetutkiskelua, tehostavan omien virheiden tunnistamista ja hyväksymistä ilman syyllistämistä, parantavan päätöksentekokykyä ja kasvattavan motivaatiota muuttaa elämäntapoja (Mabit 2007).

#### **4.8 Vaikutukset aivojen toimintaan**

Eräissä tuoreissa tutkimuksissa seurattiin toiminnallisella magneettikuvantamisella (functional magnetic resonance imaging, fMRI) muutoksia aivoalueiden aktiivisuuksista ennen ayahuascan käyttöä ja sen jälkeen. Aineyhdistelmää saaneilla lisääntyi anteriorisen pihtipoimun (cingulate gyrus) aktiivisuus olennaisen tunnistavassa hermoverkossa (salience network) ja posteriorisen pihtipoimun aktiivisuus valve-lepotilan hermoverkossa (default mode network) väheni. Olennaisen tunnistavan ja valve-lepotilan hermoverkkojen välinen aktiivisuus lisääntyi. Muutokset aivoissa ajoittuivat psykologisiin kokemuksiin, joita mitattiin HRS-kyselyllä, jolloin ayahuascaa saaneilla koehenkilöillä todettiin kasvua oman ruumiin aistimisen muutoksessa, tahtotoiminnassa, ulkomaailman aistimisessa, kognitiossa ja voimakkaiden tunnetilojen ilmenemisessä. Nämä havainnot antavat alustavia todisteita aineyhdistelmän aiheuttamista toiminnallisista muutoksista korkeamman asteen

kognitiivisissa aivoverkoissa, jotka tukevat kehon sisäisen tilan aistimista, sekä affektiivisia ja itseen viittaavia toimintoja ihmisellä. (Pasquini ym. 2020)

Riban ja kollegoiden tutkimuksessa aivoalueiden sähköistä aktiivisuutta mitattiin elektroenkefalografian (EEG) ja matalan resoluution sähkömagneettisen tomografian (low-resolution electromagnetic tomography) avulla. Muutoksia aivojen sähköisessä aktiivisuudessa todettiin ayahuasca käyttäneillä temporo-parieto-okkipitaalisessa liittymäkohdassa, temporomediaalisessa aivokuoressa sekä frontomediaalisilla aivoalueilla. Tulokset viittaavat kyseisillä aivoalueilla sijaitsevien somatosensorisen, auditorisen ja visuaalisen assosiaatioaivokuorien sekä limbisen järjestelmän liittyvän aineyhdistelmän aiheuttamiin psykologisiin vaikutuksiin. (Riba ym. 2004)

Toisessa Riban ja kollegoiden tutkimuksessa eri aivoalueiden verenkiertoa mitattiin ayahuascaan käytön jälkeen yksifotoniemissiotomografiaa (single photon emission computed tomography, SPECT) hyödyntäen. Aineyhdistelmä lisäsi merkittävästi frontaali- ja paralimbisten aivoalueiden aktiivisuutta, mutta ei lisännyt verenkiertoa primaarisella näkö- tai kuuloalueella, kuten oli oletettu tapahtuvan. Hierarkisesti matalien aistikeskuksien sijaan verenkierto lisääntyi korkeamman hierarkian aistikeskuksissa etenkin aivojen etuosissa, joissa prosessoidaan informaatiota. Lisääntyntä veren perfuusiota todettiin molemminpuolisesti anteriorisessa insulassa ja oikean aivopuoliskon anteriorisessa pihtipoimussa ja frontomediaalisessa aivokuoressa, jotka säätelevät somaattista tietoisuutta, tunnetiloja ja emotionaalista kiihottumista. Korostunutta verenkiertoa havaittiin myös vasemmalla amygdalassa ja parahippokampuspoimussa, jotka myös säätelevät emotionaalista kiihottumista. (Riba ym. 2006)

Ayahuasca näyttää vaikuttavan visuaalisen aivokuoren toimintaan. Eräässä tutkimuksessa mitattiin visuaalisen aivokuoren aktiivisuutta fMRI:llä, kun koehenkilöille näytettiin valokuvia ja kun koehenkilöiden silmät olivat kiinni. Aineyhdistelmää saaneilla visuaalinen aivokuori oli yhtä aktiivinen silmät kiinni kuin silmät auki, kun taas kontrolliryhmässä visuaalisen aivokuoren aktiivisuus väheni silmien ollessa kiinni. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ayahuasca aktivoi aivoissa monimutkaisen näkö- ja muistiverkon frontaali-, okkipitaali- ja temporaalialueiden välillä ja lisää näin käyttäjän mielen sisäistä todellisuutta. (de Araujo ym. 2012)

Alonson ja kollegoiden tutkimuksessa mitattiin ayahuascaan vaikutuksen aikana koehenkilöiden aivovärähtelyjen yhteyksien muutoksia laskemalla EEG-mittausten avulla siirtoentropiaa (transfer entropy), joka perustuu informaatioteoriaan ja kertoo suunnatun tiedonsiirron määrästä kahden satunnaisen prosessin välillä. Siirtoentropia-analyysi osoitti, että aivojen frontaalisten alueiden vaikutus signaalin siirrossa sentraalisiin, parietaalisiin ja okkipitaalisiin alueisiin väheni. Sitä vastoin posterioristen alueiden vaikutus frontaalisiin alueisiin kasvoi. Nämä muutoksien voimakkuudet korreloivat HRS-kyselyllä mitattujen subjektiivisten kokemusten voimakkuuksien sekä DMT:n plasmapitoisuuksien kanssa. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ayahuasca aiheuttaa väliaikaisen häiriön hermohierarkioissa vähentämällä aivojen ylhäältä alas kulkevan tiedon ohjausta ja lisäämällä alhaalta ylöspäin tapahtuvaa tiedonsiirtoa, mikä johtaa muutokseen käyttäjän ”sisäisessä vuoropuhelussa” ja maailman kokemuksessa. (Alonso ym. 2015)

## 5. RISKIT JA HAITTAVAIKUTUKSET

Kymmenen vuoden aikana Yhdysvaltojen myrkytyskeskukset raportoivat 538 ayahuascaan liittyvää myrkytystapausta. 206 (38%) tapauksiin liittyi muita ilmoittamattomia aineita. Psykologiset reaktiot olivat yleisimpiä kliinisiä löydöksiä (hallusinaatiot 35%, levottomuus 34%, sekavuus 18%), mutta takykardia (34%) ja hypertensio (16%) olivat myös yleisiä. (Heise & Brooks 2017)

Vuonna 2020 julkaistiin poikkileikkaustutkimus, jossa tutkittiin 614 henkilön ayahuascaan ritualistisen käytön haittavaikutuksia. Yleisimpiä fyysisiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (21%), ripuli (16%) ja oksentelu (12%) ja yleisimpiä psykologisia haittavaikutuksia olivat desorientaatio (15%), rauhattomuus (4%) ja distressi (3%). Haittavaikutuksia todettiin useammin henkilöillä, joilla oli jokin psykiatrinen diagnoosi, yleisimmin masennus tai ahdistuneisuushäiriö. Psykiatristen lääkkeiden käyttö ei lisännyt haittavaikutuksia ayahuasca-rituaaleihin osallistuvilla. (Durante ym. 2020)

Ayahuascaan ja DMT:n tavanomaisen käyttöannoksen aiheuttamat kardiovaskulaariset muutokset verenpaineessa ja syketasossa ovat annos- ja käyttäjäkohtaisia, mutta keskimäärin suhteellisen lieviä. Normaalin fysiologisen stressitilan aiheuttamat kardiovaskulaariset muutokset ovat samaa luokkaa tai suurempia kuin ayahuascaan tai DMT:n aikaansaamat, joten merkittävänä akuuttina kardiovaskulaaritapahtumien riskitekijänä ayahuasca tai DMT:tä ei voida pitää. (Gable 2007)

Ayahuascaan sisältämät harmala-alkaloidit toimivat MAO-A-estäjinä, mikä lisää serotoniinin määrää hermosolujen synapsiväleissä. Serotoniinin liiallinen kertyminen voi aiheuttaa serotoniini syndrooman, johon kuuluvia päätetapahtumia ovat vapina, ripuli, hypertermia, hikoilu, lihaskouristukset sekä pahimmillaan kuolema. Serotoniinin määrää lisäävien lääkkeiden, kuten esimerkiksi MAO-estäjien, TCA-, SSRI-lääkkeiden ja MDMA:n (3,4-metyleenidioksimetamfetamiini) ja ayahuascaan samanaikaista käyttöä ei suositella. (Gable 2007)

2017 julkaistussa kirjallisuuskatsauksessa tutkittiin ayahuascaan ja DMT:n yhteyttä psykoosiin. Vuoteen 2017 mennessä tapauselostuksia, joissa ayahuasca tai DMT on aiheuttanut psykoottisia jaksoja, on vähän ja usein taustalla on ollut historiaa

henkilökohtaisesta tai suvussa ilmenneestä psykoosista, ei-psykoottisesta maniasta tai samanaikaisesta muiden lääkeaineiden käytöstä. Ayahuascan tai DMT:n aiheuttamat psykoosit näyttävät olevan harvinaisia sekä kontrolloidussa että ei kontrolloidussa käyttöympäristössä. (Dos Santos ym. 2017)

Ayahuascan akuuteista vaikutuksista julkaistujen kontrolloitujen tutkimusten joukossa on vain yksi raportti haastavasta psykologisesta kokemuksesta, jossa koehenkilö koki lyhyen, mutta voimakkaan desorientaation ja ahdistuksen tunteen, johon suullinen tuki kuitenkin auttoi nopeasti (Riba ym. 2001). Vuonna 2021 ilmestyneessä tutkimuksessa tutkittiin seitsemää henkilöä, jotka olivat kokeneet akuutteja ja haastavia psykologisia reaktioita aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa käytettiin ayahuascaa. Neljä näistä seitsemästä koehenkilöstä täytti yhden tai useamman psykiatrisen häiriön diagnostiset kriteerit ennen kokeilua. Kuukauden jälkeen sessiosta kahdella näistä henkilöistä ei enää ollut psykiatrisen häiriön oireita, kun taas kahden muun oireet vähenivät huomattavasti. Nämä tulokset säilyivät kuuden kuukauden seurannassa. Puutteellinen käyttöympäristö (heikko ohjaustaito ja seulonta) saattoi vaikuttaa joihinkin haastaviin psykologisiin reaktioihin. Tutkimuksessa ilmoitettujen tapausten perusteella voidaan päätellä, että vaikka on mahdollista, että ayahuasca-seremonioihin osallistuminen voi aiheuttaa akuutteja psykologisia negatiivisia reaktioita, näillä haastavilla kokemuksilla voi olla myös myönteisiä pitkäaikaisia vaikutuksia. (Gómez-Sousa ym. 2021)

Psykedeelisiä aineita, kuten ayahuascaa ja DMT:tä, pidetään turvallisempina kuin kokaiini, opioidit, nikotiini tai alkoholi, sillä niiden väärinkäyttömahdollisuuden riski on pienempi. Nykytutkimuksen valossa kummankaan käyttö ei johda fyysiseen riippuvuuteen tai aiheuta vieroitusoireita. (Gable 2007, Cameron & Olson 2018)

## 6. HYPOTEESEJA TERAPEUTTISISTA TOIMINTAMEKANISMEISTA

### 6.1 Biologiset mekanismit

Tämänhetkisten tutkimusten mukaan psykedeelien, kuten DMT:n pääasiallinen keskushermostoon kohdistuva antidepressiivinen vaikutusmekanismi välittyy niiden agonistisesta vaikutuksesta kortikaalisiin pyramidisoluja aktivoiviin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin. Tämä lisää pyramidisolujen glutamaatin vapautumista, mikä johtaa AMPA-reseptoreiden (alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo) aktivaation kautta BDNF:n vapautumiseen ja TrkB-reseptorin (tyrosiini reseptori kinaasi B) sekä mTOR-kinaasin (seriini-treoniinispesifinen proteiinikinaasi) toiminnan voimistumiseen. Nämä mekanismit lisäävät neuroplastisuutta mediaalisella prefrontaalisella aivokuorella ja anteriorisessa pihtipoimussa sekä aktivoivat neuro-, spino- ja synaptogeneesiä prefrontaalisella aivokuorella. (Marek 2018, Ly ym. 2018)

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu ayahuascan sisältämän harmala-alkaloidin, harmiinin lisäävän hiirillä hippokampuksen BDNF:n tasoja tuottaen antidepressiivisiä vaikutuksia (Liu ym. 2017). On todisteita *in vitro* tutkimuksista, että ayahuascan sisältämät harmala-alkaloidit stimuloivat aikuisten hiirien hermosolujen neurogeneesiä (Morales-García ym. 2017). Harmiinilla on todettu olevan neuroprotektiivisiä vaikutuksia sen antioksidanttisten ominaisuuksien ansiosta rottien prefrontaalisella aivokuorella sekä hippokampuksessa (Réus ym. 2010).

DMT sitoutuu sigma-1-reseptoriin, joka on yhdistetty aikaisemmissa tutkimuksissa depression patofysiologiaan. Sigma-1-reseptorin aktivaatiolla on todettu neuroprotektiivisiä ja antidepressiivisiä vaikutuksia vähentämällä neuronien oksidatiivista stressiä ja lisäämällä BDNF:n vapautumista. (Kourrich ym. 2012, Frecska ym. 2013, Hashimoto 2013)

Myös TAA1- ja 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreilla - joiden agonisti DMT on - saattaa olla rooli masennuksen patofysiologiassa (Revel ym. 2013, Garcia-Garcia ym. 2014). Jyrsijöillä tehdyn tutkimuksen mukaan, TAA1-reseptorin aktivaatiolla näyttää olevan antidepressiivisiä vaikutuksia (Revel ym. 2013).

Keskushermoston inflammatoriset prosessit näyttävät liittyvän läheisesti masennuksen patofysiologiaan (Zhang ym. 2016). DMT:n aikaansaama sigma-1-reseptorin aktivaatio vähentää proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotantoa ja lisää anti-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa ihmisen soluissa, joka saattaa olla yksi mekanismi DMT:n ja muiden psykedeelien antidepressiivisten ominaisuuksien taustalla (Szabo ym. 2014, Zhang ym. 2016).

Ayahuasca vähentää aivoissa posteriorisen pihtipoimun valve-lepotilan hermoverkon toimintaa (Pasquini ym. 2020). Valve-lepotilan hermoverkon vähentynyt aktiivisuus voisi selittää aineyhdistelmän terapeuttisia vaikutuksia, sillä lisääntynyt valve-lepotilan hermoverkon toiminta on yhdistetty jatkuvaan omien ajatusten ja tunteiden läpikäymiseen, mikä on tyypillistä depressiossa (Mohan ym. 2016). Psykedeelien antidepressiiviset vaikutukset manteliumakkeeseen ovat myös merkityksellisiä, koska ne vähentävät sen reagoitua ja tunnistuskykyä negatiivisiin tunteisiin ja parantavat sosiaalista kognitiota (Rocha ym. 2019).

Ayahuasca aiheuttaa väliaikaisen häiriön hermohierarkioissa vähentämällä aivojen ylhäältä alas kulkevan tiedon ohjausta ja lisäämällä alhaalta ylöspäin tapahtuvaa tiedonsiirtoa, mikä johtaa muutokseen henkilön ”sisäisessä vuoropuhelussa” ja maailman kokemuksessa (Alonso ym. 2015). Nämä vaikutukset korreloivat usein ”egon tilapäisen sulamisen” ja mystisten kokemusten kanssa, jotka näyttävät välittävän aineyhdistelmän terapeuttisia vaikutuksia (Dos Santos ym. 2016a).

## **6.2 Psykologiset mekanismit ja psykedeeliavusteinen psykoterapia**

Useiden avointen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että psykedeelikokemuksen voimakkuus ja laatu sekä henkilön persoonallisuuden piirteet, sosiaalinen kognitio, tietoisien läsnäolon omaksumisen (mindfulness) kyvyt sekä mystiset kokemukset ovat eräitä merkittävimmistä psykologisista mekanismeista psykedeelien terapeuttisten vaikutusten takana. Henkilön persoonallisuuden piirteet, kuten kyky kohdistaa ajatuksia yhteen kohteeseen tai toimintoon (absorptio, psykologia) ja kyky ylittää itsensä voivat ennustaa tulevan psykedeelisen kokemuksen laatua ja voimakkuutta. Psykedeelien aikaansaama



mystisten kokemusten voimakkuus taas korreloi positiivisesti elämänlaadun paranemisen, persoonallisuuden kehityksen sekä oireiden vähenemisen kanssa. (Bouso ym. 2018)

Vuonna 2012 julkaistussa pitkittäistutkimuksessa todettiin ayahuascaan lisänsen käyttäjien itsensä hyväksyntää ja vahvistavan psykososiaalisia siteitä verrattuna kontrolliryhmään (Bouso ym. 2012). Lisäksi ayahuasca saattaa myös kasvattaa psykologista notkeutta ja luovuutta (Kuypers ym. 2016). Nämä voivat olla osatekijöitä ayahuascaan terapeuttisten ominaisuuksien taustalla.

Psykedeelejä tutkitaan nykyään psykedeealiavusteisen psykoterapian muodossa. Kyseisessä terapia-asetelmassa terapeutit tapaavat potilaan ennen psykedeealiavusteista terapiaistuntoa ja sen jälkeen sekä ovat läsnä istunnon aikana. Erityistä huomiota kiinnitetään potilaan mielentilan valmisteluun (”set”) ja käyttöympäristöön (”settings”). Valmistelemissa istunnoissa pyritään terapeutin avustuksella kartoittamaan potilaan elämänhistorian ja sairauden aiheuttamien oireiden yhteyttä sekä asettamaan tulevalle sessiolle tavoitteet. Session jälkeen potilaan kanssa tulkitaan psykedeeelikokemuksen aikana syntyneitä ajatuksia, ideoita ja oivalluksia ja pyritään integroimaan niistä mielenterveyttä edistävät ajatusmallit psykoterapian avulla arkielämään. (Reiff ym. 2020, Greenway ym. 2020)

Rakenteeltaan ja vaikutuksiltaan DMT:tä muistuttavalla psilosybiinillä on tehty tuloksiltaan lupaavia alustavia psykedeealiavusteisia psykoterapiatutkimuksia (Ross ym. 2016, Davis ym. 2021). 2016 julkaistussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa psilosybiiniavusteinen psykoterapia osoitti nopeita ja pitkäkestoisia antidepressiivisiä sekä antianksiolyyttisiä vaikutuksia syöpäpotilaille (Ross ym. 2016). Vuonna 2021 julkaistussa tuoreessa tutkimuksessa neljän viikon hoitajakson jälkeen, psilosybiiniavusteisen psykoterapian todettiin olevan kaksi kertaa tehokkaampaa kuin psykoterapia yksin ja neljä kertaa tehokkaampaa kuin pelkän tavanomaisten masennuslääkkeiden käyttö depression hoidossa (Davis ym. 2021). Kuitenkaan samana vuonna ilmestyneessä toisessa tutkimuksessa ei todettu merkitsevää eroa tehossa psilosybiinin ja essitalopraamin välillä masennuksen hoidossa (Carhart-Harris ym. 2021).

Psykoterapian ja antidepressanttien (SSRI) yhtäaikainen käyttö on todettu tehokkaammaksi kuin kummankaan hoitomuodon käyttö yksin masennuksen hoidossa (Choi & Kim 2016,

Greenway ym. 2020). Antidepressanttien, psykedeelien sekä myös psykoterapian tiedetään lisäävän neuroplastisuutta aivoissa (Choi & Kim 2016, Ly ym. 2018, Greenway ym. 2020). Näiden kyseisten hoitomuotojen oletetaan omaavan synergistisiä vaikutuksia keskenään depression hoidossa (Greenway ym. 2020). Pääasiassa antidepressanttien ja psykedeelien aikaansaama lisääntynyt hermosolujen muovautuvuus ei näytä itsessään olevan hyödyllinen tai haitallinen ilmiö, mutta lisää hoidonaikaista ympäristön merkitystä, johon psykoterapialla voidaan vaikuttaa (Branchi 2011, Choi & Kim 2016). Onkin ehdotettu, että perinteiset masennuslääkkeet ja erityisesti psykedeelit voivat parantaa psykoterapian tehokkuutta neurokemiallisten muutosten ja lisääntyneen ympäristöherkkyyden kautta (Greenway ym. 2020).

Psykedeeliavusteisen psykoterapian tehon oletetaan muodostuvan lääkkeen, potilaan mielentilan valmistelun ("set"), käyttöympäristön ("settings") sekä terapeutin läsnäolon yhteisvaikutuksesta (Reiff ym. 2020, Greenway ym. 2020). Näiden hyvin organisoitujen valmistelujen uskotaan vähentävän psykologisia haittavaikutuksia raskaiden psykologisten kokemusten ilmaantuessa. (Reiff ym. 2020, Greenway ym. 2020). Tuskallisten kokemusten läpikäyminen sekä mystiset kokemukset taas näyttävät olevan tärkeä osa terapeutista prosessia (Reiff ym. 2020, Bouso ym. 2018). Vielä on kuitenkin epäselvää, edistävätkö psykedeeliavusteisessa psykoterapiassa terapeutista muutosta itse psykedeeli, psykoterapiakokemus vai niiden yhteisvaikutus (Reiff ym. 2020).

## 7. KLIINISET TUTKIMUKSET

Vuosina 2015 ja 2016 julkaistuissa kahdessa avoimessa tutkimuksessa (open-label study) tutkittiin ayahuascan antidepressiivisiä vaikutuksia masennuksen hoidossa. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 17 potilasta, jotka sairastivat uusiutuvaa vaikea-asteista hoitoresistenttiä masennusta (TRD, treatment-resistant depression). Osallistuneilla potilailla ei ollut muita sairauksia, eikä historiaa muista mielenterveysongelmista, laittomien aineiden tai ayahuascan käytöstä. (Sanches ym. 2016, Osório ym. 2015)

Kokeeseen osallistuville henkilöille annettiin tietoa ayahuascan vaikutuksista, mutta muita valmisteluja tai psykologisia väliintuloja ei tehty ennen kokeilua tai sen aikana. Sessiossa koehenkilöt saivat yhden annoksen (0,8 mg/kg DMT) aineyhdistelmää hiljaisessa huoneessa lepotuoleissa istuessaan. Masennuksen ja ahdistuneisuuden astetta arvioitiin HAM-D-, MADRS- (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) ja BPRS-kyselyä (Brief Psychiatric Rating Scale) käyttäen ennen sessiota, session aikana sekä yhden, seitsemän, 14 ja 21 päivän jälkeen annostelusta. (Sanches ym. 2016, Osório ym. 2015)

Tutkimuksissa ayahuascan todettiin vähentävän merkittävästi masennuksen ja ahdistuneisuuden vaikeusastetta ayahuascakokemuksen aikana, ensimmäisen ja 21 päivän jälkeen annostelusta (Sanches ym. 2016, Osório ym. 2015). 21 päivän kuluttua annostelusta potilaiden HAM-D-kyselyn keskimääräiset yhteispisteet osoittivat depression vaikeusasteen laskeneen lähtötason keskivaikeasta masennuksesta lievän masennuksen asteelle (Sanches ym. 2016). Molempien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että aineyhdistelmällä on nopeita anksiolyyttisiä ja antidepressiivisiä vaikutuksia masennuspotilailla (Sanches ym. 2016, Osório ym. 2015).

Vuonna 2018 julkaistussa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin ayahuascan antidepressiivisiä vaikutuksia hoitoresistenttiin masennukseen. Tutkimuksessa oli mukana 29 koehenkilöä, jotka sairastivat yksisuuntaista vaikea-asteista hoitoresistenttiä masennusta. DSM-IV-kyselyä (Structured Clinical Interview for Axis I) käytettiin masennuksen diagnosoimiseen ja hoitoresistentin masennuksen kriteerit täyttyivät tässä tutkimuksessa, jos hoitovaste oli ollut aiemmin riittämätön vähintään kahteen masennuslääkkeeseen eri lääkeluokista. (Palhano-Fontes ym. 2019)

Tutkimukseen osallistuneiden poissulkukriteereinä olivat: aiempi kokemus ayahuascasta, nykyinen diagnosoitu sairaus, joka perustuu historiaan, raskaus, nykyinen tai aikaisempi neurologinen häiriö, suvussa tai aiemmin sairastettu skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, mania tai hypomania, kiellettyjen aineiden väärinkäyttöhistoria ja itsemurhariski. (Palhano-Fontes ym. 2019)

Koehenkilöt saivat yhden annoksen joko ayahuascaa (0.36 mg/kg DMT) tai lumelääkettä, joka mukaili rohdoksen ulkonäköä ja fysiologisia vaikutuksia. Tutkimuksessa potilaat saivat perehdytystä ja neuvoja session kulusta ja erityistä huomiota kiinnitettiin myös aineyhdistelmän käyttöympäristöön, sillä sessio pidettiin hiljaisessa ja viihtyisässä olohuonetta mukailevassa ympäristössä, jossa vähintään kaksi tutkijaa oli antamassa psykologista tukea tarvittaessa. (Palhano-Fontes ym. 2019)

Depression vaikeusastetta määritettiin MADRS-kyselyllä ennen annostelua ja yhden, kahden ja seitsemän päivän päästä lääkkeen annostelusta. HAM-D-kysely tehtiin vain ennen annostelua ja seitsemän päivän päästä annostelusta. (Palhano-Fontes ym. 2019)

Ayahuascalla todettiin tilastollisesti merkittäviä ja nopeita antidepressiivisiä vaikutuksia masennuksen hoidossa. HAM-D-kyselyllä mitattuna potilaiden depression vaikeusaste laski merkittävästi ( $p = 0,019$ ) kontrolliryhmään verrattuna. Myös MADRS-kyselyllä mitattuna masennuksen vaikeusaste laski merkittävästi ensimmäisen ( $p = 0,04$ ), toisen ( $p = 0,04$ ) ja seitsemännen päivän ( $p = 0,0001$ ) kohdalla verrattuna plaseboon. Hoidon vaste oli suuri molemmissa ryhmissä yhden ja kahden päivän jälkeen annostelusta, mutta seitsemännen päivän kohdalla ayahuasca-ryhmän hoidon vaste oli merkittävästi suurempi kuin plaseboryhmän (64% v. 27%,  $p = 0,04$ , NNT = 2,66). Remissioaste ayahuasca- ja plaseboryhmän välillä osoitti suuntausta kohti merkitsevyyttä seitsemännen päivän kohdalla (36% v. 7%,  $p = 0,054$ , NTT = 3,44). (Palhano-Fontes ym. 2019)

Avoimessa vuonna 2020 julkaistussa havainnointitutkimuksessa, tutkittiin ayahuasca- ja psykoterapian yhteisvaikutusta depression ja ahdistuneisuuteen riippuvuushoito-ohjelman aikana. Tutkimukseen osallistui 31 potilasta, joiden masennuksen ja ahdistuneisuushäiriön vaikeusastetta arvioitiin ennen hoitoa ja hoidon jälkeen BAI- (Beck Anxiety Inventory) ja BDI-kyselyllä (Beck Depression Inventory). (Giovannetti ym. 2020)

Tutkimuksessa todettiin ayahuascan ja psykoterapian vähentävän merkittävästi potilaiden depression ja ahdistuneisuushäirön vaikeusastetta. Ennen hoitoa potilaista 38% sairasti keskivaikeaa tai vaikeaa masennusta ja 61% kärsi keskivaikeasta tai vaikeasta ahdistuneisuushäiriöstä. Hoidon jälkeen 87% potilaista sairasti lievää tai minimaalista masennusta ja 81% koki enää lieviä tai minimaalisia ahdistuneisuushäiriön oireita. (Giovannetti ym. 2020)

Vuonna 2020 julkaistussa tutkimuksessa, joka oli osa 2018 julkaistua tutkimusta (*Palhano-Fontes ym. 2019*), tutkittiin ayahuascan vaikutuksia veren inflammatoristen biomarkkereiden C-reaktiivinen proteiiniin (CRP) ja IL-6:n pitoisuuksiin ja niiden korrelaatioon seerumin kortisolin ja BDNF:n pitoisuuksien kanssa. Tutkimukseen osallistui 28 depressiopotilasta ja 45 tervettä kontrollia. Verinäytteet otettiin ennen aineyhdistelmän annostelua ja 48 tuntia annostelun jälkeen. (Galvão-Coelho ym. 2020)

Tutkimuksessa todettiin, että ennen hoitoa depressiopotilaiden veren CRP:n pitoisuudet olivat korkeammat kuin terveillä kontrolleilla ja CRP:n ja seerumin kortisolitasojen välillä havaittiin merkittävä negatiivinen korrelaatio. Tutkimuksessa ayahuascaa saaneilla havaittiin merkittävä veren CRP-tason lasku depressiota sairastaneilla, että terveillä kontrolliryhmäläisillä, mutta ei lumelääkettä saaneilla. Potilailla, joita hoidettiin aineyhdistelmällä, todettiin hoidon jälkeen korrelaatio matalien veren CRP-tasojen sekä matalampien depressiota mittaavien kyselypisteiden (MADRS) välillä. Mitään merkittävää tulosta IL6: n ja BDNF:n suhteen ei tutkimuksessa löytynyt. (Galvão-Coelho ym. 2020)

Vuonna 2021 julkaistussa tutkimuksessa, joka käytti samaa tutkimusaineistoa kuin *Sanches ym. 2016*, tutkittiin ayahuascan vaikutusta depressiopotilaiden itsemurha-alttiuteen. Tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkittävää itsemurha-alttiuden vaikeusasteen laskua kokeilun aikana sekä 21 päivää annostelusta MADRS-SI-kyselyllä (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale Suicidality Item) tarkasteltuna. (Zeifman ym. 2021)

Vuonna 2021 julkaistussa kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin ayahuascan ja sen käyttöympäristön vaikutusta mielenterveyteen. Tutkimus oli suunniteltu arvioimaan sitä, ovatko mielenterveyden muutokset aineyhdistelmän vai käyttöympäristön aikaansaamia. (Uthaug ym. 2021)

Tutkimukseen osallistui 30 koehenkilöä, jotka saivat tutkimukseen valitun uskonnollisen järjestön järjestämän ayahuascaseremonian aikana annoksen joko aineyhdistelmää tai lumelääkettä. Koehenkilöt täyttivät 30 minuutin kyselyn ennen seremoniaa ja seuraavan päivän aamulla seremonian jälkeen. (Uthaug ym. 2021)

Seremonian jälkeisiä muutoksia mielenterveydessä havaittiin erityisesti masennuksen, ahdistuneisuuden ja stressin kohdalla DASS-21- ja BSI-18-kyselyissä (Brief Symptom Inventory 18). Lähtötasoon verrattuna subjektiivisesti koetut masennuksen, ahdistuneisuuden ja stressin oireet vähenivät sekä ayahuasca- että plaseboryhmässä. (Uthaug ym. 2021)

Havainnot viittaavat siihen, että ayahuasca-seremonioiden osallistujien mielenterveyden parantuminen voi johtua ei-farmakologisista tekijöistä, jotka muodostavat lumelääkevästean, mutta myös farmakologisista tekijöistä, jotka liittyvät aineyhdistelmän käyttöön. Nämä havainnot korostavat lumelääkekontrolloitujen mallien merkitystä psykedeelisessä tutkimuksessa ja tarvetta tutkia edelleen ei-farmakologisten tekijöiden, kuten käyttöympäristön ja käyttöön valmistautumisen (”set and settings”) vaikutusta psykedeeliseen kokemukseen. (Uthaug ym. 2021)

Taulukko 1. Yhteenveto ayahuascan kliinisistä vaikutuksista masennukseen.

Viite	Tutkimuksen muoto	Tärkeimmät tulokset
Osório ym. 2015 & Sanches ym. 2016	Avoin (open-label) tutkimus 6 + 11 potilasta, joilla TRD 2,2 ml/kg ayahuascaa oraalisesti (0,8 mg/ml DMT)	Merkittävät lasku HAM-D-, MADRS- ja BPRS-pisteissä yhden, seitsemän ja 21 päivän seurannassa ( $p < 0,05$ )
Palhano-Fontes ym. 2019	Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus 29 potilasta, joilla TRD 1 ml/kg ayahuascaa oraalisesti (0,36 mg/ml DMT)	Merkittävä lasku MADRS-pisteissä yhden, kahden ja seitsemän päivän seurannassa ja HAM-D-pisteissä seitsemän päivän seurannassa ( $p < 0,05$ )

Giovannetti ym. 2020	Avoim havainnointitutkimus 31 potilasta, joilla päihderiippuvuus Ayahuasca + psykoterapia	Merkittävä lasku BDI-pisteissä hoitojakson (keskimäärin 6,5 kuukautta) jälkeen ( $p < 0,05$ )
Galvão-Coelho ym. 2020	Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus 28 potilasta, joilla TRD (+ 45 tervettä kontrollia) 1 ml/kg ayahuasca oraalisesti (0,36 mg/ml DMT)	Sekä terveillä kontrolleilla että masennuspotilailla ayahuasca laski merkittävästi veren CRP- tasoja samalla kun MADRS- pisteet vähenivät 48 tunnin jälkeen annostelusta. ( $p < 0,05$ )
Zeifman ym. 2021	Avoim (open-label) tutkimus 15 potilasta, joilla TRD 2,2 ml/kg ayahuasca oraalisesti (0,8 mg/ml DMT)	Merkittävä itsemurha-alttiuden vaikeusasteen lasku akuutisti sekä 21 päivää annostelusta MADRS-SI-kyselyllä mitattuna. ( $p < 0,05$ )
Uthaug ym. 2021	Kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu tutkimus 30 koehenkilöä 0,55 g ayahuasca oraalisesti (3,6 mg/g DMT)	Ei eroa DASS-21-pisteissä yhden päivän jälkeen annostelusta ayahuasca- ja plaseboryhmän välillä.

*TRD, treatment-resistant depression; DMT, N,N-Dimetyylitryptamiini; HAM-D, Hamilton Depression Rating scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CRP, C-reaktiivinen proteiini; MADRS-SI, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale Suicidality Item; DASS-21, Depression, Anxiety, and Stress Scale 21.*

## 8. POHDINTA

Maailman yleisimpänä yksittäisenä mielenterveyshäiriönä, masennus kuuluu merkittävimpiin sairaana elettyjen elinvuosien aiheuttajiin tuottaen suuria kuluja globaalille kansantaloudelle. 10-30% potilaista sairastaa taudin hoitoresistenttiä muotoa, johon nykyiset hoidot eivät tehoa ja hoitovasteen saavuttamiseksi taudin muissa muodoissa kestää psykoterapialla sekä lääkehoidolla useita viikkoja. Uusien mahdollisesti tehokkaampien hoitomuotojen, kuten psykedeelien tutkiminen depression hoidossa on siis perusteltua.

Ayahuascan terapeuttisista ominaisuuksista psykiatristen sairauksien hoidossa on tehty prekliinisiä, havainnoivia ja alustavia kliinisiä tutkimuksia, jotka ovat olleet tuloksiltaan lupaavia, mutta suuremman kokoluokan satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia tarvitaan varmentamaan jo tehtyjen alustavien tutkimusten tulokset. Lisäksi kasvanut tietoisuus huumausaineeksi luokitelluista ayahuascasta ja DMT:stä sekä nouseva trendi niiden käytön yleisyydessä, ovat jo itsessään merkittävä syy tutkia näiden aineiden vaikutuksia ihmiseen.

Ayahuascan sisältämät harmala-alkaloidit mahdollistavat oraalisesti nautitun DMT:n psykedeeliset vaikutukset keskushermostossa. Psykoaktiivisena rohdoksena ayahuasca eroaa puhtaasta DMT:stä siinä, että DMT:n psykoaktiivisten vaikutusten lisäksi vaikutuksia muodostaa harmala-alkaloidien indusoima serotoniinipitoisuuksien kasvu elimistössä. Koska DMT muistuttaa molekyyllirakenteeltaan serotoniinia, melatoniinia sekä muita psykedeelejä ja on lisäksi endogeeninen yhdiste ihmisessä, ansaitsee se erityisen aseman tulevissa psykedeelejä koskevissa tutkimuksissa.

DMT inhaloituna tai suonensisäisesti annosteltuna on psykoaktiivisten vaikutusten keston osalta poikkeuksellisen lyhyt verrattuna muihin psykedeeleihin. Psykoaktiivisten vaikutusten kesto DMT:llä on 30 minuuttia, ayahuascalla neljä tuntia, psilotsybiinillä kuusi tuntia ja LSD:llä kymmenen tuntia. Mahdolliset DMT:n hyödyntämiseen liittyvät tulevaisuuden hoidot olisivat ajankäytöllisesti tehokkaampia verrattuna muihin psykedeeleihin. Tällä hetkellä Iso-Britanniassa tutkitaan DMT:n ja psykoterapian yhteisvaikutuksen tehoa vaikea-asteisen depression hoidossa. Tutkimuksessa tulee olemaan myös nykyisiä tutkimuksia pidempi seuranta-aika, vähintään kuusi kuukautta, mikä antaa tietoa hoitovasteen keston pituudesta.



DMT:n ja muiden klassisten psykedeelien tiedetään toimivan 5-HT-reseptoreiden agonisteina, mutta 5-HT<sub>2A</sub>:n uskotaan olevan päävastuussa vaikutuksista. 5-HT<sub>2A</sub>-reseptori ekspressoituu dominoivasti aivoalueilla, joissa säädelään kognitiivisia prosesseja, tunteita, itsetutkiskelua ja itsetietoisuutta. 5-HT-, TAA1- ja sigma-1-reseptorien sekä muiden reseptorien kautta syntyvien vaikutusten osuudet DMT:n kokonaisvaikutuksista, sekä ayahuascasta puhuttaessa myös harmala-alkaloidien tuomat vaikutukset luovat tulevaisuuden neurofarmakologisille tutkimuksille vielä paljon selvitettävää. Kuitenkin eri psykedeelien farmakodynamiikkaa ja neurofarmakologiaa koskevat nykyiset ja tulevat tutkimukset tukevat osin toisiaan, sillä suuri osa serotonergisten hallusinogeenien vaikutuksista välittyy 5HT-2A-reseptorin kautta. Tarkasteltaessa ayahuascan makroskooppisia vaikutuksia ovat aivokuvantamistutkimukset osoittaneet, että ayahuasca muovaa aivojen normaalia toimintaa hetkellisesti, jolloin muutoksia havaitaan aistitoiminnoissa, tunteiden käsittelyssä sekä somaattisessa tietoisuudessa, johtaen erilaiseen henkilön sisäiseen vuoropuheluun ja maailmankokemukseen.

Ayahuasca ja DMT vaikuttavat olevan toksikologisilta ominaisuuksiltaan suhteellisen turvallisia. Yli 20 kertaa tavanomaista ayahuasca-annosta suurempi arvioitu akuuttiin kuolemaan johtava annos on käytännössä mahdotonta nauttia kerralla, ottaen huomioon normaalit fysiologiset sekä ayahuascan indusoimat oksentamiseen liittyvät refleksit. On kuitenkin mahdollista, että akuuttiin kuolemaan johtava annos on ayahuascan kohdalla pienempi, sillä nykyiset karkeat arviot ovat ekstrapoloitu jyrksijöillä tehdyistä tutkimuksista. Ayahuascan yleisistä fysiologisista vaikutuksista pahoinvointi, oksentaminen ja ripulointi sekä psykologisista haittavaikutuksista desorientaatio sekä rauhattomuus saattaisivat vaikuttaa tulevaisuudessa potilaiden hoitomyöntyvyyteen negatiivisesti. Kirjallisuudessa eniten esiin noussut ja merkittävin ayahuascan riskitekijä on serotoniinisyndrooma, joten serotoniinin määrää lisäävien lääkkeiden yhtäaikaista käyttöä ei suositella. Ilmenevien fysiologisten sekä psykologisten haittavaikutusten takia on perusteltua käyttää ayahuascaa tai DMT:tä valvotussa ympäristössä, jolloin epäsuotuisiin vaikutuksiin voidaan puuttua ajoissa minimoiden mahdolliset pitkäaikaiset haitat.

Harmala-alkaloidien on todettu prekliinisissä tutkimuksissa olevan neuroprotektiivisia, neurogeneesiä lisääviä sekä lisääntyneen BDNF:n tuoton kautta antidepressiivisiä yhdisteitä. Tulevat tutkimukset osoittavat ilmenevätkö nämä ominaisuudet myös ihmisessä ja kuinka

suuren osan harmala-alkaloidit muodostavat ayahuascan antidepressiivisistä ominaisuuksista.

DMT lisää hermosolujen BDNF:n tuottoa 5-HT<sub>2A</sub>- ja sigma-1-reseptorin välityksellä, mikä selittää sen antidepressiivisiä vaikutuksia, sillä BDNF:n alentunut taso ja sitä kautta vähentynyt aivojen plastisuus on yhdistetty vahvasti masennuksen patofysiologiaan. Myös TAA1- ja 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreilla saattaa olla rooli DMT:n antidepressiivisten ominaisuuksien taustalla. Keskushermoston tulehduksellisten prosessien ajatellaan liittyvän depression kehittymiseen. Sigma-1-reseptorin aktivaatio lisää hermosolujen oksidatiivisen stressin sietoa ja vähentää proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotantoa ja lisää anti-inflammatoristen sytokiinien synteesiä. DMT:n neuroprotektiiviset ja keskushermoston inflammaatiota sammuttavat ominaisuudet voivat osin selittää sen terapeuttisia ominaisuuksia masennuksen hoidossa.

DMT sekä harmala-alkaloidit nostavat keskushermoston serotoniinitasoa hetkellisesti. Monoamiiniteorian mukaan serotoniinitason nousulla on antidepressiivinen vaikutus, mutta samalla mekanismilla toimivilla masennuslääkkeillä, kuten moklobemidilla sekä SSRI-lääkkeillä vaikutukset edellyttävät viikkojen tai kuukausien päivittäistä käyttöä, eli serotoniinitasojen pidempiaikaista korkeampaa tasoa. Sen sijaan psykedeelien, kuten DMT:n ja mahdollisesti myös harmala-alkaloidien BDNF:n välittämä antidepressiivinen välitön vaikutus, mikä todetaan myös ketamiinilla, voi selittää ayahuascan sekä DMT:n akuutteja terapeuttisia vaikutuksia masennuksen hoidossa.

Ayahuasca- ja DMT-kokemukset voivat olla psykologisesti raskaita, mutta näillä haastavilla kokemuksilla on usein myönteisiä pitkäaikaisvaikutuksia mielenterveyteen. Tämän hetken tutkimusten valossa ayahuascan pitkäaikaiset psykologiset vaikutukset näyttävät olevan enemmän mielenterveyttä edistäviä kuin heikentäviä. Jotta psykedeelisestä kokemuksesta saataisiin maksimaalinen terapeuttinen hyöty irti, tulisi kiinnittää erityistä huomiota käyttöannokseen, potilaan mielentilaan ("set") ja käyttöympäristön valmisteluihin ("settings"). Kaikki nämä tekijät näyttävät vaikuttavan tutkimuksien mukaan koettavaan psykedeelikokemukseen ja sitä kautta saatavaan terapeuttisen hyödyn määrään.

Ayahuasca-avusteisesta psykoterapiasta on julkaistu ainoastaan yksi avoin havainnointitutkimus, mutta tällä hetkellä Iso-Britanniassa tehdään DMT-avusteisesta

psykoterapiasta tutkimusta masennuksen hoidossa. DMT:tä muistuttavasta psykedeelistä, psilosybiinistä on saatu lupaavia alustavia tuloksia psykedeeliavusteisen psykoterapian antidepressiivisistä vaikutuksista. Suuremmassa osassa maailmaa, kuten ei myöskään Suomessa ole vielä saatavilla psykedeeliavusteista psykoterapiaa psykiatristen sairauksien hoitoon. Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration, FDA) on antanut *breakthrough therapy*-luokituksen psilosybiiniterapialle masennuksen hoitoon vuonna 2020, mikä mahdollistaa nopeamman tutkimus- ja markkinalupakäsittelyn (Reiff ym. 2020). Ennen kuin etenkin tietylle potilasryhmälle potentiaaliset psykedeeliavusteiset psykoterapiat voisivat olla osa hoitovalikoimaa masennuksen hoidossa, on niiden teho ja turvallisuus osoitettava laajemmissa kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisiä tutkimuksia ayahuascan käytöstä masennuksen hoidossa on vähän, mutta ainuttakaan kliinistä julkaistua tutkimusta ei löytynyt puhtaan DMT:n käytöstä depression hoidossa. Suurin osa tutkimuksista eivät ole olleet plasebo-kontrolloituja ja kaikissa tutkimuksissa otoskoot ovat olleet pieniä. Julkaistujen tutkimusten tulokset ovat olleet kuitenkin lupaavia, sillä ayahuascalla näyttää olevan nopea ja merkittävä vaste vaikeasteisen hoitoresistentin masennuksen ja myös ahdistuneisuushäiriön oireisiin. Nykyisten kliinisten tutkimusten seuranta-ajat ovat olleet lyhyitä, joten ayahuascan pitkäaikaiset terapeutiset ominaisuudet ovat vielä selvittämättä. Suuressa osassa tutkimuksia oli tiukat poissulkukriteerit etenkin mielenterveyshäiriöiden suhteen, joten tulevaisuuden suuremman koon ja väljempien poissulkukriteerien tutkimukset näyttävät altistaako ayahuasca joidenkin mielenterveyshäiriöiden, kuten psykoosin puhkeamiselle. Aineyhdistelmän on todettu myös aiheuttavan haittavaikutuksia enemmän henkilöllä, joilla on aikaisempi psykiatrinen diagnoosi ja pienellä osalla on todettu depression sekä ahdistuneisuushäiriöiden oireiden pahentuvan ayahuascan käytöstä. Tulevaisuuden tutkimusten yhtenä tehtävänä on varmentaa nämä tulokset ja selvitettävä mahdolliset mekanismit kyseiselle ilmiölle. Ayahuascaan liittyvän lumevasteen sekä muiden ei-farmakologisten tekijöiden, kuten käyttöympäristön ja käyttöön valmistautumisen (”set and settings”) osuutta antidepressiivisten vaikutusten taustalla tulee tutkia etenkin kyseisen aineyhdistelmän kohdalla, sillä sen käyttötapa on yhdistetty seremonialliseen ja ritualistiseen käyttöön kautta historian.

Tähänastisissa ayahuascatutkimuksissa tutkimusaineena on käytetty aineyhdistelmän juotavaa rohdosvalmistetta tai kylmäkuivattuja rohdoskapseleja. Lääketutkimuksen kannalta voi olla tarpeellista standardoida tutkimusaine pelkäksi synteettiseksi DMT:ksi tai yhdistää

se standardimääriin MAO-A-inhibiittoria, kuten harmiinia tai moklobemidia pidemmän vaikutusajan mahdollistamiseksi.

Masennus itsessään ja etenkin sen hoitoresistentti muoto on edelleen suuri haaste lääketieteessä, joten uusille tehokkaammille hoitomuodoille on tarvetta. Ayahuasca ja DMT:n hyödyntäminen masennuksen hoidossa vaikuttavat lupaavilta hoitomuodoilta, mutta lisää tutkimusta tarvitaan vielä niiden toimintamekanismeista, tehosta ja turvallisuudesta. Jos tulevat tutkimukset pysyvät samassa linjassa alustavien tutkimusten tulosten kanssa, olisi ayahuasca käytöllä potentiaalia ainakin tietyille potilasryhmille masennuksen hoidossa, kuten hoitoresistenteille tapauksille, jotka kärsivät samanaikaisesta ahdistuneisuushäiriöstä.

## 9. LÄHDELUETTELO

- Al-Harbi KS (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence* 6: 369-388.
- Alonso JF, Romero S, Mañanas MÀ & Riba J (2015). Serotonergic psychedelics temporarily modify information transfer in humans. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(8): pyv039. doi: 10.1093/ijnp/pyv039.
- Barbosa PC, Cazorla IM, Giglio JS & Strassman R (2009). A six-month prospective evaluation of personality traits, psychiatric symptoms and quality of life in ayahuasca-naïve subjects. *Journal of Psychoactive Drugs* 41(3): 205-212.
- Barker SA (2018). N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience* 12: 536.
- Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM ym. (2017). A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 37(1): 120-128.
- Branchi I (2011). The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 36(3): 339-351.
- Bouso JC, Dos Santos RG, Alcázar-Córcoles MÁ & Hallak JEC (2018). Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87: 118-132.
- Bouso JC, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Ribeiro Barbosa PC ym. (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PloS One* 7(8): e42421.
- Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ & Madureira-Carvalho Á (2020). Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 13(11): 334. doi: 10.3390/ph13110334.
- Bruffaerts R, Vilagut G, Demyttenaere K, Alonso J, Alhamzawi A, Andrade LH ym. (2012). Role of common mental and physical disorders in partial disability around the world. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 200(6): 454-461.
- Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE ym. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology* 65(3): 243-256.
- Cameron LP & Olson DE (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chemical Neuroscience* 9(10): 2344-2357.
- Carbonaro TM & Gatch MB (2016). Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin* 126(Pt 1): 74-88.

- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R ym. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine* 384(15): 1402-1411.
- Chaudhury D, Liu H & Han MH (2015). Neuronal correlates of depression. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS* 72(24): 4825-4848.
- Choi KY & Kim YK (2016). Plasticity-augmented psychotherapy for refractory depressive and anxiety disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 70: 134-147.
- Colaço CS, Alves SS, Nolli LM, Pinheiro WO, de Oliveira, D. G. R., Santos BWL ym. (2020). Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metabolic Brain Disease* 35(5): 739-751.
- Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW ym. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 78(5): 481-489.
- Depressio: Käypä hoito -suositus (2021). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (päivitetty 11.3.2021). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 1.11.2021.
- de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP ym. (2012). Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Human Brain Mapping* 33(11): 2550-2560.
- Disner SG, Beevers CG, Haigh EA & Beck AT (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews.Neuroscience* 12(8): 467-477.
- Dos Santos RG & Hallak JEC (2021). Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy & Behavior : E&B* 121(Pt B): 106300.
- Dos Santos RG, Bouso JC & Hallak JEC (2017). Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 7(4): 141-157.
- Dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC & Hallak JE (2016a). The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 30(12): 1230-1247.
- Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS & Hallak JEC (2016b). Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies: Hallucinogens and neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 71: 715-728.
- Dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, Nomdedéu JF ym. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology* 219(4): 1039-1053.
- Dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Nomdedéu JF, Rodríguez-Espinosa J, McIlhenny EH ym. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a

- comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31(6): 717-726.
- Durante Í, Dos Santos RG, Bouso JC & Hallak JE (2020). Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*.
- Dyck E (2005). Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Canadian Journal of Psychiatry.Revue Canadienne De Psychiatrie* 50(7): 381-388.
- Finlex: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen päätös lääkeluettelosta 415/2019 (2019). <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2019/20190415>. Luettu 1.11.2021.
- Finlex: Valtioneuvoston asetus huumausaineina pidettävistä aineista, valmisteista ja kasveista 763/2020 (2020). <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2020/20200763>. Luettu 1.11.2021.
- Frecska E, Szabo A, Winkelman MJ, Luna LE & McKenna DJ (2013). A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)* 120(9): 1295-1303.
- Gable RS (2007). Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction (Abingdon, England)* 102(1): 24-34.
- Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão, A. C., de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Campos Braga I, Lobão Soares B ym. (2020). Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 34(10): 1125-1133.
- Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A & Leonardo ED (2014). 5-HT(1A) 5-HT1A receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology* 231(4): 623-636.
- Garcia-Romeu A, Kersgaard B & Addy PH (2016). Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 24(4): 229-268.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)* 388(10053): 1603-1658.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* 392(10159): 1789-1858.
- Giovannetti C, Garcia Arce S, Rush B & Mendive F (2020). Pilot Evaluation of a Residential Drug Addiction Treatment Combining Traditional Amazonian Medicine, Ayahuasca and Psychotherapy on Depression and Anxiety. *Journal of Psychoactive Drugs* 52(5): 472-481.
- Greenway KT, Garel N, Jerome L & Feduccia AA (2020). Integrating psychotherapy and psychopharmacology: psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 13(6): 655-670.

- Gómez-Sousa M, Jiménez-Garrido DF, Ona G, Dos Santos RG, Hallak JEC, Alcázar-Córcoles MÁ ym. (2021). Acute Psychological Adverse Reactions in First-Time Ritual Ayahuasca Users: A Prospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 41(2): 163-171.
- Halpern JH (2004). Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Pharmacology & Therapeutics* 102(2): 131-138.
- Hashimoto K (2013). Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Progress in Neurobiology* 100: 15-29.
- Heise CW & Brooks DE (2017). Ayahuasca Exposure: Descriptive Analysis of Calls to US Poison Control Centers from 2005 to 2015. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology* 13(3): 245-248.
- Isometsä, E (2019). (a) Depressiiviset häiriöt. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Isometsä, E (2019). (b) Masennustilojen kliininen kuva. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Isometsä, E (2019). (c) Masennukset etiologia ja patofysiologia. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim.
- Jiménez-Garrido DF, Gómez-Sousa M, Ona G, Dos Santos RG, Hallak JEC, Alcázar-Córcoles MÁ ym. (2020). Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Scientific Reports* 10(1): 4075-x.
- Kjellgren A, Eriksson A & Norlander T (2009). Experiences of encounters with ayahuasca-"the vine of the soul". *Journal of Psychoactive Drugs* 41(4): 309-315.
- Komulainen J, Lehtonen J, Mäkelä M (2012). *Psykiatrian luokituskäsikirja*. Tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit. Luokitukset, termistöt ja tilasto-ohjeet 1/2012. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Tampere.
- Kourrich S, Su TP, Fujimoto M & Bonci A (2012). The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends in Neurosciences* 35(12): 762-771.
- Kuypers KP, Riba J, de la Fuente Revenga, M., Barker S, Theunissen EL & Ramaekers JG (2016). Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology* 233(18): 3395-3403.
- Kyzaar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE & Kalueff AV (2017). Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends in Pharmacological Sciences* 38(11): 992-1005.
- Liu F, Wu J, Gong Y, Wang P, Zhu L, Tong L ym. (2017). Harmine produces antidepressant-like effects via restoration of astrocytic functions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 79(Pt B): 258-267.
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC ym. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports* 23(11): 3170-3182.



- Mabit J. *Ayahuasca in the treatment of addictions* (2007). Teoksessa: Winkelman MJ, Roberts TB. *Psychedelic medicine: New evidence for hallucinogenic substances as treatments*. Praeger Publishers, Westport.v
- Marek GJ (2018). Interactions of Hallucinogens with the Glutamatergic System: Permissive Network Effects Mediated Through Cortical Layer V Pyramidal Neurons. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 36: 107-135.
- Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, Pirkola S, Peña S, Saarni S ym. (2015). Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up--results from the Finnish Health 2011 Survey. *Journal of Affective Disorders* 173: 73-80.
- McKenna DJ (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics* 102(2): 111-129.
- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM ym. (2007). Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Archives of General Psychiatry* 64(6): 651-660.
- Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ ym. (2016). The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 89(1): 49-57.
- Morales-García JA, de la Fuente Revenga, M., Alonso-Gil S, Rodríguez-Franco MI, Feilding A, Perez-Castillo A ym. (2017). The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Scientific Reports* 7(1): 5309-9.
- Nichols CD, Sanders-Bush E (2001) Serotonin receptor signaling and hallucinogenic drug action. *Heffter Rev Psych Res* 2:73–79.
- Nichols DE (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews* 68(2): 264-355.
- Osório Fde L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L ym. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 37(1): 13-20.
- Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA ym. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine* 49(4): 655-663.
- Pasquini L, Palhano-Fontes F & Araujo DB (2020). Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 34(6): 623-635.
- Pic-Taylor A, da Motta LG, de Moraes JA, Junior WM, Santos Ade F, Campos LA ym. (2015). Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. *Behavioural Processes* 118: 102-110.

- Pirkola SP, Isometsä E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikolainen K ym. (2005). DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population--results from the Health 2000 Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40(1): 1-10.
- Réus GZ, Stringari RB, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Hallak JE ym. (2010). Harmine and imipramine promote antioxidant activities in prefrontal cortex and hippocampus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 3(5): 325-331.
- Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI ym. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry* 177(5): 391-410.
- Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, Mory R, Bradaia A, Buchy D ym. (2013). A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Molecular Psychiatry* 18(5): 543-556.
- Riba J, McIlhenny EH, Bouso JC & Barker SA (2015). Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. *Drug Testing and Analysis* 7(5): 401-406.
- Riba J, Anderer P, Jané F, Saletu B & Barbanoj MJ (2004). Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology* 50(1): 89-101.
- Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrió I & Barbanoj MJ (2006). Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology* 186(1): 93-98.
- Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A & Barbanoj MJ (2003). Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306(1): 73-83.
- Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijuan R, Montero M ym. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 154(1): 85-95.
- Rocha JM, Osório FL, Crippa JAS, Bouso JC, Rossi GN, Hallak JEC ym. (2019). Serotonergic hallucinogens and recognition of facial emotion expressions: a systematic review of the literature. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 9: 2045125319845774.
- Rosenberg DE, Isbell H, Miner EJ & Logan CR (1964). The Effect of N,n-Dimethyltryptamine in Human Subjects Tolerant to Lysergic Acid Diethylamide. *Psychopharmacologia* 5: 217-227.
- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B ym. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 30(12): 1165-1180.

- Sanches RF, de Lima Osório F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L ym. (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 36(1): 77-81.
- Sarris J, Perkins D, Cribb L, Schubert V, Opaleye E, Bouso JC ym. (2021). Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: An international cross-sectional study of 11,912 consumers. *Journal of Affective Disorders Reports* 4: 100098.
- Simão AY, Gonçalves J, Duarte AP, Barroso M, Cristóvão AC & Gallardo E (2019). Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. *Medicines (Basel, Switzerland)* 6(4): 106. doi: 10.3390/medicines6040106.
- Strassman RJ & Qualls CR (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry* 51(2): 85-97.
- Sarris J, Perkins D, Cribb L, Schubert V, Opaleye E, Bouso JC ym. (2021). Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: An international cross-sectional study of 11,912 consumers. *Journal of Affective Disorders Reports* 4: 100098.
- Strassman RJ, Qualls CR & Berg LM (1996). Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry* 39(9): 784-795.
- Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH & Kellner R (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry* 51(2): 98-108.
- Szabo A, Kovacs A, Frecska E & Rajnavolgyi E (2014). Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PloS One* 9(8): e106533.
- The Lancet Global H (2020). Mental health matters. *The Lancet.Global Health* 8(11): e1352-0.
- Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F & Romolo FS (2015). Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current Neuropharmacology* 13(1): 26-46.
- Uthaug MV, Mason NL, Toennes SW, Reckweg JT, de Sousa Fernandes Perna, E. B., Kuypers KPC ym. (2021). A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology* 238(7): 1899-1910.
- Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, van Boxtel M, Broers NJ, Mason NL ym. (2018). Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology* 235(10): 2979-2989.

- Winstock AR, Kaar S & Borschmann R (2014). Dimethyltryptamine (DMT): prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 28(1): 49-54.
- Winstock AR, Timmerman C, Davies E, Maier LJ, Zhuparris A, Barrat MJ & Kuypers KPC (2021). Global Drug Survey (GDS) 2020 Psychedelics key findings report.
- Zeifman RJ, Singhal N, Dos Santos RG, Sanches RF, de Lima Osório F, Hallak JEC ym. (2021). Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial. *Psychopharmacology* 238(2): 453-459.
- Zhang JC, Yao W & Hashimoto K (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Current Neuropharmacology* 14(7): 721-731.